

DOI: 10.37988/1811-153X_2021_4_24

Л.П. Кисельникова,
д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской
стоматологии

В.Н. Царев,
д.м.н., профессор, зав. кафедрой
микробиологии, вирусологии,
иммунологии, директор НИМСИ

Э.И. Тома,
ассистент кафедры детской стоматологии

М.С. Подпорин,
к.м.н., научный сотрудник лаборатории
молекулярно-биологических исследований
НИМСИ

МГМСУ им. А.И. Евдокимова,
127473, Москва, Россия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Кисельникова Л.П., Царев В.Н., Тома Э.И., Подпорин М.С. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза полости рта детей и возможности его коррекции с применением пробиотиков на основе саливарных стрептококков. — *Клиническая стоматология*. — 2021; 24 (4): 24—29. DOI: 10.37988/1811-153X_2021_4_24

Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза полости рта детей и возможности его коррекции с применением пробиотиков на основе саливарных стрептококков

Реферат. Зубной налет — это хорошо изученное сообщество биопленок, которое способно самостоятельно поддерживать биоразнообразие и гомеостаз микроорганизмов в одной экосистеме за счет сложных внутри- и межвидовых взаимодействий. Однако при воздействии негативных факторов на организм ребенка происходят существенные сдвиги в микробиоме полости рта, которые приводят к развитию кариозного процесса и появлению воспалительных заболеваний пародонта. Таким образом, возникает необходимость в безопасном регулировании микробной составляющей полости рта с помощью пробиотиков. **Цель работы** — оценка стабильности орального микробиоценоза у детей дошкольного возраста по микробиологическим параметрам и изучение возможности коррекции выявленных сдвигов с помощью применения пробиотиков на основе штаммов саливарных стрептококков. **Материалы и методы.** Обследовано 10 детей в возрасте от 3 до 6 лет с кариесом временных зубов, у которых производили забор материала зубной бляшки для изучения состояния микробиоценоза биопленки зуба. **Результаты.** До лечения основные кислотопродуцирующие виды *S. sanguis* и *S. mutans* встречались в 100% случаев, а их среднее количество составило $7,01 \pm 0,13$ и $6,40 \pm 0,11$ lg КОЕ/мл, актиномицеты выявлены у 50% детей. *S. salivarius* найден у 70% обследованных в количестве $5,67 \pm 0,30$ lg КОЕ/мл. После лечения частота выявления *S. mutans* достоверно снизилась до 70% в количестве $4,92 \pm 0,17$ lg КОЕ/мл, содержание *S. sanguis* нормализовалось, частота выявления актиномицетов существенно снизилась — до 20%, частота выделения *S. salivarius* увеличилась до 90%, статистически достоверно снизилась обсемененность *P. gingivalis* и *P. intermedia*. **Заключение.** Применение пробиотического препарата на основе штаммов *S. salivarius* M18 следует рассматривать как перспективный вариант коррекции и стабильности орального микробиоценоза. Доказана антимикробная активность штамма против *S. mutans* и других возбудителей инфекций полости рта, в частности представителей пародонтопатогенных видов — *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* и *F. nucleatum*.

Ключевые слова: микробиом полости рта, пробиотик, кариес у детей, пародонтопатогены, стрептококк

L.P. Kiselnikova,
PhD in Medical Sciences, full professor
of the Paediatric dentistry Department

V.N. Tsarev,
PhD in Medical Sciences, full professor
of the Microbiology, virology, immunology
department, director of the Medico-dental
research Institute

E.I. Toma,
assistant at the Pediatric dentistry
Department

M.S. Podporin,
PhD in Medical Sciences, researcher
at the Molecular biology research Laboratory
of the Medico-dental research Institute

Moscow State University of Medicine
and Dentistry, 127473, Moscow, Russia

Microbiocenosis of the oral cavity of children: clinical and microbiological characteristics and correction with probiotics based on salivary streptococci

Abstract. Dental plaque is a well-studied biofilm group that can potentially and independently maintain microbial biodiversity and homeostasis in one and the same ecosystem at the account of complex intra — and inter-specific interactions. Nevertheless, under the influence of negative factors on the child's organism significant changes in the microbiome of the oral cavity take place. These shifts lead to dental caries and inflammatory process in the periodontal tissues. Therefore, it is highly recommended to regulate safely the microbial component of the oral cavity with probiotics. **The objective of the study** is to assess the stability of the oral microbiocenosis in pre-school children according to microbiological parameters and analyze possible correction of discovered shifts with probiotics based on the strains of salivary streptococci. **Materials and methods.** 10 children aged 3—6 years suffering from caries of primary teeth were under study. All of the were taken some dental plaque to study the microbiocenosis of the biofilm of the tooth through bacteriological method. Culture media from Himedia Labs (India) were used including 5%

FOR CITATION:

Kiselnikova L.P., Tsarev V.N., Toma E.I., Podporin M.S. Microbiocenosis of the oral cavity of children: clinical and microbiological characteristics and correction with probiotics based on salivary streptococci. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2021; 24 (4): 25–29 (In Russ.). DOI: 10.37988/1811-153X_2021_4_25

bloody agar with hemin and menadione, chromogenic mitis-salivarius agar, a different diagnostic chromogenic medium for the isolation of fungi of the genus *Candida* and anaerostat. Then all the children were treated by dentists. **Results.** Before the treatment the main acid-containing species *S. sanguis* and *S. mutans* were found out in 100% of cases, their average number was 7.01 ± 0.13 and 6.40 ± 0.11 lg CFU/ml correspondently. The study showed actinomycetes in 50% children. *S. salivarius* was found out in 70% of cases at the amount of 5.67 ± 0.30 lg CFU/ml. After the treatment the number of cases of *S. mutans* became significantly lower (up to 70%), equal to 4.92 ± 0.17 lg CFU/ml, the concentration of *S. sanguis* got back to normal, the actinomycetes revealing went down to 20%, the isolation of *S. salivarius* increased to 90% and the statistics showed a significant decrease in contamination of *P. gingivalis* and *P. intermedia*. **Conclusion.** The probiotic product based on the strains of *S. salivarius* M18 is very promising in order to correct and stabilize oral microbiocenosis. The antimicrobial activity of the stain against *S. mutans* and other bacteria causing infections (including such periodontal pathogenic species as *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* and *F. nucleatum*) is proved.

Key words: oral microbiome, probiotic, caries in children, periodontal pathogens, streptococci

ВВЕДЕНИЕ

Микробиоценоз полости рта (оральный биоценоз) — сложная многокомпонентная саморегулирующаяся система, включающая микроорганизмов, а также вирусов человека и бактерий (бактериофагов). Большая и наиболее значимая в клиническом плане часть — это бактерии (прокариоты), число которых, по последним данным, превышает 800 видов [1].

Основу структурно-функциональной организации орального биоценоза составляют метаболические связи, возникающие в микробном сообществе, получившем название биопленка. Этому способствует такое явление, как внеклеточный процесс пищеварения, характерный для одноклеточных живых существ. Иными словами, первичное расщепление питательных веществ происходит в микроокружении за счет экзоферментов, выделяющихся разными видами микробов. Таким образом, бактерии получают уникальную возможность использовать продукты расщепления, которые получены за счет ферментов других симбионтов данной экологической ниши [2, 3].

Биопленка полости рта человека формируется в результате последовательного процесса первичной колонизации резидентными микроаэрофильными стрептококками (*Streptococcus sanguinis*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. gordonii*, *S. cristatus*), вейллонеллами (*Veillonella parvula*, *V. atypica*, *V. dispar*) и актиномицетами (*Actinomyces naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. israelii* и др.), прикрепляющимися к поверхности зуба и к слизистой оболочке за счет разнообразных факторов адгезии. После формирования смешанной, преимущественно кокковой популяции, происходит колонизация промежуточных и поздних микробов-колонизаторов, за счет коагрегации между бактериями и прикрепления к ранним колонизаторам и, наконец, путем присоединения поздних колонизаторов к ранним и промежуточным [4–7].

Несмотря на стабильность и выраженную способность к саморегуляции орального биоценоза,

он подвержен различным негативным экзо- и эндогенным влияниям [6–8]. Существенные сдвиги происходят при прорезывании зубов, смене временных зубов на постоянные, гормональных сдвигах в пубертатном периоде, которые могут привести к развитию патологии в виде множественного кариеса зубов, гингивита и пародонтита [8–12]. Эти периоды риска требуют особого внимания со стороны лечащего врача-стоматолога и проведения корректирующих мероприятий по поддержанию гигиенического состояния зубных рядов, коррекции микробного состава с использованием пре- и пробиотиков. Выделенный пробиотический штамм M18 *Streptococcus salivarius* представляет интерес для здоровья полости рта, поскольку он производит саливарцины — антибактериальные вещества местного действия, способные подавлять рост возбудителей инфекций полости рта: *Streptococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Actinomyces spp.*, *Aggregatibacter spp.* Штамм M18 тоже вырабатывает ферменты: декстраназу и уреазу, которые уменьшают накопление зубного налета и нейтрализуют кислотность полости рта [13, 14]. В настоящее время использование пробиотиков не вызывает побочных эффектов, т.е. бактериотерапия в виде пробиотических штаммов с ингибирующим действием на патогенные микроорганизмы полости рта является многообещающей концепцией, особенно в детском возрасте [15, 16].

Цели нашего исследования — оценка стабильности орального биоценоза у детей дошкольного возраста по микробиологическим параметрам и изучение возможности коррекции выявленных сдвигов с помощью применения пробиотиков на основе штаммов саливарных стрептококков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 10 детей (7 девочек и 3 мальчика) 3–6 лет с множественным кариесом зубов, которым был назначен 3-месячный курс пробиотического препарата для рассасывания ДентоБлис (Medico Domus, Сербия). Всем детям проведена санация полости рта.

DOI: 10.37988/1811-153X_2021_4_26

Проводили стандартное клиническое обследование, которое включало определение индекса гигиены по Федорову—Володкиной, степени тяжести заболеваний пародонта с помощью индекса состояния десны РМА, интенсивности кариеса временных зубов (кпз).

Для оценки орального микробиома применяли культуральный (бактериологический) метод исследования образцов микробной биопленки, взятой с поверхности эмали зуба в области десневого прикрепления с помощью стандартного тампона. Для доставки в лабораторию тампон помещали в жидкую транспортную среду Стюарта, после доставки выполняли количественный посев на плотные питательные (Himedia, Индия), включая 5%-ный кровяной агар с гемином и менадионем, хромогенный митис-саливариус агар, дифференциально-диагностическую хромогенную среду для выделения грибов рода *Candida*. Культивирование и идентификацию выделенных штаммов осуществляли стандартным методом с использованием анаэробстата. Количественный подсчет колоний проводили автоматизированным методом на установке Scan-500 (Interscience, Франция).

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с использованием критерия Манна—Уитни при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных детей интенсивность кариеса составляла 7.1, индекс гигиены полости рта по Федорову—Володкиной — 4.08, что соответствует очень плохому значению, индекс РМА — 61,52% соответствует средней степени тяжести гингивита. Анализ исследуемых

Частота выделения и количество представителей орального микробиоценоза [The frequency of excretion and the number of representatives of the oral microbiocenosis]

Вид микробиоты	До лечения		После лечения	
	частота, %	количество, lg КОЕ/мл	частота, %	количество, lg КОЕ/мл
<i>Streptococcus sanguis</i>	100	7,01±0,13	100	6,08±0,18*
<i>Streptococcus mutans</i>	100	6,40±0,11	70*	4,92±0,17*
<i>Streptococcus salivarius</i>	70	5,67±0,30	90**	5,24±0,20
<i>Actinomyces spp.</i>	50	6,03±0,02	20*	5,00±0,21*
<i>Corynebacterium spp.</i>	20	6,37±0,11	20	5,44±0,20
<i>Veillonella spp.</i>	60	5,40±0,21	50	5,28±0,16
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	20	5,51±0,12	30	4,84±0,14*
<i>Prevotella intermedia</i>	20	6,00±0,24	20	3,42±0,11*
<i>Fusobacterium spp.</i>	10	3,83±0,12	10	5,00
<i>Staphylococcus aureus</i>	70	4,07±0,09	10*	5,00
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	40	4,05±0,12	30*	4,50±0,20
<i>Candida spp.</i>	30	4,87±0,14	10*	6,00

Примечание: * — статистически достоверное снижение показателя; ** — статистически достоверное повышение показателя (по Манну—Уитни для $p < 0,05$).

показателей микробной обсемененности проводили начиная с диагностически значимых величин >100 КОЕ, прочие данные из обработки исключали как недостоверные. Полученные данные позволили провести оценку 12 таксономических групп микробиоты образцов зубного налета (био пленки), которые наиболее широко представлены по частоте встречаемости и количественному представительству (см. таблицу).

Самой представительной по частоте встречаемости и количественным параметрам микробной обсемененности была ассоциация микроаэрофильных стрептококков. *S. sanguis* и *S. mutans* — основные кислотопродуцирующие виды — встречались у всех обследованных, их среднее количество составило $7,01 \pm 0,13$ и $6,40 \pm 0,11$ lg КОЕ/мл. Количество бактерий-кислотопродуцентов оказалось выше установленной физиологической нормы — $5,0$ — $6,0$ lg КОЕ/мл. Другим важным кислотопродуцирующим компонентом орального микробиоценоза являются актиномицеты: они были выявлены у каждого второго ребенка (50%) в среднем количестве $6,03 \pm 0,02$ lg КОЕ/мл, также превышающем физиологическую норму. В то же время основной стабилизирующий вид, не продуцирующий кислоты, — *S. salivarius*, выделен только у 70% обследуемых в количестве $5,67 \pm 0,30$ lg КОЕ/мл, соответствующем физиологической норме.

Такие стабилизирующие виды, проявляющие антагонизм по отношению к кариесогенной микробиоте за счет утилизации кислых продуктов метаболизма, как *Corynebacterium spp.* и *Veillonella spp.* были выделены только у 20 и 60% детей соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о довольно высоком кислотопродуцирующем потенциале микробиоты у обследованного контингента детей и, на наш взгляд, отражают дестабилизацию орального микробиоценоза в сторону повышения кариесогенной активности.

Следующая группа микробиоты обследуемых детей была представлена пародонтопатогенными видами (грамотрицательные анаэробные палочки), а также представителями агрессивной микробиоты (стафилококки и дрожжевые грибы *Candida*). Оказалось, что частота выделения пародонтопатогенных видов «красного комплекса» *P. gingivalis* и *P. intermedia* составила 20%, что свидетельствует о дальнейшем высоком риске развития хронического пародонтита, причем представители данных видов определялись в довольно высоком количестве — $5,51 \pm 0,12$ и $6,00 \pm 0,24$ lg КОЕ/мл соответственно (в норме у здоровых лиц они вообще не определяются).

У 70% обследованных детей выделяли агрессивный вид *S. aureus* и почти у половины (40%) — *S. epidermidis* в достаточно высоком количестве, что может быть сопряжено с развитием воспалительного процесса. У 1/3 пациентов выявлена диагностически значимая обсемененность

грибами *Candida spp.* ($4,87 \pm 0,14$ lg КОЕ/мл), что согласуется с данными литературы о роли дрожжевых грибов в развитии патологии слизистой оболочки полости рта у детей [17].

После лечения с использованием пробиотика на основе *S. salivarius* M18 индекс гигиены у детей снизился в 2,2 раза (среднее значение для группы составляло 1,82, что соответствует удовлетворительному уровню), пародонтальный индекс РМА — в 2,4 раза (среднее значение 25,2%). Количественный показатель *S. sanguis* нормализовался, в то время как *S. mutans* достоверно снизился как по частоте (до 70%), так и по показателю средней микробной обсемененности ($4,92 \pm 0,17$ lg КОЕ/мл). Важно также, что частота выделения представителей вида *S. salivarius* увеличилась до 90% при стабильном сохранении количественного параметра, соответствующего физиологической норме, что вполне объяснимо применением пробиотического штамма для лечения. При этом другая кислотопродуцирующая группа — актиномицеты подверглась существенному снижению как по частоте (до 20%), так и по показателю количественной обсемененности ($5,00 \pm 0,21$ lg КОЕ/мл). При этом антагонистические по отношению к кислотопродуцентам штаммы — *Corynebacterium spp.* и *Veillonella spp.* оставались на прежнем уровне и в том же количестве.

Важным обстоятельством при оценке эффективности проводимой терапии является синергизм между основными симбионтами. Этот принцип положен в основу современных подходов к применению пробиотических штаммов в профилактических и лечебных целях [9, 11, 12]. Доказано, что большинство изолятов *Veillonella spp.*, выделенных со слизистой оболочки щек и языка (42 из 55) обладают коагрегационными свойствами. Из 24 изолятов *Veillonella spp.*, выделенных из образцов поддесневых зубных бляшек, 20 были представлены *V. parvula*, и коагрегировались с *A. viscosus*, *A. naeslundii*, *A. israelii*, *S. sanguis*, *F. nucleatum* и другими бактериями, присутствующими в оральном микробном сообществе. При этом все виды *Veillonella spp.* коагрегировали с *S. salivarius* [18]. Данное обстоятельство в наших предыдущих исследованиях использовали для создания экспериментального комплексного препарата на основе штаммов *S. salivarius* K-12 и *V. parvula*, который показал высокую антагонистическую активность по отношению к стафило-энтерококковой ассоциации в эксперименте на крысах [19].

Предыдущие исследования W. Distler и соавт. выявили симбиоз между *Veillonella spp.* и стрептококками в зубном налете, причем стрептококки, продуцируя лактат, действует как питательный источник для вейлонелл. Более того, сосуществование с *Veillonella spp.* индуцировало экспрессию в *S. gordonii* α -амилазы, которая позволяет стрептококку разлагать крахмал до олигосахаридов и, следовательно, метаболизировать их в лактат, который в последующем может быть использован *Veillonella spp.* С одной стороны, показано, что *Veillonella spp.* могут выступать в качестве основы для прикрепления таких опасных пародонтопатогенных видов, как

P. gingivalis и *F. nucleatum/periodonticum*. С другой стороны, *F. nucleatum* вообще коагрегирует со всеми ранними и поздними колонизаторами. К последним относятся и пародонтопатогенные виды, активно поддерживающие воспаление, в том числе при прорезывании зубов (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Treponema spp.*, *Eubacterium spp.*) [9].

В нашем исследовании после проведенного применения пробиотического штамма *S. salivarius* M18 наблюдалось статистически достоверное снижение количественного показателя обсемененности *P. gingivalis* и *P. intermedia*, хотя полной эрадикации пародонтопатогенов не происходило. Показательным также было снижение частоты выделения агрессивного вида стафилококка — *S. aureus* (с 70 до 10%) и грибов рода *Candida* (с 30 до 10%). Полученные данные подтверждают результаты рандомизированных контролируемых исследований по клинической апробации препаратов на основе пробиотического штамма *S. salivarius* M18 [20, 21].

В частности, известно, что *S. salivarius* M18 не может способствовать снижению pH ротовой полости и образованию зубного налета исходя из своего природного набора ферментов. В частности, такими ферментами являются уреаза и декстраназа: уреаза расщепляет мочевины, восстанавливая pH до физиологических величин, а декстраназа расщепляет декстран (который составляет основу зубного налета и является резервным питательным компонентом для *S. mutans*). Таким образом, метаболическая активность *S. salivarius* вносит вклад в разрушение кариесогенной микробной биопленки и способствует прекращению образования зубного налета [21, 22].

В то же время современными молекулярно-генетическими методами доказана безопасность данного пробиотического штамма, так как его геном полностью секвенирован и в нем не обнаружено никаких плазмид, транспозонов или иных генетических детерминант, кодирующих синтез факторов патогенности. При этом доказано, что *S. salivarius* M18 обладает антимикробной активностью против *S. mutans* и других возбудителей инфекций полости рта, в частности представителей пародонтопатогенных видов — *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* и *F. nucleatum*, что подтверждено клинико-лабораторными данными, представленными в нашем исследовании. Данная активность *S. salivarius* M18, по-видимому, обусловлена продукцией им специфических антимикробных веществ — саливарицинов M, A2, 9 и MPS [23, 24]. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о негативных тенденциях здоровья полости рта обследованных детей, связанных со сдвигами в основном составе орального микробиоценоза, которые могут носить двоякий характер. Первая тенденция — в сторону прогрессирования кислотопродуцирующей микробиоты (*S. mutans*, *S. sanguis*, *Actinomyces spp.*), вторая — в сторону пародонтопатогенной и другой агрессивной микробиоты (*P. gingivalis*, *P. intermedia*, *S. aureus*, *Candida spp.*).

DOI: 10.37988/1811-153X_2021_4_28

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные микробиологического исследования коррелируют с клинической картиной, наблюдаемой у обследуемых детей с кариесом временных зубов и воспалительными заболеваниями пародонта. Применение пробиотика ДентоБлис привело к значительному (в 2,2 раза) улучшению гигиенического индекса, снижению распространенности гингивита (индекса РМА) на 36%.

Применение пробиотического препарата на основе штаммов *S. salivarius* M18 следует рассматривать как перспективный вариант коррекции и стабильности

орального микробиоценоза, так как доказанное в настоящем исследовании увеличение частоты колонизации слюварными стрептококками сопровождалось снижением кислотопродуцирующего и пародонтопатогенного потенциала микробиоценоза, а также увеличением выделения представителей стабилизирующей микробиоты.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 03.09.2021 **Принята в печать:** 18.11.2021

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.
Received: 03.09.2021 **Accepted:** 18.11.2021

ЛИТЕРАТУРА:

1. Царев В.Н. Микробиология, вирусология, иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — С. 129—40.
2. Царев В.Н., Ипполитов Е.В. Микробная биопленка и ее роль в этиологии болезней пародонта. — В кн.: Янушевич О.О., Дмитриева Л.А. (ред.). Пародонтология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — С. 71—78.
3. Червинец В.М., Червинец Ю.В., Леонтьева А.В., Козлова Е.А., Стулов Н.М., Беляев В.С., Григорьянц Э.О., Миронов А.Ю. Микробиом полости рта у больных пародонтитом, адгезивные и биопленкообразующие свойства. — *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2021; 1 (66): 45—51. eLIBRARY ID: 44662720
4. Kolenbrander P.E., Palmer R.J. Jr, Rickard A.H., Jakubovics N.S., Chalmers N.I., Diaz P.I. Bacterial interactions and successions during plaque development. — *Periodontol 2000*. — 2006; 42: 47—79. PMID: 16930306
5. Kolenbrander P.E., Palmer R.J. Jr, Periasamy S., Jakubovics N.S. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell-cell distance. — *Nat Rev Microbiol*. — 2010; 8 (7): 471—80. PMID: 20514044
6. Kolenbrander P.E. Multispecies communities: interspecies interactions influence growth on saliva as sole nutritional source. — *Int J Oral Sci*. — 2011; 3 (2): 49—54. PMID: 21485308
7. Царев В.Н., Трефилов А.Г., Клейменова Г.Н., Левкин А.В. Пространственно-временная модель формирования биопленки полости рта: взаимосвязь процессов первичной адгезии и микробной колонизации. — *Современная стоматология*. — 2012; 4 (63): 12. eLIBRARY ID: 23463265
8. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии — основной фактор возникновения и развития пародонтита. — *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2017; (5): 101—112. eLIBRARY ID: 32628890
9. Kechagia M., Basoulis D., Konstantopoulou S., Dimitriadi D., Gyftopoulou K., Skarmoutsou N., Fakiri E.M. Health benefits of probiotics: a review. — *ISRN Nutr*. — 2013; 2013: 481651. PMID: 24959545
10. Hurley E., Mullins D., Barrett M.P., O’Shea C.A., Kinirons M., Ryan C.A., Stanton C., Whelton H., Harris H.M.B., O’Toole P.W. The microbiota of the mother at birth and its influence on the emerging infant oral microbiota from birth to 1 year of age: a cohort study. — *J Oral Microbiol*. — 2019; 11 (1): 1599652. PMID: 32128038
11. Зайцева О.В., Кисельникова Л.П., Милосердова К.Б. и др. Эффективность адаптированной молочной смеси с пробиотиками в профилактике кариеса у детей раннего возраста. — *Фарматека*. — 2013; 5: 18—23. eLIBRARY ID: 21772718
12. Кисельникова Л.П., Зайцева О.В., Милосердова К.Б., Царев В.Н., Ягодина Е.А. Микробиологический мониторинг состояния биопленки зуба и оценка уровня секреторного иммуноглобулина А при применении адаптированных молочных смесей с пробиотиками среди детей раннего возраста. — *Стоматология детского возраста и профилактика*. — 2013; 12 (4): 21—25. eLIBRARY ID: 21448703

REFERENCES:

1. Tsarev V.N. Microbiology, virology, immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. Pp. 129—40 (In Russ.).
2. Tsarev V.N., Ippolitov E.V. Microbial biofilm and its role in the etiology of periodontal diseases. In: Yanushevich O.O., Dmitrieva L.A. (eds.) Periodontology. National guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. Pp. 71—78 (In Russ.).
3. Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Leontyeva A.V., Kozlova E.A., Stulov N.M., Belyaev V.S., Grigoryants E.O., Mironov A.Yu. Oral microbiome in patients with periodontitis, adhesive and biofilm-forming properties. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021; 1 (66): 45—51 (In Russ.). eLIBRARY ID: 44662720
4. Kolenbrander P.E., Palmer R.J. Jr, Rickard A.H., Jakubovics N.S., Chalmers N.I., Diaz P.I. Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontol 2000*. 2006; 42: 47—79. PMID: 16930306
5. Kolenbrander P.E., Palmer R.J. Jr, Periasamy S., Jakubovics N.S. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell-cell distance. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8 (7): 471—80. PMID: 20514044
6. Kolenbrander P.E. Multispecies communities: interspecies interactions influence growth on saliva as sole nutritional source. *Int J Oral Sci*. 2011; 3 (2): 49—54. PMID: 21485308
7. Tsarev V.N., Trefilov A.G., Kleymenova G.N., Levkin A.V. The space-time model of oral biofilm formation: the interrelation of primary adhesion and microbial colonization. *Sovremennaya stomatologiya*. 2012; 4 (63): 12 (In Russ.). eLIBRARY ID: 23463265]
8. Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Ippolitov E.V. (2017) Periodontopathogenic bacteria of the main factors of emergence and development of periodontitis. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017; (5): 101—112 (In Russ.). eLIBRARY ID: 32628890
9. Kechagia M., Basoulis D., Konstantopoulou S., Dimitriadi D., Gyftopoulou K., Skarmoutsou N., Fakiri E.M. Health benefits of probiotics: a review. *ISRN Nutr*. 2013; 2013: 481651. PMID: 24959545
10. Hurley E., Mullins D., Barrett M.P., O’Shea C.A., Kinirons M., Ryan C.A., Stanton C., Whelton H., Harris H.M.B., O’Toole P.W. The microbiota of the mother at birth and its influence on the emerging infant oral microbiota from birth to 1 year of age: a cohort study. *J Oral Microbiol*. 2019; 11 (1): 1599652. PMID: 32128038
11. Zaitseva O.V., Kiselnikova L.P., Miloserdova K.B., et al. The effectiveness of the adapted milk formula with probiotics in the prevention of caries in young children. *Farmateka*. 2013; 5: 18—23 (In Russ.). eLIBRARY ID: 21772718
12. Kiselnikova L.P., Zaitseva O.V., Miloserdova K.B., Tsarev V.N., Yagodina E.A. Microbiological monitoring of the state of the tooth biofilm and assessment of the level of secretory immunoglobulin A when using adapted milk formulas with probiotics among young children. *Pediatric Dentistry and Profilaxis*. 2013; 12(4): 21—25 (In Russ.). eLIBRARY ID: 21448703

13. Twetman S, Stecksén-Blicks C. Probiotics and oral health effects in children. — *Int J Paediatr Dent.* — 2008; 18 (1): 3—10. PMID: 18086020
14. Кисельникова Л.П., Тома Э.И. Перспективы применения пробиотиков для профилактики кариеса и заболеваний пародонта у детей. — *Эффективная фармакотерапия.* — 2021; 17 (12): 24—8. eLIBRARY ID: 45741465
15. Stowik T.A. Contribution of probiotics *Streptococcus salivarius* strains K12 and M18 to oral health in humans: A review. — *Honors Scholar Theses.* — 2016: 488. https://opencommons.uconn.edu/srhonors_theses/488.
16. Hadj-Hamou R., Senok A.C., Athanasiou A.E., Kakkalmanos E.G. Do probiotics promote oral health during orthodontic treatment with fixed appliances? A systematic review. — *BMC Oral Health.* — 2020; 20 (1): 126. PMID: 32334590
17. Xiao J., Grier A., Faustoferri R.C., Alzoubi S., Gill A.L., Feng C., Liu Y., Quivey R.G., Kopycka-Kedzierawski D.T., Koo H., Gill S.R. Association between oral candida and bacteriome in children with severe ECC. — *J Dent Res.* — 2018; 97 (13): 1468—1476. PMID: 30049240
18. Eglund P.G., Palmer R.J. Jr, Kolenbrander P.E. Interspecies communication in *Streptococcus gordonii*-*Veillonella atypica* biofilms: signaling in flow conditions requires juxtaposition. — *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 2004; 101 (48): 16917—22. PMID: 15546975
19. Ипполитов Е.В., Царев В.Н. Экспериментальное обоснование создания нового эубиотика для применения в стоматологии на основе штаммов *Veillonella parvula* и *Streptococcus salivarius*. — *Японо-российский форум. Инфекционные заболевания.* — 2013; 49—50.
20. Burton J.P., Drummond B.K., Chilcott C.N., Tagg J.R., Thomson W.M., Hale J.D.F., Wescombe P.A. Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. — *J Med Microbiol.* — 2013; 62 (Pt 6): 875—884. PMID: 23449874
21. Di Piero F., Zanvit A., Nobili P., Risso P., Fornaini C. 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. — *Clin Cosmet Investig Dent.* — 2015; 7: 107—13. PMID: 26491371
22. Скарня Л., Нагаратна Д.В., Варгезе М. Пробиотики в пародонтологической терапии. — *Международный журнал фармацевтических и биологических наук.* — 2015; 6 (1): 242—50.
23. Heng N.C., Haji-Ishak N.S., Kalyan A., Wong A.Y., Lovric M., Bridson J.M., Artamonova J., Stanton J.A., Wescombe P.A., Burton J.P., Cullinan M.P., Tagg J.R. Genome sequence of the bacteriocin-producing oral probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18. — *J Bacteriol.* — 2011; 193 (22): 6402—3. PMID: 22038965
24. Burton J.P., Wescombe P.A., Macklaim J.M., Chai M.H., Macdonald K., Hale J.D., Tagg J., Reid G., Gloor G.B., Cadieux P.A. Persistence of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* M18 is dose dependent and megaplasmid transfer can augment their bacteriocin production and adhesion characteristics. — *PLoS One.* — 2013; 8 (6): e65991. PMID: 23785463
25. Matsubara V.H., Bandara H.M., Ishikawa K.H., Mayer M.P., Samaranyake L.P. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. — *Expert Rev Anti Infect Ther.* — 2016; 14 (7): 643—55. PMID: 27224284
26. Gruner D., Paris S., Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic review and meta-analysis. — *J Dent.* — 2016; 48: 16—25. PMID: 26965080
27. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микрoэкологических нарушений кишечника. — *Медицинский совет.* — 2015; 13: 94—9. eLIBRARY ID: 24390172
13. Twetman S., Stecksén-Blicks C. Probiotics and oral health effects in children. *Int J Paediatr Dent.* 2008; 18 (1): 3—10. PMID: 18086020
14. Kiselnikova L.P., Toma E.I. Prospects for the use of probiotics for the prevention of dental caries and diseases periodontal disease in children. *Effective pharmacotherapy (Russia).* 2021.; 17 (12): 24—8 (In Russ.). eLIBRARY ID: 45741465
15. Stowik T.A. Contribution of probiotics *Streptococcus salivarius* strains K12 and M18 to oral health in humans: A review. *Honors Scholar Theses.* 2016: 488. https://opencommons.uconn.edu/srhonors_theses/488.
16. Hadj-Hamou R., Senok A.C., Athanasiou A.E., Kakkalmanos E.G. Do probiotics promote oral health during orthodontic treatment with fixed appliances? A systematic review. *BMC Oral Health.* 2020; 20 (1): 126. PMID: 32334590
17. Xiao J., Grier A., Faustoferri R.C., Alzoubi S., Gill A.L., Feng C., Liu Y., Quivey R.G., Kopycka-Kedzierawski D.T., Koo H., Gill S.R. Association between oral candida and bacteriome in children with severe ECC. *J Dent Res.* 2018; 97 (13): 1468—1476. PMID: 30049240
18. Eglund P.G., Palmer R.J. Jr, Kolenbrander P.E. Interspecies communication in *Streptococcus gordonii*-*Veillonella atypica* biofilms: signaling in flow conditions requires juxtaposition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101 (48): 16917—22. PMID: 15546975
19. Ippolitov E.V., Tsarev V.N. Experimental justification of creating new eubiotic for application in dentistry in the basis of *Veillonella parvula* and *Streptococcus salivarius* strains. *Japan-Russian Forum. Infectious Diseases JRIW (Russia).* 2013; 49—50. (In Russ.).
20. Burton J.P., Drummond B.K., Chilcott C.N., Tagg J.R., Thomson W.M., Hale J.D.F., Wescombe P.A. Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Microbiol.* 2013; 62 (Pt 6): 875—884. PMID: 23449874
21. Di Piero F., Zanvit A., Nobili P., Risso P., Fornaini C. 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. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2015; 7: 107—13. PMID: 26491371
22. Scariya L., Nagarathna D.V., Varghese M. Probiotics in periodontal therapy. *International Journal of Pharma and Bio Sciences (Russia).* 2015; 6(1): 242—50.
23. Heng N.C., Haji-Ishak N.S., Kalyan A., Wong A.Y., Lovric M., Bridson J.M., Artamonova J., Stanton J.A., Wescombe P.A., Burton J.P., Cullinan M.P., Tagg J.R. Genome sequence of the bacteriocin-producing oral probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18. *J Bacteriol.* 2011; 193 (22): 6402—3. PMID: 22038965
24. Burton J.P., Wescombe P.A., Macklaim J.M., Chai M.H., Macdonald K., Hale J.D., Tagg J., Reid G., Gloor G.B., Cadieux P.A. Persistence of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* M18 is dose dependent and megaplasmid transfer can augment their bacteriocin production and adhesion characteristics. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e65991. PMID: 23785463
25. Matsubara V.H., Bandara H.M., Ishikawa K.H., Mayer M.P., Samaranyake L.P. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016; 14 (7): 643—55. PMID: 27224284
26. Gruner D., Paris S., Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2016; 48: 16—25. PMID: 26965080
27. Ardatskaya M.D. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the correction of microecological disorders of the intestine. *Medical Council.* 2015; 13: 94—9 (In Russ.). eLIBRARY ID: 24390172