

України. Громадське здоров'я в Україні: реалії, тенденції та перспективи : колективна монографія / за заг. ред. проф. В. М. Ждана, проф. І. А. Голованової. Полтава : ТОВ «Фірма «Техсервіс», 2020. С. 192–199.

7. Рошнін Г. Г., Корнієнко М. М., Волошин В. О., Гур'єв С. О., Михайловський М. Правове та нормативне забезпечення реагування закладів охорони здоров'я на надзвичайні ситуації техногенного та природного характеру. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2003. С. 54.
8. Черненко Б. Г. Зарубіжний досвід управління ліквідацією медико-біологічних наслідків надзвичайних ситуацій. Вчені записки Таврійського національного університету імені В. І. Вернадського. Серія: Державне управління. 2020. Т. 31 (70), № 5. С. 150–155.
9. Юнакова К. С., Гринзовський А. М. Санітарне законодавство в структурі нормативно-правових актів України. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2014. № 2 (81). С. 11–17.

УДК 616.3-022.7:579.84

## ФУЗОБАКТЕРІЇ ЯК СКЛАДОВА МІКРОБІОМУ ОРАЛЬНОЇ ПОРОЖНИНИ

Гриценко Л. М., Шилов М. В., Шелкова Н. Г.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

Фузобактерії – це грамнегативні анаеробні бацили з видоспецифічними резервуарами в роті людини, шлунково-кишковому тракті та в інших місцях.

Незважаючи на різноманітність бактеріального життя, більшість мікробіологічних досліджень протягом тривалого часу зосереджувалися на певних лініях, таких як *Proteobacteria*, на основі їх важливості для здоров'я людини та сільського господарства, новизни в метаболічних можливостях і, до певної міри, простоти вивчення (наприклад, через культивованість і генетичну піддатливість). *Fusobacteria*, окремий тип бактерій, є яскравим прикладом раніше недостатньо вивчених таксонів. Цей тип включає види, які зазвичай зустрічаються в ротовій порожнині людини (*Fusobacterium spp.*), кишковому та сечостатевому трактах людини (*Leptotrichia spp.* та *Sneathia spp.* відповідно), кишковому тракті риб та китів (*Cetobacterium spp.*) та вільноживучих у морському середовищі (*Ilyobacter spp.*). В даний час *Fusobacteria* поділяються на дві родини: *Leptotrichiaceae*, яка включає в себе роди *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Sebaldella* і *Streptobacillus*, і *Fusobacteriaceae*, включаючи морські та водні роди *Psychrilyobacter*, *Ilyobacter*, *Propionigenium* і *Cetobacterium* і пов'язаний з тваринами рід *Fusobacterium*. Ці недостатньо вивчені бактерії є грамнегативними, неспороутворюючими,

зазвичай нерухливими анаеробами, які мають форму паличок із загостреними кінцями і можуть мати унікальні метаболічні здібності, такі як *Psychrilyobacter atlanticus*, який, як було показано, розщеплює нітратні вибухові речовини [1].

Починаючи з 1880-х і 1890-х років, вчені помітили веретеноподібні палички в різних зоонозних і людських зразках, включаючи як здорові, так і хворі ротові порожнини. В епоху до сіквенування, *Fusobacterium spp.* визначалися за їх формою та ферментацією амінокислот і глюкози до бутирату. На основі цих критеріїв один історичний так званий вид *Fusobacterium*, який часто виділяли зі зразків фекалій людини, тепер відомий як *Faecalibacterium prausnitzii*. Згідно з аналізами ДНК, *F. prausnitzii* генетично ближче до *Clostridiaceae* [2]. Подібні помилкові класифікації також мали місце для ротових бактерій, тепер відомих як *Eubacterium sulci* та *Filifactor alocis* [3]. Випадки помилкової таксономії підкреслюють гетерогенність *Fusobacterium spp.* які не мають звичайних, характерних фенотипів і можуть ускладнити аналіз старих публікацій.

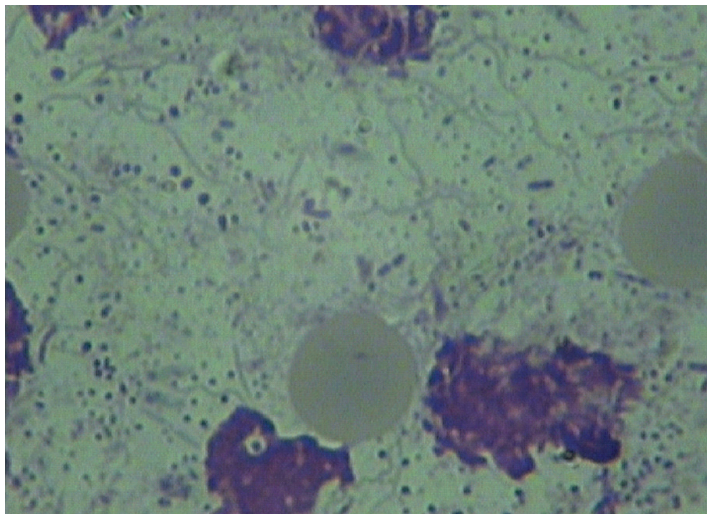
Геномний аналіз призвів до більшого прояснення не тільки між *Fusobacteria* та іншими типами, але також покращив розуміння відмінностей у *Fusobacterium spp.* [4]. Фенотипово ознаки, які відрізняють *Fusobacterium nucleatum* від інших видів *Fusobacterium* значною мірою метаболічні та пов'язані з ферментацією та профілем виділеної органічної кислоти, виробництвом індолу та сірководню та чутливістю жовчі, хоча ці показники виявилися так само неефективними для диференціації *Fusobacterium spp.* від інших типів. Порівняльні геномні дослідження свідчать про високу здатність до адаптації серед цих видів, що призводить до появи трьох спадкових ліній [4]. У цій моделі *F. nucleatum* еволюціонував як лінія з *Fusobacterium periodonticum*, і ці види мають не лише спільну нішу, але й подібні функції, пов'язані з інвазією клітин господаря. Саму *F. nucleatum* можна додатково поділити на чотири підвиди [5] — *nucleatum*, *animalis*, *vincentii* (включно з веретеноподібними) і *polymorphum* — хоча стверджується, що ці підвиди достатньо розходяться на рівні ДНК, щоб вважатися окремими видами [4]. Традиційний розгляд цих підвидів як переважно коменсальних (*polymorphum* і *vincentii*) або пов'язаних із захворюваннями (*nucleatum* і *animalis*) заслуговує на переоцінку, оскільки фузобактеріальні ізоляти з пацієнтів охоплюють усі ці підвиди [6].

Види *Fusobacterium* зустрічаються в роті та на інших ділянках слизової оболонки людей та інших тварин, включаючи мишей (*Fusobacterium mortiferum*), макака (*Fusobacterium simiae*), коней (*Fusobacterium equinum*) і навіть ящірок-крокодилів (*Fusobacterium spp.*). Їх присутність у цих здорових тканинах свідчить про те, що вони є природними складовими мікробіоти в цих місцях. Однак, оскільки їх часто виділяли з цих самих та інших тканин у клінічних зразках під час активного захворювання, вони розглядаються як умовно-патогенні мікроорганізми. Фузобактерії регулярно виявляються в патологічному матеріалі з гнійно-запальних вогнищ ротової порожнини, як поверхневих, так і глибоких, в т.ч., абсцесів, всіма задіяними на сьогоднішній день лабораторними методами, від звичайної світлопольової мікроскопії до ПЛР (малюнок).

З тих видів, які колонізують людину, *F. nucleatum* є найбільш поширеним у ротовій порожнині та вийшов на передній план наукового інтересу в останнє десятиліття через зростаючу кількість зв'язків із екстраоральними захворюваннями.

*F. nucleatum* еволюціонував у тісному зв'язку не лише з клітинами та тканинами ссавців, які знаходяться в ротовій порожнині, але також і з ротовою мікробіотою. *F. nucleatum* відіграє важливу та корисну роль у біоплівках, які сприяють як здоров'ю, так і захворюванням пародонту. У біоплівці зубного нальоту *F. nucleatum* виконує структурну допоміжну роль як організм-місток, з'єднуючи первинних колонізаторів, таких як види *Streptococcus*, із переважно анаеробними вторинними колонізаторами, з якими він також може зв'язуватися, включаючи *Porphyromonas gingivalis* і *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [7]. Завдяки своїй витягнутій формі *F. nucleatum* може взаємодіяти з багатьма іншими мікробними клітинами. При спільному культивуванні зі *Streptococcus sanguinis* *F. nucleatum* і *S. sanguinis* можуть об'єднуватися у високовпорядковані структури, схожі на кукурудзяний качан, у яких більше десяти клітин *S. sanguinis* можуть бути зв'язані з однією клітиною *F. nucleatum* [8]. Таким чином, довга стрижнева форма *F. nucleatum* має ключове значення для сприяння структурним зв'язкам, які є ключовими для полімікробних біоплівок і взаємодії між мікроорганізмами.

*F. nucleatum* також опосередковує важливу поведінку організації біоплівки та взаємодію з клітинами господаря через експресію чис-



Вміст запального елемента при гнійному гінгівіті (етіологічний діагноз анаеробний фузобацильоз). Фарбування за Романовським-Гімзою. Мікробний консорціум представлений пептококами, бактероїдами, фузобактеріями, спірохетами

ленних адгезинів. Найкраще охарактеризованим фузобактеріальним адгезином є RadD, який може зв'язувати адгезин SpaP *Streptococcus mutans* для посередництва спільної агрегації цих двох бактерій і передової організації біоплівки [9]. Роль RadD у фузобактеріальній адгезії є багатогранною — він опосередковує зв'язування не лише з бактеріями, але й з дріжджами *Candida albicans*, які також є частиною ротової мікробіоти [10]. Інвазивні *Fusobacterium spp.*, включаючи *F. nucleatum*, кодують кілька протеїнів, що містять повтори заняття та розпізнавання мембрани (MORN). Хоча в середньому на *F. nucleatum* можна знайти 30 копій цих доменів геному, їх функціональні ролі залишаються неясними [4]. Викликає великий інтерес те, як цей розширений клас білків може впливати на взаємодію фузобактерій з іншими мікроорганізмами та клітинами-господарями; однак їх надмірність також може ускладнити аналіз їхніх індивідуальних ролей.

Мікробні клітини в біоплівках беруть участь не тільки у фізичних взаємодіях, але й у перехресному живленні та метаболічних взаємодіях. Розібрати цю хімічну перехресну взаємодію в складних спіль-

нотах біоплівки *in vivo* важко, і спрощені експерименти спільного культивування *in vitro* дають ясність щодо того, як мікроорганізми спілкуються один з одним. Тоді як такий метаболічний мутуалізм був добре описаний для інших мікроорганізмів порожнини рота, таких як *P. gingivalis* і *Treponema denticola* [11], дослідження *F. nucleatum* та його партнерів більш обмежені. Найбільш механічно розробленим прикладом перехресного живлення є ArcD-залежна екскреція орнітину *Streptococcus gordonii*, який потім використовується *F. nucleatum*, принаймні в культурі [12]. Більш широкі метапротеомні аналізи також показали, що на метаболічні шляхи у *F. nucleatum*, включаючи ферментацію амінокислот і гліколіз, можуть впливати інші мікроорганізми видоспецифічним чином [13]. Розбір метаболічних мов, що використовуються серед мікроорганізмів у мутуалістичних оральних біоплівках, залишається захоплюючою областю дослідження. Нещодавня робота з використанням методу мультиплексної візуалізації комбінаторного маркування та спектральної візуалізації – флуоресцентної гібридизації *in situ* (CLASI-FISH) припустила, що біогеографія біоплівок зубного нальоту та роль у ній *F. nucleatum* можуть бути складнішими, ніж вважалося раніше, як у структурі та варіації в межах розташування бляшки [14]. Незважаючи на півстоліття досліджень *F. nucleatum* і оральних біоплівок, сучасні технології викликають питання: чи ми взагалі знаємо, які мікроорганізми перебувають у прямому діалозі з *F. nucleatum* у його мутуалістичній ніші.

#### Список використаної літератури:

1. Zhao J.-S., Manno D., Hawari J. *Psychrilyobacter atlanticus* gen. Nov., sp. Nov., a marine member of the phylum Fusobacteria that produces H<sub>2</sub> and degrades nitramine explosives under low temperature conditions. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2009. № 59. P 491–497.
2. Duncan S. H., Hold G. L., Harmsen HJM, Stewart CS & Flint HJ Growth requirements and fermentation products of *Fusobacterium prausnitzii*, and a proposal to reclassify it as *Faecalibacterium prausnitzii* gen. nov., comb. Nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2002. № 52. P 2141–2146.
3. Jalava J., Eerola E. Phylogenetic analysis of *Fusobacterium alocis* and *Fusobacterium sulci* based on 16S rRNA gene sequences: proposal of *Filifactor alocis* (Cato, Moore and Moore) comb. Nov. and *Eubacterium sulci* (Cato, Moore and Moore) comb. Nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1999. № 49. P. 1375–1379.
4. Manson McGuire A. et al. Evolution of invasion in a diverse set of *Fusobacterium* species. *MBio.* 2014. № 5. P. 1864.
5. Nie S et al. *Fusobacterium nucleatum* subspecies identification by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J. Clin. Microbiol.* 2015. № 53. P. 1399–1402.

6. Gur C et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity*. 2015. № 42. P. 344–355.
7. Kolenbrander P. E., Palmer R. J., Periasamy S., Jakubovics N. S. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell-cell distance. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010. № 8. P. 471–480.
8. Lancy P., Dirienzo J. M., Appelbaum B., Rosan B., Holt S. C. Corn cob formation between *Fusobacterium nucleatum* and *Streptococcus sanguis*. *Infect. Immun.* 1983. № 40. P. 303–309.
9. Guo L., Shokeen B., He X., Shi W., Lux R. *Streptococcus mutans* SpaP binds to RadD of *Fusobacterium nucleatum* ssp. *polymorphum*. *Mol. Oral Microbiol.* 2017. № 32. P. 355–364.
10. Wu T. et al. Cellular components mediating coadherence of *Candida albicans* and *Fusobacterium nucleatum*. *J. Dent. Res.* 2015. № 94. P. 1432–1438.
11. Tan K. H. et al. *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* exhibit metabolic symbioses. *PLOS Pathog.* 2014. № 10. P. e1003955.
12. Sakanaka A., Kuboniwa M., Takeuchi H., Hashino E., Amano A. Arginine-ornithine antiporter ArcD controls arginine metabolism and interspecies biofilm development of *Streptococcus gordonii*. *J. Biol. Chem.* 2015. № 290. P. 21185–21198.
13. Hendrickson E. L. et al. Proteomics of *Fusobacterium nucleatum* within a model developing oral microbial community. *Microbiologyopen*. 2014. № 3. P. 729–751.
14. Mark Welch J. L., Rossetti B. J., Rieken C. W., Dewhirst F. E., Borisy G. G. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2016. № 113. P. 791–E800.

УДК 378.6.018.43:004:001.895:61-051

## **ВИКОРИСТАННЯ ІНОВАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В РАМКАХ ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ: МОЖЛИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

**Гурмач С.В., Єгоров Д.П., Настенко В.Б., Ліпатнікова К.І.**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

Пандемія COVID-19 значно модифікувала систему освіти по всьому світі. З огляду на цю раптову зміну традиційної форми навчання, на багатьох континентах не стихають дискусії продовжиться чи продовжувати альтернативну дистанційну форму навчання. Ще до COVID-19 вже спостерігалось високе зростання та впровадження освітніх технологій, на 2019 рік глобальні інвестиції в освітні технології сягнули 18,66 мільярдів доларів США, а загальний ринок онлайн освіти сягне 350 мільярдів доларів до 2025 року. Ще більший сплекс використання інструментів для відео конференцій, програмного забезпечення для проведення онлайн-навчання був зареєстрований після появи COVID-19.