

На правах рукописи



Салихова Дилара Ильшатовна

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

3.1.7. Стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Бабина Ксения Сергеевна

Официальные оппоненты:

Копецкий Игорь Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт стоматологии, кафедра терапевтической стоматологии, заведующий кафедрой

Хабадзе Зураб Суликоевич – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра терапевтической стоматологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «29» мая 2025 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.36 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Liu F. et al., 2021). Дисбаланс микробиоты является причиной развития большинства стоматологических заболеваний, в частности, кариеса (Chokshi A. et al., 2016) и воспалительных заболеваний пародонта (Abusleme L., 2021). В большинстве стран мира и, в частности, в России, распространенность кариеса и воспалительных заболеваний пародонта продолжает оставаться высокой (Маркин А.С. и соавт., 2016). Одной из возможных мер профилактики данных заболеваний 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 (Invernici M. et al., 2020; Canut-Delgado N. et al., 2021). На сегодняшний день проведено множество исследований, подтверждающих влияние пробиотиков на различные показатели здоровья ротовой полости: увеличение количества выделяемого со слюной секреторного иммуноглобулина А (sIgA) (Kusumo P. et al., 2019; Surono I. et al., 2011), снижение количества кариесогенных или пародонтопатогенных микроорганизмов, увеличение скорости слюноотделения (Sanghvi U. et al., 2018; Ferrer M. et al., 2020), улучшение гигиенического состояния полости рта (Arat Maden E. et al., 2017; Di Pierro F. et al., 2015), снижение риска развития кариеса (Di Pierro F. et al., 2015; Poorni S. et al., 2022), а также улучшение состояния тканей пародонта (Akram Z., et al. 2020; Barboza E. et al., 2020). 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 (Arshad M. et al., 2021; Barqawi H. et al., 2021; Oliver L. et al., 2014). 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

На сегодняшний день отсутствует достаточное количество 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 (Di Pietro F. et al., 2015; Poorni S. et al., 2022). Данные по поводу эффективности применения пробиотиков в профилактике и лечении заболеваний пародонта (Akram Z. et al, 2020) и долгосрочности их эффекта (Jayaram P. et al., 2016) 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.

Объем и структура 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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.

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

После отбора по критериям участники клиничко-лабораторной и клинической частей исследования были случайным образом распределены в исследуемую или контрольную группы. 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 в течение 1 или 3 месяцев, далее следовал период выведения, который был введен для оценки стабильности полученных результатов. 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.

В первой части исследования 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. Во второй части исследования изменения показателей индекса гингивита (GI) и индекса кровоточивости десен (GBI). Вторичными исходами были изменения индекса гигиены Турески.

В медико-социологической части исследования приняли участие студенты третьего, четвертого и пятого курсов Института Стоматологии имени Е.В. Боровского и преподаватели, являющиеся практикующими стоматологами. 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ

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

Значения оцениваемых показателей в 3 временных точках представлены в Таблице 1. 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 1 – 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-value = 0,54
Через 4 недели	200 (113)	191 (97)	Time: F = 0,572; p-value = 0,568
Через 6 недель	227 (119)	196 (114)	Arm*Time: F = 0,16; p-value = 0,853 ¹
Скорость саливации, мл/мин, m (sd)			
Начало исследования	0,47 (0,20)	0,48 (0,18)	Arm: F = 0,002; p-value = 0,969
Через 4 недели	0,55 (0,25)	0,53 (0,17)	Time: F = 2,952; p-value = 0,060
Через 6 недель	0,53 (0,22)	0,53 (0,13)	Arm*Time: F = 0,234; p-value = 0,792 ¹
Индекс Турески, m (sd)			
Начало исследования	2,84 (0,45)	2,92 (0,34)	p-value = 0,5744 ²
Через 4 недели	2,54 (0,43)	3,01 (0,34)	p-value = 0,01114 ²
Через 6 недель	2,64 (0,49)	3,06 (0,33)	p-value = 0,009286 ²
Внутригрупповое сравнение	p-value = 0,02437 ³	p-value = 0,1642 ³	

¹ Смешанный дисперсионный анализ (ANOVA); ² Тест Уилкоксона-Манна-Уитни; ³ Критерий Фридмана; sIgA – секреторный иммуноглобулин А

В результате корреляционного анализа, результаты которого отражены на Рисунке 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 ($r = 0,17$; $p = 0,379$).

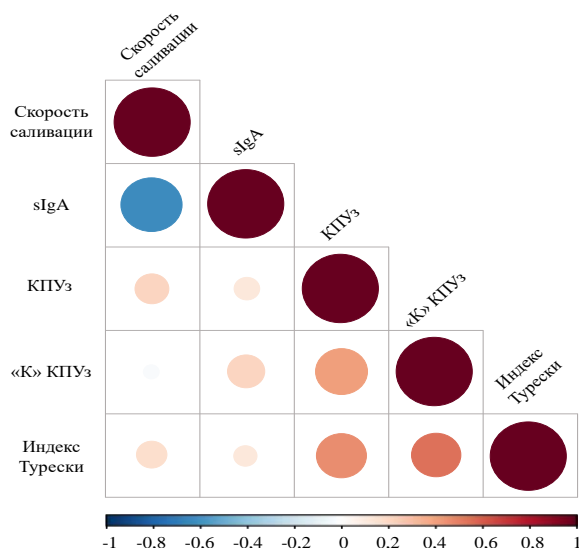


Рисунок 1 – Корреляционный анализ. sIgA – секреторный иммуноглобулин А; КПУз – индекс интенсивности кариеса (кариозные, пломбированные, удаленные по причине осложнений кариеса зубы); «К» КПУз – кариозный компонент индекса КПУз

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

В таблице 2 представлены значения показателей sIgA в слюне. 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 2).

Таблица 2 – 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 А; ^{a, b, c, A} разные буквы указывают на статистически значимые различия между временными точками по данным теста Уилкоксона; ¹ однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

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).

Таблица 3 – 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.

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 4).

Таблица 4 – 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).

На Рисунке 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.

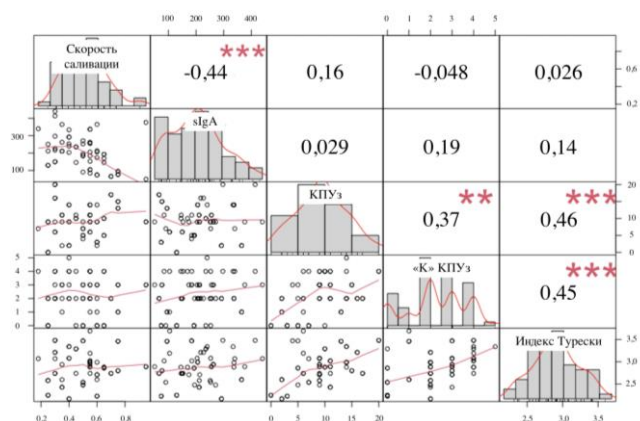


Рисунок 2 – Корреляционный анализ. sIgA – секреторный иммуноглобулин А, КПУз - КПУз – индекс интенсивности кариеса (кариозные, пломбированные, удаленные по причине осложнений кариеса зубы); «К» КПУз – кариозный компонент индекса КПУз

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

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 5). Однако значения индекса GBI после периода выведения в обеих группах значимо не отличались от исходных.

Таблица 5 – 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		

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.

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 6 и рисунок 3).

Таблица 6 – Значения индекса GI

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

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.

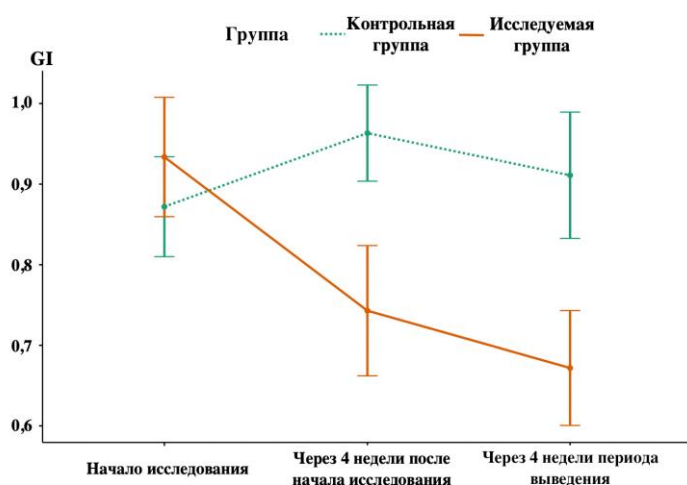


Рисунок 3 – Средние траектории значений индекса GI в исследуемой и контрольной группах (вертикальные линии указывают на стандартные отклонения)

На Рисунке 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 4). 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 7).

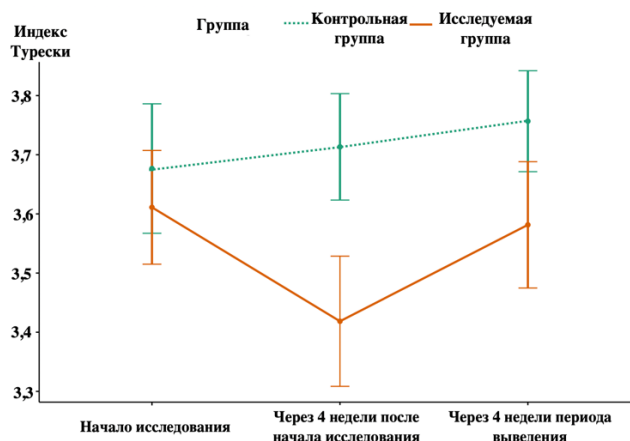


Рисунок 4 – Средние траектории значений индекса Турески в исследуемой и контрольной группах (вертикальные линии указывают на стандартные отклонения)

Таблица 7 – 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)		
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		

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 таблеток; 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.

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

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 8). 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 8 – 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		
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.

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 9).

Таблица 9 – значения индекса G

	Исследуемая группа (n = 31)	Контрольная группа (n = 29)	Статистический анализ
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			
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.

Через 3 месяца после начала исследования в исследуемой группе наблюдалось значительное снижение показателей индекса Турески (Таблица 10). 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 10 – Значения индекса гигиены Турески

	Исследуемая группа (n = 31)	Контрольная группа (n = 29)	p-value ¹	Размер эффекта (g— Хэджеса) ²
Начало исследования				
Mean (SD)	3,679 (0,523)	3,728 (0,563)	$p = 0,732^1$	
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		

Продолжение таблицы 10

Через 12 недель				
Mean (SD)	3,447 (0,676)	3,769 (0,459)	$p = 0,0364^1$	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)	$p = 0,0149^3$	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.

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

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 11).

Таблица 11 – Уровень знаний о пробиотиках среди студентов и преподавателей стоматологического факультета

	Неудовлетворительный, n (%)	Удовлетворительный, n (%)	Хороший, n (%)	p – value ¹	Средние значения + CO	p -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

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.

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.

Более половины участников опроса были осведомлены о роли пробиотиков в профилактике кариеса, лечении галитоза, заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта (Рисунок 5).

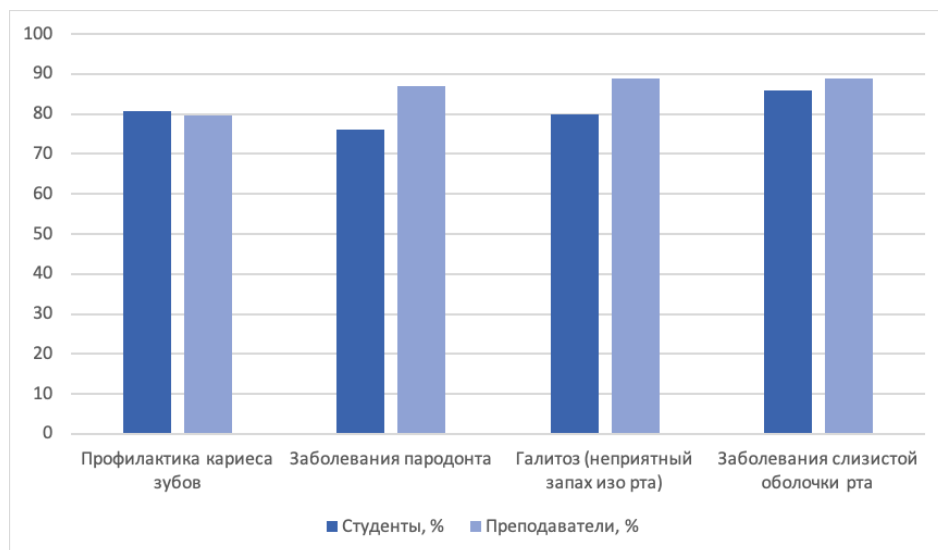


Рисунок 5 – Знания респондентов о пользе пробиотиков при различных стоматологических заболеваниях

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 6).

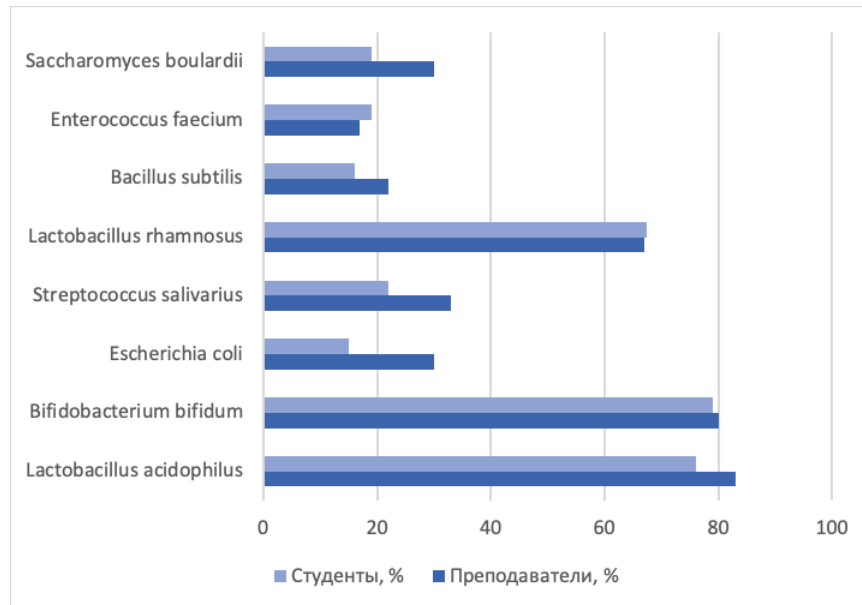


Рисунок 6 – Ответы респондентов на вопрос о видах бактерий, имеющих пробиотические штаммы

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 13).

Таблица 13 – 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

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.

Хоть и слабая, но положительная корреляция наблюдалась между знаниями о пробиотиках и отношением к ним (коэффициент Спирмана $r = 0,17$; $p = 0,0027$) (Рисунок 7) [200].

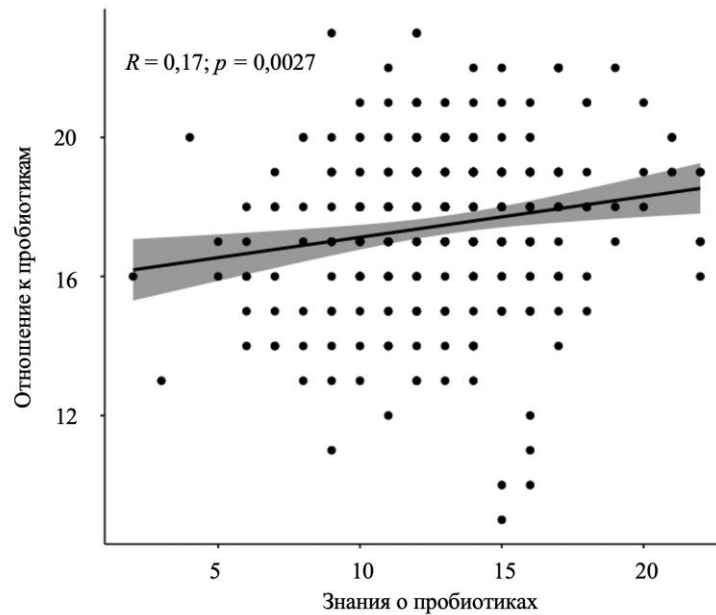


Рисунок 7 – Корреляционный анализ между знаниями о пробиотиках и отношением к их использованию

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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, O. Svitich, R. Samoylikov, S. El-Abed, A. Zaytsev, N. Novozhilova // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – №5. – P. 1124. [Scopus, PubMed]

2. **Салихова, Д.И.** Оценка влияния оральных пробиотиков (*Streptococcus salivarius* K12) на уровень секреторного иммуноглобулина А в слюне, скорость саливации и зубной налет / Д.И. Салихова. // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская весна – 2022» – Москва: ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 2022. – С. 598-613.

3. Knowledge and attitude towards probiotics among dental students and teachers: a cross-sectional survey / К. Babina, **D. Salikhova**, M. Polyakova, A. Zaytsev, A. Egiazaryan, N. Novozhilova // **Dentistry journal**. – 2023. – Vol. 11. – №5. – P. 119. [Scopus, PubMed]

4. Antigingivitis and antiplaque effects of oral probiotic containing the *Streptococcus salivarius* M18 strain: a randomized clinical trial / К. Babina, **D. Salikhova**, V. Doroshina, I. Makeeva, A. Zaytsev, M. Uvarichev, M. Polyakova, N. Novozhilova // **Nutrients**. – 2023. – Vol. 15. – №18. – P. 3882. [Scopus, PubMed]

5. **Салихова, Д.И.** Оценка влияния пробиотиков для полости рта, содержащих *Streptococcus salivarius* K12, на скорость образования зубного налета, скорость слюноотделения, уровень секреторного иммуноглобулина А в слюне: пилотное рандомизированное клиническое исследование / Д.И. Салихова. // Сборник материалов XLV (45) Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова / Под общей редакцией Н.И. Крихели – Москва: ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России, 2023. – С. 76-77.

6. **Салихова, Д.И.** Знания о пробиотиках и отношение к их использованию в медицинской практике: опрос преподавателей и студентов стоматологического факультета / Д.И. Салихова, К.С. Бабина. // Современная концепция стоматологической действительности – 2023: сборник трудов Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной юбилею сотрудничества медицинского института РУДН и Ташкентского государственного стоматологического института / Под общей редакцией Н.Т. Бугаевой. – Москва: ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, ТГСИ, 2023. – С. 53-54.

7. **Salikhova, D.** The effect of oral probiotics containing *Streptococcus salivarius* K12 on secretory immunoglobulin A levels in saliva, salivary flow rates, and plaque scores / **D. Salikhova**, K. Babina. // Сборник материалов I Конгресса Международного общества клинической физиологии и патологии / Под общей редакцией В.И. Попадюка. – Москва: ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, 2023 – С. 15-18.

8. A three-month probiotic (the *Streptococcus salivarius* M18 strain) supplementation decreases gingival bleeding and plaque accumulation: a randomized clinical trial / К. Babina, **D. Salikhova**, I. Makeeva, A. Zaytsev, I. Sokhova, S. Musaeva, M. Polyakova, N. Novozhilova // **Dentistry journal**. – 2024. – Vol. 12. – №7. – P. 222. [Scopus, PubMed].