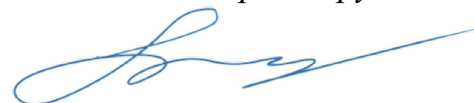


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Салихова Дилара Ильшатовна

**Клинико-лабораторное обоснование применения пробиотиков, содержащих
Streptococcus salivarius, для профилактики стоматологических заболеваний**

3.1.7. Стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Бабина Ксения Сергеевна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Биопленка и ее роль в развитии стоматологических заболеваний.....	14
1.2. Основные подходы к профилактике и лечению кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта	20
1.3. Препараты для поддержания баланса микрофлоры: пробиотики, пребиотики, синбиотики.....	23
1.4. Применение пробиотиков для профилактики и лечения стоматологических заболеваний.....	27
1.5. Знания о пробиотиках и отношение к ним среди стоматологов и врачей других специальностей.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих <i>Streptococcus salivarius</i> K12, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 1 и 3 месяцев	37
2.1.1. Характеристика исследуемых групп	37
2.1.2. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих <i>Streptococcus salivarius</i> K12, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 1 месяца	38
2.1.2.1. Расчет размера выборки	38
2.1.2.2. Описание вмешательства.....	38
2.1.2.3. Исходы	39
2.1.2.4. Методы стоматологического обследования	39
2.1.3. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих <i>Streptococcus salivarius</i> K12, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 3 месяцев.....	47
2.1.3.1. Расчет размера выборки	47
2.1.3.2. Описание вмешательства.....	47
2.1.3.3. Исходы	48

2.1.3.4. Методы стоматологического обследования	49
2.2. Клиническое исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих <i>Streptococcus salivarius</i> M18, на показатели здоровья пародонта при приеме в течение 1 и 3 месяцев	49
2.2.1. Характеристика исследуемых групп	49
2.2.2. Расчет размера выборки	50
2.2.2.1. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих <i>Streptococcus salivarius</i> M18, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 1 месяца	50
2.2.2.2. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих <i>Streptococcus salivarius</i> M18, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 3 месяцев.....	51
2.2.3. Описание вмешательства.....	51
2.2.4. Исходы	52
2.2.5. Методы стоматологического обследования	52
2.3. Медико-социологический опрос по оценке знаний о пробиотиках и отношения к ним среди студентов и преподавателей стоматологического факультета.....	55
2.3.1. Характеристика исследуемой популяции	55
2.3.2. Расчет размера выборки	55
2.3.3. Разработка и валидация опросника	56
2.3.4. Сбор и анализ данных.....	56
2.4. Методы статистической обработки данных	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	59
3.1. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих <i>Streptococcus salivarius</i> K12, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 1 месяца	59
3.2. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих <i>Streptococcus salivarius</i> K12, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 3 месяцев.....	63

3.3. Клиническое исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих <i>Streptococcus salivarius</i> M18, на показатели здоровья пародонта при приеме в течение 1 месяца.....	67
3.4. Клиническое исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих <i>Streptococcus salivarius</i> M18, на показатели здоровья пародонта при приеме в течение 3 месяцев.....	75
3.5. Медико-социологический опрос по оценке знаний о пробиотиках и отношения к ним среди студентов и преподавателей стоматологического факультета.....	80
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Анкетирование.....	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В здоровом состоянии полость рта населяет динамически сбалансированное микробное сообщество, включающее в себя как условно-патогенные штаммы, так и комменсалы – микроорганизмы, не вызывающие инфекционные заболевания [143]. Дисбаланс микробиоты является причиной развития большинства стоматологических заболеваний, в частности, кариеса [71] и воспалительных заболеваний пародонта [218]. Несмотря на большое внимание к этой теме со стороны системы здравоохранения, эти заболевания представляют собой одну из важнейших проблем современной стоматологии [11, 37]. В большинстве стран мира и, в частности, в России, распространенность кариеса и воспалительных заболеваний пародонта продолжает оставаться высокой [37], обуславливая необходимость разработки новых подходов для профилактики и лечения данных заболеваний. Одной из возможных мер их профилактики может являться применение средств, восстанавливающих микробный баланс, то есть пре- и пробиотиков для полости рта. Результаты множества исследований подтвердили положительное действие пробиотиков путем создания колонизационной резистентности, модуляции иммунного ответа макроорганизма, повышения барьерной функции эпителия, а также ряда других механизмов [98, 104, 259, 262, 267, 287]. На сегодняшний день проведено множество исследований, подтверждающих влияние пробиотиков на различные показатели здоровья ротовой полости: увеличение количества выделяемого со слюной секреторного иммуноглобулина А (sIgA) [203, 229], снижение количества кариесогенных или пародонтопатогенных микроорганизмов, увеличение скорости слюноотделения [285, 324], улучшение гигиенического состояния полости рта [91, 105, 125, 189, 242], снижение риска развития кариеса [105, 137], а также улучшение состояния тканей пародонта [110, 300, 320]. Однако, несмотря на имеющиеся данные, применение пробиотиков в стоматологии остается ограниченным. Это, в

частности, может быть связано с недостаточным уровнем знаний среди врачей-стоматологов. Так, результаты исследования Arshad и соавт. продемонстрировали, что хороший уровень знаний о пробиотиках имеют лишь 15,1% респондентов, хотя, по данным литературы, отношение к пробиотикам оценивается как положительное [122, 157, 173, 291]. Отсутствие широкого применения пробиотиков даже при положительном отношении к ним может объясняться недостаточным количеством качественно проведенных рандомизированных клинических исследований, а также неоднородностью результатов имеющихся исследований. Кроме того, отсутствуют четкие клинические рекомендации с указанием конкретных пробиотических штаммов, необходимых дозировок и режима приема пробиотиков.

Таким образом, изучение эффективности применения пробиотических штаммов для улучшения различных показателей здоровья полости рта может способствовать разработке единого протокола применения пробиотиков с целью профилактики кариеса за счет воздействия на факторы риска его возникновения и совершенствования имеющихся методов профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта. Это является актуальной научной задачей и представляет практическую значимость для системы здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

Одной из первых работ, посвященных изучению влияния пробиотических штаммов на показатели стоматологического здоровья, является исследование Miller, результаты которого подтвердили снижение скорости образования зубной бляшки при совместном культивировании основного кариесогенного микроорганизма *Streptococcus mutans* с такими комменсалами, как *S. salivarius*, *S. faecalis* или *L. casei* [219]. Однако, с тех пор не было проведено достаточного количества рандомизированных клинических исследований, которые позволили бы сформировать единое мнение среди врачей-стоматологов о конкретных механизмах действия пробиотиков на состояние здоровья ротовой полости, а также о том, является ли это действие положительным. Имеются лишь единичные

исследования, посвященные изучению влияния приема пробиотиков на снижение значений показателей, отражающих степень риска возникновения кариеса [105, 137]. Данные по поводу эффективности применения пробиотиков в профилактике и лечении заболеваний пародонта [110] и долгосрочности их эффекта [193] являются противоречивыми. Также необходимо более точное понимание механизмов действия пробиотических штаммов для целенаправленного назначения данной группы препаратов. Кроме того, на сегодняшний день существует лишь ограниченное количество исследований по использованию *S. salivarius* в качестве пробиотика для стоматологических целей.

Цель и задачи исследования

Целью работы является совершенствование профилактики кариеса за счет воздействия на факторы риска его возникновения и совершенствование профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием пробиотиков для полости рта, содержащих *Streptococcus salivarius*.

Для осуществления этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Оценить влияние пробиотиков для полости рта, содержащих в своем составе *Streptococcus salivarius* K12, на уровень гигиены рта, скорость саливации и уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне при приеме в течение 1 месяца, а также стабильность полученных результатов по окончании периода выведения;

2. Оценить влияние пробиотиков для полости рта, содержащих в своем составе *Streptococcus salivarius* K12, на уровень гигиены рта, скорость саливации и уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне при приеме в течение 3 месяцев, а также стабильность полученных результатов по окончании периода выведения;

3. Оценить влияние пробиотиков для полости рта, содержащих в своем составе *Streptococcus salivarius* M18, на уровень гигиены рта и признаки воспаления

десны при приеме в течение 1 месяца, а также стабильность полученных результатов по окончании периода выведения;

4. Оценить влияние пробиотиков для полости рта, содержащих в своем составе *Streptococcus salivarius* M18, на уровень гигиены рта и признаки воспаления десны при приеме в течение 3 месяцев, а также стабильность полученных результатов по окончании периода выведения;

5. Оценить уровень знаний о пробиотиках и определить отношение к их использованию среди студентов стоматологического факультета и врачей-стоматологов.

Научная новизна

1. Впервые проведена оценка влияния пробиотического штамма *S. salivarius* K12 на концентрацию sIgA в слюне при приеме в течение 1 и 3 месяцев, а также стабильности достигнутого эффекта по окончании периода выведения;

2. Впервые проведена оценка влияния пробиотического штамма *S. salivarius* K12 на скорость слюноотделения при приеме в течение 1 и 3 месяцев, а также стабильности достигнутого эффекта по окончании периода выведения;

3. Впервые проведена оценка влияния пробиотических штаммов *S. salivarius* K12 и M18 на уровень гигиены рта при приеме в течение 1 и 3 месяцев, а также стабильности достигнутого эффекта по окончании периода выведения;

4. Впервые проведена оценка влияния пробиотического штамма *S. salivarius* M18 на клинические показатели здоровья пародонта при приеме в течение 1 и 3 месяцев, а также стабильности достигнутого эффекта по окончании периода выведения;

5. Впервые проведена оценка знаний о пробиотиках и отношения к ним среди студентов стоматологического факультета и врачей-стоматологов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные о влиянии пробиотиков на концентрацию sIgA в слюне могут быть использованы врачами-стоматологами у пациентов с нарушением местного иммунитета.

Установленное улучшение уровня гигиены рта при приеме пробиотиков открывает новые перспективы для разработки дополнительных средств профилактики кариеса за счет воздействия на факторы риска его возникновения, а также профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта, в состав которых будут включены пробиотические штаммы. Это особенно актуально для пациентов с заболеваниями или состояниями, затрудняющими осуществление индивидуальной гигиены.

Подтвержденное улучшение клинических показателей состояния пародонта позволяет усовершенствовать имеющиеся стандарты профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Данные о влиянии длительности приема применяемых пробиотических штаммов и дозировок на показатели стоматологического здоровья и стабильность полученных результатов дополняют имеющиеся данные для разработки состава и определения оптимального способа применения пробиотиков с целью получения наиболее выраженного и продолжительного эффекта.

Разработка практических рекомендаций и их внедрение в образовательную и лечебную деятельность позволят усовершенствовать учебную программу студентов и повысить квалификацию врачей-стоматологов.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа состоит из клинической, лабораторной частей и медико-социологического опроса. Клиническая часть исследования была проведена на базе кафедры терапевтической стоматологии Института Стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.

Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). В ней приняли участие 206 добровольцев. Лабораторная часть была проведена на базе лаборатории молекулярной иммунологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова». В лабораторной части исследования приняли участие 89 добровольцев. В медико-социологической части диссертационной работы приняли участие 239 студентов и 54 преподавателя Института Стоматологии имени Е.В. Боровского Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет). Полученные результаты были проанализированы и обработаны с применением современных статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Прием пробиотического штамма *S. salivarius* K12 приводит к улучшению гигиенического состояния рта, повышению скорости слюноотделения и концентрации sIgA в слюне;
2. Прием пробиотического штамма *S. salivarius* M18 приводит к улучшению гигиенического состояния рта и снижению степени выраженности клинических признаков воспаления десны;
3. Эффективность пробиотиков для полости рта, содержащих *S. salivarius*, зависит от продолжительности их приема. Для достижения клинически значимого долгосрочного эффекта продолжительность приема пробиотиков должна быть не менее 3 месяцев;
4. Несмотря на положительное отношение к применению пробиотиков, уровень знаний о них среди студентов и преподавателей стоматологического факультета является недостаточным.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология, отрасли наук – медицинские науки, а конкретно пунктам 1, 2, 8 направлений исследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Необходимая степень достоверности результатов обусловлена достаточным объемом и показательным характером выборки, применением современных методик сбора клинических и лабораторных данных и их статистической обработки, использованием сертифицированного оборудования.

Результаты исследования были доложены и обсуждены на научных конференциях:

– Студенческая билингвальная научная олимпиада “BrainStom”, Москва, 2022 г.;

– 45-я Итоговая научная конференция молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова, Москва, 2023 г.;

– XIV научно-практическая конференция молодых ученых «Научные достижения современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», Москва, 2023 г.;

– Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, посвященная юбилею сотрудничества медицинского института РУДН и Ташкентского государственного стоматологического института «Современная концепция стоматологической действительности – 2023», Москва, 2023 г.;

– I Конгресс Международного общества клинической физиологии и патологии (ISCPP2023), Москва, 2023 г.

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры терапевтической стоматологии Института Стоматологии имени Е.В. Боровского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), состоявшемся 8 октября 2024 года.

Личный вклад автора

Автором проведены анализ научной литературы по теме исследования, постановка цели и задач диссертационной работы, разработка дизайна исследования, обследование и отбор пациентов для участия в исследовании, распределение участников по группам. Автором осуществлены сбор и передача образцов слюны для их лабораторного исследования. Автор лично участвовал в проведении иммуноферментного анализа образцов. На клиническом этапе исследования автором был осуществлен сбор данных объективного обследования и сформирована электронная база данных. Автором был составлен медико-социологический опросник и проведена его рассылка респондентам.

Проведена обработка, систематизация и статистический анализ полученных результатов клинической, лабораторной и медико-социологической частей диссертационной работы. Были сформулированы основные научные положения и выводы диссертационной работы, а также практические рекомендации. Основные результаты были подготовлены автором для публикации в научных журналах и были внедрены в клиническую практику и учебный процесс.

Публикации по теме диссертации

По теме исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed), 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Список литературы содержит 344 источника, из них 70 отечественных и 274 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 20 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Биопленка и ее роль в развитии стоматологических заболеваний

Микробное сообщество ротовой полости насчитывает более 700 видов микроорганизмов [3, 26, 43, 60], большинство из которых не встречаются в других участках организма человека, поскольку обладают специфическими для колонизации данной экосистемы свойствами [205, 279]. Такое разнообразие видов обусловлено специфическими условиями окружающей среды в различных участках полости рта [205].

Формирование микробиоты ротовой полости начинается с момента рождения и определяется сложным взаимодействием между эндо- и экзогенными факторами и, в частности, зависит от способа рождения и типа вскармливания [183].

Микроорганизмы полости рта могут существовать как в планктонном состоянии, так и в составе биопленок [4, 44, 48, 69, 272]. Термин «биопленка» был введен в 1975 году для обозначения сообществ микроорганизмов, прикрепленных к каким-либо поверхностям [209]. Данное образование характеризуется структурной организацией и сложными взаимодействиями между микроорганизмами, осуществляемыми посредством матрикса [209], являющегося секреторным продуктом микроорганизмов биопленки и представляющего собой внеклеточную полисахаридоподобную субстанцию [4, 67, 309].

Взаимодействие микроорганизмов приводит к образованию сложных сообществ, в которых под влиянием физико-химических градиентов создаются отдельные ниши для микроорганизмов с разными метаболическими потребностями [13, 195].

Формирование биопленки происходит в несколько этапов: образование пелликулы, первичная колонизация бактерий, вторичная колонизация бактерий и созревание биопленки [97]. Ранними (первичными) колонизаторами тканей полости рта являются преимущественно факультативные анаэробы, такие как

бактерии рода *Streptococcus* и некоторые виды рода *Actinomyces* [66, 288]. Для успешной колонизации тканей полости рта необходимым свойством первичных колонизаторов является их способность к адгезии и резистентность к факторам самоочищения (таким, как ток слюны и зубодесневой жидкости, движения щек, губ и языка) [17, 205]. На начальной стадии прикрепление микроорганизмов к поверхностям является обратимым, затем микроорганизмы меняют ориентацию и становятся устойчивыми к действию факторов, препятствующих формированию биопленок [272]. После успешной адгезии происходит размножение и агрегация микроорганизмов и заселение биопленки промежуточными колонизаторами, наиболее известным представителем которых является *Fusobacterium nucleatum*. Он играет роль структурного мостика между ранними и поздними колонизаторами, а также способствует изменению свойств среды, в частности, снижению парциального давления кислорода, что приводит к росту анаэробных поздних колонизаторов, играющих важную роль в развитии воспалительных заболеваний пародонта [326]. К ним относятся *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* и другие [129].

Пространственная структура зрелой биопленки визуально напоминает «ежей» в связи с ее радиальной организацией [100]. В этой структуре бактерии рода *Corynebacterium* прикрепляются к ранним колонизаторам, которыми являются некоторые виды *Actinomyces* и *Streptococcus*, и радиально распространяются наружу [288]. На периферии, богатой кислородом и питательными веществами, находятся бактерии родов *Haemophilus*, *Aggregatibacter* и *Neisseriaceae* [288]. Условия для образования биопленок на поверхности слизистых, покрытых слоем динамично слущивающихся клеток, требуют специализированной стратегии колонизации, поскольку времени для их созревания меньше, чем на поверхности твердых тканей зубов [234]. При этом бактерии могут проникать в эпителиальные ткани и размножаться в них, а также внутриклеточно [205].

В норме существует динамический баланс между микрофлорой биопленок и факторами защиты макроорганизма, а также между условно-патогенными микроорганизмами и комменсалами – микроорганизмами, не являющимися

инфекционными возбудителями. В таком состоянии микробиота полости рта имеет симбиотические отношения с организмом хозяина [213]. При этом комменсальные микроорганизмы не наносят вреда тканям полости рта и поддерживают их в здоровом состоянии [97]. Они могут являться первичными колонизаторами и формировать колонизационную резистентность [99], препятствуя адгезии условно-патогенных микроорганизмов биопленки [97] и не давая экзогенным патогенам становиться частью экосистемы [118, 205]. Кроме того, присутствие комменсалов в полости рта в процессе развития тканей и иммунной системы исключает восприятие их организмом как чужеродный материал [329].

Однако данное равновесие является уязвимым, и может нарушиться при изменении условий окружающей среды и/или реакции макроорганизма [221, 249, 280]. Одной из основных причин такого дисбиотического сдвига является частое употребление сахара, ведущее к неизбежному закислению среды полости рта [329]. Изменение условий стимулирует отбор микроорганизмов, способных расти и размножаться в кислой среде, что может привести к сдвигу баланса в сторону условно-патогенных микроорганизмов. В этом случае наличие биопленок играет негативную роль, поскольку позволяет патогенам, находящимся в полисахаридном матриксе, уклоняться от факторов защиты макроорганизма [156]. Кроме того, усиление патогенного влияния микроорганизмов внеклеточным матриксом связано с тем, что он образует каркас биопленки, а также обеспечивает круговорот питательных веществ и кворум-сенсинг – коммуникацию между микроорганизмами с помощью сигнальных молекул с целью регуляции экспрессии определенных генов, которые защищают их от действия факторов резистентности, в зависимости от плотности популяции [44, 337].

Одним из основных защитных факторов полости рта является слюна [27, 32]. В ней содержатся иммунные клетки, буферные системы, богатые пролином белки, муцины, гистатины, цистатины и статерины, а также ионы, обеспечивающие защитную функцию [281]. Нормальный уровень саливации обеспечивает защиту не только полости рта, но и верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта и облегчает проведение сенсомоторных реакций. Однако с возрастом, а

также в результате патологических изменений в слюнных железах и приема некоторых лекарственных препаратов, скорость слюноотделения может снижаться [2, 56, 119]. Кроме того, скорость саливации и вязкость слюны зависит от нейрогормональных сигналов, поступающих от симпатической или парасимпатической нервной систем [281].

Нарушение баланса микроорганизмов и снижение уровня слюноотделения создают предпосылки для развития стоматологических заболеваний. К заболеваниям, вызываемым микроорганизмами ротовой полости, относятся кариес и его осложнения, заболевания пародонта, альвеолит и тонзиллит [315]. Также накапливаются данные о влиянии микробиоты полости рта на развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы [215, 319], ревматоидного артрита [170, 318], рака полости рта [93, 233], преждевременных родов [250], диабета [155, 169] и болезни Альцгеймера [241].

Заболевания полости рта являются наиболее распространенными заболеваниями в мире, и преобладающим среди них является кариес постоянных зубов; за ним следуют воспалительные заболевания пародонта и кариес молочных зубов [302]. Высокая распространенность данных заболеваний при высокой стоимости лечения создает большую экономическую нагрузку на систему здравоохранения, в связи с чем стоматологическое сообщество стремится найти эффективный и недорогой подход к решению данной проблемы [63, 302].

Кариес – это патологический процесс, проявляющийся после прорезывания зубов и характеризующийся деминерализацией твердых тканей зуба с последующим образованием дефекта в виде полости [64]. Несмотря на наличие и доступность средств и методов профилактики, данное заболевание продолжает оставаться одним из самых распространенных в мире [65]. Так, в России распространенность кариеса к 25 годам достигает 88,71%, и растет с увеличением возраста [41]. Заболевание неравномерно распространено в разных группах населения и зависит от социально-экономических факторов [329]. Избыточное количество употребляемой углеводистой пищи расщепляется ацидогенными микроорганизмами путем анаэробного гликолиза, что приводит к образованию

органических кислот [313]. Эпизодическое снижение рН при малом и редком употреблении углеводистой пищи легко нейтрализуется буферными системами слюны, и минеральный состав эмали остается стабильным [276]. Однако частое воздействие ферментируемых углеводов приводит к формированию матрикса биопленки, богатого внеклеточными полисахаридами [339]. В таких условиях микроорганизмы постоянно продуцируют кислоты, которые физически защищены от воздействия буферных систем слюны [243]. При неудовлетворительной индивидуальной гигиене рта и продолжающемся частом употреблении углеводистой пищи возникает закисление среды, смещающее гомеостатический минеральный баланс в сторону деминерализации эмали, являющейся начальной стадией кариеса [243]. Раньше считалось, что развитие кариеса связано лишь с увеличением количества зубного налета, что соответствовало «традиционной гипотезе неспецифической зубной бляшки», предложенной Миллером [220]. С совершенствованием микробиологических методов идентификации микроорганизмов было установлено, что основную роль играет состав зубного налета. Так, ключевым патогеном, участвующим в возникновении кариеса у взрослых, является *Streptococcus mutans* [306]. У детей раннего детского возраста в патогенезе кариеса наибольшую роль играет *Scardovia wiggisiae* [301]. Кроме того, видовой состав микрофлоры различается в зависимости от глубины кариозного поражения и локализации [342]. В 1976 году была предложена «гипотеза специфической бляшки» [207], которая затем была заменена, поскольку не объясняла наличие кариесогенных микроорганизмов на поверхности зубов, не пораженных кариесом. В 1994 году была предложена «гипотеза экологической бляшки», которая подчеркивает роль факторов резистентности макроорганизма при взаимодействии с патогенами [212]. В целом, кариесогенная микрофлора характеризуется меньшим видовым разнообразием, чем в норме, с относительным преобладанием патогенных штаммов [114].

Второй по распространенности группой стоматологических заболеваний являются воспалительные заболевания пародонта [302]. Здоровье пародонта определяется отсутствием микроскопически и макроскопически выявляемых

признаков воспаления, нарушающих физиологию пародонта [206]. По данным Борисовой и соавт., распространенность заболеваний пародонта в России, в зависимости от возраста, колеблется от 48,2% (в 12 лет) до 86,2% (в 44 года), а к 60 – 65 годам достигает 100% [8]. Умеренное воспаление пародонта является неизбежным следствием длительного накопления биопленок, поэтому гингивит можно рассматривать как нормальное и контролируемое состояние, которое может предотвратить или, по крайней мере, не способствовать разрушению тканей [205]. При дальнейшем прогрессировании данного процесса возникает необратимая деструкция тканей пародонта.

Ранее считалось, что заболевания пародонта ассоциированы с ограниченным числом микроорганизмов. Так, Сокранский и соавт. с помощью традиционных культуральных подходов выявили патогенную триаду (красный комплекс), играющую главную роль в развитии заболеваний данной группы: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* [216]. Также были выделены и другие патогенные микроорганизмы и разделены на комплексы, обозначенные цветом, в зависимости от их роли в патогенезе заболеваний пародонта [103, 216]. В дальнейшем было установлено, что процесс воспаления тканей пародонта инициируется не гомогенными популяциями микроорганизмов, а сообществами с высоким видовым разнообразием, разные компоненты которых потенцируют действие друг друга в результате полимикробного синергизма, и приводят к нарушению гомеостаза [171]. Например, *P. gingivalis*, один из основных пародонтопатогенов, способный при определенных условиях привести всю микрофлору к дисбиозу, нуждается в получении гема как источника железа и протопорфирина IX для своего выживания и поддержания способности к развитию дисбиоза [290]. В получении железа из гема участвуют и другие синергетические микроорганизмы, в частности, *Pseudomonas aeruginosa* [290].

Таким образом, развитие кариеса и воспалительных заболеваний пародонта происходит в результате сложного взаимодействия между микроорганизмами различных видов, происходящих в составе биопленки.

1.2. Основные подходы к профилактике и лечению кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта

Как было указано выше, этиологическим фактором большинства стоматологических заболеваний выступает биопленка. Основным подходом к воздействию на биопленку является ее механическое удаление путем проведения профессиональной гигиены, обучения индивидуальной гигиене и мотивации пациента к регулярному гигиеническому уходу за полостью рта [166, 260, 327], однако этого может быть недостаточно [109, 245]. Причиной этого может быть нарушение мануальных навыков из-за наличия сопутствующих заболеваний или отсутствие мотивации [132]. Кроме того, кровоточивость и боль при чистке зубов, связанная с наличием гингивита, может приводить к затруднению индивидуальной гигиены [158]. Поэтому в качестве дополнения или, в некоторых ограниченных ситуациях, взамен механического удаления микробной биопленки, было предложено использование таких противомикробных средств, как антисептики, антибиотики, фториды, пре- и пробиотики и другие [228]. Среди антисептических средств наиболее распространенными являются перекись водорода, хлоргексидин, эфирные масла, цетилпиридиния хлорид и триклозан [154]. Золотым стандартом борьбы с воспалительными заболеваниями пародонта является хлоргексидин - антимикробный препарат широкого спектра действия [5, 154, 197]. Однако такие побочные эффекты, как окрашивание зубов, нарушение баланса микрофлоры ротовой полости, закисление среды при относительно низкой эффективности не позволяют рекомендовать его использование в течение длительного времени [123]. Постоянное применение хлоргексидина может также привести к увеличению скорости образования зубного камня, изменению вкусовой чувствительности и образованию эрозий на слизистой оболочке полости рта [154, 201].

Антибиотики обладают более специфичным спектром действия и показывают свою клиническую эффективность при воздействии на микроорганизмы зубного налета [89]. Использование антибиотиков в качестве дополнительной терапии воспалительных заболеваний пародонта также показало

клиническую эффективность [142]. Согласно результатам систематического обзора 21 рандомизированного клинического исследования, применение антибиотиков при кюретаже приводило к более выраженному уменьшению глубины пародонтальных карманов по сравнению с кюретажем, не сопровождающимся применением антибактериальных препаратов [76]. Несмотря на это, использование антибиотиков широкого спектра действия не нашло широкого применения в связи с возможными побочными эффектами, такими как формирование антибиотикорезистентных штаммов, сдвиг баланса микрофлоры в пользу патогенов и усугубление клинического течения заболевания, а также диарея, псевдомембранозный колит, тошнота, рвота, боли или спазмы в животе, контактный дерматит и тахикардия [89].

В последние годы также активно изучается эффективность применения фотодинамической терапии в лечении воспалительных заболеваний пародонта [303]. Данный метод основан на избирательном восприятии микроорганизмами фотосенсибилизирующего красителя [303]. При воздействии на него источника света происходит формирование свободных радикалов, обладающих способностью вызывать необратимые повреждения клеточной мембраны [147]. По результатам ряда исследований, фотодинамическая терапия является эффективным вспомогательным методом при лечении гингивита и пародонтита, однако необходимы дальнейшие исследования для изучения факторов, влияющих на результативность данного подхода [95, 147, 303, 310].

Золотым стандартом в профилактике кариеса зубов является применение соединений фтора [131, 273]. Использование фторидов приводит к ингибированию деминерализации эмали за счет встраивания ионов фтора в структуру гидроксиапатитов эмали, что делает ее более резистентной к воздействию кислот [186]. Кроме того, использование фторидов приводит к стимуляции реминерализации. Присутствие ионов фтора в слюне делает ее высоконасыщенной по отношению к фторгидроксиапатиту, что ускоряет процесс реминерализации, и эмаль становится более устойчивой к последующей деминерализации [277]. Также данные препараты обладают антимикробным действием за счет нарушения адгезии

и метаболизма кариесогенных микроорганизмов и повышения проницаемости клеточных мембран [164, 176]. Несмотря на успешное применение фторидов [149], токсичность (в том числе нейро- и гастротоксичность) при применении в высоких дозах и кратковременный эффект также не позволяют использовать их в качестве единственного средства профилактики кариеса [131, 292].

Еще одним эффективным средством профилактики кариеса зубов является применение гидроксиапатита, являющегося аналогом естественных гидроксиапатитов эмали [322]. Он может быть использован в микро- и нанокристаллической формах [182, 227]. По сравнению с фторидами, которые ограничиваются только поверхностной реминерализацией, частицы гидроксиапатита способны проникать в более глубокие слои эмали [112]. Несмотря на наличие многообещающих данных о влиянии гидроксиапатитов на процесс реминерализации эмали, на сегодняшний день существует недостаточно сведений о безопасности их местного применения в полости рта и влиянии на организм в целом [322].

В связи с вышесказанным, привлекательным на сегодняшний день способом профилактики и лечения микробного дисбиоза, приводящего к развитию кариеса зубов и воспалительным заболеваниям пародонта, является использование препаратов, потенцирующих рост и выживаемость комменсальных микроорганизмов, то есть восстанавливающих баланс микрофлоры полости рта [136]. К таким препаратам относятся пре- и пробиотики [274]. В течение последних десятилетий интерес к использованию данных групп препаратов значительно возрос [341]. Эти добавки хорошо известны своим благотворным влиянием на желудочно-кишечный тракт человека, однако их воздействие на деятельность микрофлоры полости рта изучено недостаточно [339].

1.3. Препараты для поддержания баланса микрофлоры: пробиотики, пребиотики, синбиотики

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах оказывают положительное влияние на здоровье человека [24, 68, 336]. Микробиота человека играет важную роль в пищеварении, нормальном развитии иммунной системы и многих других физиологических систем макроорганизма [329]. Впервые изменить микробиоту кишечника для лечения инфекций или пищевых отравлений пытались еще в древнем Китае [177]. Дальнейшее развитие в изучении роли нормальной микрофлоры происходило под влиянием ряда открытий: открытие одноклеточных микроорганизмов Антони ван Левенгуком, открытие молочнокислых бактерий Луи Пастером, а также выделение чистых культур молочнокислых бактерий [68]. Однако впервые идею о том, что прием некоторых видов микроорганизмов может быть полезным для здоровья желудочно-кишечного тракта, высказал Российский Нобелевский лауреат Илья Мечников только в начале 20 века [268]. Он заметил, что болгарские крестьяне живут дольше, чем жители других стран при сравнительно плохих условиях жизни, и связал это с употреблением популярного в Болгарии йогурта, содержащего большое количество бактерий вида *Lactobacillus delbrueckii*. subsp. *Vulgaricus* [19, 52, 55, 57, 287]. С тех пор ряд исследований подтвердили эффективность применения пробиотиков для профилактики и лечения желудочно-кишечных [144], аллергических [266] и респираторных [78, 237] заболеваний.

Однако выделение определенных штаммов бактерий и их использование для достижения специфического клинического воздействия представляет интерес для исследователей только последние 50 лет [177]. Первое определение для данной группы добавок было сформулировано в 1965 году Lilly и Stillwell и отражало положительное влияние пробиотиков только на пищеварение. Принятое на сегодняшний день определение отражает их влияние на весь организм в целом [177].

Пробиотические микроорганизмы способны положительно модулировать состав микрофлоры, уменьшая количество патогенных бактерий, выделяющих токсичные соединения [259]. Пробиотики оказывают свое влияние при помощи различных механизмов, выступая физическим и биохимическим барьером. Одним из механизмов является создание колонизационной резистентности за счет блокирования участков адгезии путем изменения местного pH, стимуляции секреции органических кислот, диоксида углерода, оксида азота, перекиси водорода, ацетальдегида, ацетоина, диацетила, бета-дефензинов, бактериоцинов и бактериоциноподобных ингибирующих веществ [98, 104, 259, 262, 267, 287]. Бактериоцины пробиотических бактерий имеют важное значение благодаря возможности безопасного применения в пищевых продуктах, фармацевтических препаратах, ветеринарии и лекарствах для человека [82, 90, 253]. Они подавляют широкий спектр бактерий, снижая жизнеспособность клеток и влияя на метаболизм бактериальных клеток или выработку токсинов [338]. Некоторые пробиотические штаммы также могут препятствовать формированию биопленок за счет подавления кворум-сенсорной коммуникации патогенов [34, 287].

Еще одним важным механизмом действия пробиотиков является модуляция воспалительного ответа макроорганизма за счет стимуляции выработки противовоспалительных и снижения выработки провоспалительных цитокинов [10, 51]. Компоненты мембран патогенных клеток могут служить лигандами для толл-подобных рецепторов и распознаваться иммунными клетками, что приводит к активации провоспалительных цитокинов и высвобождению активных форм кислорода [262]. Есть данные, что использование пробиотиков способствует снижению воспалительного процесса за счет взаимодействия с толл-подобными рецепторами и активации клеток иммунитета, а также выработки жирных кислот, направленных на нейтрализацию активных форм кислорода [262]. Кроме того, многие пробиотические микроорганизмы обладают способностью к повышению барьерной функции эпителия слизистых, поскольку могут прикрепляться к ним и взаимодействовать с иммунными клетками макроорганизма, приводя к

увеличению толщины слоя слизи и укреплению межклеточных контактов, а также стимуляции синтеза нейропептидов, влияющих на заживление эпителия [287].

С каждым днем накапливается все больше данных об успешном использовании пробиотических микроорганизмов для профилактики и лечения различных заболеваний и патологических состояний. Наиболее распространенными объектами изучения являются острый гастроэнтерит, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона и др.), антибиотикоассоциированная диарея, некротизирующий энтероколит, запоры, младенческие колики [16, 29, 35, 45, 57, 168]. Положительный эффект от применения пробиотиков при лечении воспалительных заболеваний кишечника может заключаться в виде облегчения мышечных сокращений кишечника при запорах, что, возможно, связано со снижением pH в просвете кишечника [259]. Кроме того, различные виды *Lactobacillus* модулируют выработку цитокинов иммунными клетками слизистой оболочки кишечника [294]. Предполагается, что стабилизация кишечного барьера в случаях воспалительных заболеваний кишечника за счет приема пробиотиков также является одним из важных факторов их терапевтической эффективности [289]. Польза пробиотиков при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) была оценена авторами систематического обзора, в котором в 11 из 14 групп сравнения наблюдалось положительное влияние пробиотиков на степень выраженности симптомов ГЭРБ (рефлюкс, изжога, диспепсия, тошнота, газообразование) [106].

Кроме того, пробиотики помогают восстановить микрофлору кишечника, нарушенную в результате таких факторов, как диета, стресс или применение антибиотиков. Пробиотики предотвращают повреждение микрофлоры кишечника, контролируя рост числа патогенных бактерий [330].

Также установлено, что применение пробиотиков во время беременности и в младенчестве предотвращает развитие ненаследственных аллергических заболеваний у детей [257, 343].

Результаты ряда исследований показывают, что пробиотические добавки могут быть эффективны при лечении детей с аутизмом, так как у них наблюдается

нарушение пробиотической структуры кишечника [168, 191, 325]. Имеются данные о том, что прием пробиотиков статистически достоверно снижает показатели теста на признаки аутизма у детей [7, 62, 138]. Кроме того, применение пробиотиков показало эффективность в снижении симптомов депрессии [6, 28, 38, 50, 54, 314].

Заболеваемость острыми респираторными заболеваниями (такими как грипп, простуда, синусит, средний отит, пневмония и бронхит) также может быть снижена при применении некоторых пробиотических штаммов [15, 20, 22, 31, 49, 168, 264].

Установлено, что микроорганизмы нормальной микрофлоры кишечника также способствуют поддержанию здоровья сердечно-сосудистой системы посредством энтеросаливарного пути [59, 208]. Последние данные указывают на то, что изменения в составе и функции кишечной микробиоты, называемые дисбиозом, играют значительную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний посредством различных механизмов, включая воспалительные реакции и аутоиммунные нарушения [18, 36, 39, 40, 61, 278].

Эффект пробиотиков может быть усилен, если они используются вместе с пребиотиками [140]. Термин «пребиотики» был предложен в 1995 г. Гибсоном и Роберфройдом как «неперевариваемые пищевые ингредиенты, которые благотворно влияют на здоровье хозяина, выборочно стимулируя рост и/или активность одного или нескольких видов бактерий в толстом кишечнике [47, 165]. Это определение неоднократно адаптировалось, и в итоге оно было преобразовано в "субстрат, который избирательно используется микроорганизмами хозяина и приносит пользу здоровью" [163]. Под пребиотиками обычно подразумевают короткоцепочечные углеводы, которые не перевариваются, но используются в качестве субстратов для роста пробиотических штаммов в верхних отделах желудочно-кишечного тракта [259]. Смесь пробиотиков и пребиотиков получила название «синбиотики». Синбиотики оказывают благоприятное воздействие на организм хозяина путем улучшения выживаемости и имплантации микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте, избирательной стимуляции роста и/или активации метаболизма одной или ограниченного числа полезных для здоровья бактерий [298].

1.4. Применение пробиотиков для профилактики и лечения стоматологических заболеваний

В стоматологии, несмотря на перспективы использования синбиотиков благодаря синергетическому эффекту входящих в них компонентов [111, 299], их роль в профилактике и лечении заболеваний полости рта остается неясной. Предварительный поиск опубликованных исследований, посвященных изучению эффективности применения синбиотиков для профилактики кариеса, показал достаточно большую неоднородность их дизайна и качества [299]. Использование пре-, пара- и постбиотиков также не приобрело широкой популярности.

Для восстановления баланса микрофлоры ротовой полости также могут использоваться пробиотики. За последние 20 лет было предложено большое количество пробиотических продуктов, благоприятно влияющих на состав микробиоты кишечника человека, но лишь некоторые из них являются эффективными для модуляции микробиоты полости рта [73, 258]. Важными свойствами пробиотиков для перорального применения являются проявление антимикробной активности в отношении патогенных микроорганизмов полости рта и благоприятный профиль безопасности (например, гетероферментативный метаболизм, приводящий к снижению кислотности, отсутствие передающихся генов устойчивости к антибиотикам) [235]. При этом исключены нежелательные эффекты применения антимикробных препаратов, в частности, формирование антибиотикорезистентности [246]. В исследованиях *In vitro* была доказана эффективность применения комменсалов, входящих в состав пробиотиков, в борьбе с кариесогенными микроорганизмами, такими как *S. mutans* [127, 230]. К механизмам подавления роста и жизнеспособности кариесогенных микроорганизмов относятся: выработка пероксида водорода, секреция бактериоцинов и других антимикробных соединений, а также вмешательство во внутриклеточные сигнальные пути [127, 230, 270]. Еще одним механизмом ингибирования жизнедеятельности *S. mutans* является способность многих комменсалов ротовой полости вырабатывать аммиак. Он продуцируется как под

действием ферментов уреазы в мочевины (карбамид), которая присутствует в слюне на миллимолярном уровне, так и в результате катаболизма аргинина с образованием орнитина, аденозинтрифосфата, диоксида углерода и двух молекул аммиака под действием трехферментной аргининдеиминазной системы [187].

Использование пробиотиков также является перспективным направлением для профилактики и лечения заболеваний пародонта. Matsubara и соавт. обобщили результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований по изучению влияния пробиотиков на возникновение заболеваний пародонта и пришли к выводу, что пероральный прием определенного суточного количества пробиотиков в качестве единственного или вспомогательного средства профилактики и лечения гингивита и пародонтита значительно улучшает состояние тканей пародонта [320]. Однако результаты последних систематических обзоров и мета-анализов, посвященных влиянию пробиотиков на течение гингивита, противоречивы, что может быть связано со значительной гетерогенностью исследований [92, 104, 110, 167, 300, 305, 320].

Кроме того, для развития кариеса и воспалительных заболеваний пародонта необходимо достаточное время контакта между патогенным микроорганизмом и восприимчивыми тканями [217]. Пробиотики могут сокращать время их контакта за счет увеличения скорости слюноотделения [324].

Ряд исследователей доказали, что введение пробиотиков может повысить уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне [14, 124, 188]. Иммуноглобулины ингибируют адгезию микроорганизмов к поверхности зубов и эпителию слизистой оболочки рта, защищают организм хозяина от абсорбции антигенов с поверхности слизистых оболочек, подавляют развитие воспалительных процессов, усиливают фагоцитоз и нейтрализуют микробные токсины и инвазивные патогены [175]. Секреторный иммуноглобулин А — один из основных иммуноглобулинов слюны, играющий важную роль в профилактике кариеса зубов [12, 321]. Можно предположить, что за счет трансформации микрофлоры полости рта, увеличения скорости слюноотделения и увеличения секреции sIgA пробиотики могут снижать скорость образования биопленки [242].

Значительная гетерогенность дизайнов исследований по данной теме приводит к неоднозначным результатам. Эффективность использования пробиотиков может зависеть от многих факторов: используемого штамма, формы введения, режима приема, особенностей индивидуальной микрофлоры, дозировки и продолжительности терапии [148, 258].

Наиболее распространенные пробиотические штаммы микроорганизмов, используемые в стоматологии, относятся к лакто- и бифидобактериям [24, 110, 252, 307]. Пробиотические штаммы родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* способствуют снижению количества *S. mutans* и повышению pH зубной биопленки [81, 134]. Кроме того, воздействие данных микроорганизмов приводит к снижению адгезии *P. gingivalis* к эпителиальным клеткам десны и инвазии в них, а также регуляции пролиферации и дифференцировки клеток врожденного иммунитета в ответ на патогенное воздействие [261]. Эти пробиотические штаммы могут также оказывать прямое воздействие на некоторые патогены, ослабляя компоненты их патогенности, например, снижая выработку токсинов [260]. В частности, лактобактерии оказывают ингибирующее влияние на вирулентность *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* путем снижения экспрессии экзотоксинов [260].

Пробиотическое действие штаммов *L. reuteri* связано в основном с высвобождением вещества реутерина, обладающего широким спектром антимикробной активности, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также дрожжи, грибы и даже простейшие [42, 192]. Предполагается, что антимикробное действие основано на способности реутерина вызвать гибель клеток посредством окислительного стресса, запускаемого путем связывания тиоловых групп некоторых белков альдегидными группами реутерина [192, 304]. Однако производство реутерина ограничено по скорости, так как его синтез токсичен для клетки-продуцента [192, 194].

Пробиотические штаммы *S. salivarius* являются менее изученными, но также вызывают большой интерес. Данный вид является одним из основных естественных колонизаторов ротовой полости [126]. Двумя наиболее

перспективными пробиотическими штаммами *S. salivarius* являются K12 и M18. Данные микроорганизмы способны выделять бактериоциноподобные субстанции – саливарицины, выделение которых связано с наличием важных дополнительных молекул ДНК *S. salivarius* – мегаплазмид [46, 74, 115]. Выделение бактериоцинов может привести к уничтожению патогенных бактерий путем различных механизмов [74]. Так, саливарицин А, продуцируемый *S. salivarius* K12 и M18, оказывает свое воздействие путем формирования пор в цитоплазматической мембране клеток патогенных микроорганизмов [121], а саливарицин В2, синтез которого осуществляет только *S. salivarius* K12, но не M18, - путем нарушения биосинтеза клеточной стенки бактерий [96]. При этом антибактериальное действие пробиотиков не сопряжено с формированием антибиотикорезистентности, как в случае использования антимикробных препаратов [246]. Также бактериоциноподобные вещества могут играть роль сигнальных молекул при осуществлении кворум-сенсорной активности [223]. Молекулярные исследования показали, что эти мегаплазмиды, кроме того, могут кодировать синтез молекул, способствующих адгезии *S. salivarius* к клеткам хозяина [246].

Наиболее важной отличительной характеристикой *S. salivarius* M18 от штамма K12 является то, что он производит более широкий спектр бактериоцинов, таких как саливарицины А2, М, MPS и 9, которые борются с некоторыми видами бактерий, ассоциированных с развитием кариеса [83].

Установлено, что штаммы *S. salivarius* способны выделять ферменты - декстраназу, расщепляющую декстран и способствующую растворению зубной биопленки, и уреазу, катализирующую гидролиз мочевины и, тем самым, повышающую рН слюны [105, 145].

Штаммы *S. salivarius* K12 и M18 показали высокую эффективность в ряде исследований [30, 105, 189, 192, 210, 222, 239]. По данным авторов, они значительно подавляют экспрессию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 в фибробластах десны [181, 192, 295, 308]. При оценке антагонистической активности данных пробиотических штаммов с использованием метода одновременного антагонизма было выявлено их ингибирующее влияние в

отношении *P. gingivalis* и *P. intermedia*, однако при использовании теста отсроченного антагонизма данного эффекта не наблюдалось [192]. *S. salivarius* K12 показал антибактериальное действие в отношении *P. gingivalis*, *F. nucleatum* и *A. Actinomycetemcomitans* при совместном культивировании, однако данный эффект проявлялся только при условии, что концентрация штамма K12 была выше концентрации пародонтопатогенов [192].

При оценке влияния *S. salivarius* K12 на клинические показатели здоровья полости рта было установлено статистически значимое снижение скорости образования зубного налета [196] и подавление роста *S. mutans* [86, 87, 196]. Результаты данных шкал оценки степени риска возникновения кариеса подтверждают повышение кариесрезистентности в результате приема пробиотиков, содержащих в своем составе *S. salivarius* K12 [137]. Также было показано положительное влияние данного пробиотического штамма на состояние пародонта за счет ингибирования роста пародонтопатогенов [192], а также снижения выраженности иммунного ответа в тканях пародонта [295]. Кроме того, данный пробиотический штамм показал свою эффективность в профилактике и лечении кандидоза за счет подавления роста и агрегации *Candida albicans* [296, 297], а также ингибирования адгезии к субстрату [139].

Было показано влияние *S. salivarius* M18 на снижение скорости образования зубного налета [105, 189], в частности, налета Пристли [128]. В ряде исследований доказан противокариозный эффект данного штамма за счет подавления роста *S. mutans* [87, 271] и повышения буферной емкости слюны [271]. Снижение риска развития кариеса у пациентов, принимающих пробиотики, содержащие в своем составе *S. salivarius* M18, было подтверждено данными шкал оценки степени риска возникновения кариеса [105, 137]. Также было показано положительное влияние на состояние тканей пародонта за счет ингибирования роста *P. gingivalis* и *F. Nucleatum* [192] и подавления воспалительной реакции на воздействие патогенных микроорганизмов [295].

Кроме того, *S. salivarius* K12 и M18 показали свою эффективность в снижении степени выраженности галитоза за счет подавления выработки летучих

сернистых соединений [85, 190, 238, 239, 312] и ингибирования роста бактерий, участвующих в их образовании [239].

Несмотря на наличие данных о положительном влиянии пробиотиков, содержащих штаммы *S. salivarius* K12 и M18, на здоровье полости рта, конкретный механизм их действия все еще остается не до конца изученным. Отсутствуют данные о влиянии штаммов *S. salivarius* на концентрацию sIgA – одного из важнейших факторов резистентности ротовой полости. Кроме того, отсутствуют сведения о возможном влиянии приема *S. salivarius* K12 и M18 на скорость слюноотделения. Также имеется мало сведений о влиянии данных пробиотических штаммов на уровень образования зубного налета и клинические показатели здоровья пародонта, а гетерогенность имеющихся исследований и противоречивые результаты не позволяют разработать четкие практические рекомендации. Кроме того, важное влияние на эффективность пробиотиков может оказывать продолжительность их приема. Несмотря на то, что в настоящее время проводится все больше исследований, посвященных использованию пробиотиков, исследователям до сих пор не удалось прийти к единому мнению относительно оптимальной продолжительности приема каждого пробиотического штамма для достижения устойчивого результата.

1.5. Знания о пробиотиках и отношение к ним среди стоматологов и врачей других специальностей

Несмотря на имеющиеся данные, подтверждающие пользу пробиотиков для профилактики и лечения заболеваний различных систем организма, их применение до сих пор остается ограниченным [198]. Это может быть связано с недостаточной осведомленностью об их пользе и относительной безопасности как среди медицинских работников, так и среди потребителей [122, 244, 263].

Чаще всего потребители применяют пробиотики с целью улучшения состояния их здоровья, однако зачастую не имеют достаточных знаний о том, как их использовать [79, 173, 199, 334].

На сегодняшний день большую роль в просвещении населения играют различные медиаплатформы [317]. Однако они могут являться носителями недостоверной или неточной информации, которая может представлять опасность для здоровья граждан [72, 226]. Результаты недавно проведенного исследования показали, что качество большинства загруженных в средства массовой информации видеороликов о пробиотиках было неудовлетворительным [293]. Это указывает на необходимость повышения качества видеоматериалов для более эффективного распространения знаний о пробиотиках среди населения [293].

Отношение потребителей к пробиотикам также зависит от информации, получаемой от сотрудников сферы здравоохранения/медицинских работников [248]. Законодательство Европейского союза запрещает компаниям размещать информационный текст на упаковке пробиотиков, поэтому потребители могут получать правильную информацию и рекомендации по их применению в первую очередь от врачей-специалистов [248, 335]. Результаты исследования, проведенного среди участников разных возрастных групп и из разных сфер деятельности, продемонстрировали наличие более высокого уровня знаний у участников из медицинской сферы, что подтверждает необходимость применения пробиотиков исключительно по рекомендациям врача [157]. Знания медицинских работников напрямую влияют на эффективность лечения [120]. Поэтому медицинские работники, должны обладать достаточными научными знаниями о пробиотиках, чтобы предоставлять пациентам правильную информацию и обоснованные рекомендации [174].

Однако недавно проведенные исследования показали, что, несмотря на положительное отношение к пробиотикам, большинство врачей имеют ограниченные знания в этой области [120, 122, 244]. В ходе опроса детских врачей разного профиля из Великобритании, России, Италии, Турции, Хорватии и других стран было выявлено, что врачи-педиатры были наиболее уверены в уровне своих знаний и имели положительное отношение к рекомендации пробиотиков пациентам. Детские диетологи, напротив, зачастую предпочитали не рекомендовать пробиотические продукты или напитки своим пациентам [248].

Среди врачей-стоматологов применение пробиотиков также ограничено, несмотря на наличие достоверных сведений об их пользе для профилактики и лечения стоматологических заболеваний [152, 153, 178].

Недоверие врачей к данной группе препаратов может быть связано с несколькими причинами, в частности, с отсутствием научно-обоснованных клинических рекомендаций для их применения [80, 333, 340]. Основная проблема, затрудняющая их разработку, заключается в неоднородности дизайнов имеющихся исследований по таким параметрам, как используемый пробиотический штамм, дозировка и длительность приема препарата, что приводит к противоречивым результатам в исследованиях [168, 211].

В заблуждение медицинских работников также вводит большой объем зачастую недостоверной информации, распространяемой коммерческими компаниями, о пользе пробиотиков [116, 120, 174, 198]. Существует большое количество пробиотических препаратов, которые, по заявлениям производителей, обладают способностью оказывать терапевтический эффект на множество заболеваний, хотя научное обоснование данных утверждений отсутствует [231]. При получении противоречивых сведений об эффективности пробиотиков медицинские работники могут с подозрением относиться к данной группе препаратов и избегать назначения их пациентам [116, 174, 198].

Другой крайностью является необоснованное назначение пробиотиков врачами в целях получения финансовой выгоды от производителей, с чем активно борются службы по надзору в сфере здравоохранения [159]. Отсутствие жестких норм, регулирующих использование пробиотиков, указывает на необходимость изучения существующих показаний для назначения данной группы препаратов медицинскими работниками и употребления их пациентами [159].

В целом, интерес к роли микробиоты в норме и при патологии в последние годы значительно возрос [162, 248, 255, 265]. Это может быть связано со значительным количеством опубликованных исследований и мета-анализов [162, 248, 255, 265]. Наряду с растущим количеством научно обоснованных доказательств эффективности пробиотиков, отмечается недостаточность знаний

среди пациентов по таким важным вопросам, как безопасность при их употреблении, возможность взаимодействия с другими группами лекарственных препаратов, что свидетельствует о необходимости разработки образовательной стратегии, направленной на повышение осведомленности населения о правилах рационального использования пробиотиков [159].

Согласно данным Fijan et al., уровень знаний о пробиотиках среди медицинских работников также остается средним [174] и должен быть повышен за счет реализации целевых обучающих программ [174]. Студенты-медики, как будущие медицинские работники, должны больше знать о пробиотиках, чтобы давать правильные рекомендации своим будущим пациентам [120]. Оценка уровня знаний о пробиотиках медицинских работников и студентов-медиков могла бы помочь выявить конкретные пробелы и выделить области, на которых необходимо сосредоточить внимание в рамках образовательного процесса, а также предоставить подробную информацию о возможных барьерах на пути использования пробиотиков [198]. Это в конечном итоге может создать основу для улучшения отношения медицинских работников к пробиотикам, а также более научно-обоснованному подходу в их применении.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная научно-квалификационная работа была выполнена на базе кафедры терапевтической стоматологии Института Стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) и в лаборатории молекулярной иммунологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова». Для достижения поставленной цели нами были проведены следующие исследования:

1. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих *Streptococcus salivarius* K12, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 1 и 3 месяцев;
2. Клиническое исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих *Streptococcus salivarius* M18, на показатели здоровья пародонта при приеме в течение 1 и 3 месяцев;
3. Медико-социологический опрос по оценке знаний о пробиотиках и отношения к ним среди студентов и преподавателей стоматологического факультета.

Протоколы исследований были одобрены Локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протоколы № 34-20 от 09.12.2020 г., № 23-22 от 17.11.2022 г. и № 23-24 от 19.09.2024 г.).

От всех участников было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов для исследовательских целей.

Для участия в исследовании были приглашены пациенты, посещающие Институт Стоматологии имени Е.В. Боровского Сеченовского университета.

2.1. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих *Streptococcus salivarius* K12, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 1 и 3 месяцев

2.1.1. Характеристика исследуемых групп

Критерии включения:

- добровольцы обоих полов старше 18 лет;
- постоянный прикус;
- наличие более 20 зубов;
- удовлетворительное состояние здоровья (отсутствие системных и хронических заболеваний).

Критерии невключения:

- отказ от участия в исследовании (отказ от подписи информированного добровольного согласия);
- наличие более 5 кариозных полостей, требующих лечения;
- прием пищевых добавок и лекарств, содержащих пробиотики или пребиотики, за 1 месяц до начала исследования;
- прием антибиотиков (за 3 месяца до начала исследования);
- ортодонтическое лечение, наличие ортопедических конструкций;
- аллергия на компоненты препаратов, используемых в исследовании.

Критерии исключения:

- использование в процессе исследования других средств гигиены, иммуностимулирующих и антибактериальных препаратов, пробиотиков, пребиотиков;
- отказ от приема рекомендуемого пробиотика;
- неявка на контрольные осмотры.

2.1.2. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих *Streptococcus salivarius* K12, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 1 месяца

2.1.2.1. Расчет размера выборки

Размер выборки был определен на основе переменной sIgA первичных исходов похожих исследований [98, 232, 284]. Расчет проводился с помощью калькулятора G*power (версия 3.1.9.6) для U-критерия Манна — Уитни для двух несвязанных совокупностей. Вводные параметры были следующими: мощность была установлена на 80%, критический уровень значимости (α) – 0,05, соотношение распределения – 1. В результате анализа необходимый размер выборки был равен 14 участникам в каждой группе, всего 28 пациентов.

2.1.2.2. Описание вмешательства

Всем участникам исследования было рекомендовано чистить зубы два раза в день в стандартизированной методике чистки зубов с применением гигиенической зубной пасты размером с горошину без активных компонентов. Участники исследуемой группы принимали таблетки с пробиотиками для полости рта, содержащие *S. salivarius* K12, в течение 4 недель по 1 таблетке в день (Таблица 2.1). Также для оценки стабильности полученных результатов был введен 2-недельный период выведения, в течение которого таблетки не принимались. Участники контрольной группы не принимали таблетки на протяжении всего исследования. Перед осмотрами участники воздерживались от приема пищи, питья, курения, чистки зубов минимум за 90 минут до проведения обследования. Для исключения влияния суточных колебаний все осмотры проводились утром. Во время обследования участники занимали комфортное положение и находились в расслабленном состоянии.

Таблица 2.1 – Характеристика используемой продукции

Группа	Состав	Рекомендации по применению
Исследуемая группа («БактоБЛИС»)	<i>Активное вещество - Streptococcus salivarius K12</i> ($\geq 1 \times 10^9$ КОЕ в 1 таблетке); мальтодекстрин, кремния диоксид, магния стеарат (растительный), фруктоза (подсластитель), ароматизатор (клубника).	Принимать ежедневно по 1 таблетке в течение 4 недель. Рассасывать до полного растворения.

2.1.2.3. Исходы

К первичным конечным точкам относились концентрация секреторного иммуноглобулина А в слюне и скорость нестимулированного слюноотделения. К вторичным конечным точкам относились значения индексов Турески, КПУз и «К» КПУз. Измерения проводились в начале исследования и через 4 и 6 недель.

2.1.2.4. Методы стоматологического обследования

2.1.2.4.1. Определение интенсивности кариеса. Для оценки интенсивности кариеса использовался индекс КПУз [247, 332]. Индекс КПУз рассчитывался в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения путем суммирования количества кариозных (К), пломбированных (П), удаленных по причине осложнений кариеса зубов (У). Для получения более достоверных результатов компонент «К» дополнительно указывался отдельно («К» КПУз).

Интерпретация результатов, разработанная ВОЗ:

<5,0 – очень низкий уровень интенсивности кариеса;

5,0 - 8,9 – низкий уровень интенсивности кариеса;

9,0 - 13,9 – умеренный уровень интенсивности кариеса;

>13,9 – высокий уровень интенсивности кариеса.

2.1.2.4.2. Определение гигиенического состояния полости рта проводилось с помощью индекса Турески (*S. Turesky и соавт, 1970*) [130, 328]. Данный индекс позволяет оценить площадь налета на всех поверхностях всех зубов верхнего и нижнего зубных рядов. С помощью раствора для индикации зубного налета выявлялось его наличие как на вестибулярной, так и на язычной поверхностях всех зубов, кроме третьих моляров (Рисунок 2.1). Каждая поверхность делилась на 3 сегмента: мезиальный, центральный и дистальный. Таким образом, для каждого зуба оценивалось 6 сегментов.



Рисунок 2.1 – Окрашивание зубов раствором для индикации зубного налета

Критерии оценки:

0 - отсутствие окрашивания;

1 - отдельные участки зубного налета в пришеечной части;

2 - зубной налет в виде тонкой непрерывной полоски шириной до 1 мм в пришеечной части;

3 - пришеечная часть покрыта зубным налетом шириной более 1 мм, но менее 1/3 коронки зуба;

4 - зубной налет покрывает от 1/3 до 2/3 коронки зуба;

5 - зубной налет покрывает более 2/3 коронки зуба.

Сумма кодов каждой поверхности каждого зуба суммировалась и делилась на количество обследованных зубов.

Интерпретация результатов:

0,0-1,0 – отличный уровень гигиены;

1,0-1,5 – хороший уровень гигиены;

1,5-2,0 – удовлетворительный уровень гигиены;

2,0 и более – плохой уровень гигиены.

2.1.2.4.3. Оценка скорости саливации проводилась с использованием метода М.М. Пожарицкой [283]. В течение 10 минут участники трехкратно сплевывали нестимулированную слюну в стерильную градуированную пробирку с ценой деления 0,1 мл (Рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Градуированная пробирка с нестимулированной слюной для определения скорости саливации по методу М.М. Пожарицкой

Скорость саливации определялась по формуле:

Скорость саливации (мл/мин) = объем слюны (мл) / время забора слюны (мин).

Интерпретация результатов:

0,046-0,264 мл/мин – низкая;

0,265-0,451 мл/мин – средняя;

0,451-1,850 мл/мин – высокая.

2.1.2.4.4. Определение уровня секреторного IgA в слюне проводилось с помощью набора 8668 IgA секреторный-ИФА-БЕСТ (ВекторБест, Новосибирск), основанного на двухстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) в соответствии с инструкцией производителя (Рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 – Комплектация набора 8668 IgA секреторный-ИФА-БЕСТ (ВекторБест, Новосибирск)

Подготовка образцов слюны:

1. Через 10 минут после предварительного 10-минутного полоскания полости рта 100 мл 0,9 % физиологического раствора хлорида натрия участники собирали 1 мл слюны в пробирки Эппендорф.
2. Далее пробирки закрывались крышкой и хранились при температуре от +2 до +8 °С не более 6 часов.
3. Транспортировка образцов в лабораторию производилась в термоконтейнерах с охлаждающими элементами.
4. Далее образцы помещались в лабораторную био-морозильную камеру и хранились до момента проведения анализа при температуре -70 °С.
5. Перед проведением анализа образцы размораживались и выдерживались при температуре от 18 до 25 °С не менее 30 минут.
6. Далее проводилось центрифугирование образцов слюны (Рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Центрифуга-вортекс «Микроспин» для центрифугирования образцов слюны

Методика проведения иммуноферментного анализа:

1. После подготовки реагентов проводилась подготовка и разведение образцов слюны (Рисунок 2.5). В чистый флакон с 10 мл рабочего раствора для разведения сывороток добавлялась центрифугированная слюна в соотношении 1:2000.

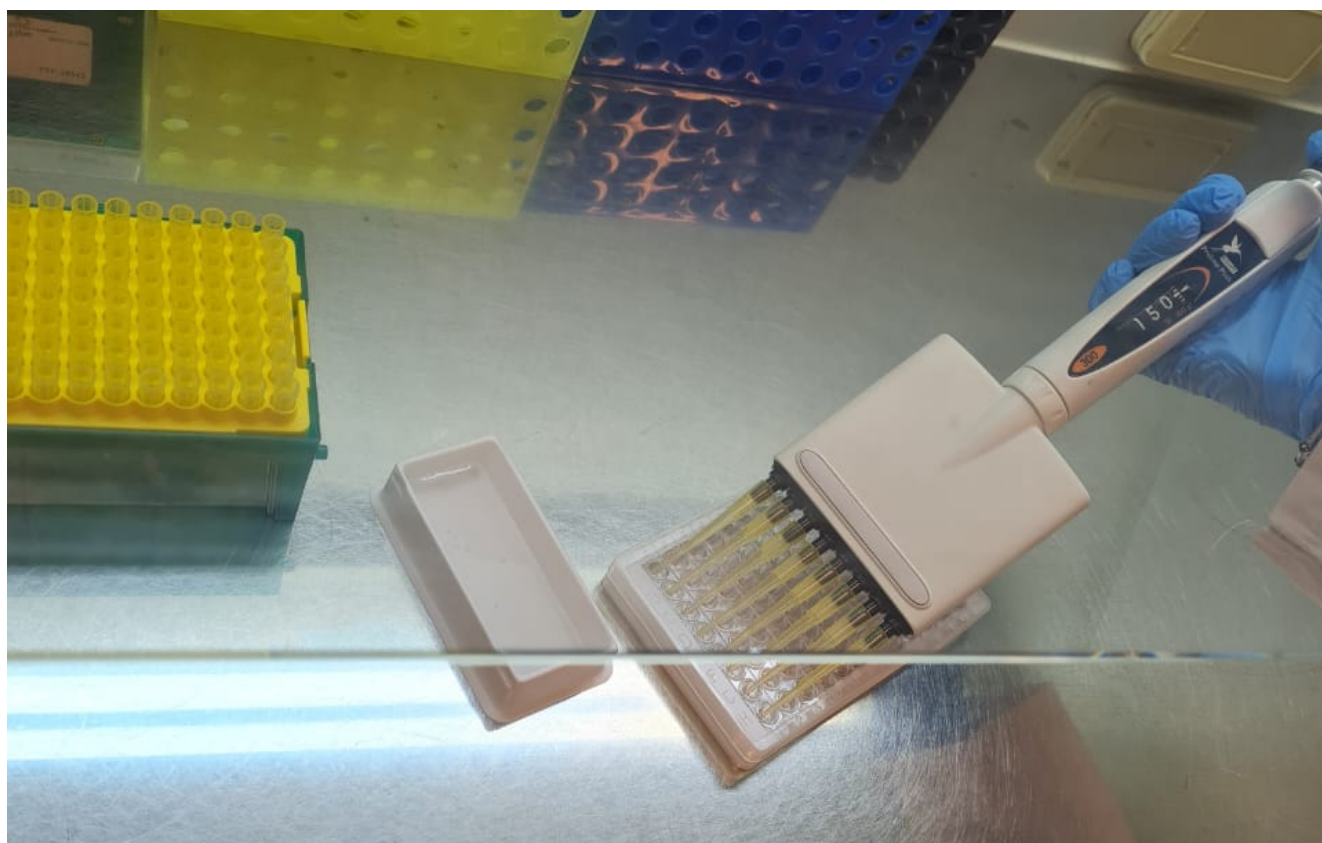


Рисунок 2.5 – Разведение образцов с помощью 8-канального дозатора Proline® Plus

2. Далее в лунки микропланшета с иммобилизованными моноклональными антителами к sIgA (ATsIgA) вносилось по 20 мкл калибровочных проб, по 20 мкл контрольной сыворотки и по 20 мкл анализируемых разведенных образцов.

3. Заклеивание планшета пленкой и инкубация в течение 30 минут при температуре $+37\pm 1^{\circ}\text{C}$. На данном этапе образовывались иммобилизованные иммунные комплексы (sIgA+ATsIgA).

4. 5-кратное промывание лунок 350 мкл промывочного раствора для смывания не связавшихся с антителами компонентов.

5. Внесение в лунки 100мкл конъюгата моноклональных антител к α -цепи IgA с пероксидазой хрена.

6. Заклеивание планшета пленкой и инкубация в течение 30 минут при температуре $+37\pm 1^\circ\text{C}$. На данном этапе образуются иммобилизированные иммунные комплексы, меченые конъюгатом антители (sIgA+ATsIgA+конъюгат).

6. 5-кратное промывание лунок, используя по 350 мкл промывочного раствора для смывания не связавшихся компонентов.

7. Внесение в лунки 100 мкл хромогенного субстрата (раствор тетраметилбензидина) (Рисунок 2.6).

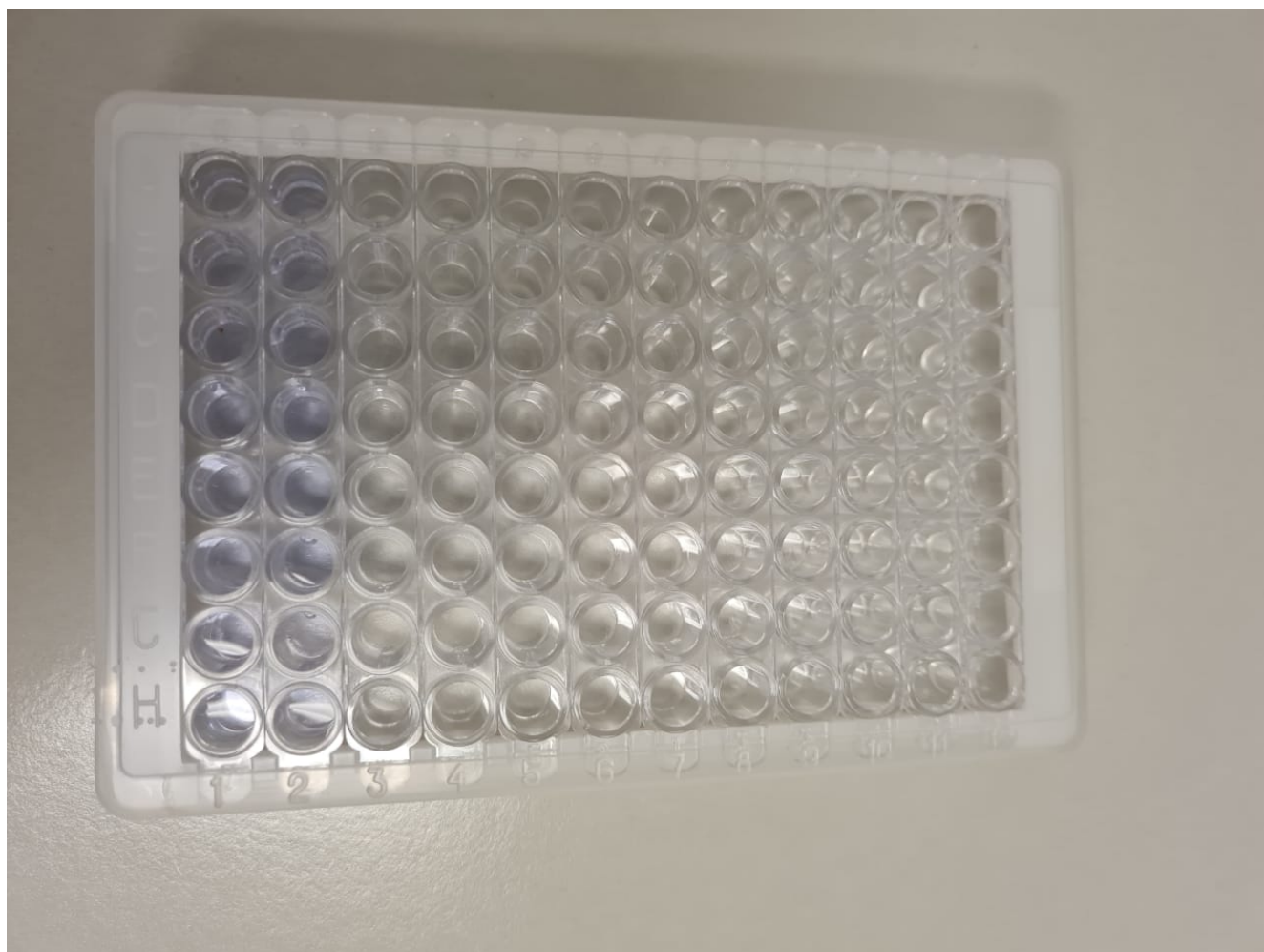


Рисунок 2.6 – Внесение хромогенного субстрата в лунки микропланшета

8. Заклеивание планшета пленкой и инкубация в течение 25 минут в темноте при температуре $+18-25^\circ\text{C}$. На данном этапе происходило выявление образовавшихся иммунных комплексов ферментативной реакцией с хромогенным

субстратом-тетраметилбензидином. При этом происходило окрашивание содержимого лунок в желтый цвет.

9. Внесение в лунки 100 мкл стоп-раствора для остановки субстратной реакции.

10. Через 2-3 минуты после остановки реакции проводилось измерение величины оптической плотности растворов в лунках с помощью микропланшетного спектрофотометра при длине волны 450 нм (Рисунок 2.7).



Рисунок 2.7 – Измерение оптической плотности растворов в лунках микропланшетов с помощью спектрофотометра

Интерпретация результатов проводилась с помощью заготовленного калибровочного графика, на оси ординат которого указывались значения оптической плотности, а на оси абсцисс – уровень sIgA. Для определения концентрации sIgA на оси ординат отмечалось полученное значение оптической плотности образца, проводилась линия, параллельная оси абсцисс, до пересечения с калибровочным графиком. Далее от точки пересечения опускался перпендикуляр к оси абсцисс, и полученное на оси абсцисс значение умножалось на коэффициент ($k=20$), соответствующий разведению слюны 1:2000.

2.1.3. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих *Streptococcus salivarius* K12, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 3 месяцев

2.1.3.1. Расчет размера выборки

Размер выборки был определен на основании показателя sIgA определенного в проведенном нами ранее исследовании [311]. Расчет проводился с помощью калькулятора G*power (версия 3.1.9.6) для U-критерия Манна — Уитни для двух несвязанных совокупностей. Вводные параметры были следующими: мощность была установлена на 80%, критический уровень значимости (α) – 0,05, соотношение распределения – 1. С учетом возможного выбывания участников (15% от полученного в результате расчетов размера выборки), итоговый необходимый размер выборки был равен 56 (по 28 участников в каждой группе).

2.1.3.2. Описание вмешательства

Всем участникам исследования было рекомендовано чистить зубы два раза в день в стандартизированной методике чистки зубов с применением гигиенической зубной пасты размером с горошину без активных компонентов. Участники исследуемых групп принимали пастилки с пробиотиками для полости рта,

содержащие *S. salivarius* K12, в течение 12 недель по 1 пастилке в день (Таблица 2.2). Также для оценки стабильности полученных результатов был введен 4-недельный период выведения, в течение которого пастилки не принимались. Участники контрольной группы не принимали пастилки на протяжении всего исследования. Перед осмотрами участники воздерживались от приема пищи, питья, курения, чистки зубов минимум за 90 минут до проведения обследования. Для исключения влияния суточных колебаний все осмотры проводились утром. Во время обследования участники занимали комфортное положение и находились в расслабленном состоянии.

Таблица 2.2 – Характеристика используемой продукции

Группа	Состав	Рекомендации по применению
Исследуемая группа («БактоБЛИС»)	<i>Активное вещество - Streptococcus salivarius</i> K12 ($\geq 1 \times 10^9$ КОЕ в 1 таблетке); мальтодекстрин, кремния диоксид, магния стеарат (растительный), фруктоза (подсластитель), ароматизатор (клубника).	Принимать ежедневно по 1 таблетке в течение 12 недель. Рассасывать до полного растворения.

2.1.3.3. Исходы

К первичным конечным точкам относились концентрация секреторного иммуноглобулина А в слюне и скорость нестимулированного слюноотделения. К вторичным конечным точкам относились значения индексов Турески, КПУз и «К» КПУз. Измерения проводились в начале исследования и через 12 и 16 недель.

2.1.3.4. Методы стоматологического обследования

2.1.3.4.1. Определение интенсивности кариеса проводилось с помощью индекса КПУз по методике, описанной выше (см. п. 2.1.2.4.1.).

2.1.3.4.2. Определение гигиенического состояния полости рта проводилось с помощью индекса Турески (*S. Turesky u соавт, 1970*) по методике, описанной выше (см. п. 2.1.2.4.2.).

2.1.3.4.3. Оценка скорости саливации проводилась по методике Пожарицкой, описанной выше (см. п. 2.1.2.4.3.).

2.1.3.4.4. Определение уровня секреторного IgA в слюне проводилось по методике, описанной выше (см. п. 2.1.2.4.4.).

2.2. Клиническое исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих *Streptococcus salivarius* M18, на показатели здоровья пародонта при приеме в течение 1 и 3 месяцев

2.2.1. Характеристика исследуемых групп

Критерии включения:

- добровольцы обоих полов старше 18 лет;
- постоянный прикус;
- наличие более 20 зубов;
- удовлетворительное состояние здоровья (отсутствие системных и хронических заболеваний);
- наличие клинически подтвержденного диагноза «хронический гингивит».

Критерии невключения:

- отказ от участия в исследовании (отказ от подписи информированного добровольного согласия);
- наличие хронического пародонтита лёгкой, средней или тяжелой степени;

-прием пищевых добавок и лекарств, содержащих пробиотики или пребиотики, за 1 месяц до начала исследования;

-прием антибиотиков за 3 месяца до начала исследования;

-аллергия на компоненты препаратов, используемых в исследовании.

Критерии исключения:

-использование в процессе исследования других средств гигиены, иммуностимулирующих и антибактериальных препаратов, пробиотиков, пребиотиков, кроме рекомендуемых;

-отказ от приема рекомендуемого пробиотика;

-неявка на контрольные осмотры.

2.2.2. Расчет размера выборки

2.2.2.1. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих *Streptococcus salivarius* M18, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 1 месяца

Размер выборки был определен на основе переменной GBI первичных исходов в проведенном нами ранее исследовании [311]. Расчет проводился с помощью калькулятора G*power (версия 3.1.9.6) для U-критерия Манна — Уитни для двух несвязанных совокупностей. Вводные параметры были следующими: мощность была установлена на 80%, критический уровень значимости (α) – 0,05, соотношение распределения – 1. В результате анализа необходимый размер выборки был равен 30 участникам в каждой группе (26 участников, согласно расчетам размера выборки, плюс 15% для учета возможного отсева), всего 60 пациентов.

2.2.2.2. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих *Streptococcus salivarius* M18, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 3 месяцев

Размер выборки был определен на основе переменной GVI первичных исходов в проведенном ранее исследовании [286]. Расчет проводился с помощью калькулятора G*power (версия 3.1.9.6) для U-критерия Манна — Уитни для двух несвязанных совокупностей. Вводные параметры были следующими: мощность была установлена на 80%, критический уровень значимости (α) – 0,05, соотношение распределения – 1. Ожидаемые средние значения индекса кровоточивости десен составили 0,74 и 0,35 в контрольной и исследуемой группах, соответственно. В результате анализа необходимый размер выборки был равен 31 участнику в каждой группе (28 участникам, согласно расчетам размера выборки, плюс 15% для учета возможного отсева), всего 62 пациента.

2.2.3. Описание вмешательства

Всем участникам исследования было рекомендовано чистить зубы два раза в день в стандартизированной методике чистки зубов с применением гигиенической зубной пасты размером с горошину без активных компонентов. Участники исследуемых групп принимали по 1 пастилке пробиотиков в течение 4 (для исследования с периодом приема пробиотиков продолжительностью 1 месяц) или 12 недель (для исследования с периодом приема пробиотиков продолжительностью 3 месяца) ежедневно (Таблица 2.3). За периодом приема пробиотиков для оценки стабильности результатов следовал 4-недельный период выведения, в течение которого участники не использовали пастилки. Перед осмотрами участники воздерживались от приема пищи, питья, курения, чистки зубов минимум за 90 минут до проведения обследования. Для исключения влияния суточных колебаний все осмотры проводились утром. Во время обследования участники занимали комфортное положение и находились в расслабленном состоянии.

Таблица 2.3 – Характеристика используемой продукции

Группа	Состав	Рекомендации по применению
Экспериментальная/основная («ДентоБЛИС»)	Активное вещество - <i>Streptococcus salivarius</i> M18 ($\geq 5 \times 10^8$ КОЕ в 1 таблетке), Витамин D3; подсластитель (изомальт), магния стеарат (растительный), ароматизатор (мята).	Принимать ежедневно по 1 таблетке в течение 4 или 12 недель. Рассасывать до полного растворения.

2.2.4. Исходы

Первичные исходы включали в себя изменения показателей индекса гингивита (GI) и индекса кровоточивости десен (GBI). Вторичными исходами были изменения индекса гигиены Турески. Показатели измерялись на исходном уровне и через 4 и 8 недель для групп, участвующих в исследовании с периодом приема пробиотиков продолжительностью 1 месяц и через 12 и 16 недель для групп, участвующих в исследовании с периодом приема пробиотиков продолжительностью 3 месяца.

2.2.5. Методы стоматологического обследования

2.2.4.1. Гигиеническое состояние полости рта оценивалось с помощью индекса Турески (*S. Turesky и соавт., 1970*) по методике, описанной выше (см. п. 2.1.2.4.2.).

2.2.4.2. Оценка локализации и степени тяжести гингивита с использованием индекса гингивита *GI* (*H. Loe, J. Silness, 1963*) [148]. Проводились визуальная оценка десны и ее зондирование с помощью пародонтального зонда в области зубов 1.6, 1.2, 2.4, 3.6, 3.2, 4.4 в 4 участках: мезиальном, дистальном, в центре вестибулярной поверхности, в центре оральной поверхности (Рисунок 2.8).



Рисунок 2.8 – Измерение индекса гингивита GI

Критерии оценки:

- 0 баллов - воспаление отсутствует;
- 1 балл - легкое воспаление (незначительное изменение цвета, структуры), кровоточивость при зондировании отсутствует;
- 2 балла - умеренное воспаление (отек, гиперемия, возможна гипертрофия), выявляется кровоточивость при зондировании;
- 3 балла - тяжелое воспаление (выраженная гиперемия, отек), тенденция к спонтанной кровоточивости.

Далее определялось значение индекса гингивита в области каждого зуба путем суммирования значений на каждой поверхности и деления на 4. Полученные значения обследуемых зубов суммировались и делились на общее количество обследованных зубов.

Интерпретация результатов:

- 0,1-1,0 – легкий гингивит;
- 1,1-2,0 – гингивит средней тяжести;

2,1-3,0 – тяжелый гингивит.

2.2.4.3. Определение степени кровоточивости тканей пародонта с использованием индекса кровоточивости десен *GBI* (*J. Ainamo, I. Bay, 1975*) [107]. В области всех зубов проводилось зондирование пародонтальным зондом зубодесневой борозды в 4 участках: мезиальном, дистальном, в центре вестибулярной поверхности, в центре оральной поверхности. Наличие кровоточивости оценивалось в течение 10 секунд после зондирования (Рисунок 2.9).



Рисунок 2.9 – Оценка значений индекса кровоточивости десен GBI

Критерии оценки:

0 – отсутствие кровоточивости;

1 – наличие кровоточивости.

Сумма кодов делится на количество обследованных зубов и умножается на 100%.

Интерпретация результатов [225]:

<30% - легкая степень кровоточивости;

30-<60 – средняя степень кровоточивости;

≥ 60– тяжелая степень кровоточивости.

2.3. Медико-социологический опрос по оценке знаний о пробиотиках и отношения к ним среди студентов и преподавателей стоматологического факультета

2.3.1. Характеристика исследуемой популяции

Общая популяция исследования включила в себя 604 русско- и англоязычных студентов третьего, четвертого и пятого курсов Института Стоматологии имени Е.В. Боровского и 54 преподавателей, являющихся практикующими стоматологами.

2.3.2. Расчет размера выборки

Минимальный размер выборки составил 235 студентов и 48 преподавателей. Он был рассчитан с учетом 95% ДИ и погрешности в 5% по следующей формуле (Рисунок 2.10):

$$\frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)'} ,$$

где

z – z-фактор, то есть нормированное отклонение, определяемое в зависимости от выбранного уровня доверительности (1,96 при 95% CI);

p – вариация для выборки (0,5);

e – допустимая ошибка (0,05);

N – объем генеральной совокупности (604 студента и 54 преподавателя).

Рисунок 2.10 – Формула расчета размера выборки

2.3.3. Разработка и валидация опросника

Валидация опросника была проведена экспертной комиссией, состоящей из гастроэнтеролога, стоматолога и медицинского статистика. Одним из этапов валидации опросника стало проведение пилотного тестирования на группе студентов ($n = 30$), чьи отзывы были использованы для исключения трудных для понимания слов, фраз или вопросов. Кроме того, респондентов пилотного исследования попросили засечь время, потраченное на заполнение опросника. На основе полученных отзывов нами была проведена доработка опросника. Данные пилотного исследования не были включены в финальный анализ. Для данного опросника не был рассчитан коэффициент альфа Кронбаха, поскольку каждый вопрос имел уникальный контекст и мог быть не согласован с остальными. Окончательная версия опросника состояла из 15 вопросов, распределенных по трем разделам: социально-демографические данные респондентов (5 вопросов), вопросы о субъективных знаниях участников о пробиотиках (5 вопросов) и вопросы, касающиеся отношения участников к пробиотикам (5 вопросов) (Приложение А).

2.3.4. Сбор и анализ данных

Ссылка на онлайн-опрос была отправлена респондентам по электронной почте и в чаты 3-5 курсов и кафедр Института Стоматологии в социальных сетях. Опрос был добровольным и анонимным и не содержал никаких личных данных. Респонденты были проинформированы о том, что заполнение опросника означает согласие на участие в исследовании и что их ответы будут использованы в научных и исследовательских целях. Сбор данных осуществлялся с помощью Google Form.

Раздел "Знания" включал один вопрос с одним вариантом ответа, три вопроса с несколькими вариантами ответа и один вопрос «да» или «нет». Оценка за каждый правильный ответ составляла 1 балл, за каждый неправильный- 0 баллов. Максимальный балл за вопросы в разделе о знаниях составлял 22.

Для оценки четырех вопросов об отношении к пробиотикам использовалась пятибалльная шкала Лайкерта. Три утверждения о пробиотиках имели положительный смысл (1 = категорически не согласен, 2 = не согласен, 3 = нейтрально, 4 = согласен, 5 = абсолютно согласен), а один - об отрицательном отношении (1 = абсолютно согласен, 2 = согласен, 3 = нейтрально, 4 = не согласен, 5 = категорически не согласен).

Еще один вопрос касался готовности респондентов рекомендовать пробиотики пациентам в случае, если их эффективность подтвердится клиническими исследованиями (1 = нет, 2 = не уверен, 3 = да).

Таким образом, максимальный балл за раздел с вопросами об отношении к пробиотикам составил 23.

Уровень знаний классифицировался как хороший, удовлетворительный или плохой. Он оценивался как хороший, если общий балл респондента составлял $>75\%$ (17-22 балла), удовлетворительным, если он находился в диапазоне 50-75% (12-16 баллов), и плохим, если он составлял $\leq 50\%$ (0-11 баллов) от максимального балла. Отношение к применению пробиотиков было оценено как положительное, если общий балл за раздел составлял $\geq 50\%$ (12-23 балла) и отрицательным, общий балл за раздел составлял $< 50\%$ (5-11 баллов).

2.4. Методы статистической обработки данных

Данные вносились в базу данных MS Excel и экспортировались в формат CSV, который затем использовался для анализа данных в R версии 3.6.0 (26 апреля 2019 г.) со следующими пакетами: "doBy", "rstatix", "stats", а также в RStudio версии 1.2.1335 2009-2019.

Данные были представлены в виде средних значений и стандартных отклонений с 95% доверительным интервалом, медиан, процентилей и процентов, в зависимости от типа используемых переменных.

Нормальность и сферичность распределения для непрерывных переменных оценивали с помощью тестов Шапиро-Уилка и Левена, соответственно.

Если соблюдались условия нормальности и сферичности, проводился смешанный анализ ANOVA с последующим post hoc тестом Тьюки для множественных сравнений между группами и парным t-тестом для связанных групп.

Если указанные условия не выполнялись, различия между группами оценивались с помощью U-теста Манна-Уитни, а различия внутри групп в разные временные точки исследования - с помощью критерия Фридмана с post hoc сравнениями.

Для расчета величины эффекта между группами использовали g-фактор Хеджа, сравнивая средние исходные значения и значения, полученные по окончании периода приема пробиотиков.

Для анализа категориальных и порядковых переменных использовались те же непараметрические тесты. Точный тест Фишера использовался для получения данных о частоте категориальных переменных в группах и для сравнения гендерного распределения между группами.

Уровень статистической значимости определялся как $p < 0,05$ (с двумя хвостами).

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена был рассчитан для выявления взаимосвязи между показателями знаний о пробиотиках и отношения к ним.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих *Streptococcus salivarius* K12, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 1 месяца

Для оценки соответствия критериям включения и невключения были обследованы 65 человек. Среди них были исключены 34 человека по следующим причинам: несоответствие критериям включения ($n = 8$), соответствие критериям невключения ($n = 25$), отказ от участия в исследовании ($n = 1$). В результате отбора в данном исследовании принял участие 31 пациент (27 женщин и 3 мужчины) в возрасте от 20 до 24 лет (среднее значение = $21,2 \pm 0,8$ лет). Участники были случайным образом распределены в исследуемую (14 женщин и 2 мужчины) и контрольную (14 женщин и 1 мужчина) группы. Между группами не было статистически значимой разницы по демографическим характеристикам (возрасту и полу) и значениям индекса КПУз и компонента «К» индекса КПУ (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Демографическая характеристика участников

Показатель	Общее ($n = 30$)	Исследуемая группа ($n = 14$)	Контрольная группа ($n = 16$)	Статистическая значимость
Пол, n (%)				
Женщины	27 (90)	13 (93)	14 (87,5)	p -value = 1.0 ¹
Мужчины	3 (10)	1(7)	2 (12,5)	
Возраст				
m (sd)	21,2 (0,8)	21,4 (0,9)	20,9 (0,6)	p -value = 0.171 ²
Median [Q1; Q3]	21 [21; 22]	21 [21;22]	21 [20,75; 21]	
min, max	20, 24	21, 24	20, 22	
КПУз				
Median [Q1; Q3]	9 [6,25; 12,5]	9 [7,5; 10,75]	10,5 [5,75; 14]	p -value = 0.4892 ²
min, max	0, 20	0, 20	2, 17	
«К» КПУз				

Продолжение таблицы 3.1

Median [Q1; Q3]	2,5 [2; 4]	3,5 [2; 4]	2 [2; 3]	$p\text{-value} = 0.3389^2$
min, max	0, 5	0, 5	0, 5	

¹ Точный тест Фишера; ² Тест Уилкоксона-Манна-Уитни; КПУз – индекс интенсивности кариеса (кариозные, пломбированные, удаленные по причине осложнений кариеса зубы).

Из 31 пациента, отобранных для участия в исследовании, 30 завершили протокол полностью. Один участник из исследуемой группы был исключен в связи с неявкой на контрольный осмотр по причине болезни.

Побочных эффектов при использовании препарата зарегистрировано не было.

Значения оцениваемых показателей в 3 временных точках представлены в таблице 3.2. Нами не было обнаружено статистически значимых различий между группами в уровнях секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне и скорости нестимулированного слюноотделения. Значения индекса гигиены Турески у исследуемой группы были статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой как после 4 недель приема пробиотиков, так и после 2 недель периода выведения.

Таблица 3.2 – Значения оцениваемых показателей

Показатель	Исследуемая группа ($n = 14$)	Контрольная группа ($n = 16$)	Статистический анализ
sIgA, мг/л, m (sd)			
Начало исследования	226 (130)	205 (92)	Arm: $F = 0,385$; $p\text{-value} = 0,54$
Через 4 недели	200 (113)	191 (97)	Time: $F = 0,572$; $p\text{-value} = 0,568$
Через 6 недель	227 (119)	196 (114)	Arm*Time: $F = 0,16$; $p\text{-value} = 0,853^1$
Скорость саливации, мл/мин, m (sd)			

Продолжение таблицы 3.2

Начало исследования	0,47 (0,20)	0,48 (0,18)	Arm: F = 0,002; <i>p</i> -value = 0,969
Через 4 недели	0,55 (0,25)	0,53 (0,17)	Time: F = 2,952; <i>p</i> -value = 0,060
Через 6 недель	0,53 (0,22)	0,53 (0,13)	Arm*Time: F = 0,234; <i>p</i> -value = 0,792 ¹
Индекс Турески, m (sd)			
Начало исследования	2,84 (0,45)	2,92 (0,34)	<i>p</i> -value = 0,5744 ²
Через 4 недели	2,54 (0,43)	3,01 (0,34)	<i>p</i> -value = 0,01114 ²
Через 6 недель	2,64 (0,49)	3,06 (0,33)	<i>p</i> -value = 0,009286 ²
Внутригрупповое сравнение	<i>p</i> -value = 0,02437 ³	<i>p</i> -value = 0,1642 ³	

¹ Смешанный дисперсионный анализ (ANOVA); ² Тест Уилкоксона-Манна-Уитни;

³ Критерий Фридмана; sIgA – секреторный иммуноглобулин А.

Нами не было выявлено статистически значимых различий в распределении участников по значениям концентрации sIgA в слюне во всех временных точках (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Распределение уровней sIgA в слюне (низкий, средний, высокий)¹ в группах

Показатель	Исследуемая группа (<i>n</i> = 14)	Контрольная группа (<i>n</i> = 16)	Статистическая значимость ²
Уровень sIgA в слюне			
Начало исследования, <i>n</i> (%)			
Низкий	3 (21,5)	4 (25,0)	
Средний	8 (57,0)	10 (62,5)	<i>p</i> -value = 0,883
Высокий	3 (21,5)	2 (12,5)	
Через 4 недели, <i>n</i> (%)			
Низкий	4 (28,5)	5 (31)	
Средний	6 (43,0)	8 (50)	<i>p</i> -value = 0,8959

Продолжение таблицы 3.3

Высокий	4 (28,5)	3 (19)	
Через 6 недель, <i>n</i> (%)			
Низкий	3 (21,5)	2 (12,5)	
Средний	7 (50,0)	12 (75,0)	<i>p</i> -value = 0,4369
Высокий	4 (28,5)	2 (12,5)	

¹ Согласно данным из инструкции производителя (IgA secretory ELISA-BEST kit); ² Точный тест Фишера; sIgA – секреторный иммуноглобулин А.

В результате корреляционного анализа, результаты которого отражены на рисунке 3.1, нами была выявлена сильная отрицательная корреляция между скоростью саливации и уровнем sIgA ($r = -0,62$; $p = 0,000239395$). Положительная умеренная корреляция была обнаружена между количеством кариозных зубов и значениями индекса гигиены Турески ($r = 0,57$; $p = 0,000968335$). Статистически значимой корреляции между значениями компонента «К» индекса КПУ и уровнем sIgA в слюне выявлено не было ($r = 0,17$; $p = 0,379$).

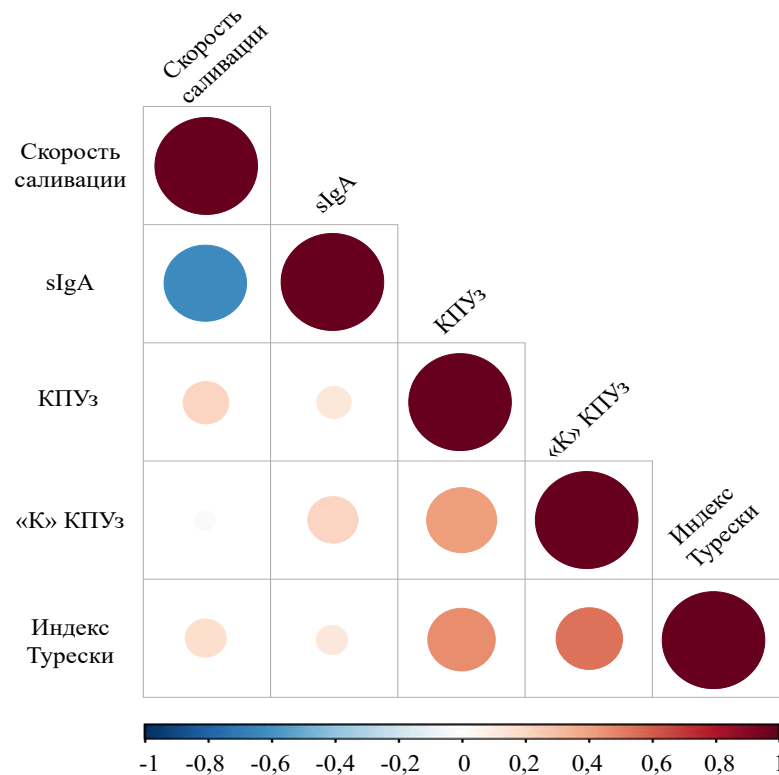


Рисунок 3.1 – Корреляционный анализ. sIgA – секреторный иммуноглобулин А; КПУз – индекс интенсивности кариеса (кариозные, пломбированные, удаленные по причине осложнений кариеса зубы); «К» КПУз – кариозный компонент индекса КПУз.

3.2. Клинико-лабораторное исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих *Streptococcus salivarius* K12, на показатели стоматологического здоровья при приеме в течение 3 месяцев

Сто пятьдесят восемь участников в возрасте от 18 до 27 лет были оценены на соответствие критериям включения и невключения. Среди них 98 участников были исключены из исследования в связи с: несоответствием критериям включения ($n = 41$); соответствием критериям невключения ($n = 49$); отказом от участия в исследовании ($n = 8$). В исследование были включены 60 человек в возрасте 20-27 лет. Один участник был исключен в связи с неявкой на контрольный осмотр. В финальный анализ вошли 59 человек (28 – в исследуемую группу и 31 – в контрольную) в возрасте от 20 до 39 лет. Сравнение между группами не показало статистически значимых различий по полу ($p = 0,2257$) и возрасту ($p = 0,837$) (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Демографические характеристики участников исследования

Критерий	Общее	Исследуемая группа	Контрольная группа	Статистическая достоверность (p -value)
Пол				
Женский	46 (78%)	24 (86%)	22 (72%)	0,2257 ¹
Мужской	13 (22%)	4 (14%)	9 (28%)	
Возраст				
m (sd)	22,6 (22,8)	22,5 (1,8)	22,7 (3,5)	0,837 ²
Median [Q1; Q3]	22 [21;24]	22 [21; 24]	22 [21;23,25]	
min, max	20, 39	20, 27	20, 39	

¹ точный тест Фишера; ² однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

В таблице 3.5 представлены значения показателей sIgA в слюне в начале исследования, через 12 недель периода приема пробиотиков и через 4 недели периода выведения, то есть через 16 недель после начала исследования. Исходные средние значения параметра между группами статистически значимо не отличались, однако через 12 недель периода приема пробиотиков и 4 недели периода выведения участники из исследуемой группы имели статистически

значимо более высокие значения sIgA по сравнению с участниками контрольной группы. При внутригрупповом сравнении также было установлено, что средние значения данного показателя статистически значимо отличались в 3 временных точках только в исследуемой группе (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Значения концентрации sIgA в слюне

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа	Статистический анализ
sIgA, мг/л, m (sd)			
Начало исследования	206,97 (104,86) a	206,54 (87,15) A	$p = 0,986^1$
Через 12 недель/по окончании периода приема пробиотиков	248,55 (103,68) b	192,09 (94,79) A	$p = 0,0316^1$
Через 16 недель/по окончании периода выведения	238,71 (98,19) c	182,95 (77,21) A	$p = 0,0169^1$

sIgA – секреторный иммуноглобулин A; a, b, c, A разные буквы указывают на статистически значимые различия между временными точками по данным теста Уилкоксона; ¹ однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

В соответствии с результатами теста ANOVA, статистически значимое влияние на значения концентрации sIgA в слюне оказывало взаимодействие факторов «группа» и «визит» (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Тест ANOVA для значений концентрации sIgA

Фактор	DFn	DFd	F-value	p-value
Группа	1,00	58,00	3,324	0,073
Визит	1,75	101,64	0,757	0,456
Группа*визит	1,75	101,64	4,034	0,025 *

* статистически значимые показатели; DFn – число степеней свободы для числителя F - распределения; DFd – число степеней свободы для знаменателя F – распределения.

При внутригрупповом сравнении средних значений скорости нестимулированного слюноотделения статистически значимая разница была выявлена только в исследуемой группе между показателями в начале исследования и через 12 недель приема пробиотиков (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Значения скорости нестимулированного слюноотделения

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа
Скорость саливации, мл/мин, m (sd)		
Начало исследования	0,49 (0,19) a	0,51 (0,16) A
Через 12 недель/по окончании периода приема пробиотиков	0,56 (0,24) b	0,53 (0,15) A
Через 16 недель/по окончании периода выведения	0,52 (0,22) a	0,52 (0,11) A

a, b, A разные буквы указывают на статистически значимые различия между временными точками по данным теста Уилкоксона.

В таблице 3.8 представлены результаты теста ANOVA для значений скорости нестимулированного слюноотделения. Статистически значимое влияние на данный параметр оказывал только фактор визита.

Таблица 3.8 – Тест ANOVA для значений скорости нестимулированного слюноотделения

Фактор	DFn	DFd	F-value	p-value
Группа	1,00	58,00	0,0003	0,987
Визит	2,00	116,00	5,398	0,006 *
Группа*визит	2,00	116,00	1,740	0,180

* статистически значимые показатели; DFn – число степеней свободы для числителя F - распределения; DFd – число степеней свободы для знаменателя F – распределения.

Межгрупповое сравнение значений индекса гигиены Турески позволило установить статистически значимые различия между группами через 12 недель периода приема пробиотиков и через 4 недели периода выведения при отсутствии

значимых различий в начале исследования. Согласно результатам внутригруппового сравнения, значения в 3 временных точках исследования статистически значимо различались только в исследуемой группе, при этом показатели после периода выведения статистически значимо не отличались от показателей по окончании приема пробиотиков (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Значения индекса гигиены Турески

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа	Статистический анализ
Индекс гигиены Турески, m (sd)			
Начало исследования	2,83 (0,42) a	2,92 (0,33) A	$p = 0,342$ ¹
Через 12 недель/по окончании периода приема пробиотиков	2,55 (0,41) b	2,97 (0,34) A	$p < 0,001$ ^{1*}
Через 16 недель/по окончании периода выведения	2,60 (0,45) ab	3,06 (0,33) A	$p < 0,001$ ^{1*}

a, b, A разные буквы указывают на статистически значимые различия между временными точками по данным теста Уилкоксона; * статистически значимые показатели; ¹ однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

Согласно результатам теста ANOVA, на значения индекса гигиены Турески статистически значимое влияние оказывали и фактор группы, и фактор визита, и сочетание факторов группы и визита (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Тест ANOVA для значений индекса Турески

Фактор	DFn	DFd	F-value	p-value
Группа	1,00	58,00	12,472	8,17e-04 *
Визит	2,00	116,00	7,161	1,00e-03 *
Группа*визит	2,00	116,00	23,904	2,03e-09 *

* статистически значимые показатели; DFn – число степеней свободы для числителя F - распределения; DFd – число степеней свободы для знаменателя F – распределения.

На рисунке 3.2 продемонстрированы результаты корреляционного анализа оцениваемых показателей. Нами была обнаружена умеренная отрицательная корреляция между скоростью нестимулированного слюноотделения и концентрацией sIgA в слюне. Кроме того, была установлена умеренная положительная корреляция между показателями индекса гигиены Турески и индексом КПУ и компонентом «К» индекса КПУ.

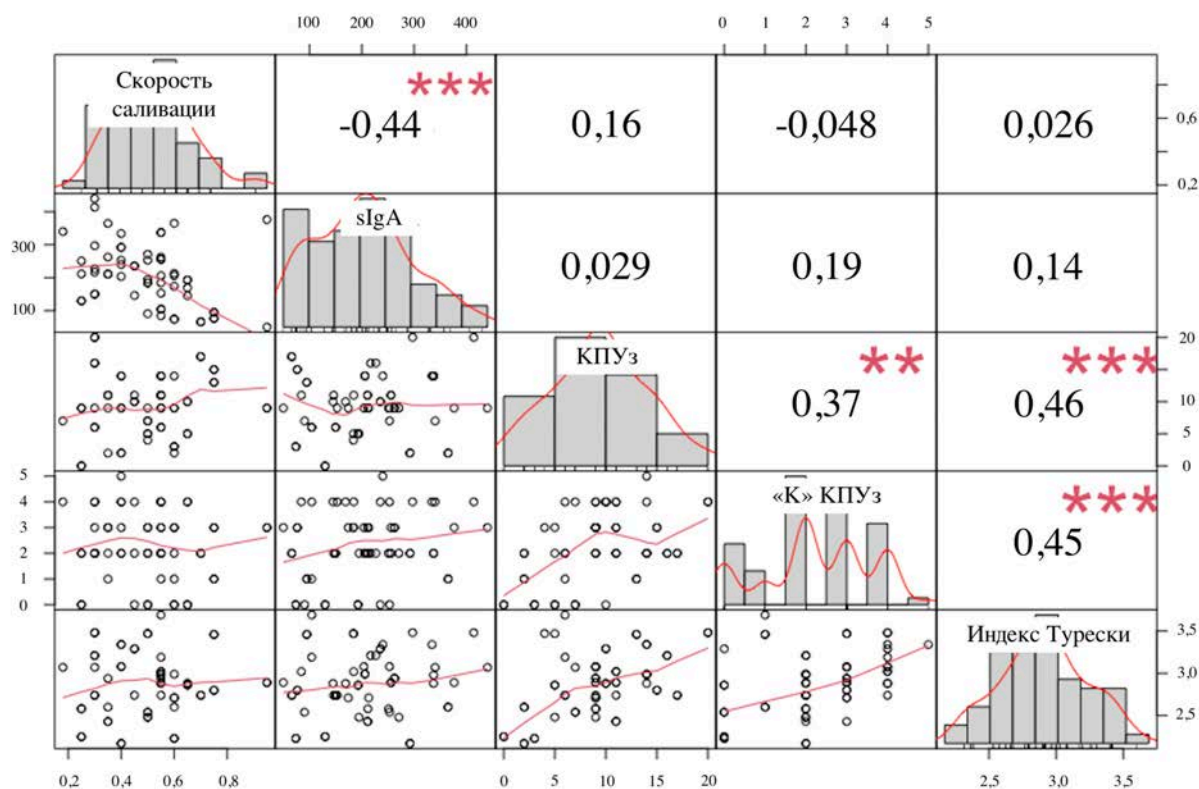


Рисунок 3.2 – Корреляционный анализ. sIgA – секреторный иммуноглобулин А, КПУз - КПУз – индекс интенсивности кариеса (кариозные, пломбированные, удаленные по причине осложнений кариеса зубы); «К» КПУз – кариозный компонент индекса КПУз.

3.3. Клиническое исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих *Streptococcus salivarius* M18, на показатели здоровья пародонта при приеме в течение 1 месяца

Для участия в исследовании были отобраны 205 пациентов в возрасте от 18 до 25 лет. Из них 144 пациента не были включены в исследование по следующим причинам: не соответствовали критериям включения ($n = 84$); соответствовали

критериям невключения ($n = 55$); отказались от участия ($n = 1$); не были уверены, что будут соблюдать протокол исследования ($n = 4$). Шестьдесят один пациент был включен в исследование. Участники случайным образом были распределены в исследуемую (21 женщина и 10 мужчин) или контрольную группу (19 женщин и 11 мужчин). Четыре участника из исследуемой группы были исключены из исследования в связи с аллергией ($n = 1$), карантин по кори ($n = 2$) и неявкой на контрольный осмотр ($n = 1$). В окончательный анализ были включены 57 участников, 27 в исследуемой группе и 30 – в контрольной. При сравнении групп существенных различий в распределении по возрасту и полу выявлено не было (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Демографическая характеристика участников

Группа	Исследуемая группа	Контрольная группа	Статистическая значимость
Пол, n (%)			
Женщины	18 (66,7)	19 (63,3)	p -value = 1,0 ¹
Мужчины	9 (33,3)	11 (36,7)	
Общее	27 (100)	30 (100)	
Возраст			
Mean (sd)	21,7 (1,9)	21,1 (1,4)	p -value = 0,2563 ²
Median [Q1; Q3]	21 [20; 23]	21 [20; 21,75]	
min, max	19, 26	20, 25	

¹ Точный тест Фишера; ² парный критерий Уилкоксона.

Нами было оценено влияние приема пробиотиков на состояние слизистой оболочки десны (индексы GI и GBI) и значения индекса гигиены Турески.

По окончании периода приема пробиотиков было выявлено статистически значимое снижение кровоточивости десен в группе, принимавшей пробиотики. Средние значения индекса GBI в исследуемой группе составляли $0,127 \pm 0,137$ в начале исследования и $0,086 \pm 0,086$ – через 4 недели приема пробиотиков. У участников контрольной группы, наоборот, значения данного параметра увеличивались с $0,066 \pm 0,049$ до $0,083 \pm 0,052$ (Таблица 3.12). Однако значения индекса GBI после периода выведения в обеих группах статистически значимо не отличались от исходных.

Таблица 3.12 – Значения индекса GBI

Группа	Исследуемая группа	Контрольная группа	Межгрупповые сравнения	Размер эффекта (g— Хэджеса)
Начало исследования				
mean (sd)	0,127 (0,137)	0,066 (0,049)		
95% CI	0,08 – 0,18	0,05 – 0,08	$p = 0,1217^1$	
median [Q1; Q3]	0,09 [0,045; 0,18]	0,05 [0,025; 0,11]		0,55
	a	A		95% CI: 0,02 – 1,07
Через 4 недели				
mean (sd)	0,086 (0,086)	0,083 (0,052)		
95% CI	0,05 – 0,12	0,06 – 0,1	$p = 0,5057^1$	
median [Q1; Q3]	0,07 [0,03; 0,12]	0,07 [0,0425; 0,12]		
	b	B		
Через 8 недель				
mean (sd)	0,108 (0,093)	0,094 (0,047)		
95% CI	0,07 – 0,14	0,08 – 0,11	$p = 0,9553^1$	
median [Q1; Q3]	0,09 [0,05; 0,145]	0,085 [0,06; 0,1275]		
	a	AB		
Δ (Через 4 недели – Начало исследования)				
mean (sd)	-0,04 (0,1)	0,02 (0,03)	$p = 0,0003648^1$	
95% CI	-0,08 – 0,00	0,00 – 0,03		
median [Q1; Q3]	-0,02 [-0,06; 0,00]	0,01 [0,00; 0,03]		
Δ (Через 8 недель – Начало исследования)				
mean (sd)	0,02 (0,03)	0,01 (0,03)	$p = 0,2192^3$	
95% CI	0,01 – 0,03	0,00 – 0,02		
median [Q1; Q3]	0,02 [0,00; 0,05]	0,01 [-0,01; 0,03]		

a, b, A, B Разные буквы указывают на статистически значимые различия между временными точками по данным теста Уилкоксона для связанных выборок; ¹ парный критерий Уилкоксона; ² размер эффекта был рассчитан между значениями в начале исследования и через 4 недели приема пастилок; ³ t-критерий Уэлча.

По результатам дисперсионного анализа (ANOVA), статистически значимое влияние на значения индекса GI играли фактор визита ($p = 0,012$) и взаимодействие факторов визита и группы ($p < 0,01$) (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Результаты дисперсионного анализа (ANOVA) для значений индекса GI

Фактор	DFn	DFd	F-value	p-value
Группа	1,00	55,00	2,076	0,155
Визит	1,72	94,82	4,973	0,012 *
Группа*визит	1,72	94,82	11,333	0,0000931 *

* статистически значимые показатели; DFn – число степеней свободы для числителя F - распределения; DFd – число степеней свободы для знаменателя F – распределения.

Средние значения индекса GI в группе, принимавшей пробиотики, были статистически значимо ниже после 4 недель периода приема пробиотиков и 4 недель периода выведения, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,045$). Прием пробиотиков в течение 4 недель приводил к статистически значимому улучшению состояния десны с размером эффекта 0,58. Кроме того, эффект являлся стабильным после 4 недель периода выведения. В контрольной группе значения индекса GI через 4 недели после начала исследования были выше по сравнению с исходным уровнем, однако по окончании периода выведения значения статистически значимо не отличались от исходных (Таблица 3.14 и рисунок 3.3).

Таблица 3.14 – Значения индекса GI

Группа	Исследуемая группа	Контрольная группа	Межгрупповые сравнения	Размер эффекта (g—Хэджеса)

Продолжение таблицы 3.14

Начало исследования				
mean (sd)	0,934 (0,385)	0,872 (0,339)		
95% CI	0,79–1,08	0,75 – 0,99	$p = 0,523$ ¹	
median [Q1; Q3]	0,96 [0,71; 1,06]	0,875 [0,71; 1,07]		0,58
	a	A		95% CI: 0,05 – 1,10
Через 4 недели				
mean (sd)	0,743 (0,419)	0,963 (0,327)		
95% CI	0,58–0,9	0,85 – 1,08	$p = 0,045$ ¹	
median [Q1; Q3]	0,67 [0,42; 1,00]	1,02 [0,71; 1,17]		
	b	B		
Через 8 недель				
mean (sd)	0,672 (0,370)	0,911 (0,429)		
95% CI	0,53–0,81	0,76 – 1,06	$p = 0,045$ ¹	
median [Q1; Q3]	0,67 [0,375; 0,92]	0,94 [0,64; 1,17]		
	b	AB		
Δ (Через 4 недели – Начало исследования)				
mean (sd)	-0,19 (0,23)	0,09 (0,2)	$p < 0,001$ ³	
95% CI	-0,28–-0,11	0,02 – 0,16		
median [Q1; Q3]	-0,13 [-0,33; -0,08]	0,09 [-0,05; 0,13]		
Δ (Через 8 недель – Начало исследования)				
mean (sd)	-0,07 (0,34)	-0,05 (0,27)	$p = 0,5921$ ³	
95% CI	-0,2-0,06	-0,15 – 0,05		
median [Q1; Q3]	-0,04 [-0,15; 0,11]	0,00 [-0,09; 0,09]		

a, b, A, B Разные буквы указывают на статистически значимые различия между временными точками по данным теста Уилкоксона для связанных выборок; ¹ дисперсионный анализ ANOVA; ² размер эффекта был рассчитан между значениями в начале исследования и через 4 недели приема пастилок; ³ парный критерий Уилкоксона.

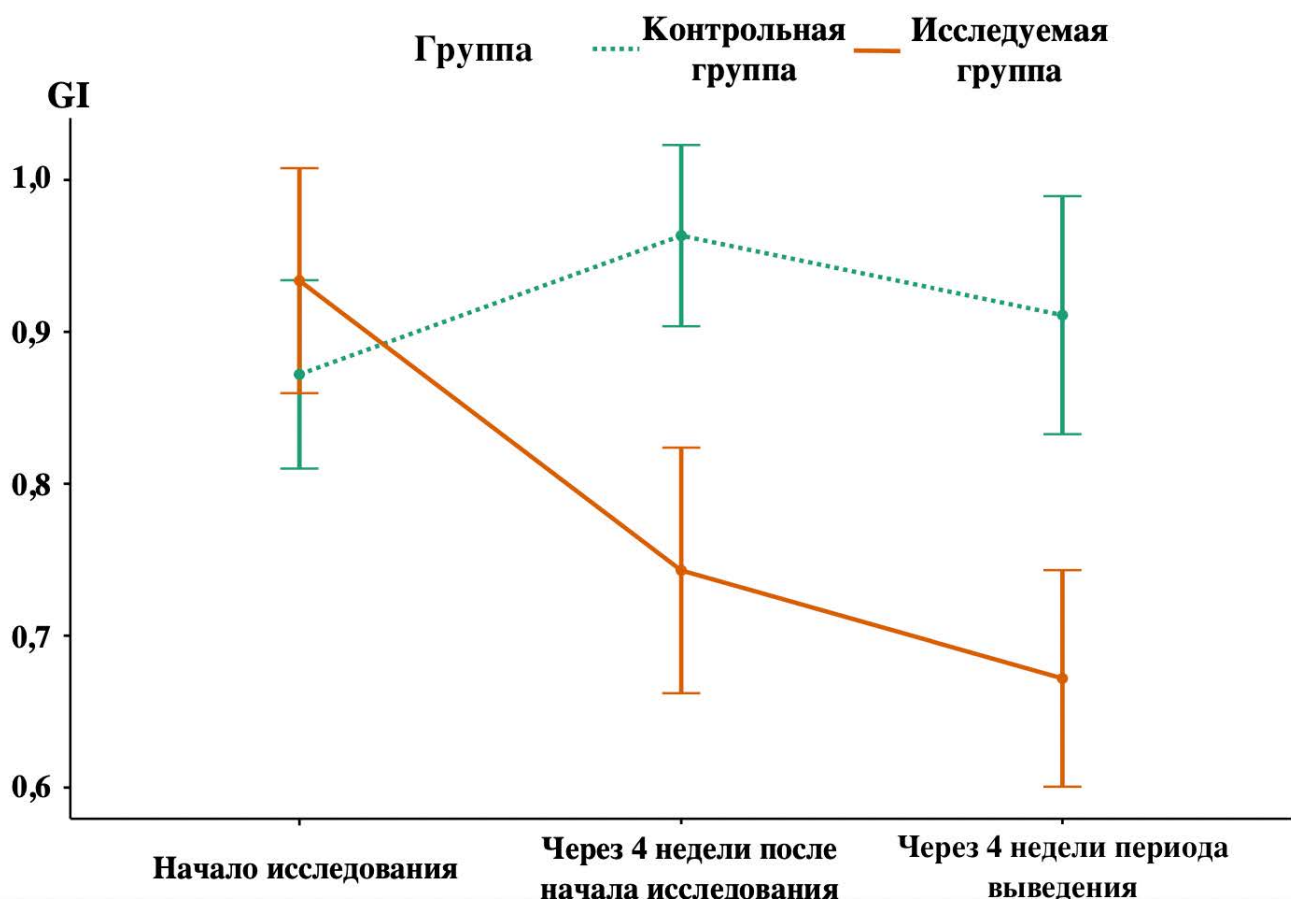


Рисунок 3.3 – Средние траектории значений индекса GI в исследуемой и контрольной группах (вертикальные линии указывают на стандартные отклонения)

На рисунке 3.4 показана средняя траектория значений индекса гигиены Турески в двух исследуемых группах. Согласно графику, в исследуемой группе наблюдалось снижение значений индекса Турески в результате 4-недельного приема пробиотиков (Рисунок 3.4). По результатам дисперсионного анализа ANOVA, статистически значимо на значения индекса Турески влияли фактор «визит» и взаимодействие факторов «группа» и «визит» (Таблица 3.15). Прием пробиотиков в течение 4 недель приводил к снижению значений индекса гигиены с размером эффекта 0,55. В контрольной группе статистически значимых изменений индекса Турески не наблюдалось (Таблица 3.16).

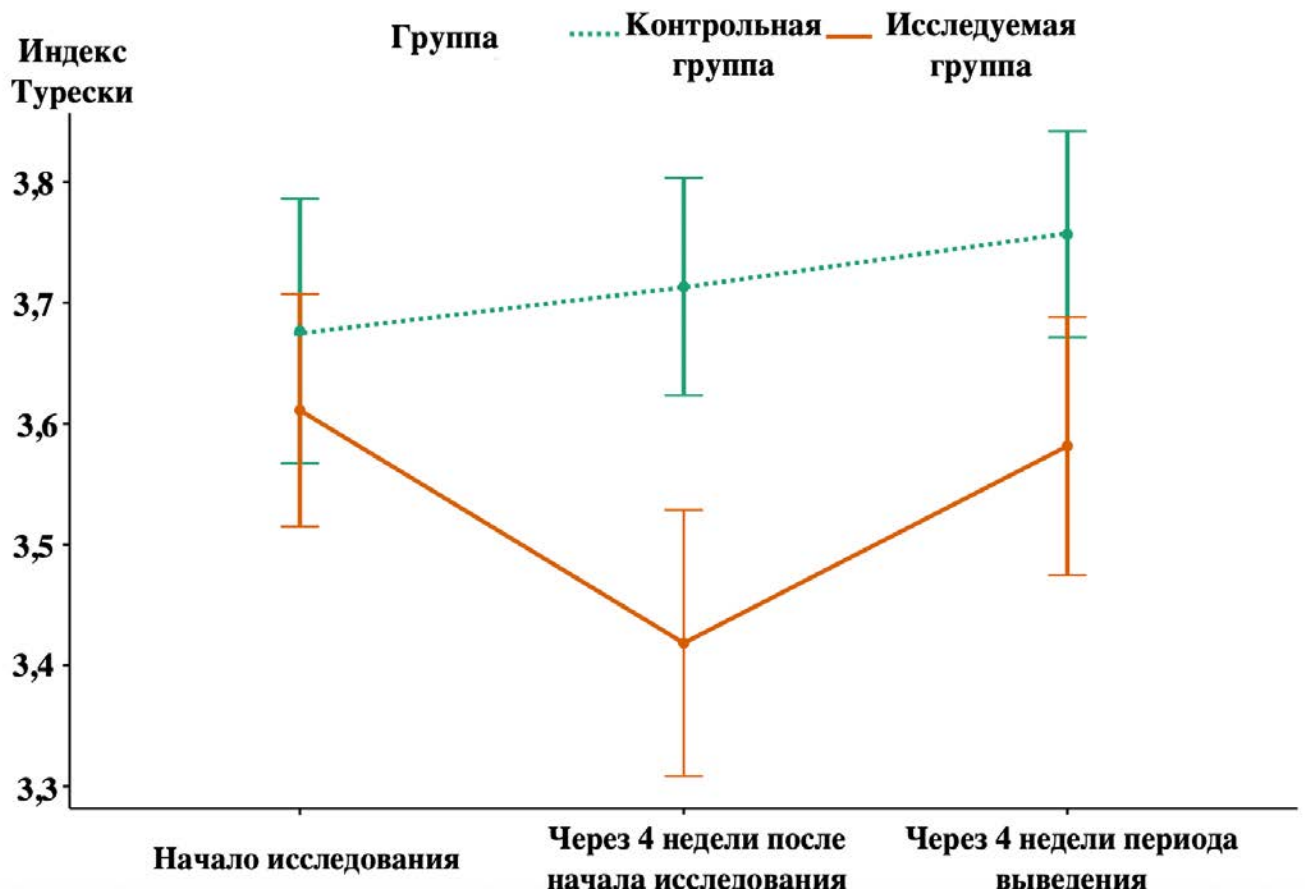


Рисунок 3.4 – Средние траектории значений индекса Турески в исследуемой и контрольной группах (вертикальные линии указывают на стандартные отклонения)

Таблица 3.15 – Результаты дисперсионного анализа (ANOVA) для значений индекса гигиены Турески

Фактор	DFn	DFd	F-value	<i>p</i> -value
Группа	1,00	55	1,805	0,1805
Визит	2	110	3,363	0,038 *
Группа*визит	2	110	0,025	0,025 *

* статистически значимые показатели; DFn – число степеней свободы для числителя F - распределения; DFd – число степеней свободы для знаменателя F – распределения.

Таблица 3.16 – значения индекса Турески

Группа	Исследуемая группа	Контрольная группа	Статистический анализ	Размер эффекта (g— Хэджеса)
Начало исследования				
mean (sd)	3,60 (0,50)	3,67 (0,59)		

Продолжение таблицы 3.16

95% CI	3,42 – 3,8	3,46 – 3,89	$p = 0,657^1$	
median [Q1; Q3]	3,66 [3,283; 3,9555]	3,586 [3,2815; 4,13125]		0,55
	a	A		95% CI: 0,02 – 1,07
Через 4 недели				
mean (sd)	3,42 (0,57)	3,71 (0,49)		
95% CI	3,2 – 3,63	3,54 – 3,89	$p = 0,123^1$	
median [Q1; Q3]	3,5 [3,0625; 3,8025]	3,702 [3,30175; 4,0045]		
	b	A		
Через 8 недель				
mean (sd)	3,58 (0,56)	3,75 (0,47)		
95% CI	3,37 – 3,79	3,59 – 3,92	$p = 0,302^1$	
median [Q1; Q3]	3,714 [3,3215; 4,009]	3,613 [3,473; 4,08475]		
	ab	A		
Δ (Через 4 недели – Начало исследования)				
mean (sd)	-0,19 (0,38)	0,04 (0,23)	$p = 0,005569^1$	
95% CI	-0,33 – -0,05	-0,05 – 0,12		
median [Q1; Q3]	-0,20 [-0,35; 0,05]	0,00 [-0,10; 0,10]		
Δ (Через 8 недель – Начало исследования)				
mean (sd)	0,16 (0,39)	0,04 (0,19)	$p = 0,1517^3$	
95% CI	0,02 – 0,31	-0,02 – 0,11		
median [Q1; Q3]	0,10 [-0,10; 0,25]	0,00 [-0,1; 0,2]		

a, b, A, B Разные буквы указывают на статистически значимые различия между временными точками по данным теста Уилкоксона для связанных выборок/парных выборок; ¹ дисперсионный анализ ANOVA; ² размер эффекта был рассчитан между значениями в начале исследования и через 4 недели приема пастилок; ³ t-критерий Уэлча.

В своем исследовании мы не наблюдали побочных эффектов от применения пробиотических препаратов. Один пациент из исследуемой группы отказался от участия в исследовании в связи с возникновением аллергической реакции (кожная сыпь). Однако пациент не пришел на контрольный осмотр, назначенный для оценки его состояния, поэтому аллергическая реакция не была подтверждена [84].

3.4. Клиническое исследование по оценке влияния пробиотиков для полости рта, содержащих *Streptococcus salivarius* M18, на показатели здоровья пародонта при приеме в течение 3 месяцев

Для участия в исследовании были приглашены 155 пациентов в возрасте от 18 до 25 лет. Среди них 93 пациента не соответствовали критериям отбора.

В итоговую выборку вошли 62 пациента, которые были случайным образом распределены в исследуемую (23 женщины и 8 мужчин) и контрольную (19 женщин и 12 мужчин) группы. Двое участников из контрольной группы не явились на осмотр. Таким образом, в финальный анализ вошли 60 человек (31 в исследуемой группе и 29 в контрольной группе). В таблице 3.17 представлены демографические характеристики участников исследования. Сравнение групп не выявило существенных различий в исходных параметрах.

Таблица 3.17 – Демографическая характеристика участников

Группа	Исследуемая группа	Контрольная группа	Статистическая значимость
Пол, <i>n</i> (%)			
Женщины	23 (74,2)	18 (62,1)	$p\text{-value} = 0,4076$ ¹
Мужчины	8 (25,8)	11 (37,9)	
Общее	31 (100)	29 (100)	
Возраст			
Mean (sd)	23,6 (3,8)	22,7 (4,1)	$p\text{-value} = 0,388$ ²
Median [Q1; Q3]	23 [22, 24]	21 [20, 24]	
min, max	20, 38	20, 39	

¹ Точный тест Фишера; ² парный критерий Уилкоксона.

Нами проводилась оценка степени воспаления десен (GI и GBI) и значений гигиенического индекса Турески на исходном уровне, через 3 месяца после периода приема пробиотиков и по окончании периода выведения, т.е. через 4 месяца после начала исследования.

В исследуемой группе наблюдалось значительное снижение кровоточивости десен в каждой временной точке. Средние значения GBI составили $0,195 \pm 0,12$ на исходном уровне и $0,137 \pm 0,097$ после 3 месяцев применения пробиотика. У пациентов контрольной группы этот показатель не изменялся на протяжении всего исследования (таблица 3.18). Значения индекса GBI после периода выведения в обеих группах существенно не отличались от исходных значений, однако значения индекса GBI по окончании периода выведения были статистически значимо ниже в исследуемой группе по сравнению с контрольной ($p = 0,0469$).

Таблица 3.18 – значения индекса GBI

Период	Исследуемая группа ($n = 31$)	Контрольная группа ($n = 29$)	Межгрупповое сравнение	Размер эффекта (g — Хэджеса) ²
Начало исследования				
Mean (SD)	0,195 (0,12)	0,184 (0,05)		
95%CI	0,151–0,239	0,165–0,203	$p = 0,906^1$	
Median [Q1, Q3]	0,18 [0,105; 0,300]	0,17 [0,150; 0,230]		
	a	A		
Через 12 недель				
Mean (SD)	0,137 (0,097)	0,186 (0,024)	$p = 0,00301^1$	
95%CI	0,102–0,173	0,177–0,195		0,67 0,15–1,18
Median [Q1, Q3]	0,11 [0,065; 0,195]	0,19 [0,160; 0,210]		
	b	A		
Через 16 недель				
Mean (SD)	0,175 (0,114)	0,192 (0,032)	$p = 0,0469^1$	0,20 -0,30–0,70
95%CI	0,133–0,216	0,180–0,204		

Продолжение таблицы 3.18

Median [Q1, Q3]	0,13 [0,110; 0,235]	0,19 [0,170; 0,210]		
	a	A		

a, b, A Разные буквы указывают на статистически значимые различия между временными точками по данным теста Уилкоксона для связанных выборок; ¹ парный критерий Уилкоксона; ² размер эффекта был рассчитан между значениями в начале исследования и по окончании приема пастилок; ³ t-критерий Уэлча.

По результатам дисперсионного анализа ANOVA, факторы «визит», «группа» и взаимодействие этих факторов не оказывали статистически значимого влияния на значения индекса GI (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Дисперсионный анализ ANOVA для значений индекса GI

Фактор	DFn	DFd	F-value	p-value
Группа	1,00	58,00	1,966	0,166
Визит	2,86	165,82	0,733	0,527
Группа*визит	2,86	165,82	1,097	0,351

DFn – число степеней свободы для числителя F - распределения; DFd – число степеней свободы для знаменателя F – распределения.

Средние значения индекса GI варьировались от 0,496 до 0,562 в исследуемой группе и от 0,571 до 0,626 – в контрольной. При внутри- и межгрупповом сравнении статистически значимых различий между группами не наблюдалось (таблица 3.20).

Таблица 3.20 – значения индекса GI

	Исследуемая группа (n = 31)	Контрольная группа (n = 29)	Статистический анализ	Размер эффекта (g—Хэджеса) ²
Начало исследования				
Mean (SD)	0,562 (0,363)	0,621 (0,175)	$p > 0,05$	
95%CI	0,428–0,695	0,554–0,688		
Median [Q1, Q3]	0,46 [0,33; 0,71]	0,63 [0,50; 0,75]		
	a	A		
Через 12 недель				

Продолжение таблицы 3.20

Mean (SD)	0,496 (0,282)	0,626 (0,160)	$p > 0,05$	
95%CI	0,393–0,600	0,565–0,687		
Median [Q1, Q3]	0,46 [0,25; 0,69]	0,71 [0,46; 0,75]		
	a	A		
Через 16 недель				
Mean (SD)	0,548 (0,284)	0,611 (0,216)	$p > 0,05$	
95%CI	0,444–0,652	0,529–0,693		
Median [Q1, Q3]	0,50 [0,33; 0,71]	0,67 [0,50; 0,75]		
	a	A		

^a, ^A Разные буквы указывают на статистически значимые различия между временными точками по данным теста Уилкоксона для связанных выборок; ¹ дисперсионный анализ ANOVA; ² размер эффекта был рассчитан между значениями в начале исследования и по окончании периода приема пробиотиков; ³ парный критерий Уилкоксона.

Согласно результатам ANOVA, факторы «визит» и взаимодействие факторов «визит» и «группа» оказывали статистически значимое влияние на значения индекса Турески (Таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Дисперсионный анализ ANOVA для значений индекса гигиены Турески

Фактор	DFn	DFd	F-value	p -value
Группа	1,00	58	3,909	0,053
Визит	2,45	141,82	3,993	0,014 *
Группа*визит	2,45	141,82	3,470	0,025 *

* статистически значимые показатели; DFn – число степеней свободы для числителя F - распределения; DFd – число степеней свободы для знаменателя F – распределения.

Через 3 месяца после начала исследования в исследуемой группе наблюдалось значительное снижение показателей индекса Турески (Таблица 3.22). Однако полученный эффект не сохранялся после периода выведения. В контрольной группе на протяжении всего исследования не было зарегистрировано значительных изменений в значениях индекса Турески. Величина эффекта

снижения значений гигиенического индекса составила 0,55 (через 12 недель после начала исследования) и 0,64 (через 16 недель после начала исследования).

Таблица 3.22 – Значения индекса гигиены Турески

	Исследуемая группа (<i>n</i> = 31)	Контрольная группа (<i>n</i> = 29)	<i>p</i> -value ¹	Размер эффекта (<i>g</i> —Хэджеса) ²
Начало исследования				
Mean (SD)	3,679 (0,523)	3,728 (0,563)	<i>p</i> = 0,732 ¹	
95%CI	3,488–3,871	3,513–3,94		
Median [Q1, Q3]	3,65 [3,345; 4,100]	3,60 [3,300; 4,200]		
	a	A		
Через 12 недель				
Mean (SD)	3,447 (0,676)	3,769 (0,459)	<i>p</i> = 0,0364 ¹	0,55 0,03–1,05
95%CI	3,488–3,871	3,488–3,871		
Median [Q1, Q3]	3,43 [2,910; 4,125]	3,70 [3,400; 4,000]		
	b	A		
Через 16 недель				
Mean (SD)	3,501 (0,596)	3,838 (0,424)	<i>p</i> = 0,0149 ³	0,64 0,12–1,15
95%CI	3,488–3,871	3,513–3,942		
Median [Q1, Q3]	3,43 [3,005; 4,000]	3,70 [3,600; 4,100]		
	ab	A		

a, b, A Разные буквы указывают на статистически значимые различия между временными точками по данным теста Уилкоксона для связанных выборок; ¹ межгрупповое сравнение с помощью ANOVA; ² размер эффекта был рассчитан между значениями в начале исследования и по окончании периода приема пробиотиков; ³ t-критерий Уэлча.

В ходе исследования нами не было зарегистрировано серьезных побочных явлений. Один пациент из группы пробиотиков сообщил о субъективной сухости во рту; однако этот побочный эффект был временным и не помешал участнику завершить протокол исследования [75].

3.5. Медико-социологический опрос по оценке знаний о пробиотиках и отношения к ним среди студентов и преподавателей стоматологического факультета

Из 658 возможных респондентов (604 студентам и 54 преподавателям) опрос прошли 239 студентов (доля ответов = 39,6%) и 54 преподавателя (доля ответов = 100%). Доля ответов среди студентов 3 курса была выше, чем среди студентов 4 и 5 курсов (84,5%, 13,4% и 17,8%, соответственно, $p < 0,001$). На рисунке 3.5 отражено распределение студентов, прошедших опрос, по годам обучения.

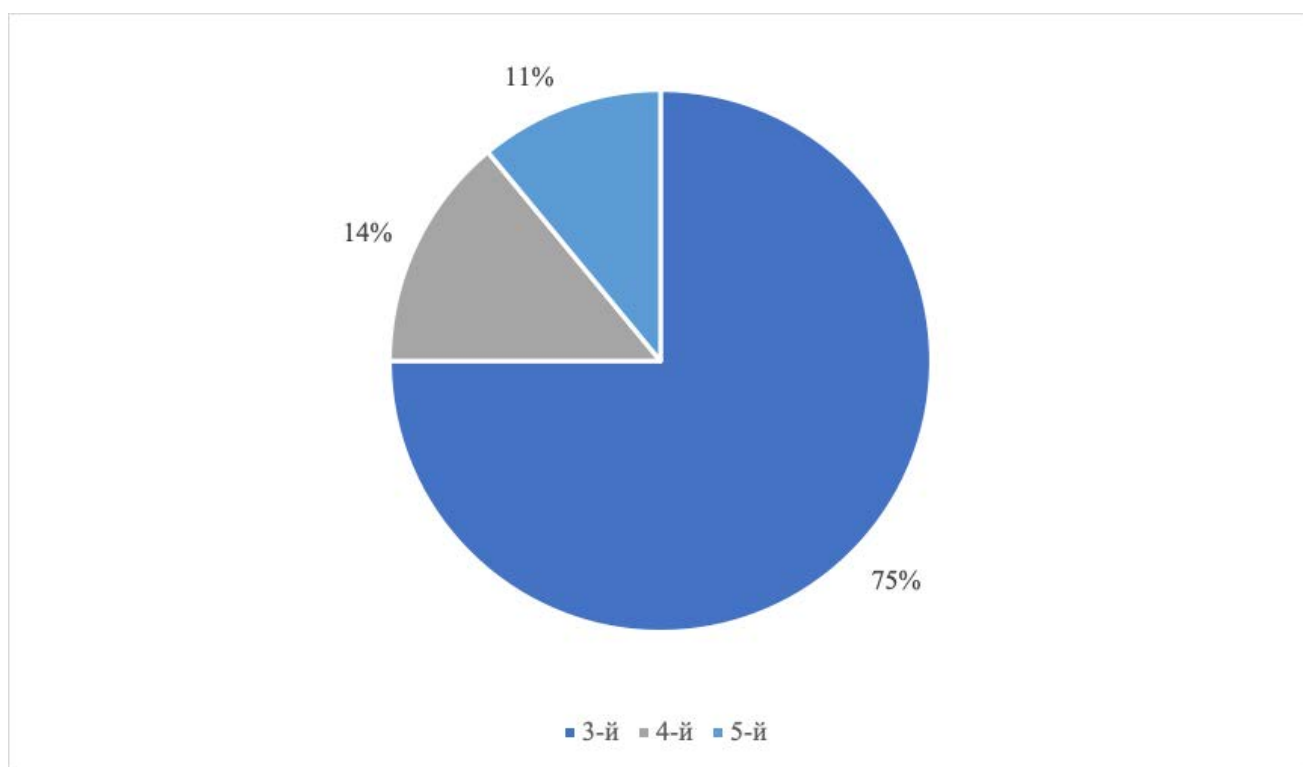


Рисунок 3.5 – Распределение студентов по годам обучения

На таблице 3.23 представлено распределение респондентов обеих групп по полу и возрасту. Большинство респондентов были женского пола: 68,5% в группе студентов ($n = 164$) и 81,5% в группе преподавателей ($n = 44$). Средний возраст участников в группе студентов составил 21,5 лет, а в группе преподавателей – 39,8 лет.

Таблица 3.23 – Демографические характеристики респондентов

	Студенты	Преподаватели
Пол, <i>n</i> (%) ¹		
Женский	164 (68,6)	44 (81,5)
Мужской	75 (31,4)	10 (18,5)
Общее	239 (100)	54 (100)
Возраст		
mean (sd)	21,5 (2,4)	39,8 (11,0)
median [Q1; Q3]	21 [20; 22]	37 [30; 50,75]
min, max	18, 38	24, 60

¹ различия между группами были статистически незначимыми (0,0683), согласно точному тесту Фишера.

Большинство студентов были из России. В числе других студентов были представители Ирана, Китая, Ирака, Египта и других. На рисунке 3.6 показано распределение респондентов по странам происхождения.

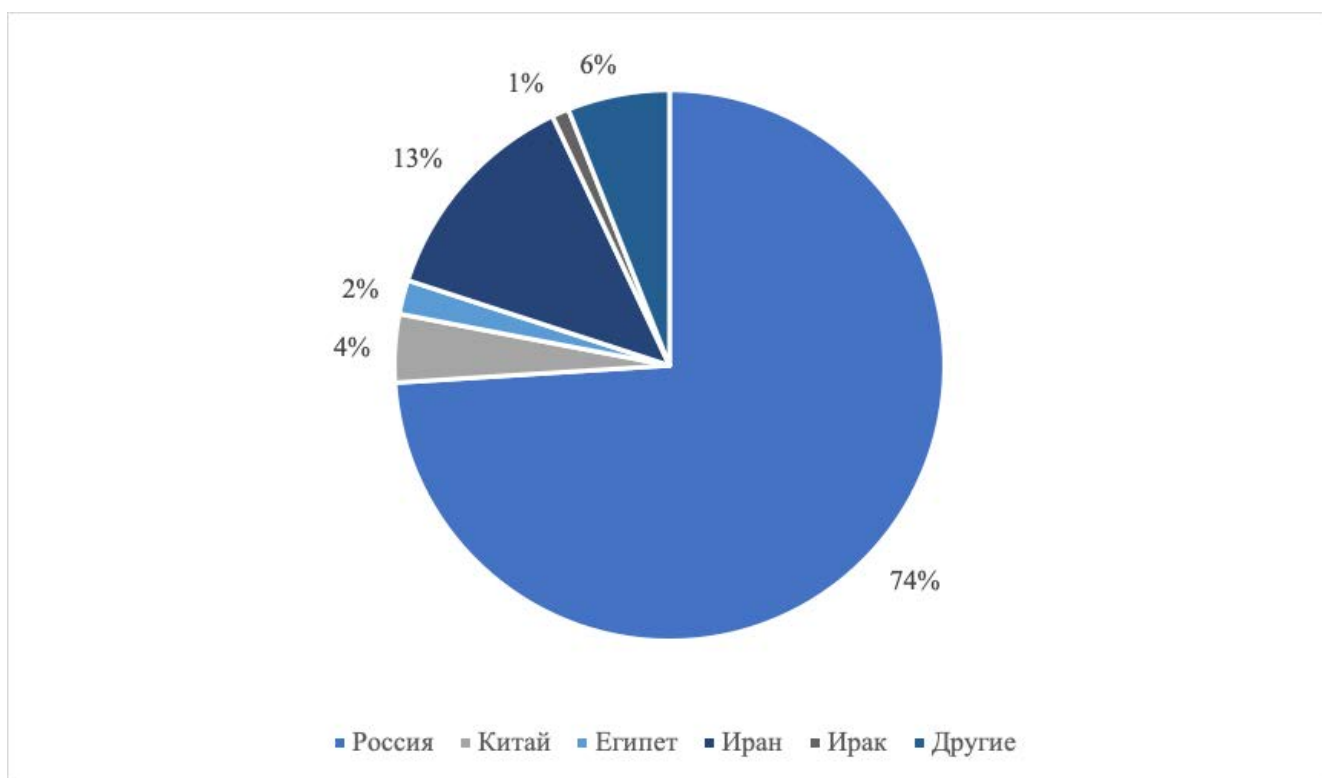


Рисунок 3.6 - Распределение студентов по странам происхождения

Большинство студентов и преподавателей имели удовлетворительный уровень знаний о пробиотиках. Каждый пятый преподаватель продемонстрировал хорошую осведомленность по теме опроса, в то время как среди студентов оценку

«хорошо» получили только 13,8% респондентов. Чуть более трети студентов имели плохой уровень знаний (32,6%). Значительных различий между группами по уровню знаний о пробиотиках выявлено не было (таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Уровень знаний о пробиотиках среди студентов и преподавателей стоматологического факультета

	Неудовлетворительный, <i>n</i> (%)	Удовлетворительный, <i>n</i> (%)	Хороший, <i>n</i> (%)	<i>p</i> – value ¹	Средние значения + СО	<i>p</i> – value ²
Студенты	78 (32,6)	128 (53,6)	33 (13,8)	0,3135	13,0 ± 3,6	0,1594
Преподаватели	19 (24,1)	30 (55,5)	11 (20,4)		13,7 ± 3,3	

¹ согласно точному тесту Фишера; ² согласно U-тесту Манна-Уитни.

Распределение ответов на вопросы из блока знаний о пробиотиках среди исследуемых групп представлено в таблице 3.25. Большинство респондентов из обеих групп дали верное определение термину «пробиотики». На вопрос о пользе пробиотиков для здоровья примерно пятая часть студентов и четверть преподавателей выбрали все системные заболевания, при которых использование пробиотиков может приносить пользу. При этом только один преподаватель (1,9%) и восемь студентов (3,3%) отметили все верные варианты видов бактерий, имеющих пробиотические штаммы. Оптимальное время для приема пробиотиков правильно выбрали 58,2% студентов и 55,5% преподавателей.

Таблица 3.25 – Распределение ответов из блока знаний о пробиотиках среди студентов и преподавателей стоматологического факультета

Вопрос	Студенты, <i>n</i> (%)		Преподаватели, <i>n</i> (%)		<i>p</i> -value ¹
	Правильный ответ	Неправильный ответ	Правильный ответ	Неправильный ответ	
Определение термина «пробиотики»	185 (77,4)	54 (22,6)	44 (81,5)	10 (18,5)	0,5876

Продолжение таблицы 3.25

Польза пробиотиков для здоровья *	51 (21,3)	188 (78,7)	14 (26,0)	40 (74,0)	0,4712
Польза пробиотиков для здоровья ротовой полости *	142 (59,4)	97 (40,6)	38 (70,4)	16 (29,6)	0,1639
Виды бактерий, имеющих пробиотические штаммы *	8 (3,3)	231 (96,7)	1 (1,9)	53 (98,1)	1,0
Оптимальное время приема пробиотиков	139 (58,2)	100 (41,8)	30 (55,5)	24 (44,4)	0,7616

* респондентам необходимо было выбрать все правильные ответы из предложенных; ¹ согласно точному тесту Фишера.

Подавляющее большинство респондентов в обеих группах знали, что пробиотики оказывают положительное влияние на здоровье кишечника. Многие респонденты также отметили их роль в укреплении иммунитета, в лечении пациентов с ожирением, а также в профилактике инфекционных заболеваний дыхательной и мочевыделительной систем. Меньше всего респонденты в обеих группах были осведомлены о пользе пробиотиков для психического здоровья и здоровья сердечно-сосудистой системы (Рисунок 3.7).

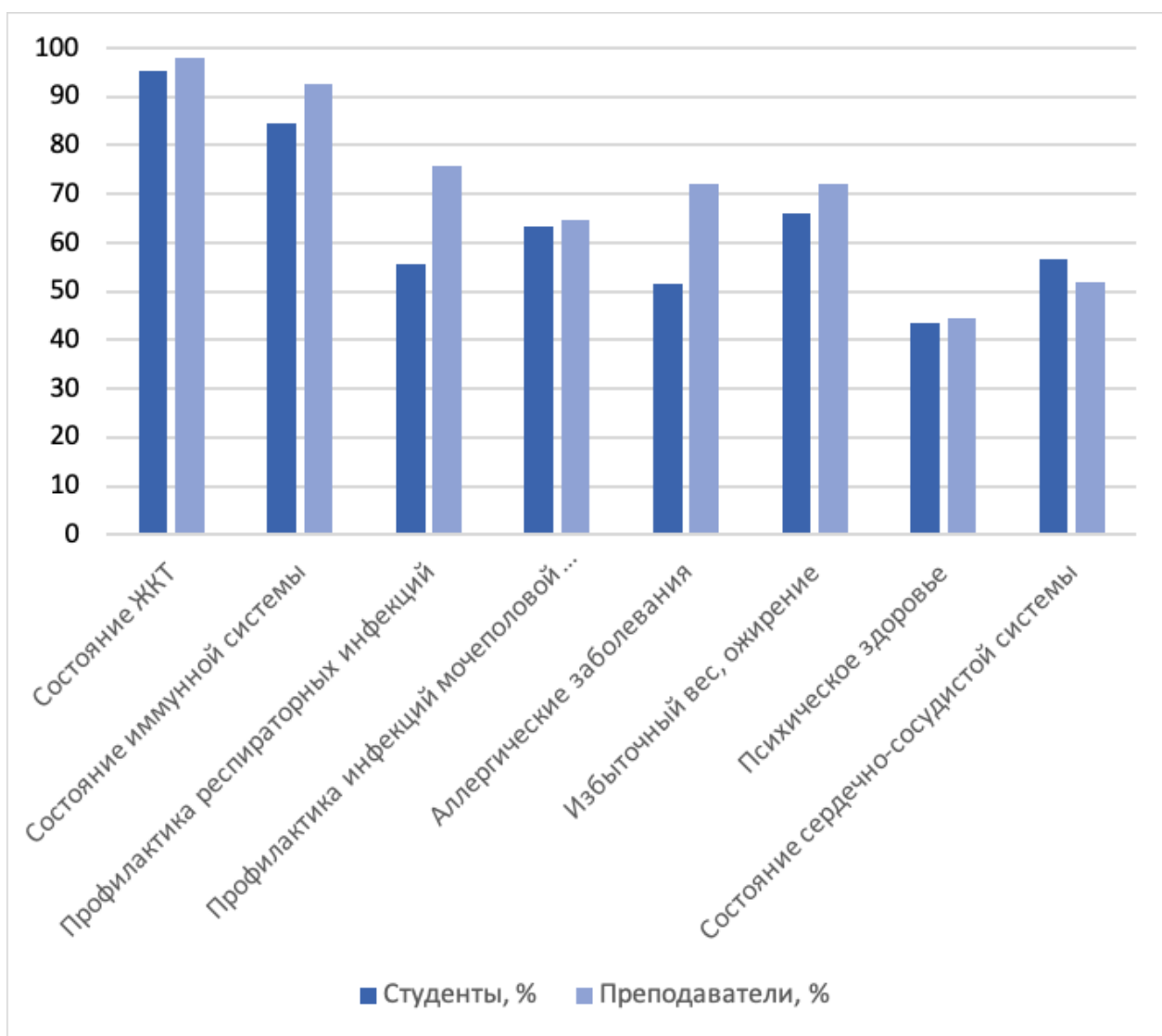


Рисунок 3.7 – Знания респондентов о пользе пробиотиков для здоровья

Более половины участников опроса были осведомлены о роли пробиотиков в профилактике кариеса, лечении галитоза, заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта (Рисунок 3.8).

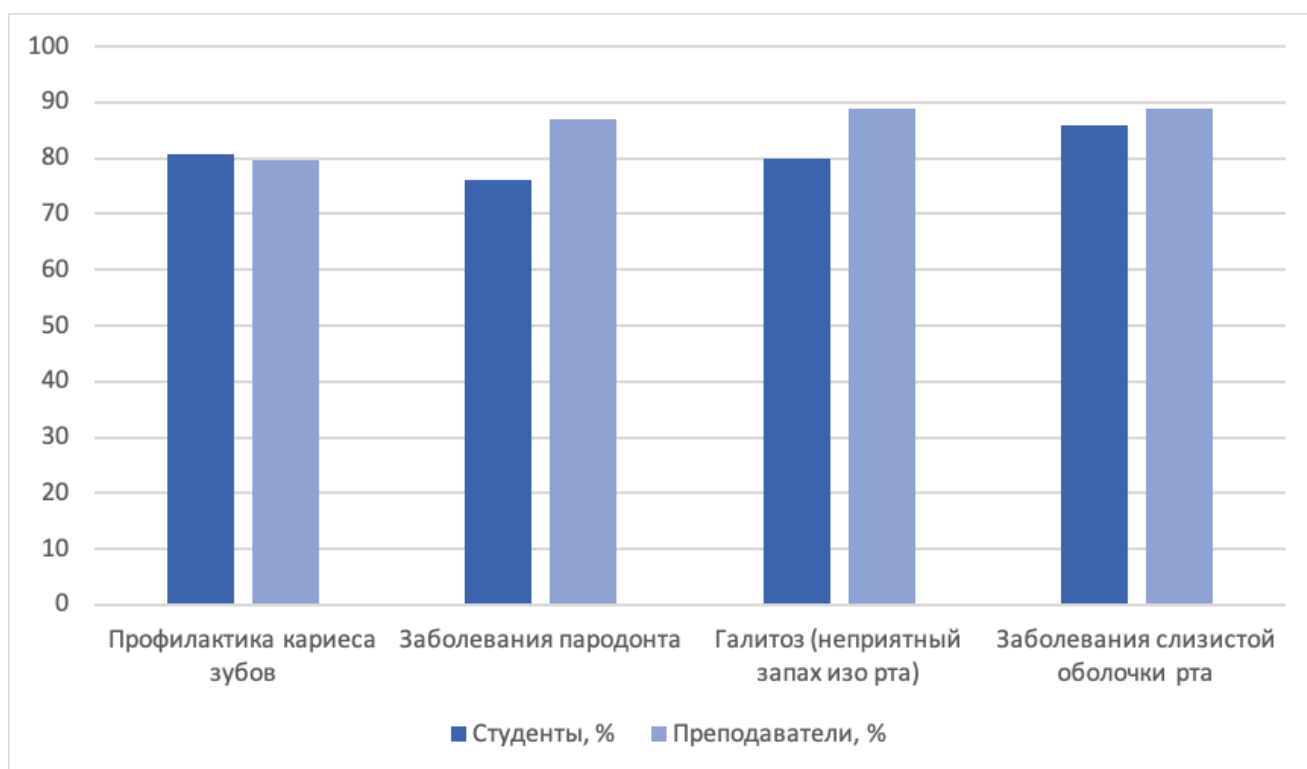


Рисунок 3.8 – Знания респондентов о пользе пробиотиков при различных стоматологических заболеваниях

В вопросе с множественным выбором о том, какие виды микроорганизмов имеют пробиотические штаммы, все варианты ответов были верными. Среди перечисленных 8 видов микроорганизмов наиболее часто отмечались *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus rhamnosus*. Реже всех преподаватели выбирали *Bacillus subtilis* (22%) и *Enterococcus faecium* (17%), а студенты – *Saccharomyces boulardii* (19%), *Bacillus subtilis* (16%) и *Escherichia coli* (15%) (Рисунок 3.9).

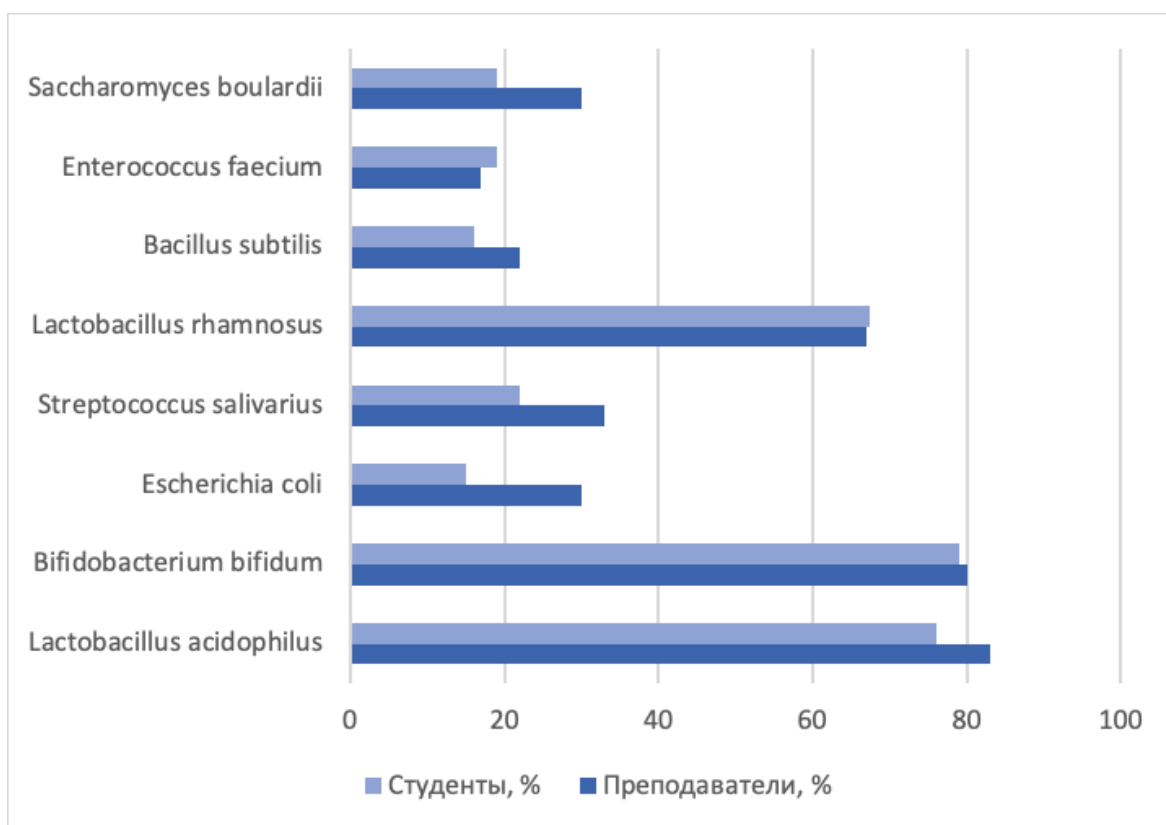


Рисунок 3.9 – Ответы респондентов на вопрос о видах бактерий, имеющих пробиотические штаммы

Подавляющее большинство студентов стоматологического факультета (97,9%) и все преподаватели имели позитивное отношение к пробиотикам. Преподаватели показали более высокие средние значения по шкале отношения к использованию пробиотиков по сравнению со студентами ($p < 0,001$) (Таблица 3.26).

Более половины опрошенных были согласны с утверждением о том, что прием пробиотиков является оправданным с точки зрения доказательной медицины и могут быть использованы клиницистами. Только 5 студентов (2,1%) были абсолютно согласны с утверждением, что пробиотики могут быть опасны для здоровья. Большинство студентов и преподавателей отметили, что имеется необходимость в обучении сотрудников системы здравоохранения по использованию пробиотиков. Также большинство преподавателей и многие студенты положительно ответили на вопрос о том, будут ли они рекомендовать

пробиотики своим пациентам, если их эффективность подтвердится клиническими исследованиями (Таблицы 3.27 и 3.28).

Таблица 3.26 – Отношение респондентов к использованию пробиотиков

	Отношение <i>n</i> (%)		<i>p</i> -value ¹	Mean ± SD	<i>p</i> -value ²
	Позитивное	Негативное			
Студенты	234 (97,9)	5 (2,1)	0,5883	17,1 ± 2,3	<0,001
Врачи	54 (100,0)	0 (0)		19,1 ± 2,0	

¹ согласно точному тесту Фишера; ² U-критерий Манна — Уитни

Таблица 3.27 – Распределение ответов об отношении к приему пробиотиков среди студентов-стоматологов

Вопрос	Ответы респондентов				
	«полностью согласен»	«согласен»	«затрудняюсь ответить»	«не согласен»	«абсолютно не согласен»
Пробиотики могут использоваться в клинической медицине	43 (18,0)	123 (51,5)	52 (21,7)	14 (5,9)	7 (2,9)
Прием пробиотиков является оправданным с точки зрения доказательной медицины	29 (12,1)	123 (51,5)	62 (25,9)	22 (9,2)	3 (1,3)
Пробиотики могут быть опасны для здоровья	7 (2,9)	62 (26,0)	82 (34,3)	76 (31,8)	12 (5,0)
Медицинские работники должны проходить обучение по использованию пробиотиков	55 (23,0)	128 (53,6)	38 (16,0)	13 (5,4)	5 (2,0)

Продолжение таблицы 3.27

	Да		Затрудня юсь ответить		Нет
Будете ли вы рекомендовать пробиотики своим пациентам, если их эффективность подтвердится клиническими исследованиями?	188 (78,7)		38 (15,9)		13 (5,4)

Таблица 3.28 – Распределение ответов об отношении к приему пробиотиков среди преподавателей

Вопрос	Ответы респондентов				
	«полностью согласен»	«согласен»	«затрудняюсь ответить»	«не согласен»	«абсолютно не согласен»
Пробиотики могут использоваться в клинической медицине ¹	23 (42,6)	22 (40,7)	6 (11,1)	2 (3,7)	1 (1,9)
Прием пробиотиков является оправданным с точки зрения доказательной медицины ²	11 (20,4)	30 (50,6)	10 (18,5)	3 (5,5)	-
Пробиотики могут быть опасны для здоровья ³	-	4 (7,4)	7 (13,0)	33 (61,1)	10 (18,5)
Медицинские работники должны проходить обучение по использованию пробиотиков ⁴	16 (29,6)	29 (53,7)	9 (16,7)	-	-

Продолжение таблицы 3.28

	Да		Затрудняюсь ответить		Нет
Будете ли вы рекомендовать пробиотики своим пациентам, если их эффективность подтвердится клиническими исследованиями? ⁵	188 (78,7)		38 (15,9)		-

¹ $p = 0,005214$; ² $p = 0,3902$; ³ $p < 0,001$; ⁴ $p = 0,3397$; ⁵ $p = 0,005857$.

Хоть и слабая, но положительная корреляция наблюдалась между знаниями о пробиотиках и отношением к ним (коэффициент Спирмана $r = 0,17$; $p = 0,0027$) (Рисунок 3.10) [200].

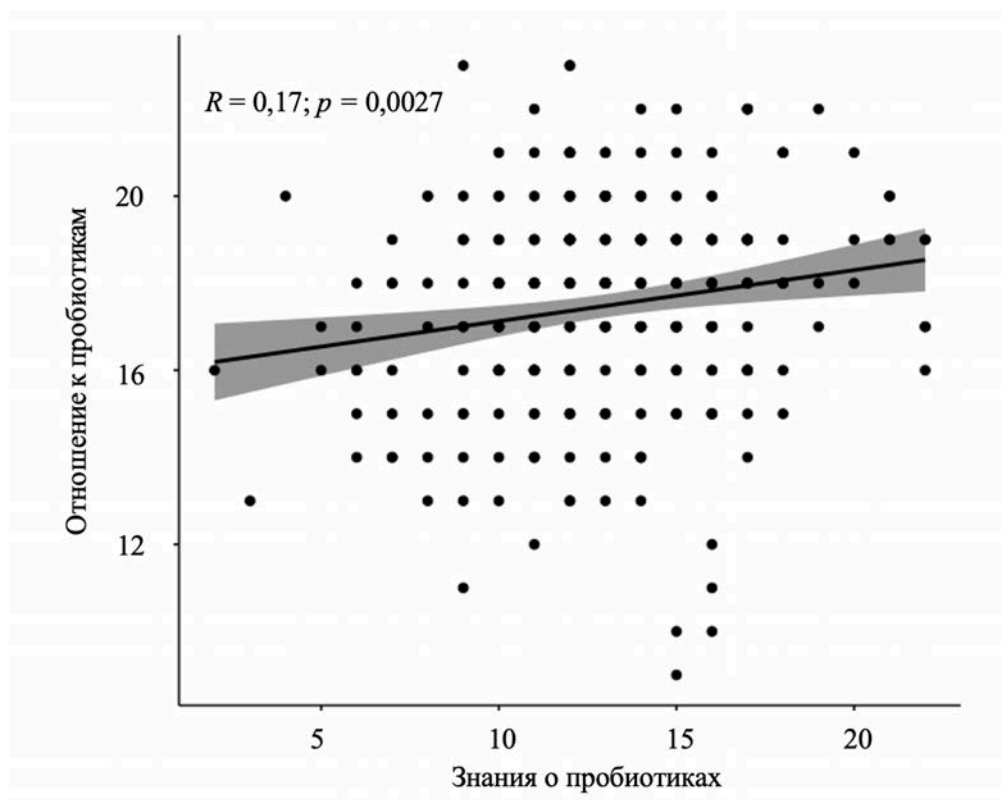


Рисунок 3.10 – Корреляционный анализ между знаниями о пробиотиках и отношением к их использованию

Таким образом, респонденты с более высоким уровнем осведомленности о пробиотиках с большей вероятностью проявляли положительное отношение к ним и готовность к их применению в своей профессиональной деятельности.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно результатам второго национального эпидемиологического стоматологического обследования населения России (2009 г.), распространенность основных стоматологических заболеваний остается высокой. Так, распространенность кариеса постоянных зубов равна 73% у 12-летних детей и 99-100% - у взрослого населения [33]. Распространенность патологии пародонта у взрослого населения также достигает 100% [33]. Высокая распространенность стоматологических заболеваний оказывает большую нагрузку на систему здравоохранения и вызывает необходимость совершенствования имеющихся комплексных программ профилактики. В частности, разработка минимально инвазивных методов, не имеющих побочных эффектов, является одной из наиболее перспективных задач современной стоматологии. Одним из таких методов может являться применение средств, восстанавливающих баланс микрофлоры ротовой полости – пробиотиков [1, 9, 23, 70].

Положительное влияние данной группы препаратов на различные показатели здоровья ротовой полости было подтверждено в ряде исследований [25, 117, 189, 251, 284, 286, 324]. Несмотря на это, пробиотики до сих пор не получили широкого распространения в стоматологии, что может быть связано с низкой осведомленностью врачей-стоматологов об их пользе для здоровья органов и тканей полости рта.

В рамках диссертационного исследования нами была проведена оценка эффективности применения пробиотиков, содержащих штаммы *S. salivarius* K12 и M18, в течение 1 и 3 месяцев. Оцениваемыми показателями были уровень секреторного иммуноглобулина А в слюне (sIgA), скорость нестимулированного слюноотделения, значений индекса гигиены Турески, а также индексы, отражающие состояние здоровья пародонта – индекс гингивита (GI) и индекс кровоточивости десен (GBI).

Кроме того, нами была проведена оценка знаний о пробиотиках и отношения к ним среди студентов и преподавателей стоматологического факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Секреторный иммуноглобулин А является важнейшим защитным фактором полости рта [21, 53, 58]. Определение его уровня в слюне широко применяется в стоматологии, поскольку позволяет с высокой степенью достоверности судить о состоянии здоровья полости рта. Нами не было обнаружено статистически значимого увеличения уровня sIgA в слюне при приеме пробиотиков, содержащих *S. salivarius* K12 в течение 1 месяца, что согласуется с результатами ряда исследований с периодом приема пробиотиков не более 1 месяца [150, 151, 180, 204]. Однако в исследованиях Braathen и соавт., Lin и соавт. и Kotani и соавт. наблюдалось повышение концентрации sIgA в слюне уже спустя 1 месяц приема пробиотиков, что может объясняться разницей в режимах приема препаратов [236, 251, 331].

При увеличении продолжительности приема пробиотиков до 3 месяцев мы обнаружили статистически значимое повышение концентрации sIgA в слюне у участников исследуемой группы по сравнению с исходным уровнем, а также по сравнению с контрольной группой. Повышенная концентрация sIgA наблюдалась и после 4 недель периода выведения. В исследовании Harbige и соавт. измерения концентрации sIgA в слюне проводилось через 2, 4, 10 и 14 недель после начала периода приема пробиотиков. При этом статистически значимое увеличение данного параметра было зарегистрировано только спустя 14 недель от начала исследования [179]. Ericson и соавт. установили повышение концентрации sIgA в слюне спустя 3 месяца приема пробиотиков у участников исследуемой группы. При этом результат сохранялся спустя 1 месяц периода выведения [284].

Продолжительность приема пробиотиков также влияла и на другой исследуемый нами показатель, отражающий резистентность тканей полости рта – скорость нестимулированного слюноотделения. Так, нами не было выявлено изменения скорости саливации в результате приема пробиотика, содержащего *S. salivarius* K12, в течение 1 месяца, что соотносится с данными, опубликованными

Alp и соавт., Jasberg и соавт. и Nishihara и соавт. [77, 146, 256]. В то же время, согласно результатам нашего исследования, при увеличении продолжительности приема пробиотиков до 3 месяцев скорость нестимулированного слюноотделения в исследуемой группе статистически значимо повышалась. Однако спустя 1 месяц периода выведения значения данного показателя вернулись к исходным. Наличие положительного эффекта на данный показатель наблюдалось и в ряде других исследований [133, 285, 324]. Так, в исследовании Sanghvi и соавт. продолжительность приема составила 2 месяца, а в исследовании Yamamoto и соавт. – 3 месяца [133, 285], в то время как Ferrer и соавт. установили повышение скорости нестимулированного слюноотделения уже на 15-й день применения геля, содержащего пробиотические штаммы [324]. Достижение положительного эффекта при короткой продолжительности приема может быть объяснено 5-минутным внесением препарата в индивидуальных капках [324]. Это значительно увеличивает длительность нахождения пробиотика в контакте с тканями полости рта, по сравнению с используемыми нами таблетками для рассасывания.

В результате корреляционного анализа нами также была обнаружена отрицательная корреляция между скоростью саливации и уровнем sIgA в слюне ($p < 0,001$). Полученные результаты согласуются с имеющимися в литературе данными об изменении концентрации белков [269, 275], и в частности, иммуноглобулинов А [101, 102], в слюне при изменении скорости саливации. Так, о повышении уровня sIgA в слюне сообщалось при состояниях, сопровождающихся гипосаливацией, таких как беременность [282] и стресс, возникающий у студентов в период сдачи экзаменов [269]. В ряде предыдущих исследований также отмечалась отрицательная корреляция между скоростью слюноотделения и концентрацией sIgA в слюне [88, 202, 240, 282, 344].

Еще одним возможным эффектом приема пробиотиков для полости рта является улучшение гигиенического состояния полости рта. При приеме пробиотиков, содержащих штаммы как *S. salivarius* K12, так и *S. salivarius* M18, наблюдалось статистически значимое снижение значений гигиенического индекса уже спустя 1 месяц. При этом в группе контроля не наблюдалось статистически

значимых изменений по данному параметру. Эффект наблюдался при приеме пробиотиков, содержащих как штамм *S. salivarius* K12, так и M18. Результаты большинства других исследований также свидетельствуют о снижении значений индекса гигиены при приеме пробиотиков [83, 105, 117, 172, 189, 316, 324]. Однако в нашем исследовании улучшение гигиенического состояния не оставалось стабильным спустя 1 месяц периода выведения, что свидетельствует о динамичности данного показателя.

Кроме того, выраженность данного эффекта может зависеть от конкретного пробиотического штамма, а также используемого продукта. Так, согласно мета-анализу, проведенному Nadelman и соавт., молочные продукты, содержащие пробиотики, усиливали образование зубного налета, что может быть связано с увеличением количества поступающих в полость рта углеводов соединений [92].

Несмотря на то, что значения индекса гигиены являются динамичным показателем, а развитие кариеса – относительно медленный процесс, нами была обнаружена умеренная положительная корреляция между индексом гигиены Турески и количеством пораженных кариесом зубов. При этом нами не было обнаружено статистически значимой корреляции между количеством пораженных кариесом зубов и концентрацией sIgA в слюне, хотя ряд авторов утверждают, что данный показатель может быть использован в качестве предиктора кариесрезистентности [94, 160, 161, 321]. Отсутствие корреляции между данными показателями в проведенном нами исследовании может быть объяснено невключением в выборку пациентов с большим количеством активных кариозных полостей (см. п. 2.1.1.).

Предполагается, что снижение значений индекса гигиены должно привести к уменьшению признаков воспалительных заболеваний тканей пародонта. Основным методом выявления начальных форм гингивита является субъективная оценка цвета, формы, плотности десны и наличия кровоточивости при зондировании [184]. В рамках данной научно-квалификационной работы визуальная оценка состояния тканей пародонта проводилась с помощью индекса

гингивита (GI), а степень кровоточивости при зондировании оценивалась с помощью индекса кровоточивости десен (GBI).

Результаты ряда исследований подтверждают снижение значений индекса гингивита уже спустя 1 месяц приема пробиотиков [135, 141, 184], при этом Keller и соавт. отметили стабильность полученного эффекта через 2 недели после окончания их приема [141]. В исследовании Schlagenhauf и соавт. уже через 2 недели приема пробиотиков было установлено статистически значимое улучшение всех оцениваемых показателей состояния тканей пародонта [117]. В исследовании Benic и соавт. прием пробиотиков, содержащих в своем составе штамм *S. salivarius* M18, напротив, не оказал статистически значимого влияния на значения индекса гингивита спустя 1 месяц приема пробиотиков. Нами было обнаружено статистически значимое улучшение показателей индекса гингивита спустя 1 месяц приема пробиотиков, содержащих в своем составе *S. salivarius* M18. Кроме того, результат оставался стабильным спустя 1 месяц периода выведения.

При этом в проведенном нами исследовании, участники которого принимали пробиотики в течение 3 месяцев, существенных внутри- и межгрупповых различий в показателях индекса гингивита обнаружено не было. Burton и соавт. также не выявили существенных различий между группами в значениях индекса гингивита спустя 1, 3 и 7 месяцев приема того же пробиотика [189]. Однако в исследовании Shimauchi и соавт. прием пробиотиков в течение 2 месяцев приводил к статистически значимому улучшению клинических показателей здоровья пародонта [185]. Iniesta и соавт. установили снижение титра пародонтопатогенов в поддесневом зубном налете при приеме пробиотиков в течение 2 месяцев, однако не обнаружили их влияния на клинические признаки воспаления десны [254]. В исследовании Montero и соавт. прием пробиотиков в течение 6 недель приводил к статистически значимому улучшению состояния тканей пародонта в обеих группах, однако в участках выраженного воспаления эффект был значительно более выраженным в исследуемой группе [108].

Такая неоднородность результатов может объясняться ограничениями самого индекса гингивита GI (H. Loe, J. Silness, 1963). Код 1 присваивается

исключительно на основе визуальной оценки, которая является очень субъективной [113]. Это особенно сильно может влиять на результаты исследований, проводимых с участием пациентов, имеющих гингивит легкой или умеренной степени, так как разница между кодами 0 и 1 является недостаточно четкой [113, 214]. ВОЗ рекомендует использовать более объективные критерии оценки, в частности, кровоточивость при зондировании [113]. В связи с этим, помимо индекса гингивита (GI) нами также был использован индекс кровоточивости десен (GBI).

Согласно полученным нами результатам, значения индекса кровоточивости десен были статистически значимо ниже спустя 3 месяца приема пробиотиков. При этом в контрольной группе статистически значимой разницы выявлено не было во всех временных точках. Однако достигнутый результат не сохранился до конца периода выведения. Полученные данные подтверждают результаты исследования Scariya и соавт., которые отметили значительное снижение индекса кровоточивости десны после 30-дневного приема пробиотиков, содержащих в своем составе *S. salivarius* M18 и исчезновение данного эффекта уже на 45-й и 60-й дни исследования [286]. В систематическом обзоре Hardan и соавт. был оценен эффект пробиотиков, содержащих различные штаммы микроорганизмов, в качестве вспомогательных средств при лечении пациентов с хроническим пародонтитом. Мета-анализ результатов всех включенных в обзор исследований показал, что прием пробиотиков способствует снижению кровоточивости десен [323].

Также существуют данные о том, что уменьшение клинических признаков воспаления десны при приеме пробиотиков может быть обусловлено не только снижением скорости образования зубного налета, но и прямым противовоспалительным эффектом. Так, Lee и соавт. сообщили, что пробиотический штамм *Lactobacillus brevis* CD2 может задерживать развитие гингивита в модели экспериментального гингивита за счет подавления каскада воспалительных реакций в тканях пародонта [224].

В целом, противоречивость результатов исследований, оценивающих влияние пробиотиков на различные показатели стоматологического здоровья может быть связана со значительной неоднородностью дизайна. В частности, эффект пробиотиков зависит от используемого штамма и типа продукта, способа введения, характеристики индивидуальной микрофлоры, дозировки и продолжительности терапии [148, 258].

В рамках исследования нами также были опрошены студенты 3, 4, 5 курсов и преподаватели стоматологического факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Процент прошедших опрос преподавателей составил 100%. Среди студентов третьего курса процент ответов был значительно выше (84,5%), чем среди студентов четвертого (13,4%) и пятого курсов (17,8%), что может объясняться лучшей дисциплинированностью студентов младших курсов или наличием у них большего количества свободного времени. Также на третьем курсе студенты приступают к изучению клинических дисциплин, в связи с чем они в большей степени мотивированы к участию в мероприятиях, связанных с их будущей практической деятельностью.

Уровень знаний о пробиотиках оценивался как «хороший», «удовлетворительный» и «плохой», в зависимости от суммы баллов за весь блок вопросов. Согласно полученным нами результатам, большинство респондентов (53,6% студентов и 55,5% преподавателей) продемонстрировали удовлетворительный уровень знаний о пробиотиках и только 13,8 % студентов и 20,4 % преподавателей – хороший. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований [120, 244]. Puañhoо и соавт. установили, что 50,7% студентов-медиков имели удовлетворительные знания о пробиотиках [244]. В исследовании Rahmah и соавт. удовлетворительный уровень знаний был выявлен у 80% опрошенных студентов [120]. Arshad и соавт., классифицировавшие уровень знаний на «хороший» или «плохой», установили, что лишь 15,1% опрошенных имели хороший уровень знаний по данной теме [122]. Нами не было выявлено статистически значимой разницы в уровнях знаний студентов и преподавателей, хотя Soni и соавт., напротив, обнаружили значительно более высокий уровень

знаний у практикующих врачей [291]. Barqawi и соавт. пришли к выводу, что хотя у практикующих врачей уровень знаний был несколько выше, разница не была достоверной. При этом почти половина практикующих врачей имела средний уровень знаний (49,4%) [157].

Отношение большинства респондентов к пробиотикам было положительным. При этом средний балл за ответы в блоке «отношение к пробиотикам» у преподавателей был значительно выше, чем у студентов. Однако, несмотря на положительное отношение в целом, почти 30% студентов были «абсолютно согласны» или «согласны» с утверждением о том, что пробиотики могут быть опасны для здоровья. При этом среди преподавателей с этим утверждением согласились только 7,4%. В ряде проведенных ранее исследований большинство практикующих врачей демонстрировали положительное отношение к использованию пробиотиков [122, 173, 291]. Результаты исследования Barqawi и соавт. свидетельствуют об удовлетворительном отношении большинства респондентов (85,2%), имеющих медицинское образование [157].

Необходимо отметить, что в разных странах существуют различные регламенты по назначению пробиотиков [174], однако негативное отношение некоторых студентов в проведенном нами исследовании не может быть связано с какими-либо ограничениями, поскольку большинство из них являются жителями стран, где отсутствует запрет на назначение пробиотиков.

Тем не менее, большинство респондентов положительно относились к применению пробиотиков и назначению их своим пациентам в случае получения достаточного количества сведений об их эффективности и безопасности. В связи с этим, для повышения осведомленности об использовании пробиотиков и внедрения их в практическую деятельность необходимо включение обучающих семинаров в программу повышения квалификации преподавателей, а также курса о пробиотиках в студенческую образовательную программу врачей-стоматологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование пробиотиков для полости рта может являться безопасным и эффективным дополнением к уже имеющимся традиционным методам профилактики кариеса и профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта, а в некоторых случаях может служить альтернативой им. Несмотря на наличие исследований, подтверждающих эффективность данной группы препаратов, отсутствуют данные о конкретных механизмах их действия, наиболее оптимальных дозировках, режиме приема и штаммах.

В данной диссертационной работе представлены данные о влиянии приема пробиотиков, содержащих штаммы *Streptococcus salivarius* K12 и M18, на ряд показателей стоматологического здоровья. В ходе нашего исследования были осмотрены 206 пациентов. Нами были оценены изменения следующих показателей стоматологического здоровья спустя 1 и 3 месяца приема пробиотиков: концентрации секреторного иммуноглобулина А в слюне (sIgA), скорости нестимулированного слюноотделения, значений индекса гигиены Турески, индекса гингивита (GI) и индекса кровоточивости десен (GBI) [75, 84, 311]. Было установлено статистически значимое улучшение гигиенического состояния полости рта и снижение признаков воспаления десен уже спустя 1 месяц, а также увеличение концентрации sIgA в слюне и скорости нестимулированного слюноотделения спустя 3 месяца приема пробиотиков.

Кроме того, нами была оценена стабильность полученных результатов по окончании периода выведения. Согласно полученным результатам, большинство из показателей не оставались стабильными, в связи с чем необходимы дальнейшие поиски наиболее оптимальных дозировок и режима приема пробиотических препаратов.

Полученные данные могут являться основой для разработки единых протоколов применения пробиотиков.

В рамках медико-социологической части диссертации нами было проведено анкетирование студентов и преподавателей стоматологического факультета.

Установлено, что большинство опрошенных, как среди студентов, так и среди преподавателей имели удовлетворительный уровень знаний о пробиотиках. При этом отношение к их использованию в обеих группах оценивалось как положительное. Кроме того, установлена положительная взаимосвязь между уровнем знаний о пробиотиках и отношением респондентов к их применению в практической деятельности. Полученные сведения могут служить обоснованием для проведения дополнительных лекций для преподавателей, а также введения курса по пробиотикам в учебный план для студентов стоматологических факультетов.

ВЫВОДЫ

1. Прием пробиотиков для полости рта, содержащих в своем составе *Streptococcus salivarius* K12, в течение 1 месяца, приводит к улучшению гигиенического состояния полости рта ($2,84 \pm 0,45$ и $2,54 \pm 0,43$ в начале исследования и по окончании приема пробиотиков, соответственно), но не оказывает влияния на концентрацию sIgA в слюне и скорость слюноотделения. Достигнутое улучшение гигиенического состояния оставалось стабильным по окончании периода выведения;

2. Прием пробиотиков для полости рта, содержащих в своем составе *Streptococcus salivarius* K12, в течение 3 месяцев, приводит к улучшению гигиенического состояния полости рта, увеличению концентрации sIgA в слюне ($206,97 \pm 104,86$ и $248,55 \pm 103,68$ мг/л в начале исследования и по окончании приема пробиотиков, соответственно) и скорости слюноотделения ($0,49 \pm 0,19$ и $0,56 \pm 0,24$ мл/мин в начале исследования и по окончании приема пробиотиков, соответственно). Достигнутое улучшение гигиенического состояния полости рта оставалось стабильным по окончании периода выведения, однако концентрация sIgA в слюне и скорость слюноотделения возвращались к исходным значениям;

3. Прием пробиотиков для полости рта, содержащих в своем составе *Streptococcus salivarius* M18, в течение 1 месяца, приводит к улучшению гигиенического состояния полости рта и снижению клинических признаков воспаления десны, согласно индексу кровоточивости при зондировании зубодесневой борозды ($0,127 \pm 0,137$ и $0,086 \pm 0,086$ в начале исследования и по окончании приема пробиотиков, соответственно) и индексу гингивита ($0,934 \pm 0,385$ и $0,743 \pm 0,419$ в начале исследования и по окончании приема пробиотиков, соответственно); Достигнутое улучшение гигиенического состояния полости рта оставалось стабильным по окончании периода выведения, однако клинические признаки воспаления десны возвращались к исходным показателям;

4. Прием пробиотиков для полости рта, содержащих в своем составе *Streptococcus salivarius* M18, в течение 3 месяцев, приводит к улучшению

гигиенического состояния полости рта и улучшению клинических признаков здоровья пародонта, согласно индексу кровоточивости при зондировании зубодесневой борозды ($0,195 \pm 0,12$ и $0,137 \pm 0,097$ в начале исследования и по окончании приема пробиотиков, соответственно), однако не оказывает статистически значимого влияния на индекс гингивита ($0,562 \pm 0,363$ и $0,496 \pm 0,282$ в начале исследования и по окончании приема пробиотиков, соответственно); Достигнутое улучшение гигиенического состояния полости рта оставалось стабильным по окончании периода выведения, однако клинические признаки воспаления десны возвращались к исходным показателям;

5. Несмотря на положительное отношение к пробиотикам для полости рта среди большинства студентов стоматологического факультета (97,9%) и врачей-стоматологов (100%), уровень знаний о возможности их использовании в стоматологии у 86,2% студентов стоматологического факультета и 79,6% врачей-стоматологов является недостаточным.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При снижении содержания sIgA в слюне рекомендовано применение пробиотиков для полости рта, содержащих штамм *S. salivarius* K12, курсами продолжительностью 3 месяца;
2. При отсутствии возможности обеспечения полноценной индивидуальной гигиены рта рекомендовано назначение пробиотиков, содержащих штаммы *S. salivarius* K12 или M18;
3. При состояниях и заболеваниях, характеризующихся пониженным уровнем саливации, рекомендовано назначение пробиотиков, содержащих штамм *S. salivarius* K12, курсами продолжительностью 3 месяца;
4. При заболеваниях пародонта на период комплексного лечения рекомендовано назначение пробиотиков, содержащих штамм *S. salivarius* M18, курсами продолжительностью 3 месяца;
5. Рекомендовано внедрение курса о пробиотиках в образовательные программы для студентов стоматологических факультетов, а также проведение дополнительных обучающих программ о пробиотиках для повышения квалификации врачей-стоматологов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббасова, Р.А. Краткий обзор современных методов ранней профилактики кариеса постоянных зубов у школьников / Р.А. Аббасова, Р.С. Амиралиев, Н.С. Гасанли // Вестник науки и образования. – 2021. – Т. 106. – № 3. – С. 69-72.
2. Абдурашитова, А.С. Структурные изменения зубочелюстной системы при старении / А.С. Абдурашитова, Е.Ю. Зяблицкая // Вестник науки. – 2020. – Т. 3. – № 5. – С. 122-132.
3. Аванесов, А.М. Влияние бактериофагов на микробиом полости рта: роль восстановления баланса / А.М. Аванесов, Е.Н. Гвоздикова, Е.К. Симиониди // Endless Light in Science. – 2024. – Т. 3. – № 3. – С. 65-70.
4. Алмагамбетов, К.Х. Биология воспаления тканей ротовой полости / К.Х. Алмагамбетов // Медицинский журнал Астаны. – 2022. – № 1. – С. 335-342.
5. Анализ бактерицидного действия гипохлорита натрия и хлоргексидина на резистентные микроорганизмы биопленки (*E. Faecalis*, *S. Albicans*) / З.С. Хабадзе, Ю.А. Генералова, В.С. Шубаева [и др.] // Эндодонтия Today. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 36-43.
6. Антиоксидантный и анксиолитический эффекты *Vifidobacterium adolescentis* и *Lactobacillus acidophilus* в условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией / С.В. Козин, А.А. Кравцов, С.В. Кравченко, Л.И. Иващенко // Вопросы Питания. – 2021. – Т. 90. – № 2. – С. 63-72.
7. Благонравова, А.С. Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Часть 2. Ось кишечник-мозг в патогенезе расстройств аутистического спектра / А.С. Благонравова, Т.В. Жилиева, Д.В. Квашнина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2021. – Т. 98. – № 2. – С. 221-230.

8. Борисова, Э.Г. Особенности состояния пародонта при гальванозе полости рта / Э.Г. Борисова, А.А. Комова, Е.А. Никитина // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2018. – Т. 20. – № 5. – С. 50-54.
9. Буденная, О.В. Пробиотики как средство профилактики воспалительных заболеваний пародонта / О.В. Буденная, М. Хонарвар // Scientist. – 2024. – Т. 29. – № 3. – С. 118-121.
10. Бутенко, Д.С. Влияние экзометаболитов *Bifidobacterium bifidum* на баланс про- и противовоспалительных цитокинов / Д.С. Бутенко // Forcipe. – 2021. – Т. 4. – № 1. – С. 530-531.
11. Бычкова, Н.П. Динамика показателей микроциркуляции тканей пародонта у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом / Н.П. Бычкова, Л.А. Скорицова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – Т. 159. – № 4. – С. 20-23.
12. Взаимосвязь между уровнем 25(ОН)D3 в крови, количеством противомикробных пептидов в ротовой жидкости и интенсивностью кариеса у молодых лиц / А.С. Путнева, М.Н. Мищенко, Т.М. Караваева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – Т. 134. – № 2. – С. 62-68.
13. Винник, А.В. Роль микроорганизмов в развитии хронического гингивита / А.В. Винник // Астраханский медицинский журнал. – 2022. – Т. 17. – № 4. – С. 8-15.
14. Влияние пробиотиков на состояние секреторного иммунитета слюны у больных сахарным диабетом 2-го типа / М.Е. Малышев, А.К. Иорданишвили, О.В. Присяжнюк, А.О. Бумай // Стоматология. – 2019. – Т. 98. – № 6. – С. 26-29.
15. Возможности применения пробиотика БИФИФОРМ КИДС с целью профилактики заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями у детей / Е.В. Ших, В.Н. Дроздов, О.А. Воробьева [и др.] // Вопросы питания. – 2022. – Т. 91. – № 4. – С. 97-106.
16. Гаус, О.В. Про- и синбиотики в лечении заболеваний кишечника: на какие эффекты мы можем рассчитывать? / О.В. Гаус, М.А. Ливзан // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. – № 12. – С. 37-43.

17. Головкин, А.И. Дентальные имплантаты: физико - химические свойства и взаимодействие с окружающими тканями и средами полости рта после протезирования / А.И. Головкин, С.А. Костюк // Медицинские новости. – 2023. – Т. 342. – № 3. – С. 3-6.
18. Григорьева, И.Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид – потенциал кишечной микробиоты / И.Н. Григорьева. – 2022. – Т. 27. – № 9. – С. 142-147.
19. Захарова, И.Н. Применение продуктов функционального питания в детском возрасте / И.Н. Захарова, И.В. Бережная, А.И. Сгибнева // Педиатрия. – 2021. – № 1. – С. 19-24.
20. Захарова, И.Н. Пробиотики для профилактики острых респираторных инфекций у детей: возможности применения / И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян // Медицинский совет. – 2021. – № 1. – С. 233-239.
21. Зырянов, Б.Н. Иммуитет и кариес зубов у детей школьного возраста коренного и пришлого населения крайнего севера / Б.Н. Зырянов, О.В. Антонов // Вестник СурГУ. Медицина. – 2022. – Т. 52. – № 2. – С. 28-34.
22. Изменчивые и коварные респираторные инфекции: можно ли их предупредить? / О.В. Зайцева, Т.И. Рычкова, Э.Э. Локшина [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 1. – С. 39-45.
23. Кариес раннего детского возраста: можно ли предупредить? / К.Б. Милосердова, О.В. Зайцева, Л.П. Кисельникова, В.Н. Царев // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13. – № 5. – С. 76-79.
24. Кисельникова, Л.П. Современные возможности профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста / Л.П. Кисельникова, Н.В. Вагеманс // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89. – № 5. – С. 130-136.
25. Кисельникова, Л.П. Динамика основных стоматологических параметров у детей дошкольного возраста с кариесом на фоне длительного применения пробиотического препарата / Л.П. Кисельникова, Э.И. Тома // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2022. – Т. 22. – № 2. – С. 97-102.

26. Клинико-микробиологическая характеристика дисбиотических изменений слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, А.В. Гуров [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 6. – С. 32-35.
27. Клинические особенности заболевания слюнных желез при вирусных инфекциях (обзор литературы) / С.Н. Гонтарев, И.С. Гонтарева, Ю.И. Можайтина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т. 30. – № 3. – С. 43-47.
28. Комарова, О.Н. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты / О.Н. Комарова, А.И. Хавкин // Педиатрическая Фармакология. – 2020. – Т. 17. – № 1. – С. 18-24.
29. Конорев, М.Р. Рациональная фармакотерапия синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и дисбиоза кишечника / М.Р. Конорев // Медицинские новости. – 2021. – Т. 326. – № 11. – С. 58-62.
30. Кравец, О.Н. Антигалитозная активность комплекса, содержащего пробиотические бактерии *Streptococcus salivarius* K12 / О.Н. Кравец, Л.В. Дерябина, И.В. Кулик // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т. 22. – № 3. – С. 91.
31. Крамарев, С.А. Бактоблис® (*Streptococcus salivarius* K12) - инновационная терапия и профилактика острых респираторных инфекций и их осложнений / С.А. Крамарев, В.В. Евтушенко // Актуальная инфектология. – 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 50-53.
32. Кудзаев, Б.А. Слюна как уникальная биологическая жидкость (обзор литературы) / Б.А. Кудзаев, Р.В. Калагова // Вестник науки. – 2021. – Т. 3. – № 2. – С. 124-135.
33. Кузьмина, Э.М. Профилактическая стоматология - неотъемлемый компонент стоматологической помощи населению / Э.М. Кузьмина // Эндодонтия Today. – 2010. – Т. 8. – № 2. – С. 3-5.
34. Лазебник, К.С. Антибактериальная активность и механизмы Quorum quenching микроорганизмов рода *Bacillus* / К.С. Лазебник, Д.Б. Косян, И.Э. Ларюшина // Животноводство и кормопроизводство. – 2023. – Т. 106. – № 2. – С. 185-197.

35. Ливзан, М.А. Дивертикулярная болезнь: микробиота в фокусе внимания клинициста / М.А. Ливзан, О.В. Гаус, М.А. Лисовский // РМЖ. – 2023. – Т. 1. – № 5. – С. 20-26.
36. Ляпина, И.Н. Микробиота кишечника - новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / И.Н. Ляпина, П.Н. Завырылина, Л.В. Начева // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – Т. 130. – № 4. – С. 26-33.
37. Маркин, А.С. Распространенность и интенсивность кариеса жевательной группы зубов, с разрушением контактных поверхностей / А.С. Маркин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2016. – Т. 18. – № 1-2. – С. 282-286.
38. Медзиновский, Ю.Ф. Антиэйджизм как современная парадигма клинической медицины и здравоохранения / Ю.Ф. Медзиновский, А.А. Медзиновская, О.М. Кузьминов // Врач. – 2021. – Т. 32. – № 1. – С. 74-80.
39. Микробиота кишечника при артериальной гипертензии / А.Д. Котрова, А.Н. Шишкин, Е.И. Ермоленко [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26. – № 6. – С. 620-628.
40. Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая сердечная недостаточность (часть 1): патогенез / А.А. Власов, С.П. Саликова, Н.В. Головкин, В.Б. Гриневич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. – № 3. – С. 462-469.
41. Михальченко, А.В. Сравнительная эффективность применения фторидов при профилактике и лечении патологии твердых тканей зубов / А.В. Михальченко, С.В. Гаврикова, Д.Ю. Дьяченко // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 50. – № 2. – С. 54-58.
42. Один штамм *L. reuteri* - множество возможностей. Актуальные вопросы применения в педиатрии / С.В. Николаева, Е.В. Каннер, Е.К. Шушанова, А.А. Плоскирева / Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2022. – Т. 5. – № 1. – С. 72-77.

43. Особенности микробиома ротовой полости при различных соматических заболеваниях / Г.Е. Леонов, Ю.Р. Вараева, Е.Н. Ливанцова, А.В. Стародубова // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92. – № 4. – С. 6-19.

44. Особенности формирования микробной биопленки при воспалительных заболеваниях пародонта / Р.О. Романова, М.Е. Кашлевская, Д.С. Левенков [и др.] // Вестник Пензенского государственного университета. – 2022. – Т. 37. – № 1. – С. 19-23.

45. Парфенов, А.И. Значение повышенной проницаемости кишечника в патогенезе внутренних болезней / А.И. Парфенов // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96. – № 2. – С. 85-90.

46. Перспективы применения пробиотиков при лечении заболеваний пародонта. Обзор литературы / Э.М. Джафаров, У.Б. Эдишерашвили, А.А. Долгалев [и др.] // Главный врач Юга России. – 2022. – Т. 84. – № 3. – С. 25-30.

47. Пребиотики как функциональные пищевые ингредиенты: терминология, критерии выбора и сравнительной оценки, классификация / А.Г. Храмцов, С.А. Рябцева, Р.О. Будкевич [и др.] // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87. – № 1. – С. 5-17.

48. Применение сканирующей электронной микроскопии и ИК-спектроскопии для экспресс-оценки морфологии и химического состава бактериальных пленок при периодическом культивировании / Д.А. Файзуллин, А.В. Кобелев, С.В. Клементьев [и др.] // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2022. – Т. 12. – № 3. – С. 406-416.

49. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций у детей / С.В. Николаева, Д.В. Усенко, Ю.Н. Хлыповка, А.В. Горелов // Лечащий врач. – 2021. – Т. 24. – № 9. – С. 22-27.

50. Психобиотики: новое направление в психофармакологии, или как бактерии влияют на наш мозг? / Андреева И.В., Толпыго А.В., Андреев В.А. [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 108-133.

51. Результаты применения комбинированного пробиотика (*Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium animalis* spp. Lactis BB-12) у детей с гастроинтестинальными и кожными проявлениями пищевой аллергии / О.А. Воробьева, Е.В. Ших, В.Н. Дроздов, Н.В. Ших // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92. – № 3. – С. 79-86.
52. Репина, О.А. Пробиотики – физиологически функциональный пищевой ингредиент / О.А. Репина, О.В. Перфилова, О.М. Блинникова // Наука и образование. – 2023. – Т. 6. – № 1. – С. 97.
53. Ризаев, Ж.А. Состояние местного иммунитета полости рта при хроническом генерализованном парадонтите / Ж.А. Ризаев, Н.Ш. Назарова // Вестник науки и образования. – 2020. – Т. 92. – № 14. – С. 35-40.
54. Роль нутриентов и пробиотических препаратов в терапии депрессии / Н.Г. Незнанов, Г.В. Рукавишников, Е.Д. Касьянов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20. – № 4. – С. 171-179.
55. Сенсорная экспертиза йогуртов, реализуемых на рынке г. Улан-Удэ / А.В. Цыжипова, С.А. Онетова, Р.П. Павлова, Н.В. Дарбакова // Вестник Восточно-Сибирского государственного университета технологий и управления. – 2023. – Т. 90. – № 3. – С. 34-43.
56. Сялометрия как способ диагностики ксеростомии и оценки секреторной функции (обзорная статья) / С.Е. Орлова, В.А. Иванова, И.А. Дегтев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 15. – № 4. – С. 52-57.
57. Современные концепции применения пробиотиков в гастроэнтерологии / И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.В. Максимова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – № 1. – С. 9-19.
58. Состояние секреторного иммунитета полости рта у больных с *Candida*-ассоциированным протезным стоматитом / М.Е. Малышев, А.К. Иорданашвили, П.А. Мушегян, Т.Г. Хабирова // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 577-584.

59. Спектр газовых сигнальных молекул кишечных лактобацилл у больных ишемическим инсультом / В.М. Червинец, Ю.В. Червинец, Л.В. Чичановская [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 3. – № 67. – С. 163-169.

60. Способ экспресс-детекции *Escherichia coli* и бактерий группы кишечной палочки в ротовой полости / А.П. Годовалов, И.И. Задорина, Л.П. Быкова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 3. – № 67. – С. 177-179.

61. Сравнительная оценка состояния микробиоты кишечника / Т.Н. Николаева: Т.Н. Кожевникова, Е.И. Вострова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 203. – № 7. – С. 158-164.

62. Сулейманова, З.Я. Особенности гастроинтестинальных нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы / З.Я. Сулейманова, Н.В. Устинова, Т.В. Турти // – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 99-104.

63. Хабадзе, З.С. Современная парадигма в диагностике и лечении кариеса зубов и его осложнений: специальность 3.1.7 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Хабадзе Зураб Суликоевич ; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». – Москва, 2023. – 319 с.

64. Чаков, Л.А. Кариес, этиология и методы профилактики / Л.А. Чаков, Н.Л. Ладнева, А.А. Савкина // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – Т. 56. – № 2 – С. 328-329.

65. Шаковец, Н.В. Кариозный процесс: современный взгляд на патогенез и влияние на пульпу / Н.В. Шаковец // Медицинские новости. – 2018. – Т. 283. – № 4. – С. 42-45.

66. Эпидемиология и микробиология воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта в детском возрасте / К.В. Лосев, М.А. Верендеева, Т.В. Костякова [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2022. – Т. 45. – № 2. – С. 166-177.

67. Юдина, Н.А. Новые возможности диагностики и контроля микробного фактора в периодонтологии / Н.А. Юдина // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2019. – № 1. – С. 9-19.
68. Яблокова, Е.А. Пробиотики: современный инструмент в руках клинициста / Е.А. Яблокова, А.В. Горелов // Педиатрия. – 2018. – № 4. – С. 59-62.
69. Яковлев, М.В. Интегральная оценка взаимоотношений микроорганизмов-ассоциантов при воспалительных заболеваниях тканей пародонта на этапе планирования ортопедического лечения / М.В. Яковлев // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2022. – Т. 3. – № 4. – С. 63-69.
70. Якубова, И.И. Обоснование и разработка схемы профилактики кариеса временных зубов у детей до двух лет / И.И. Якубова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57. – № 5. – С. 118-124.
71. A correlative study of the levels of salivary *Streptococcus mutans*, *lactobacilli* and *Actinomyces* with dental caries experience in subjects with mixed and permanent dentition / A. Chokshi, P. Mahesh, P. Sharada, [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2016. – Vol. 20. – № 1. – P. 25-28.
72. A deadly infodemic: social media and the power of COVID-19 misinformation / M. Gisondi, R. Barber, J. Faust, [et al.] // *Journal of medical Internet research*. – 2022. – Vol. 24. – № 2. – P. 35552.
73. A review on gut remediation of selected environmental contaminants: possible roles of probiotics and gut microbiota / P. Feng, Z. Ye, A. Kakade, [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – № 1. – P. 22.
74. A TaqMan™-based quantitative PCR screening assay for the probiotic *Streptococcus salivarius* K12 based on the specific detection of its megaplasmid-associated salivaricin B locus / P. Reid, N. Heng, J. Hale, [et al.] // *Journal of microbiological methods*. – 2020. – Vol. 170. – P. 105837.
75. A three-month probiotic (the *Streptococcus salivarius* M18 strain) supplementation decreases gingival bleeding and plaque accumulation: a randomized clinical trial / K. Babina, D. Salikhova, I. Makeeva, [et al.] // *Dentistry Journal*. – 2024. – Vol. 12. – № 7. – P. 222.

76. Adjunctive systemic antimicrobials in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and network meta-analysis / F. Sgolastra, A. Petrucci, I. Ciarrocchi, [et al.] // *Journal of periodontal research*. – 2021. – Vol. 56. – № 2. – P. 236-248.
77. Alp, S. Effects of probiotics on salivary *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* levels in orthodontic patients / S. Alp, Z. Baka // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. – 2018. – Vol. 154. – № 4. – P. 517-523.
78. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection / K. Li, B. Wang, Z. Li, [et al.] // *World Journal of Pediatrics*. – 2019. – Vol. 15. – № 3. – P. 255-261.
79. Amarauche, C. Assessing the awareness and knowledge on the use of probiotics by healthcare professionals in Nigeria / C. Amarauche // *Journal of Young Pharmacists*. – 2016. – Vol. 8. – № 1. – P. 53-55.
80. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease / M. Sanders, F. Guarner, R. Guerrant, [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – № 5. – P. 787-796.
81. Antagonistic activity of *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. against cariogenic *Streptococcus mutans* in vitro and viability when added to chewing gum during storage / M. Nogueira, K. Massaut, H. Vitole, [et al.] // *Brazilian Journal of Microbiology*. – 2023. – Vol. 54. – № 3. – P. 2197-2204.
82. Anticancer and antimicrobial potential of enterocin 12a from *Enterococcus faecium* / P. Sharma, S. Kaur, B. Chadha, [et al.] // *BMC Microbiology*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 39.
83. Anti-caries *Streptococcus* spp.: a potential preventive tool for special needs patients / E. Mato, B. Montano-Barrientos, B. Rivas-Mundina, [et al.] // *Special care in dentistry*. – 2024. – Vol. 44. – № 3. – P. 813-822.
84. Antigingivitis and antiplaque effects of oral probiotic containing the *Streptococcus salivarius* M18 strain: a randomized clinical trial / K. Babina, D. Salikhova, V. Doroshina, [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 18. – P. 3882.

85. Antimicrobial activity of *Streptococcus salivarius* K12 on bacteria involved in oral malodour / L. Masdea, E. Kulik, I. Hauser-Gerspach, [et al.] // *Archives of Oral Biology*. – 2012. – Vol. 57. – № 8. – P. 1041-1047.
86. Antimicrobial and antibiofilm activity of the probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12 against oral potential pathogens / A. Staskova, M. Sondorova, R. Nemcova, [et al.] // *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 10. – № 7. – P. 793.
87. Antimicrobial effect of probiotic bacteriocins on *Streptococcus mutans* biofilm in a dynamic oral flow chamber model – an in vitro study / E. Reichardt, V. Shyp, L. Alig, [et al.] // *Journal of Oral Microbiology*. – 2024. – Vol. 16. – № 1. – P. 2304971.
88. Antimicrobial systems of human whole saliva in relation to dental caries, cariogenic bacteria, and gingival inflammation in young adults / E. Grahn, J. Tenovuo, O. Lehtonen, [et al.] // *Acta Odontologica Scandinavica*. – 1988. – Vol. 46. – № 2. – P. 67-74.
89. Application of antibiotics/antimicrobial agents on dental caries / W. Qiu, Y. Zhou, Z. Li, [et al.] // *BioMed Research International*. – 2020. – Vol. 28. – № 1. – P. 1-11.
90. Application of lactic acid bacteria for the biopreservation of meat products: a systematic review / C. Barcenilla, M. Ducic, M. Lopez, [et al.] // *Meat science*. – 2022. – Vol. 183. – № 2. – P. 108661.
91. Arat Maden, E. The efficacy of xylitol, xylitol-probiotic and fluoride dentifrices in plaque reduction and gingival inflammation in children: a randomised controlled clinical trial / E. Arat Maden, C. Altun, C. Acikel // *Oral health & preventive dentistry*. – 2017. – Vol. 15. – № 2. – P. 117-121.
92. Are dairy products containing probiotics beneficial for oral health? A systematic review and meta-analysis / P. Nadelman, M. Magno, D. Masterson, [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2018. – Vol. 22. – № 8. – P. 2763-2785.
93. Association between oral microbiota and oral leukoplakia: a systematic review / N. Abdul, Y. Rashdan, N. Alenzi, [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – № 1. – P. 52095.

94. Association between salivary s-IgA concentration and dental caries: an updated meta-analysis / Z. Wu, Y. Gong, C. Wang, [et al.] // *Bioscience Reports*. – 2020. – Vol. 40. – № 12. – P. 1-19.
95. Bahrami, R. Antimicrobial photodynamic therapy for the management of gingivitis and white spot lesions in fixed orthodontic patients: a systematic review / R. Bahrami, M. Pourhajibagher, F. Gharibpour // *International orthodontics*. – 2024. – Vol. 22. – № 1. – P. 100821.
96. Barbour, A. Evolution of lantibiotic salivaricins: new weapons to fight infectious diseases / A. Barbour, P. Wescombe, L. Smith // *Trends in Microbiology*. – 2020. – Vol. 28. – № 7. – P. 578-593.
97. Beneficial oral biofilms as smart bioactive interfaces / B. Gutt, Q. Ren, I. Hauser-Gerspach, [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 107.
98. *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* HN019 presents antimicrobial potential against periodontopathogens and modulates the immunological response of oral mucosa in periodontitis patients / M. Invernici, F. Furlaneto, S. Salvador, [et al.] // *PloS one*. – 2020. – Vol. 15. – №9. – P. 0238425.
99. Bioadhesion in the oral cavity and approaches for biofilm management by surface modifications / T. Sterzenbach, R. Helbig, C. Hannig, M. Hannig // *Clinical oral investigations*. – 2020. – Vol. 24. – № 12. – P. 4237-4260.
100. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale / J. Welch, B. Rossetti, C. Rieken, [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2016. – Vol. 113. – № 6. – P. 791-800.
101. Brandtzaeg, P. Human secretory immunoglobulins-VII. Concentrations of parotid IgA and other secretory proteins in relation to the rate of flow and duration of secretory stimulus / P. Brandtzaeg // *Archives of Oral Biology*. – 1971. – Vol. 16. – № 11. – P. 1295-1310.
102. Bratthall, D. Method for detecting IgA antibodies to *Streptococcus mutans* serotypes in parotid saliva / D. Bratthall, L. Gahnberg, B. Krasse // *Archives of Oral Biology*. – 1978. – Vol. 23. – № 10. – P. 843-849.

103. Calibrated interdental brushing for the prevention of periodontal pathogens infection in young adults - a randomized controlled clinical trial / D. Bourgeois, M. Bravo, J. Llodra, [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 15127.

104. Canut-Delgado, N. Are probiotics a possible treatment of periodontitis? Probiotics against periodontal disease: a systematic review / N. Canut-Delgado, M. Giovannoni, E. Chimenos-Kustner // *British Dental Journal*. – 2021. – Vol. 231. – № 10. – P. 1-7.

105. Cariogram outcome after 90 days of oral treatment with *Streptococcus salivarius* M18 in children at high risk for dental caries: results of a randomized, controlled study / F. Di Pierro, A. Zanvit, P. Nobili, [et al.] // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*. – 2015. – Vol. 7. – № 1. – P. 107-113.

106. Cheng, J. Gastroesophageal reflux disease and probiotics: a systematic review / J. Cheng, A. Ouwehand // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 1. – P. 132.

107. Cleansing efficacy of an oral irrigator with microburst technology in orthodontic patients—a randomized-controlled crossover study / V. Wiesmuller, M. Kasslatter, B. Zengin, [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2023. – Vol. 27. – № 5. – P. 2089-2095.

108. Clinical and microbiological effects of the adjunctive use of probiotics in the treatment of gingivitis: a randomized controlled clinical trial / E. Montero, M. Iniesta, M. Rodrigo, [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2017. – Vol. 44. – № 7. – P. 708-716.

109. Clinical efficacy of a new cetylpyridinium chloride-hyaluronic acid-based mouthrinse compared to chlorhexidine and placebo mouthrinses—a 21-day randomized clinical trial / S. Tadakamadla, V. Bharathwaj, P. Duraiswamy, [et al.] // *International Journal of Dental Hygiene*. – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 116-123.

110. Clinical efficacy of probiotics in the treatment of gingivitis: a systematic review and meta-analysis / Z. Akram, S. Shafqat, S. Aati, [et al.] // *Australian Dental Journal*. – 2020. – Vol. 65. – № 1. – P. 12-20.

111. Clinical implications of probiotics in oral and periodontal health: a comprehensive review / U. Shirbhate, P. Bajaj, M. Chandak, [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15. – № 12. – P. 51177.

112. Comparative efficacy of a hydroxyapatite and a fluoride toothpaste for prevention and remineralization of dental caries in children / B. Amaechi, P. Abdulazees, D. Alshareif, [et al.] // *BDJ Open*. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 18.

113. Comparison of gingival index and sulcus bleeding index as indicators of periodontal status / L. Benamghar, J. Penaud, P. Kaminsky, [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. – 1982. – Vol. 60. – № 1. – P. 147-151.

114. Comparison of the salivary and dentinal microbiome of children with severe-early childhood caries to the salivary microbiome of caries-free children / E. Hurley, M. Barrett, M. Kinirons, [et al.] // *BMC oral health*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 13.

115. Complete genome sequence of *Streptococcus salivarius* DB-B5, a novel probiotic candidate isolated from the supragingival plaque of a healthy female subject / F. Fields, X. Li, W. Navarre, M. Naito // *Microbiology Resource Announcements*. – 2020. – Vol. 9. – № 40. – P. 916-920.

116. Compositional quality and potential gastrointestinal behavior of probiotic products commercialized in Italy / A. Vecchione, F. Celandroni, D. Mazzantini, [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2018. – Vol. 5. – №59. – P. 1091788.

117. Consumption of *Lactobacillus reuteri*-containing lozenges improves periodontal health in navy sailors at sea: a randomized controlled trial / U. Schlagenhauf, J. Rehder, G. Gelbrich, [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2020. – Vol. 91. – № 10. – P. 1328-1338.

118. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota / N. Kamada, G. Chen, N. Inohara, G. Nunez // *Nature immunology*. – 2013. – Vol. 14. – № 7. – P. 685-690.

119. Correlation between microbial host factors and caries among older adults / R. Mittal, K. Tan, M. Wong, P. Allen // *BMC Oral Health*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 47.

120. Correlation of knowledge, attitude, and practice toward probiotics for the digestive system among health science students / P. Rahmah, A. Khairani, N. Atik, [et al.] // *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. – 2021. – Vol. 14. – P. 1135-1144.

121. Covalent structure and bioactivity of the type AII lantibiotic Salivaricin A2 / M. Geng, F. Austin, R. Shin, L. Smith // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2018. – Vol. 84. – № 5. – P. 1-15.

122. Cross-sectional study to assess the healthcare professionals' knowledge, attitude and practices about probiotics use in Pakistan / M. Arshad, M. Saqlain, A. Majeed, [et al.] // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11. – № 7. – P. 1-9.

123. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review / Z. Brookes, R. Bescos, L. Belfield, [et al.] // *Journal of Dentistry*. – 2020. – Vol. 103. – P. 103497.

124. Daily intake of fermented milk containing *Lactobacillus casei shirota* (Lcs) modulates systemic and upper airways immune/inflammatory responses in marathon runners / M. Vaisberg, V. Paixao, E. Almeida, [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – № 7. – P. 1678.

125. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri* / P. Krasse, B. Carlsson, C. Dahl, [et al.] // *Swedish Dental Journal*. – 2006. – Vol. 30. – № 2. – P. 55-60.

126. Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction / H. Horz, A. Meinelt, B. Houben, G. Conrads // *Oral Microbiology and Immunology*. – 2007. – Vol. 22. – № 2. – P. 126-130.

127. Diversity in antagonistic interactions between commensal oral *Streptococci* and *Streptococcus mutans* / X. Huang, C. Browngardt, M. Jiang, [et al.] // *Caries research*. – 2018. – Vol. 52. – № 1-2. – P. 88-101.

128. Does streptococcus *Salivarius* strain M18 assumption make black stains disappear in children? / E. Bardellini, F. Amadori, E. Gobbi, [et al.] // *Oral health and preventive dentistry*. – 2020. – Vol. 18. – № 2. – P. 161-164.

129. Doungudomdacha, S. Enumeration of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in subgingival plaque samples by a quantitative-competitive PCR method / S. Doungudomdacha, A. Rawlinson, C. Douglas // *Journal of medical microbiology*. – 2000. – Vol. 49. – № 10. – P. 861-874.

130. Effect of a multichannel oral irrigator on periodontal health and the oral microbiome / J. Kim, S. Yoo, J. An, [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 12043.

131. Effect of a novel synbiotic on *Streptococcus mutans* / M. Bijle, P. Neelakantan, M. Ekambaram, [et al.] // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 7951.

132. Effect of green tea, ginger plus green tea, and chlorhexidine mouthwash on plaque-induced gingivitis: a randomized clinical trial / A. Deshpande, N. Deshpande, R. Raol, [et al.] // *Journal of Indian Society of Periodontology*. – 2021. – Vol. 25. – № 4. – P. 307-312.

133. Effect of ingesting yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 on influenza virus-bound salivary IgA in elderly residents of nursing homes: a randomized controlled trial / Y. Yamamoto, J. Saruta, T. Takahashi, [et al.] // *Acta Odontologica Scandinavica*. – 2019. – Vol. 77. – № 7. – P. 517-524.

134. Effect of *Lactobacillus brevis* CD2 containing lozenges and plaque pH and cariogenic bacteria in diabetic children: a randomised clinical trial / S. Lai, P. Lingstrom, M. Cagetti, [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2021. – Vol. 25. – № 1. – P. 115-123.

135. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on gingival health, dental plaque, and periodontopathogens in adolescents: a randomised placebocontrolled clinical trial / A. Alanzi, S. Honkala, E. Honkala, [et al.] // *Beneficial Microbes*. – 2018. – Vol. 9. – № 4. – P. 593-602.

136. Effect of probiotic lozenges containing *Lactobacillus reuteri* on oral wound healing: a pilot study / S. Twetman, M. Keller, L. Lee, [et al.] // *Beneficial Microbes*. – 2018. – Vol. 9. – № 5. – P. 691-696.

137. Effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 and M18 lozenges on the cariogram parameters of patients with high caries risk: a randomised control trial / S.

Poorni, M. Nivedhitha, M. Srinivasan, A. Balasubramaniam // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14. – № 3. – P. 23282.

138. Effect of probiotics combined with applied behavior analysis in the treatment of children with autism spectrum disorder: a prospective randomized controlled trial / Y. Li, Y. Sun, Y. Liang, [et al.] // *Chinese journal of contemporary pediatrics.* – 2021. – Vol. 23. – № 11. – P. 1103-1110.

139. Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on the in vitro growth of *Candida albicans* and its protective effect in an oral candidiasis model / S. Ishijima, K. Hayama, J. Burton, [et al.] // *Applied and environmental microbiology.* – 2012. – Vol. 78. – № 7. – P. 2190-2199.

140. Effect of synbiotics in the treatment of smokers and non-smokers with gingivitis: randomized controlled trial / N. Ercan, E. Olgun, U. Kisa, M. Yalim // *Australian dental journal.* – 2020. – Vol. 65. – № 3. – P. 210-219.

141. Effect of tablets containing probiotic candidate strains on gingival inflammation and composition of the salivary microbiome: a randomised controlled trial / M. Keller, E. Brandsborg, K. Holmstrom, S. Twetman // *Beneficial microbes.* – 2018. – Vol. 9. – № 3. – P. 487-494.

142. Effectiveness of probiotic lozenges in periodontal management of chronic periodontitis patients: clinical and immunological study / A. Alshareef, A. Attia, M. Almalki, [et al.] // *European Journal of Dentistry.* – 2020. – Vol. 14. – № 2. – P. 281-287.

143. Effects of altitude on human oral microbes / F. Liu, T. Liang, Z. Zhang, [et al.] // *AMB Express.* – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 41.

144. Effects of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus rhamnosus* on gut microbiota in patients with lactose intolerance and persisting functional gastrointestinal symptoms: a randomised, double-blind, cross-over study / P. Vitellio, G. Celano, L. Bonfrate, [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – № 4. – P. 886.

145. Effects of essential oil containing mouth rinse in children with black staining: two case reports / H. Cho, I. Kim, C. Kang, [et al.] // *The journal of the Korean academy of pediatric dentistry.* – 2021. – Vol. 48. – № 4. – P. 484-489.

146. Effects of *Lactobacillus salivarius*-containing tablets on caries risk factors: a randomized open-label clinical trial / T. Nishihara, N. Suzuki, M. Yoneda, T. Hirofuji // *BMC Oral Health*. – 2014. – Vol. 14. – № 1. – P. 110.

147. Effects of multiple sessions of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in the treatment of periodontitis in patients with uncompensated type 2 diabetes: a randomized controlled clinical study / M. Claudio, M. Nuernberg, J. Rodrigues, [et al.] // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2021. – Vol. 35. – № 1. – P. 102451.

148. Effects of oral administration of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 on the treatment of plaque-induced generalized gingivitis / Y. Levi, M. Rbeiro, P. Silva, [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2022. – Vol. 27. – № 1. – P. 387-398.

149. Effects of probiotic and fluoride mouthrinses on *Streptococcus mutans* in dental plaque around orthodontic brackets: a preliminary explorative randomized placebo-controlled clinical trial / S. Dadgar, A. Heydarian, F. Sobouti, [et al.] // *Dental research journal*. – 2021. – Vol. 18. – № 1. – P. 74.

150. Effects of probiotics on salivary cytokines and immunoglobulines: a systematic review and meta-analysis on clinical trials / S. Ebrahimpour-Koujan, A. Milajerdi, B. Larijani, A. Esmailzadeh // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 11800.

151. Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial / D. Paineau, D. Carcano, G. Leyer, [et al.] // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. – 2008. – Vol. 53. – № 1. – P. 107-113.

152. Efficacy and safety of probiotics in the treatment of *Candida*-associated stomatitis / D. Li, Q. Li, C. Liu, [et al.] // *Mycoses*. – 2014. – Vol. 57. – № 3. – P. 141-146.

153. Efficacy of probiotic milk for caries regression in preschool children: a multicenter randomized controlled trial / S. Piwat, R. Teanpaisan, C. Manmontri, [et al.] // *Caries Research*. – 2020. – Vol. 54. – № 5-6. – P. 491-501.

154. Efficacy of probiotics compared to chlorhexidine mouthwash in improving periodontal status: a systematic review and meta-analysis / K. Soares, P. Firoozi, G. Souza, [et al.] // *International Journal of Dentistry*. – 2023. – Vol. 23. – P. 4013004.
155. Endogenous and microbial biomarkers for periodontitis and type 2 diabetes mellitus / S. Li, H. Li, H. Kong, [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. – Vol. 14. – № 5. – P. 1292596.
156. Evaluating models and assessment techniques for understanding oral biofilm complexity / S. Ramachandra, P. Wright, P. Han, [et al.] // *MicrobiologyOpen*. – 2023. – Vol. 12. – № 4. – P. 1377.
157. Evaluating the knowledge, attitudes and practices of the UAE community on microbiota composition and the main factors affecting it: a cross-sectional study / H. Barqawi, S. Adra, H. Ramzi, [et al.] // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11. – № 8. – P. 047869.
158. Evaluation of an oscillating-rotating toothbrush with micro-vibrations versus a sonic toothbrush for the reduction of plaque and gingivitis: results from a randomized controlled trial / R. Adam, C. Goyal, J. Qaqish, J. Grender // *International Dental Journal*. – 2020. – Vol. 70. – № 1. – P. 16-21.
159. Evaluation of nutritional supplements prescribed, its associated cost and patients knowledge, attitude and practice towards nutraceuticals: a hospital based crosssectional study in Kavrepalanchok, Nepal / R. Shrestha, S. Shrestha, K. Badri, S. Shrestha // *PLoS ONE*. – 2021. – Vol. 16. – № 6. – P. 0252538.
160. Evaluation of the relationship between caries indices and salivary secretory IgA, salivary pH, buffering capacity and flow rate in children with Down's syndrome / D. Cogulu, E. Sabah, N. Kutukculer, F. Ozkinay // *Archives of Oral Biology*. – 2006. – Vol. 51. – № 1. – P. 23-28.
161. Evaluation of total salivary secretory immunoglobulin A and mi/fans-specific sIgA among children having dissimilar caries status / S. Pandey, M. Goel, R. Nagpal, [et al.] // *The journal of contemporary dental practice*. – 2018. – Vol. 19. – № 6. – P. 651-655.
162. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the

term probiotic / C. Hill, F. Guarner, G. Reid, [et al.] // Nature reviews. Gastroenterology & hepatology. – 2014. – Vol. 11. – № 8. – P. 506-514.

163. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics / G. Gibson, R. Hutkins, M. Sanders, [et al.] // Nature reviews. Gastroenterology & hepatology. – 2017. – Vol. 14. – № 8. – P. 491-502.

164. Fluoride varnishes for preventing occlusal dental caries: a review / A. Baik, N. Alamoudi, A. El-Housseiny, A. Altuwirqi // Dentistry Journal. – 2021. – Vol. 9. – № 6. – P. 64.

165. Gibson, G. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics / G. Gibson, M. Roberfroid // The Journal of Nutrition. – 1995. – Vol. 125. – № 6. – P. 1401-1412.

166. GoPerio - impact of a personalized video and an automated two-way text-messaging system in oral hygiene motivation: study protocol for a randomized controlled trial / V. Garyga, F. Pochelu, B. Thivichon-Prince, [et al.] // Trials. – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 699.

167. Gruner, D. Probiotics for managing caries and periodontitis: systematic review and meta-analysis / D. Gruner, S. Paris, F. Schwendicke // Journal of Dentistry. – 2016. – Vol. 48. – P. 16-25.

168. Guner, U. Mothers' knowledge, attitudes and practices regarding probiotic use during pregnancy and for their infants in Turkey / U. Guner, A. Kissal // Public health nutrition. – 2021. – Vol. 24. – № 13. – P. 4297-4304.

169. Gupta, U. The oral microbial odyssey influencing chronic metabolic disease / U. Gupta, P. Dey // Archives of Physiology and Biochemistry. – 2023. – Vol. 130. – № 6. – P. 831-847.

170. Gut microbiota in pre-clinical rheumatoid arthritis: from pathogenesis to preventing progression / L. Lin, K. Zhang, Q. Xiong, [et al.] // Journal of autoimmunity. – 2023. – Vol. 141. – P. 103001.

171. Hajishengallis, G. Polymicrobial communities in periodontal disease: their quasi-organismal nature and dialogue with the host / G. Hajishengallis, R. Lamont // *Periodontology* 2000. – 2021. – Vol. 86. – № 1. – P. 210-230.

172. Hambire, C. Evaluation of effect of consumption of probiotics on the gingival and periodontal health status in children undergoing chemotherapy / C. Hambire, U. Hambire // *Indian journal of cancer*. – 2022. – Vol. 60. – № 3. – P. 373-378.

173. Health care provider's knowledge, perceptions, and use of probiotics and prebiotics / L. Oliver, H. Rasmussen, M. Gregoire, Y. Chen // *Topics in Clinical Nutrition*. – 2014. – Vol. 29. – № 2. – P. 139-149.

174. Health professionals' knowledge of probiotics: an international survey / S. Fijan, A. Frauwallner, L. Varga, [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2019. – Vol. 16. – № 17. – P. 3128.

175. Herich, R. Is the role of IgA in local immunity completely known? / R. Herich // *Food and Agricultural Immunology*. – 2017. – Vol. 28. – № 2. – P. 223-237.

176. How fluoride protects dental enamel from demineralization / J. Simmer, N. Hardy, A. Chinoy, [et al.] // *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. – 2020. – Vol. 10. – № 2. – P. 134-141.

177. How probiotics affect the microbiota / G. Wieers, L. Belkhir, R. Enaud, [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2019. – Vol. 9. – P. 454.

178. Hu, D. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to scaling and root planning in the management of periodontitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / D. Hu, T. Zhong, Q. Dai // *The journal of evidence-based dental practice*. – 2021. – Vol. 21. – № 2. – P. 101547.

179. Immune response of healthy adults to the ingested probiotic *Lactobacillus casei* Shirota / L. Harbige, E. Pinto, J. Allgrove, L. Thomas // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2016. – Vol. 84. – № 6. – P. 353-364.

180. Immune status, well-being and gut microbiota in military supplemented with synbiotic ice cream and submitted to field training: a randomised clinical trial / M. Valle, I. Vieira, L. Fino, [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2021. – Vol. 126. – № 12. – P. 1794-1808.

181. Immunomodulatory streptococci that inhibit CXCL8 secretion and NFκB activation are common members of the oral microbiota / S. Myers, T. Do, J. Meade, [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2021. – Vol. 70. – № 3. – P. 001329.

182. Impact of a non-fluoridated microcrystalline hydroxyapatite dentifrice on enamel caries progression in highly caries-susceptible orthodontic patients: a randomized, controlled 6-month trial / U. Schlagenhauf, K. Kunzelmann, C. Hannig, [et al.] // *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. – 2019. – Vol. 10. – № 2. – P. 12399.

183. Impact of oral microbiome in periodontal health and periodontitis: a critical review on prevention and treatment / M. Stefano, A. Polizzi, S. Santonocito, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 9. – P. 5142.

184. Impact of orally administered lozenges with *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 on the number of salivary mutans streptococci, amount of plaque, gingival inflammation and the oral microbiome in healthy adults / A. Toiviainen, H. Jalasvuori, E. Lahti, [et al.] // *Clinical oral investigations*. – 2015. – Vol. 19. – № 1. – P. 77-83.

185. Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / H. Shimauchi, G. Mayanagi, S. Nakaya, [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2008. – Vol. 35. – № 10. – P. 897-905.

186. In vitro assessment of long-term fluoride ion release from nanofluorapatite / K. Herman, M. Wujczyk, M. Dobrzynski, [et al.] // *Materials*. – 2021. – Vol. 14. – № 13. – P. 3747.

187. In vivo colonization with candidate oral probiotics attenuates colonization and virulence of *Streptococcus mutans* / D. Culp, W. Hull, M. Bremgartner, [et al.] // *Applied and environmental microbiology*. – 2021. – Vol. 87. – № 4. – P. 1-21.

188. Increasing salivary IgA and reducing *Streptococcus mutans* by probiotic *Lactobacillus paracasei* SD1: a double-blind, randomized, controlled study / N. Pahumunto, B. Sophatha, S. Piwat, R. Teanpaisan // *Journal of Dental Sciences*. – 2019. – Vol. 14. – № 2. – P. 178-184.

189. Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial / J. Burton, B. Drummond, C. Chilcott, [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2013. – Vol. 62. – № 6. – P. 875-884.
190. Inhibitory effect of *Streptococcus salivarius* K12 and M18 on halitosis in vitro / H. Yoo, S. Jwa, D. Kim, Y. Ji // *Clinical and Experimental Dental Research*. – 2020. – Vol. 6. – № 2. – P. 207-214.
191. Internet survey of treatments used by parents of children with autism / V. Green, K. Pituch, J. Itchon, [et al.] // *Research in developmental disabilities*. – 2006. – Vol. 27. – № 1. – P. 70-84.
192. Jansen, P. A concerted probiotic activity to inhibit periodontitis-associated bacteria / P. Jansen, M. Abdelbary, G. Conrads // *PloS one*. – 2021. – Vol. 16. – № 3. – P. 1-17.
193. Jayaram, P. Probiotics in the treatment of periodontal disease: a systematic review / P. Jayaram, A. Chatterjee, V. Raghunathan // *Journal of Indian Society of Periodontology*. – 2016. – Vol. 20. – № 5. – P. 488-495.
194. Key enzymes catalyzing glycerol to 1,3-propanediol / W. Jiang, S. Wang, Y. Wang, B. Fang // *Biotechnology for biofuels*. – 2016. – Vol. 9. – P. 57.
195. Kim, H. Instruction of microbiome taxonomic profiling based on 16S rRNA sequencing / H. Kim, S. Kim, S. Jung // *Journal of microbiology*. – 2020. – Vol. 58. – № 3. – P. 193-205.
196. Kim, H. Inhibitory effects of *Streptococcus salivarius* K12 on formation of cariogenic biofilm / H. Kim, H. Yoo // *Journal of dental sciences*. – 2023. – Vol. 18. – № 1. – P. 65-72.
197. Kinane, D. Periodontal diseases / D. Kinane, P. Stathopoulou, P. Papapanou // *Nature reviews. Disease primers*. – 2017. – Vol. 3. – P. 17038.
198. Knowledge, attitudes, and understanding of probiotics among pediatricians in different regions of Saudi Arabia / M. Hasosah, M. Qurashi, A. Balkhair, [et al.] // *BMC medical education*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 68.

199. Knowledge, use and perceptions of probiotics and prebiotics in hospitalised patients / M. Betz, A. Uzueta, H. Rasmussen, M. Gregoire // *Nutrition and Dietetics*. – 2015. – Vol. 72. – № 3. – P. 261-266.
200. Knowledge and attitude towards probiotics among dental students and teachers: a cross-sectional survey / K. Babina, D. Salikhova, M. Polyakova, [et al.] // *Dentistry Journal*. – 2023. – Vol. 11. – № 5. – P. 119.
201. Kolliyavar, B. Chlorhexidine: the gold standard mouth wash / B. Kolliyavar, L. Shettar, S. Thakur // *Journal of pharmaceutical and biomedical sciences*. – 2016. – Vol. 6. – № 2. – P. 106-109.
202. Kugler, J. Secretion of salivary immunoglobulin a in relation to age, saliva flow, mood states, secretion of albumin, cortisol, and catecholamines in saliva / J. Kugler, M. Hess, D. Haake // *Journal of Clinical Immunology*. – 1992. – Vol. 12. – № 1. – P. 45-49.
203. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation increases faecal sIgA and immune response in children younger than two years / P. Kusumo, B. Bela, H. Wibowo, [et al.] // *Beneficial Microbes*. – 2019. – Vol. 10. – № 3. – P. 245-252.
204. *Lactobacillus reuteri* supplements do not affect salivary IgA or cytokine levels in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial / M. Jorgensen, M. Keller, C. Kragelund, [et al.] // *Acta Odontologica Scandinavica*. – 2016. – Vol. 74. – № 5. – P. 399-404.
205. Lamont, R. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions / R. Lamont, H. Koo, G. Hajishengallis // *Nature reviews. Microbiology*. – 2018. – Vol. 16. – № 12. – P. 745-759.
206. Lang, N. Periodontal health / N. Lang, P. Bartold // *Journal of periodontology*. – 2018. – Vol. 89. – № 1. – P. 9-16.
207. Loesche, W. Chemotherapy of dental plaque infections / W. Loesche // *Oral sciences reviews*. – 1976. – Vol. 9. – P. 65-107.
208. Lundberg, J. Metabolic effects of dietary nitrate in health and disease / J. Lundberg, M. Carlstrom, E. Weitzberg // *Cell metabolism*. – 2018. – Vol. 28. – № 1. – P. 9-22.

209. Mack, W. Microbial film development in a trickling filter / W. Mack, J. Mack, A. Ackerson // *Microbial ecology*. – 1975. – Vol. 2. – № 3. – P. 215-226.
210. Mallikarjun, S. Comparative evaluation of antibacterial activity of probiotics SK12 and SM18: an in vitro study / S. Mallikarjun, S. Chandrasekhar, H. Salim // *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. – 2021. – Vol. 13. – № 6. – P. 611-616.
211. Markowiak, P. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health / P. Markowiak, K. Slizewska // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9. – № 9. – P. 1021.
212. Marsh, P. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease / P. Marsh // *Advances in dental research*. – 1994. – Vol. 8. – № 2. – P. 263-271.
213. Marsh, P. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease / P. Marsh, E. Zaura // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2017. – Vol. 44. – №18. – P. 12-22.
214. Measuring dental diseases: a critical review of indices in dental practice and research / R. Venkitachalam, V. Karuveetil, V. Sanjeevan, B. Antony // *Amrita Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 16. – № 6. – P. 152.
215. Men, B. Updates on the role of periodontitis-related epigenetics, inflammation, oral microbiome, and treatment in cardiovascular risk / B. Men, Y. Li, S. Jiang // *Journal of Inflammation Research*. – 2024. – Vol. 17. – № 1. – P. 837-851.
216. Microbial complexes in subgingival plaque / S. Socransky, A. Haffajee, M. Cugini, [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 1998. – Vol. 25. – № 2. – P. 134-144.
217. Microbial etiology and prevention of dental caries: exploiting natural products to inhibit cariogenic biofilms / X. Chen, E. Daliri, N. Kim, [et al.] // *Pathogens*. – 2020. – Vol. 9. – № 7. – P. 569.
218. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis / L. Abusleme, A. Hoare, B. Hong, P. Diaz // *Periodontology 2000*. – 2021. – Vol. 86. – № 1. – P. 57-78.

219. Miller, C. Effect of microbial interactions on in vitro plaque formation by *Streptococcus mutans* / C. Miller, J. Kleinman // *Journal of Dental Research*. – 1974. – Vol. 53. – № 2. – P. 427-434.

220. Miller, W. Dental Decay / W. Miller // *The American journal of dental science*. – 1889. – Vol. 23. – № 3. – P. 97-100.

221. Mira, A. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries / A. Mira, A. Simon-Soro, M. Curtis // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2017. – Vol. 44. – № 18. – P. 23-38.

222. Mitigation of the toxic effects of periodontal pathogens by candidate probiotics in oral keratinocytes, and in an invertebrate model / R. Moman, C. O'Neill, R. Ledger, [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2020. – Vol. 11. – № 999. – P. 1-12.

223. Mobilization of microbiota commensals and their bacteriocins for therapeutics / P. Hols, L. Ledesma-Garcia, P. Gabant, J. Mignolet // *Trends in Microbiology*. – 2019. – Vol. 27. – № 8. – P. 690-702.

224. Modulation of the host response by probiotic *Lactobacillus brevis* CD2 in experimental gingivitis / J. Lee, S. Kim, S. Ko, [et al.] // *Oral Diseases*. – 2015. – Vol. 21. – № 6. – P. 705-712.

225. Mohamad, W. Assessment of gingival status and gingival overgrowth among immunosuppressed patients in Universiti Sains Malaysia Hospital / W. Mohamad, S. Zaid, H. Taib // *Journal of Dentistry Indonesia*. – 2021. – Vol. 28. – № 1. – P. 27-32.

226. Naeem, S. An exploration of how fake news is taking over social media and putting public health at risk / A. Naeem, R. Bhatti, A. Khan // *Health Information and Libraries Journal*. – 2021. – Vol. 38. – № 2. – P. 143-149.

227. Nobre, C. Adhesion of hydroxyapatite nanoparticles to dental materials under oral conditions / C. Nobre, N. Putz, M. Hannig // *Scanning*. – 2020. – Vol. 2020. – № 1. – P. 1-12.

228. Nonrestorative management of dental caries / O. Yu, W. Lam, A. Wong, [et al.] // *Dentistry Journal*. – 2021. – Vol. 9. – № 10. – P. 121.

229. Novel probiotic *Enterococcus faecium* IS-27526 supplementation increased total salivary sIgA level and bodyweight of pre-school children: a pilot study / I. Surono, F. Koestomo, N. Novitasari, [et al.] // *Anaerobe*. – 2011. – Vol. 17. – № 6. – P. 496-500.

230. Novel probiotic mechanisms of the oral bacterium *Streptococcus* sp. A12 as explored with functional genomics / K. Lee, A. Walker, B. Chakraborty, [et al.] // *Applied and environmental microbiology*. – 2019. – Vol. 85. – № 21. – P. 1-19.

231. Nutraceutical use among patients with chronic disease attending outpatient clinics in a tertiary hospital / N. Mahmood, M. Hassan, S. Ahmad, [et al.] // *Evidence-based complementary and alternative medicine*. – 2020. – Vol. 2020. – №. 9814815. – P. 1-9.

232. Oral administration of the probiotic *Lactobacillus fermentum* VRI-003 and mucosal immunity in endurance athletes / A. Cox, D. Pyne, P. Saunders, P. Fricker // *British Journal of Sports Medicine*. – 2010. – Vol. 44. – № 4. – P. 222-226.

233. Oral bacteriome and oral potentially malignant disorders: a systematic review of the associations / P. Pignatelli, M. Curia, G. Tenore, [et al.] // *Archives of Oral Biology*. – 2024. – Vol. 160. – № 5. – P. 105891.

234. Oral biofilms: pathogens, matrix, and polymicrobial interactions in microenvironments / W. Bowen, R. Burne, H. Wu, H. Koo // *Trends in Microbiology*. – 2018. – Vol. 26. – № 3. – P. 229-242.

235. Oral colonization by *Levilactobacillus brevis* KABPTM-052 and *Lactiplantibacillus plantarum* KABPTM-051: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial (pilot study) / J. Nart, S. Jimenez-Garrido, A. Ramirez-Sebastia, [et al.] // *Journal of clinical and experimental dentistry*. – 2021. – Vol. 13. – № 5. – P. 433-439.

236. Oral intake of *Lactobacillus pentosus* strain b240 accelerates salivary immunoglobulin A secretion in the elderly: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial / Y. Kotani, S. Shinkai, H. Okamoto, [et al.] // *Immunity and Ageing*. – 2010. – Vol. 7. – № 11. – P. 1-11.

237. Oral probiotics influence oral and respiratory tract infections in pediatric population: a randomized double-blinded placebo-controlled pilot study / V. Campanella,

J. Syed, L. Santacroce, [et al.] // European review for medical and pharmacological sciences. – 2018. – Vol. 22. – № 22. – P. 8034-8041.

238. Oral probiotics reduce halitosis in patients wearing orthodontic braces: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial / G. Benic, M. Farella, X. Morgan, [et al.] // Journal of Breath Research. – 2019. – Vol. 13. – № 3. – P. 036010.

239. Oral probiotics, Streptococcus salivarius K12 and M18, suppress the release of volatile sulfur compounds and a virulent protease from oral bacteria: an in-vitro study / J. Park, G. Lee, J. Lee, B. Jin // Oral health and preventive dentistry. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 259-270.

240. Orstavik, D. Secretion of parotid IgA in relation to gingival inflammation and dental caries experience in man / D. Orstavik, P. Brandtzaeg // Archives of Oral Biology. – 1975. – Vol. 20. – № 11. – P. 701-704.

241. Owoyele, P. Porphyromonas gingivalis, neuroinflammation and Alzheimer's disease / P. Owoyele, S. Malekzadeh // Nigerian Journal of Physiological Sciences. – 2022. – Vol. 37. – № 2. – P. 157-164.

242. Patil, R. Comparative evaluation of antimicrobial effectiveness of probiotic milk and fluoride mouthrinse on salivary Streptococcus mutans counts and plaque scores in children – an in vivo experimental study / R. Patil, P. Dastoor, M. Unde // Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry. – 2019. – Vol. 37. – № 4. – P. 378-382.

243. Pedersen, A. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota / A. Pedersen, D. Belstrom // Journal of Dentistry. – 2019. – Vol. 80. – № 1. – P. 3-12.

244. Perceptions of Medical Sciences Students Towards Probiotics / L. Payahoo, Z. Nikiniaz, R. Mahdavi, M. Abadi // Health Promotion Perspectives. – 2012. – Vol. 2. – № 1. – P. 96-102.

245. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions / I. Chapple, B.

Mealey, T. Dyke, [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2018. – Vol. 89. – № 1. – P. 74-84.

246. Persistence of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* M18 is dose dependent and megaplasmid transfer can augment their bacteriocin production and adhesion characteristics / J. Burton, P. Wescombe, J. Macklaim, [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 6. – P. 65991.

247. Petersen, P. Dental caries among urban schoolchildren in Madagascar / P. Petersen, M. Steengaard // *Community dentistry and oral epidemiology*. – 1988. – Vol. 16. – № 3. – P. 163-166.

248. Pilot study for the understanding and use of probiotics by different paediatric healthcare professionals working in different European countries / M. Pettoello-Mantovani, F. Cokugras, M. Vural, [et al.] // *Italian journal of pediatrics*. – 2019. – Vol. 45. – № 1. – P. 57.

249. Potential prebiotic substrates modulate composition, metabolism, virulence and inflammatory potential of an in vitro multi-species oral biofilm / T. Verspecht, W. Holm, N. Boon, [et al.] // *Journal of oral microbiology*. – 2021. – Vol. 13. – № 1. – P. 1910462.

250. Predicting preterm birth using machine learning techniques in oral microbiome / Y. Hong, J. Lee, D. Cho, [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 21105.

251. Presence of *Lactobacillus reuteri* in saliva coincide with higher salivary IgA in young adults after intake of probiotic lozenges / G. Braathen, V. Ingildsen, S. Twetman, [et al.] // *Beneficial Microbes*. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 17-22.

252. Probiotic adjuvant treatment in combination with scaling and root planing in chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis / J. Li, G. Zhao, H. Zhang, F. Zhu // *Beneficial Microbes*. – 2023. – Vol. 14. – № 2. – P. 95-108.

253. Probiotic and antifungal attributes of *Levilactobacillus brevis* MYSN105, isolated from an indian traditional fermented food Pozha / R. Somashekaraiah, W. Mottawea, A. Gunduraj, [et al.] // *Frontiers in microbiology*. – 2021. – Vol. 12. – № 696267. – P. 1-13.

254. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri*-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial / M. Iniesta, D. Herrera, E. Montero, [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2012. – Vol. 39. – № 8. – P. 736-744.

255. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children / G. Leyer, S. Li, M. Mubasher, [et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124. – № 2. – P. 172-179.

256. Probiotic intervention influences the salivary levels of matrix metalloproteinase (MMP)-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1 in healthy adults / H. Jasberg, T. Tervahartiala, T. Sorsa, [et al.] // *Archives of Oral Biology*. – 2018. – Vol. 85. – P. 58-63.

257. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases / R. Bertelsen, A. Brantsaeter, M. Magnus, [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2014. – Vol. 133. – № 1. – P. 165-171.

258. Probiotics, including nisin-based probiotics, improve clinical and microbial outcomes relevant to oral and systemic diseases / T. Nguyen, H. Brody, G. Lin, [et al.] // *Periodontology 2000*. – 2020. – Vol. 82. – № 1. – P. 173-185.

259. Probiotics, prebiotics and synbiotics: safe options for next-generation therapeutics / M. Yadav, I. Kumari, B. Singh, [et al.] // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2022. – Vol. 106. – № 2. – P. 505-521.

260. Probiotics alter biofilm formation and the transcription of *Porphyromonas gingivalis* virulence-associated genes / K. Ishikawa, D. Mita, D. Kawamoto // *Journal of Oral Microbiology*. – 2020. – Vol. 12. – № 1. – P. 1805553.

261. Probiotics alter the immune response of gingival epithelial cells challenged by *Porphyromonas gingivalis* / E. Albuquerque-Souza, D. Balzarini, E. Ando-Suguimoto // *Journal of periodontal research*. – 2019. – Vol. 54. – № 2. – P. 115-127.

262. Probiotics and metabolites regulate the oral and gut microbiome composition as host modulation agents in periodontitis: a narrative review / F. Deandra, K. Ketherin, R. Rachmasari, [et al.] // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9. – № 2. – P. 13475.

263. Probiotics for gastrointestinal and liver diseases: an updated review of the published literature / F. Dailey, E. Turse, B. Rossow, [et al.] // *Endocrine, metabolic and immune disorders drug targets*. – 2019. – Vol. 19. – № 5. – P. 549-570.

264. Probiotics for the prevention of acute respiratory-tract infections in older people: systematic review / M. Strauss, D. Micetic-Turk, M. Pogacar, S. Fijan // *Healthcare (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 9. – № 6. – P. 690.

265. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea / Q. Guo, J. Goldenberg, C. Humphrey, [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2019. – Vol. 4. – № 4. – P. 1-101.

266. Probiotics in late infancy reduce the incidence of eczema: a randomized controlled trial / R. Schmidt, R. Laursen, S. Bruun, [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2019. – Vol. 30. – № 3. – P. 335-340.

267. Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries / A. Latif, A. Shehzad, S. Niazi, [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2023. – Vol. 14. – №. 1216674. – P. 1-15.

268. Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: modulation of the brain–gut–microbiome axis / A. Chudzik, A. Orzylowska, R. Rola, G. Stanisiz // *Biomolecules*. – 2021. – Vol 11. – № 7. – P. 1000.

269. Psychological stress and its influence on salivary flow rate, total protein concentration and IgA, IgG and IgM titers / N. Matos-Gomez, M. Katsurayama, F. Makimoto, [et al.] // *Neuroimmunomodulation*. – 2010. – Vol. 17. – № 6. – P. 396-404.

270. Qi, F. Methods to study antagonistic activities among oral bacteria / F. Qi, J. Kreth // *Methods in molecular biology*. – 2017. – Vol. 1537. – P. 203-218.

271. Randomized clinical trial of oral probiotic *Streptococcus salivarius* M18 on salivary *Streptococcus mutans* in preprimary children / H. Salim, S. Mallikarjun, S. Raju, A. Surendranath // *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. – 2023. – Vol. 16. – № 2. – P. 259-263.

272. Rather, M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies / M. Rather, K. Gupta, M. Mandal // *Brazilian Journal of Microbiology*. – 2021. – Vol. 52. – № 4. – P. 1701-1718.

273. Recovery of acid production in *Streptococcus mutans* biofilms after short-term fluoride treatment / M. Dang, J. Jung, D. Lee, [et al.] // *Caries research*. – 2016. – Vol. 50. – № 4. – P. 363-371.

274. Reduction of *Streptococcus mutans* by probiotic milk: a multicenter randomized controlled trial / C. Manmontri, A. Nirunsittirat, S. Piwat, [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2020. – Vol. 24. – № 7. – P. 2363-2374.

275. Relationship between unstimulated salivary flow rate and saliva composition of healthy children in Taiwan / K. Wu, J. Ke, C. Chung, [et al.] // *Chang Gung medical journal*. – 2008. – Vol. 31. – № 3. – P. 281-286.

276. Remineralization potential of dentifrice containing nanohydroxyapatite on artificial carious lesions of enamel: a comparative in vitro study / N. Manchery, J. John, N. Nagappan, [et al.] // *Dental research journal*. – 2019. – Vol. 16. – № 5. – P. 310-317.

277. Role of fluoride in dentistry: a narrative review / N. Mankar, S. Kumbhare, P. Nikhade, [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15. – № 12. – P. 50884.

278. Romero, M. Probiotics and prebiotics in cardiovascular diseases / M. Romero, J. Duarte // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 17. – P. 3686.

279. Rosan, B. Dental plaque formation / B. Rosan, R. Lamont // *Microbes and infection*. – 2000. – Vol. 2. – № 13. – P. 1599-1607.

280. Rosier, B. Resilience of the oral microbiota in health: mechanisms that prevent dysbiosis / B. Rosier, P. Marsh, A. Mira // *Journal of Dental Research*. – 2018. – Vol. 97. – № 4. – P. 371-380.

281. Saliva as a biomarker for dental caries: a systematic review / M. Hegde, S. Attavar, N. Shetty, [et al.] // *Journal of Conservative Dentistry*. – 2019. – Vol. 22. – № 1. – P. 2-6.

282. Salivary flow rate, pH, and concentrations of calcium, phosphate, and sIgA in Brazilian pregnant and non-pregnant women / M. Rockenbach, S. Marinho, E. Veeck, [et al.] // *Head & Face Medicine*. – 2006. – Vol. 2. – № 1. – P. 44.

283. Salivary flow rate and pH in patients with oral pathologies / P. Foglio-Bonda, K. Brilli, F. Pattarino, A. Foglio-Bonda // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2017. – Vol. 2. – № 21. – P. 369-374.

284. Salivary IgA response to probiotic bacteria and mutans streptococci after the use of chewing gum containing *Lactobacillus reuteri* / D. Ericson, K. Hamberg, G. Bratthall, [et al.] // *Pathogens and Disease*. – 2013. – Vol. 68. – № 3. – P. 82-87.

285. Sanghvi, U. Effect of probiotics on the amount and pH of saliva in edentulous patients: a prospective study / U. Sanghvi, T. Chhabra, R. Sethuraman // *The Journal of Indian Prosthodontic Society*. – 2018. – Vol. 18. – № 3. – P. 277-281.

286. Scariya, L. Probiotics in periodontal therapy / L. Scariya, D. Nagarathna, M. Varghese // *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. – 2015. – Vol. 6. – № 1. – P. 242-250.

287. Schlagenhauf, U. Probiotics in the management of gingivitis and periodontitis. A review / U. Schlagenhauf, Y. Jockel-Schneider // *Frontiers in Dental Medicine*. – 2021. – Vol. 2. – № 708666. – P. 1-11.

288. Sedghi, L. Periodontal disease: the good, the bad, and the unknown / L. Sedghi, M. Bacino, Y. Kapila // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Vol. 11. – № 766944. – P. 1-26.

289. Sheil, B. Probiotic effects on inflammatory bowel disease / B. Sheil, F. Shanahan, L. O'Mahony // *The Journal of nutrition*. – 2007. – Vol. 137. – № 3. – P. 819-824.

290. Smalley, J. Heme acquisition mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* - strategies used in a polymicrobial community in a heme-limited host environment / J. Smalley, T. Olczak // *Molecular oral microbiology*. – 2017. – Vol. 32. – № 1. – P. 1-23.

291. Soni, R. Knowledge, attitude and practice of health professionals about probiotic use in Ahmedabad, India / R. Soni, K. Tank, N. Jain // *Nutrition and Food Science*. – 2018. – Vol. 48. – № 1. – P. 125-135.

292. Srivastava, S. Fluoride in drinking water and skeletal fluorosis: a review of the global impact / S. Srivastava, S. Flora // *Current Environmental Health Reports*. – 2020. – Vol. 7. – № 2. – P. 140-146.

293. Status quo of the public's knowledge of probiotics based on video-sharing platforms / C. Jiang, J. Xu, C. Xu, [et al.] // *BMC Public Health*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 574.

294. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered Lactobacillus strains / C. Maassen, C. Holten-Neelen, F. Balk, [et al.] // *Vaccine*. – 2000. – Vol. 18. – № 23. – P. 2613-2623.

295. Streptococcus salivarius inhibits immune activation by periodontal disease pathogens / K. MacDonald, R. Chanyi, J. Macklaim, [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 245.

296. Streptococcus salivarius K12 inhibits Candida albicans aggregation, biofilm formation and dimorphism / M. Mokhtar, N. Rismayuddin, A. Yassim, [et al.] // *Biofouling*. – 2021. – Vol. 37. – № 7. – P. 767-776.

297. Synbiotic Musa acuminata skin extract and Streptococcus salivarius K12 inhibit candida species biofilm formation / N. Rismayuddin, P. Badri, A. Ismail, [et al.] // *Biofouling*. – 2022. – Vol. 38. – № 6. – P. 614-627.

298. Synbiotics and gut microbiota: new perspectives in the treatment of type 2 diabetes mellitus / H. Jiang, M. Cai, B. Shen, [et al.] // *Foods*. – 2022. – Vol. 11. – № 16. – P. 2438.

299. Synbiotics in caries prevention: A scoping review / M. Bijle, M. Ekambaram, E. Lo, C. Yiu // *PloS One*. – 2020. – Vol. 15. – № 8. – P. 0237547.

300. Systematic review of the effect of probiotics on experimental gingivitis in humans / E. Barboza, P. Arriaga, D. Luz, [et al.] // *Brazilian Oral Research*. – 2020. – Vol. 34. – № 1. – P. 31.

301. Tantikalchan, S. Association between Bifidobacterium and Scardovia Wiggisiae and caries-related factors in severe early childhood caries and caries-free Thai children: a quantitative real-time PCR analysis and a questionnaire cross-sectional study / S. Tantikalchan, K. Mitrakul // *European Archives of Paediatric Dentistry*. – 2022. – Vol. 23. – № 3. – P. 437-447.

302. Tau-marin mucoadhesive gel for prevention and treatment of gum diseases / G. Giannini, I. Ragusa, G. Nardone, [et al.] // *Gels*. – 2023. – Vol. 9. – № 8. – P. 607.

303. Thankappan, P. Emerging role of photodynamic therapy as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy on periodontal status and glycemic control in patients

with type 2 diabetes: a clinical study / P. Thankappan, D. Gopalakrishnan, S. Manandhar // *Journal of Indian Society of Periodontology*. – 2023. – Vol. 27. – № 5. – P. 508-514.

304. The antimicrobial compound reuterin (3-hydroxypropionaldehyde) induces oxidative stress via interaction with thiol groups / L. Schaefer, T. Auchtung, K. Hermans, [et al.] // *Microbiology*. – 2010. – Vol. 156. – № 6. – P. 1589-1599.

305. The benefits of probiotics on oral health: systematic review of the literature / F. Inchingolo, A. Inchingolo, G. Malcangi, [et al.] // *Pharmaceuticals*. – 2023. – Vol. 16. – № 9. – P. 1313.

306. The biology of *Streptococcus mutans* / J. Lemos, S. Palmer, L. Zeng, [et al.] // *Microbiology spectrum*. – 2019. – Vol. 7. – № 1. – P. 1-18.

307. The clinical, microbiological, and immunological effects of probiotic supplementation on prevention and treatment of periodontal diseases: a systematic review and meta-analysis / Z. Gheisary, R. Mahmood, A. Shivanantham, [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 5. – P. 1036.

308. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis / C. Cosseau, D. Devine, E. Dullaghan, [et al.] // *Infection and Immunity*. – 2008. – Vol. 76. – № 9. – P. 4163-4175.

309. The dental plaque biofilm matrix / N. Jakubovics, S. Goodman, L. Mashburn-Warren, [et al.] // *Periodontology 2000*. – 2021. – Vol. 86. – № 1. – P. 32-56.

310. The effect of antimicrobial photodynamic therapy on periodontal disease and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus / S. Brinar, A. Skvarca, B. Gaspirc, R. Schara // *Clinical Oral Investigations*. – 2023. – Vol. 27. – № 10. – P. 6235-6244.

311. The effect of oral probiotics (*Streptococcus salivarius* K12) on the salivary level of secretory immunoglobulin A, salivation rate, and oral biofilm: a pilot randomized clinical trial / K. Babina, D. Salikhova, M. Polyakova, [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 5. – P. 1124.

312. The effect of *Streptococcus salivarius* K12 on halitosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / L. He, H. Yang, Z. Chen, X. Ouyang // *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. – 2020. – Vol. 12. – № 4. – P. 1321-1329.

313. The evolving microbiome of dental caries / G. Spatafora, Y. Li, X. He, [et al.] // *Microorganisms*. – 2024. – Vol. 12. – № 1. – P. 121.

314. The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics and synbiotics: a systematic review of clinical trials and observational studies / S. Alli, I. Gorbovskaya, J. Liu, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 9. – P. 4494.

315. The human oral microbiome / F. Dewhirst, T. Chen, J. Izard, [et al.] // *Journal of Bacteriology*. – 2010. – Vol. 192. – № 19. – P. 5002-5017.

316. The influence of a *Bifidobacterium animalis* probiotic on gingival health: a randomized controlled clinical trial / B. Kuru, I. Laleman, T. Yalnizoglu, [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2017. – Vol. 88. – № 11. – P. 1115-1123.

317. The role and impact of social media in cardio-oncology during the COVID-19 pandemic / J. Kwan, M. Henry, B. Christophers, [et al.] // *Current Oncology Reports*. – 2021. – Vol. 23. – № 8. – P. 99.

318. The role of bacterial infections in rheumatoid arthritis development and novel therapeutic interventions: focus on oral infections / S. Afrasiabi, N. Chiniforush, A. Partoazar, R. Goudarzi // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2023. – Vol. 37. – № 8. – P. 24897.

319. The role of dysbiotic oral microbiota in cardiometabolic diseases: a narrative review / S. Le, C. Cecchin-Albertoni, C. Thomas, [et al.] // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13. – № 20. – P. 3184.

320. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review / V. Matsubara, H. Bandara, K. Ishikawa, [et al.] // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. – 2016. – Vol. 14. – № 7. – P. 643-655.

321. The role of salivary sIgA as protection for dental caries activity in Indonesian children / P. Soesilawati, H. Notopuro, Y. Yuliati, [et al.] // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*. – 2019. – Vol. 11. – № 1. – P. 291-295.

322. The use of hydroxyapatite toothpaste to prevent dental caries / K. O'Hagan-Wong, J. Enax, F. Meyer, B. Ganss // *Odontology*. – 2022. – Vol. 110. – № 2. – P. 223-230.
323. The use of probiotics as adjuvant therapy of periodontal treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials / L. Hardan, R. Bourgi, C. Cuevas-Suarez, [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14. – № 5. – P. 1017.
324. Topic application of the probiotic *Streptococcus dentisani* improves clinical and microbiological parameters associated with oral health / M. Ferrer, A. Lopez-Lopez, T. Nicolescu, [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 465.
325. Toward effective probiotics for autism and other neurodevelopmental disorders / J. Gilbert, R. Krajmalnik-Brown, D. Porazinska, [et al.] // *Cell*. – 2013. – Vol. 155. – № 7. – P. 1446-1448.
326. Transcriptome analysis of *Fusobacterium nucleatum* reveals differential gene expression patterns in the biofilm versus planktonic cells / T. Zhao, J. Chen, S. Liu, [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2022. – Vol. 593. – № 1. – P. 151-157.
327. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline / M. Sanz, D. Herrera, M. Kebschull, [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2020. – Vol. 47. – № 22. – P. 4-60.
328. Turesky, S. Reduced plaque formation by the chloromethyl analogue of vitamin C / S. Turesky, N. Gilmore, I. Glickman // *Journal of Periodontology*. – 1970. – Vol. 41. – № 1. – P. 41-43.
329. Understanding dental caries as a non-communicable disease / N. Pitts, S. Twetman, J. Fisher, P. Marsh // *British Dental Journal*. – 2021. – Vol. 231. – № 12. – P. 749-753.
330. Vandenplas, Y. Probiotic interventions to optimize the infant and child microbiota / Y. Vandenplas, K. Huysentruyt // *World Nutrition Journal*. – 2018. – Vol. 1. – № 2. – P. 23-30.

331. Viable and heat-killed probiotic strains improve oral immunity by elevating the IgA concentration in the oral mucosa / W. Lin, Y. Kuo, C. Chen, [et al.] // *Current Microbiology*. – 2021. – Vol. 78. – № 9. – P. 3541-3549.

332. Vieira, A. Genome-wide scan finds suggestive caries loci / A. Vieira, M. Marazita, T. Goldstein-McHenry // *Journal of Dental Research*. – 2008. – Vol. 87. – № 5. – P. 435-439.

333. Weichert, S. The role of prebiotics and probiotics in prevention and treatment of childhood infectious diseases / S. Weichert, H. Schrotten, R. Adam // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2012. – Vol. 31. – № 8. – P. 859-862.

334. Why parents are skeptical about using probiotics preventively for small children: a Danish qualitative study / S. Andersen, K. Michaelsen, R. Laursen, L. Holm // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 336.

335. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics October 2011 / F. Guarner, A. Khan, J. Garisch, [et al.] // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2012. – Vol. 46. – № 6. – P. 468-481.

336. World Health Organization. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation / Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization - FAO food and nutrition paper - Рим : : World Health Organization : Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2006. – 50 с. – ISBN 92-5-105513-0. – Текст : непосредственный.

337. Wright, P. Quorum sensing and quorum quenching with a focus on cariogenic and periodontopathic oral biofilms / P. Wright, S. Ramachandra // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10. – № 9. – P. 1783.

338. YbfA regulates the sensitivity of Escherichia coli K12 to plantaricin BM-1 via the BasS/BasR two-component regulatory system / X. Chen, Y. Liu, J. Jin, [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 659198.

339. Yu, X. Manipulating the diseased oral microbiome: the power of probiotics and prebiotics / X. Yu, D. Devine, J. Vernon // *Journal of Oral Microbiology*. – 2024. – Vol. 16. – № 1. – P. 2307416.

340. Zamfir, M. In vitro evaluation of commercial probiotic products containing *Streptococcus salivarius* K12 by assessment of probiotic viability and inhibitory potency against respiratory pathogens / M. Zamfir, I. Angelescu, S. Grosu-Tudor // *Processes*. – 2023. – Vol. 11. – № 2. – P. 622.
341. Zaura, E. Critical appraisal of oral pre- and probiotics for caries prevention and care / E. Zaura, S. Twetman // *Caries research*. – 2019. – Vol. 53. – № 5. – P. 514-526.
342. Zhang, J. Microbiome and dental caries development / J. Zhang, C. Chu, O. Yu // *Dentistry Journal*. – 2022. – Vol. 10. – № 10. – P. 184.
343. Zhao, Y. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections / Y. Zhao, B. Dong, Q. Hao // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2022. – Vol. 8. – № 8. – P. 006895.
344. β 2-microglobulin in saliva and its relation to flow rate in different glands in man / D. Ericson, D. Bratthall, L. Bjork, G. Kronvall // *Archives of Oral Biology*. – 1982. – Vol. 27. – № 8. – P. 679-682.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Анкетирование

Уважаемый коллега!

Целью данного исследования является оценка знаний/информированности о пробиотиках и определение отношения к их использованию у студентов стоматологического факультета и врачей-стоматологов.

Прохождение опроса займет не более 3 минут.

Участие в исследовании является полностью добровольным. Обратите внимание, что нас интересует ваше личное мнение о пробиотиках и их значении в медицине. Пожалуйста, не используйте дополнительные источники информации при ответе на вопросы.

Высказывайте собственную точку зрения, в опроснике нет «правильных» или «неправильных» ответов. Все ответы будут обрабатываться без возможности идентификации респондента. Опрос является полностью анонимным. Все ответы будут использованы только в учебных и научных целях.

Dear colleague,

The aim of this survey is to assess the knowledge and attitude of dental students and clinicians towards the use of probiotics.

It will take you less than 3 minutes to answer the questions.

Participation in this survey is completely voluntary. Please mind that we are interested in your own opinion on probiotics and their role in medicine. Please do not use any additional sources of information when answering the questions. Feel free to share your own views; there are no “right or wrong” answers. The data will be processed without any identifying details attached, and the survey is completely anonymous. All your responses will be used for academic and research purposes only.

Раздел 1. Личная информация/Section 1. Personal information.

1. Укажите ваш пол:/What is your gender?

-мужской/male

-женский/female

2. Укажите ваш возраст:/What is your age?

3. Укажите ваше гражданство./What country are you from?

-Россия/Russia

-Иран/Iran

-Китай/China

-Ирак/Iraq

-Египет/Egypt

-другое/other

4. Укажите вашу квалификацию./What is your qualification?

-студент/student

-практикующий врач/clinician

5. Укажите курс обучения./What year are you in?

-3

-4

-5

Раздел 2. Знания/Section 2. Knowledge

6. Какое определение пробиотиков, на ваш взгляд, является верным? Выберите только один ответ./ In your opinion, what is the definition of probiotics? Please choose only one of the following:

- Пробиотики — это мертвые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах приносят пользу организму-хозяину./Probiotics are dead microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit to the host.

- Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах приносят пользу организму-хозяину./Probiotics are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit to the host.

- Пробиотики — это любые микроорганизмы, поступающие в организм с пищей и пищевыми добавками./Probiotics are all microorganisms consumed with foods and dietary supplements.

- Пробиотики — это любые микроорганизмы, обладающие адгезией к эпителию слизистой оболочки кишечника./ Probiotics are all microorganisms that adhere to intestinal epithelial mucosa.

- Затрудняюсь ответить./I am not sure.

7. Могут ли пробиотики способствовать поддержанию здорового состояния следующих органов и систем / улучшению состояния при наличии следующих заболеваний?/What are your views about the following health conditions? Are probiotics beneficial for these conditions?

	Нет/Not at all	Да, в некоторой степени/ Somewhat beneficial	Да, в значительной степени/Very beneficial
Состояние ЖКТ/General digestion, gut health	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Состояние иммунной системы/Immune health	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Профилактика респираторных инфекций/Prevention of respiratory infections	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Профилактика инфекций мочеполовой системы/Prevention of urinary tract infections	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Аллергические заболевания/Allergies	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Избыточный вес, ожирение/Overweight, obesity	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Психическое здоровье/Mental health	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Состояние сердечно-сосудистой системы/Heart health	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

8. Могут ли пробиотики способствовать поддержанию здорового состояния полости рта / улучшению состояния при наличии следующих заболеваний?/What are your views about the following oral health conditions? Are probiotics beneficial for these conditions?

	Нет/Not at all	Да, в некоторой степени/ Somewhat beneficial	Да, в значительной степени/Very beneficial
Профилактика кариеса зубов/Prevention of dental caries	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Заболевания пародонта/Periodontal disease	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Галитоз (неприятный запах изо рта)/Halitosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Заболевания слизистой оболочки рта/Oral mucosa disease	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9. *Какие штаммы микроорганизмов, на ваш взгляд, являются пробиотическими?/Which microbial species do you think are probiotic strains?*

- Lactobacillus acidophilus
- Bifidobacterium bifidum
- Escherichia coli
- Streptococcus salivarius
- Lactobacillus rhamnosus
- Bacillus subtilis
- Enterococcus faecium
- Saccharomyces boulardii

10. *Считаете ли вы, что пробиотики должны приниматься до приема пищи? Выберите только один ответ./Do you think probiotics should be taken before a meal? Please choose only one of the following:*

- да/true
- нет/false

Раздел 3. Отношение/Section 3. Attitude

11. *Пробиотики могут использоваться в клинической медицине. Выберите только один ответ./Probiotics may be used in clinical medicine. Please choose only one of the following:*

- абсолютно не согласен/strongly disagree
- не согласен/disagree
- затрудняюсь ответить/neutral
- согласен/agree
- полностью согласен/strongly agree

12. *Прием пробиотиков является оправданным с точки зрения доказательной медицины. Выберите только один ответ./Probiotics are an evidence-based intervention for health. Please choose only one of the following:*

- абсолютно не согласен/strongly disagree
- не согласен/disagree
- затрудняюсь ответить/neutral
- согласен/agree
- полностью согласен/strongly agree

13. Пробиотики могут быть опасны для здоровья. Выберите только один ответ./Probiotics can be dangerous for health. Please choose only one of the following:

- абсолютно не согласен/strongly disagree
- не согласен/disagree
- затрудняюсь ответить/neutral
- согласен/agree
- полностью согласен/strongly agree

14. Медицинские работники должны проходить обучение по использованию пробиотиков. Выберите только один ответ./There is a need for healthcare professional education on probiotics. Please choose only one of the following:

- абсолютно не согласен/strongly disagree
- не согласен/disagree
- затрудняюсь ответить/neutral
- согласен/agree
- полностью согласен/strongly agree

15. Будете ли вы рекомендовать пробиотики своим пациентам, если их эффективность подтвердится клиническими исследованиями? Выберите только один ответ./If substantiated by peer-reviewed literature, would you be willing to recommend probiotics to your patients? Please choose only one of the following:

- да/yes
- нет/no
- затрудняюсь ответить/I am not sure