

# Результаты 90-дневного перорального применения *Streptococcus salivarius* M18 у детей с высоким риском кариеса зубов, по данным программы Cariogram: результаты рандомизированного контролируемого исследования

Эта статья была опубликована в указанном ниже журнале издательства Dove Press:

Клиническая, косметическая и исследовательская стоматология

3 октября 2015 года

Количество просмотров этой статьи

Francesco Di Piero<sup>1</sup>  
Alberto Zanvit<sup>2</sup>  
Piero Nobili<sup>2</sup>  
Paolo Riso<sup>3</sup>  
Carlo Fornaini<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Отдел научных исследований компании Velleja Research, <sup>2</sup>Институт стоматологии, Милан, Италия;

<sup>3</sup>Медицинский факультет университета города Генуя, Генуя, Италия; <sup>4</sup>Teleo Laboratory, стоматологический факультет университета города Ницца, Ницца, Франция

Адрес для корреспонденции: Francesco Di Piero Scientific Department, Velleja Research, Viale Lunigiana 23, 20125 Milan, Italy Тел: +39 34 9552 7663 Адрес электронной почты f.dipiero@vellejaresearch.com

**Аннотация:** Кариес зубов является наиболее распространенным хроническим заболеванием в детском возрасте. Cariogram - это хорошо известное программное обеспечение, действующее на основе алгоритмов, учитывающих различные связанные с кариесом факторы риска, разработанное в помощь врачам для проведения более объективной и единообразной оценки риска кариеса зубов. Такой подход предшествует диагностике кариеса и позволяет стоматологу выявлять пациентов группы риска, а затем предпринимать соответствующие профилактические меры, не позволяющие кариесу развиваться. Одним из этиологических факторов, способствующих развитию кариеса зубов, являются мутантные стрептококки. Этим ацидогенным представителям микрофлоры зубного налета может эффективно противостоять активность бактериоцинов, выделяемых пробиотиком *Streptococcus salivarius* M18 (*salivarius* M18). Более того, *salivarius* M18 после колонизации слизистой оболочки полости рта человека вырабатывает ферменты декстраназу и уреазу, способные противодействовать образованию зубного налета и изменению кислотности слюны, соответственно. Двадцать шесть участников с высоким риском кариеса зубов были рандомизированы, а затем получали или не получали в течение 90 дней препарат *per os*, содержащий пробиотик для полости рта *S. salivarius* M18 (Кариоблис® (Carioblis®)). Полученные результаты свидетельствуют о том, что *S. salivarius* M18 повышает возможность избежать развития новых очагов кариеса зубов у детей, и можно предложить его в качестве нового инструмента в арсенале стоматолога для применения у пациентов группы высокого риска, основываясь на результатах, полученных с помощью программы Cariogram.

**Ключевые слова:** BLIS M18, прогнозирование кариеса, декстраназа, уреазы, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, зубной налет, pH слюны, бактериоцины

## Введение

Кариес зубов является наиболее распространенным хроническим заболеванием в детском возрасте и его распространенность продолжает повышаться во многих странах.<sup>1,2</sup> Он представляет собой многофакторное заболевание, чаще всего вызванное взаимодействиями между мутантными стрептококками, особенно *Streptococcus mutans* и *Streptococcus sobrinus*, и индивидуальными факторами риска развития кариеса, такими как состав слюны, потребление фторидов и пищевые привычки.<sup>3</sup> Несмотря на возможность профилактики кариеса зубов и множество крупных технологических достижений в стоматологии в последние

годы,<sup>4</sup> кариес зубов остается повсеместной и неразрешенной медицинской проблемой. Поскольку это заболевание поддерживается микробными возбудителями, лечение обычными противострептококковыми антибиотиками может быть эффективным в краткосрочной перспективе для уменьшения количества зубного налета и количества мутантных стрептококков. Но поскольку большинство антибиотиков обладают довольно широким спектром противомикробной активности, они без разбора уничтожают и симбиотические, и потенциально вредоносные бактерии, тем самым создавая популяционный дисбаланс микрофлоры.<sup>5</sup> Такой результат может быть следствием применения хорошо известных натуральных или синтетических антибиотиков, а также

адрес для представления рукописей |  
www.dovepress.com

Dovepress

Клиническая, косметическая и исследовательская стоматология 2015;7 107-113

107



© 2015 Мур (Moore) и соавт. Эта работа опубликована «Дав Медикал Пресс Лимитед» (Dove Medical Press Limited) и лицензирована в соответствии с лицензией Creative Commons «С указанием авторства – некоммерческая» (не портированная, версия 3.0). Полностью сроки действия лицензии указаны на сайте <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>. Некоммерческое использование этой работы разрешено без какого-либо дополнительного допуска от Dove Medical Press Limited, при условии корректной ссылки на данную работу. Разрешения вне области применения лицензии предоставляются «Дав Медикал Пресс Лимитед» (Dove Medical Press Limited). Информацию о подаче запроса на получение разрешения можно найти на сайте: <http://www.dovepress.com/permissions.php>

<http://dx.doi.org/10.2147/CCIDE.S93066>

новых препаратов из лекарственных трав, обладающих антибиотической активностью.<sup>6,7</sup> Сегодня становится ясно, что степень тяжести некоторых заболеваний полости рта, включая кариес зубов, средний отит, галитоз и стрептококковый тонзиллофарингит, может быть связана с развитием дисбаланса микрофлоры полости рта. Применение пробиотиков для полости рта с целью поддержанию баланса микрофлоры и тем самым улучшения здоровья полости рта является относительно новой концепцией.<sup>8</sup> Была проведена оценки возможности применения некоторых симбиотических бактерий на предмет их способности предотвращать кариес зубов. В некоторых первоначальных исследованиях применения кишечных пробиотиков сообщалось о снижении уровней *S. mutans* и заметном снижении случаев кариеса зубов.<sup>9,10</sup> Однако поскольку у этих штаммов имеются ограничения способности колонизации тканей полости рта, совсем недавно было разработано новое поколение штаммов пробиотиков, полученных из полости рта человека, относящихся к симбиотическим штаммам с исключительно низким потенциалом патогенности. Основными штаммами, которые наиболее тщательно изучались на предмет выработки бактериоцина, колонизации и продолжительности пребывания в полости рта, а также эффективности в противодействии галитозу, кандидозу полости рта, тонзиллофарингиту и острому среднему отиту, являются *Streptococcus salivarius* и пробиотик для полости рта, идентифицированный, как штамм K12.<sup>11-22</sup> *Streptococcus salivarius* M18 (*salivarius* M18) (классификация IDA: DSM 14865),<sup>23</sup> штамм, первоначально выделенный у здоровой взрослой женщины в процессе специфического поиска симбиотического штамма полости рта, способного подавлять мутантные стрептококки, впоследствии продемонстрировал относительно широкий спектр активности бактериоциноподобного ингибирующего вещества (BLIS), направленной против *S. mutans* и *S. sobrinus*, а также способность к выработке и декстраназы, и уреазы, активность которых потенциально сдерживает прогрессирование зубного кариеса путем уменьшения накопления и окисления зубного налета, соответственно.<sup>24-26</sup> Недавно был опубликован подробный геном штамма *salivarius* M18, и спектр его бактериоцинов включает закодированные в мегаплазмиде саливарицин A<sub>2</sub>, саливарицин MPS и саливарицин 9, а также закодированный в хромосоме саливарицин M.<sup>23,24,27</sup> В недавних исследованиях, наряду с получением данных о профилях его безопасности и переносимости, была обнаружена способность *salivarius* M18 колонизировать полость рта человека и сохраняться в ней,<sup>28</sup> уменьшать образование зубного налета, уменьшать количество *S. mutans* у детей младшего школьного возраста<sup>29</sup>, а также уменьшать выраженность гингивита и периодонтита средней и тяжелой степени у взрослых.<sup>30</sup> На основании этих биохимических, микробиологических и клинических данных мы определяем, может ли пероральное ежедневное применение штамма *salivarius* M18 оказывать влияние или изменять результаты, выдаваемые программой Cariogram через 90 дней лечения детей с высоким риском развития новых очагов кариеса зубов. Cariogram - это программное

обеспечение на основе алгоритмов, разработанное в Швеции в 1997 году университетом города Мальме, учитывающее девять различных связанных с кариесом факторов риска, разработанное в помощь врачам, чтобы наряду с клиническим заключением проводить более объективную и единообразную оценку риска кариеса зубов.<sup>31</sup> Применение программы было валидировано у детей дошкольного возраста, школьников, взрослых молодых людей и лиц пожилого возраста.<sup>32-38</sup>

## Материалы и методы

### Участники и критерии

Семьдесят шесть детей (в возрасте 6 - 17 лет), отнесенных к группе высокого риска по результатам тестирования программой Cariogram в день 0 (отсутствие вероятности образования новых полостей <25), были включены в это рандомизированное контролируемое исследование после получения информированного согласия их родителей. Критериями исключения были наличие заболевания сердца, органов дыхания, почек, печени или кишечника, или проведение терапии антибиотиками и/или глюкокортикостероидами с целью профилактики/лечения рецидивирующих бактериальных инфекций, таких как цистит, тонзиллофарингит и острый средний отит, или для устранения аллергических реакций и/или бронхиальной астмы. В соответствии с протоколом допускалось нерегулярное применение ацетаминофена или ибупрофена для лечения лихорадки и/или для обезболивания, а также применение назначенных врачом антибиотиков. Во время применения препарата на основе *salivarius* M18 детей, получавших антибиотики, просили прекратить их применение. Поскольку выбывших из исследования не было, все 76 детей (38 детей в группе лечения 38 в группе контроля, отсутствия лечения) приняли участие в проведении оценки последующего наблюдения через 90 дней и были включены в статистический анализ.

### Схема исследования

Это рандомизированное контролируемое исследование было проведено в условиях стандартной клинической практики на территории Милана (Италия) с марта по сентябрь 2014 г. в соответствии с критериями, установленными Хельсинкской декларацией, а Этический комитет Милана одобрил проведение этого исследования. Родители всех участников исследования были проинформированы о методах исследования, подписали согласие и документы, касающиеся политики конфиденциальности, дающие разрешение на публикацию результатов. Как показано на рисунке 1, 76 из 100 проанализированных детей считались соответствующими критериям включения, и были в случайном порядке распределены в группу получения один раз в сутки в течение 3 месяцев исследуемого препарата (группа лечения; n = 38) или в группу отсутствия любого лечения (контрольная группа; n = 38). Рандомизацию проводили при помощи системы запечатанных конвертов. Через 90 дней 76 детей прошли оценку последующего наблюдения и второе тестирование при помощи программного обеспечения Cariogram. Каждые 15 дней исследования все

включенные участники посещали стоматологов, ответственных за проведение исследования, чтобы сообщить о состоянии своего здоровья и конкретных показателях исследования, таких как переносимость пробиотика и соблюдение режима применения препарата,

а также для документальной фиксации любых побочных эффектов, возможно связанных с лечением. Участникам также предоставлялась возможность ежедневного доступа к врачам, ответственным за проведение исследования.

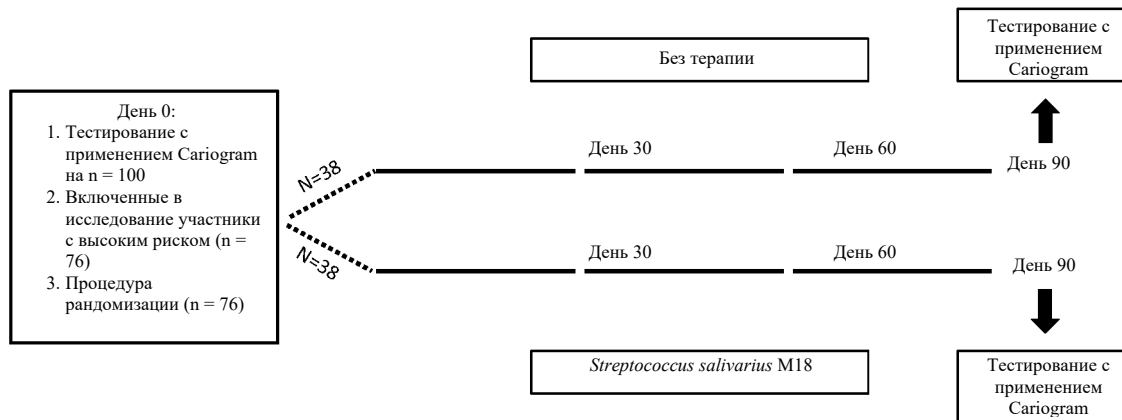


Рисунок 1 Схема исследования.

## Исследуемый препарат

Препарат *salivarius* M18 (классификация IDA: DSM 14865), также названный производителем BLIS M18 (BLIS Technologies, Данидин, Новая Зеландия), был создан, как таблетки для рассасывания, компанией SIIT (Trezzano S/N, Италия) и заявлен Министерству здравоохранения Италии, как пищевая добавка под названием Кариоблис® (Carioblis®) от компании Omeopiacenza (Pontenure, Италия), в соответствии с положениями закона 169 от 2004 г., 19 июля 2013 г. (номер уведомления 69163). Препарат Кариоблис®, применявшийся в нашем исследовании, содержит не менее 1 миллиарда колониеобразующих единиц (КОЕ) в таблетке штамма *salivarius* M18.

## Протокол лечения

Начиная с дня 0 по день 90 каждый участник на ночь, непосредственно перед сном, получал одну таблетку препарата Кариоблис®. Таблетку разрешалось медленно рассасывать в полости рта, избегая раскусывания или разжевывания. В вечерние часы выработка слюны обычно уменьшается и это улучшает эффективность колонизации полости рта. Только во время первого применения препарата, приблизительно за 30 минут до него, прием таблетки предшествовало полоскание полости рта раствором на основе хлоргексидина (0,2%). Эта процедура улучшает эффективность колонизации полости рта препаратом BLIS M18 путем создания ниш в полости рта, лишенных бактерий. Для оценки уровня приверженности участника установленному протоколу участников просили возвращать все неиспользованные коробки с препаратом и таблетки. Приемлемой приверженностью считался прием на менее чем 95% назначенных таблеток.

## Мутантные штаммы, слюна и зубной налет

Для обнаружения *S. mutans* применяли анализ на наличие GC мутантных штаммов в слюне (на основе

моноклональных антител). Что касается слюны, для оценки ее pH и количества применяли буферный анализ GC в слюне. Для получения образцов слюны с целью проведения анализа на мутантные стрептококки, скорости секреции слюны (мл/мин) и буферной емкости у всех детей забирали стимулированную парафином цельную слюну. Наличие зубного налета определяли при помощи индикатора GC в зубном налете. Все наборы для анализа были поставлены компанией GC Europe, Leuven, Бельгия.

## Цели исследования

Основными целями исследования были: 1) установление профилей безопасности и переносимости препарата на основе *salivarius* M18 у детей группы высокого риска развития новых очагов кариеса зубов и 2) определение у тех же детей, появились ли какие-либо изменения результатов теста при помощи программы Cariogram через 90 дней лечения препаратом на основе *salivarius* M18.

## Статистический анализ

Для проверки нулевой гипотезы об отсутствии влияния препарата Кариоблис® на каждый клинический показатель и для общей суммации мы применяли знаковый ранговый двусторонний критерий Уилкоксона для связанных пар. Для изучения влияния препарата Кариоблис® на результаты тестирования программой Cariogram при помощи усредненных клинических показателей мы применяли двусторонний точный критерий Фишера. Применялось статистическое программное обеспечение JMP® 10 для Mac OS X (SAS Institute Inc., Кэри, Северная Каролина, США), а пороговым значением статистической значимости было 95%. Для расчета риска кариеса у группы участников (результаты показаны в таблице 1 и на рисунке 2) мы применяли среднее значение

**Таблица 1** Показатели Cariogram (в день 0 и в день 90), рассчитанные при помощи средних значений пунктов,

перечисленных среди любых отдельных элементов Cariogram, и считающиеся равными 0, если десятичные значения находятся в пределах от 0,1 до 0,4, и равными 1,

если десятичные значения находились в пределах от 0,5 до 0,9. Программное обеспечение Cariogram использовало версию Java Internet 2004.

**Таблица 1** Показатели, выданные программой Cariogram (в день 0 и в день 90), рассчитанные при помощи средних значений перечисленных пунктов

Лечение, период времени	Фактическая вероятность избежать появления новых полостей (%)	Диета (%)	Бактерии (%)	Чувствительность (%)	Обстоятельства (%)
<i>Salivarius</i> M18, день 0	20	17	29	23	11
<i>Salivarius</i> M18*, день 90	70	7	7	9	7
Не получавшие лечения, день 0	20	17	29	23	11
Не получавшие лечения, день 90	37	11	26	16	10

**Примечание:** \*Все значения M18, день 90 значимы ( $P < 0,01$ ) по сравнению с применением M18, день 0.

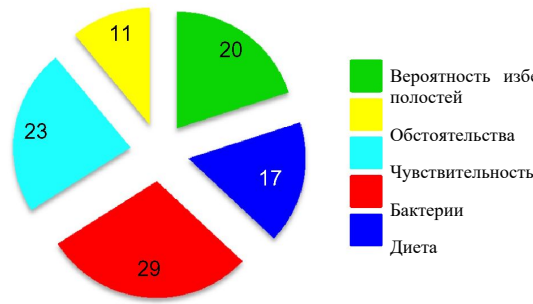
**Сокращение:** *Salivarius* M18, *Streptococcus salivarius* M18.

## Результаты

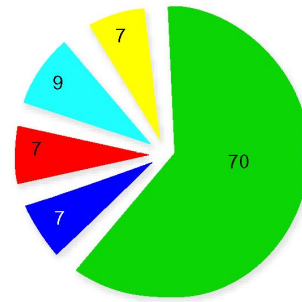
Это рандомизированное контролируемое исследование было проведено с участием 76 детей с высоким риском развития новых очагов кариеса зубов. Тридцать восемь участников получали в течение 90 дней препарат Кариоблис® (препарат на основе *S. salivarius* M18), а другие служили группой контроля (группа отсутствия лечения). Случаев выбывания из исследования не было, поэтому данные всех детей считались соответствовавшими критериям проведения статистического анализа. Как показано в таблице 2, в отношении пола и возраста между двумя группами не существовало статистических различий. Девяносто дней лечения штаммом M18 вызвало в группе лечения статистически значимое, более чем на 30%, снижение общего результата Cariogram. В контрольной группе статистическое различие не наблюдалось (таблица 3). Анализируя результаты каждого отдельного показателя Cariogram в группе применения *salivarius* M18 (таблица 4) можно заметить, что за исключением «ранее перенесенного кариеса», «связанных заболеваний» и «клинического заключения», все остальные показатели улучшились. В некоторой степени улучшение вероятно обусловлено лучшим контролем за составом диеты (состав и кратность приема пищи) или изменением гигиены полости рта и/или профилактикой (программа применения фторидов), и может быть не связано с лечением достоверно. Изменения других показателей, таких как «количество зубного налета», «мутантные стрептококки» и «буферная емкость», могли быть следствием лечения, поскольку *salivarius* M18 выделяет бактерицины, способные уничтожать мутантные стрептококки, а также ферменты декстраназу и уреазу, способные противодействовать образованию

зубного налета и повышать pH слюны, соответственно. Примечательно, что показатели «контроль образования зубного налета» и «мутантные стрептококки» снизились, приблизительно, на 50% и 75%, соответственно. Напротив, как показано в таблице 5, в группе отсутствия лечения не было продемонстрировано улучшение такого же типа, а статистически значимые изменения были обусловлены лучшим контролем диеты, гигиены полости рта и профилактикой. Программное обеспечение Cariogram было уникальным решением для расчета риска кариеса у отдельных участников. Тем не менее, мы применяли алгоритм программного обеспечения Cariogram и использовали средние значения для любого из отдельных элементов Cariogram для расчета риска кариеса для группы участников. Эта невалидированная процедура позволяет сконструировать показательную картину вероятного влияния, которое лечение может оказывать на группу пациентов. Как показано в таблице 1 и на рисунке 2, применение препарата на основе штамма M18 значительно повышает «вероятность избежать появления новых очагов кариеса зубов», с 20 до 70, снижает показатель «бактерии», с 29 до 7, и уменьшает «чувствительность», с 23 до 9. В группе отсутствия лечения доказательств соответствующих изменений обнаружено не было. Наконец, в таблице 6 применение препарата на основе M18 продемонстрировало очень хороший профиль безопасности, характеризующийся отсутствием связанных с лечением побочных эффектов и отсутствием случаев досрочного прекращения участия в исследовании. Переносимость оценивалась, как «хорошая» и «очень хорошая» у 35 из 38 участников, и в отношении приверженности лечению были получены совпадающие результаты.

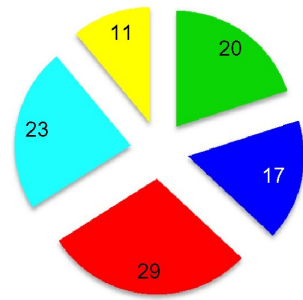
Группа получавших *Salivarius* M18 (день 0)



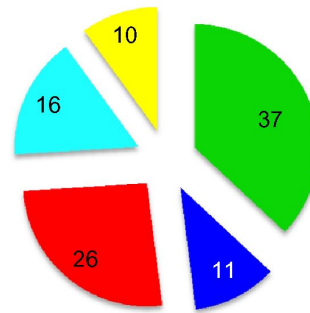
Группа получавших *Salivarius* M18 (день 90)



Группа не получавших лечения (день 0)



Группа не получавших лечения (день 90)



**Рисунок 2** Графическое представление показателей Cariogram (%), рассчитанных при помощи средних значений перечисленных пунктов.  
Сокращение: *Salivarius* M18, *Streptococcus salivarius* M18.

**Таблица 2** Характеристики\* включенных детей

	Группа получавших <i>Salivarius</i> M18 (n = 38)	Группа не получавших лечения (n = 38)
Мужской пол, n	25	21
Возраст <sup>o</sup> участников мужского пола	11,2 ± 3,2	12,1 ± 2,9
Женский пол, n	13	17
Возраст участниц женского пола	11,5 ± 3,6	11,8 ± 3,8

**Примечания:** \*Не значимые различия между группами; <sup>o</sup> возраст выражен в годах ± стандартное отклонение.

**Сокращение:** *Salivarius* M18, *Streptococcus salivarius* M18.

### Обсуждение

Оценка риска кариеса является важным инструментом, помогающим стоматологу достичь лучшего понимания состояния зубов пациента. В клинических условиях была подтверждена эффективность программного обеспечения Cariogram при проведении оценки такого риска.<sup>39</sup> В основе Cariogram лежит набор из девяти патологических и защитных факторов, дополняющих профессиональное заключение специалиста-стоматолога. Среди этих факторов, вероятно, наиболее значимой переменной прогнозирования риска кариеса является «ранее перенесенный кариес» и, действительно, была продемонстрирована строгая связь между ранее перенесенным кариесом и профилем риска развития кариеса.<sup>40,41</sup>

**Таблица 3** Общий результат применения Cariogram в день 0 и в день 90

	Группа получавших <i>Salivarius</i> M18 (n = 38)	Группа не получавших лечения (n = 38)
День 0**	15,9 ± 2,6 (16)	16,3 ± 2,9 (16)
День 90**	11,1 ± 2,0 (11)*	14,4 ± 3,2 (14)
Δ % по сравнению с днем 0	30,2	11,7

**Примечания:** \*P<0,01 по сравнению с 0; \*\*данные выражены в виде «среднее ± стандартное отклонение (медиана)».

**Сокращение:** *Salivarius* M18, *Streptococcus salivarius* M18.

**Таблица 4** Cariogram: результаты измерения отдельных показателей в группе применения *salivarius* M18 (n = 38)

	День 0*	День 90*	p
Ранее перенесенный кариес	2,7 ± 0,5 (3)	2,7 ± 0,5 (3)	нз
Связанные заболевания	0,0 ± 0,2 (0)	0,1 ± 0,2 (0)	нз
Диета, состав	1,9 ± 1,0 (2)	1,4 ± 0,7 (1)	<0,05
Диета, кратность приема пищи	1,4 ± 0,8 (1)	1,2 ± 0,5 (1)	<0,05
Количество зубного налета	2,0 ± 0,8 (2)	1,0 ± 0,6 (1)	<0,01
Мутантные стрептококки	2,7 ± 0,5 (3)	0,7 ± 0,8 (0)	<0,01
Программа применения фторидов	2,4 ± 0,7 (2)	1,8 ± 0,5 (2)	<0,01
секреция слюны	1,7 ± 0,9 (2)	1,2 ± 1,1 (1)	<0,05
Буферная емкость	0,0 ± 0,2 (0)	0,0 ± 0,0 (0)	<0,05
Клиническое заключение	1,1 ± 0,4 (1)	1,0 ± 0,2 (1)	нз

**Примечание:** \*данные выражены в виде «среднее ± стандартное отклонение (медиана)».

**Сокращения:** нз, не значимо; *salivarius* M18, *Streptococcus salivarius* M18.

По-видимому микробиологические исследования, целью которых является выявление мутантных стрептококков, не кажутся в равной степени значимыми. Это могло быть

обусловлено тем, что в присутствии фторида, наряду с соответствующей в отношении качественного и количественного состава диеты, большое количество мутантных стрептококков могут переноситься организмом, не нанося значимого вреда зубам.<sup>42</sup> Фториды являются не единственным защитным фактором от большого количества вредоносных стрептококков. Действительно, в микрофлоре полости рта популяции мутантных стрептококков могут быть сбалансированы наличием бактерий-антагонистов. Считается, что среди них особо важную роль играет *S. salivarius*, одна из наиболее распространенных симбиотических бактерий полости рта. Было продемонстрировано, что различные штаммы *S. salivarius* способны противодействовать росту мутантных стрептококков<sup>8</sup>, а из них наибольшим клиническим потенциалом обладает штамм M18.<sup>29,30</sup>

**Таблица 5** Cariogram: результаты измерения отдельных показателей в группе отсутствия лечения (n = 38)

	День 0*	День 90*	p
Ранее перенесенный кариес	2,8 ± 0,5 (3)	2,8 ± 0,6 (3)	нз
Связанные заболевания	0,1 ± 0,2 (0)	0,2 ± 0,2 (0)	нз
Диета, состав	2,0 ± 1,0 (2)	1,3 ± 0,4 (1)	<0,01
Диета, кратность приема пищи	1,3 ± 0,8 (1)	1,1 ± 0,7 (1)	<0,05
Количество зубного налета	2,0 ± 0,9 (2)	2,1 ± 0,7 (2)	нз
Мутантные стрептококки	2,6 ± 0,5 (3)	2,5 ± 0,6 (3)	нз
Программа применения фторидов	2,3 ± 0,7 (2)	1,6 ± 0,7 (1)	<0,01
секреция слюны	1,8 ± 0,9 (2)	1,4 ± 1,2 (1)	<0,05
Буферная емкость	0,2 ± 0,2 (0)	0,2 ± 0,2 (0)	нз
Клиническое заключение	1,2 ± 0,4 (1)	1,2 ± 0,1 (1)	нз

**Примечание:** \*данные выражены в виде «среднее ± стандартное отклонение (медиана)».

**Сокращение:** нз, не значимо.

**Таблица 6** Переносимость, приверженность лечению и побочные эффекты у детей (n = 38), получавших в течение 90 дней перорально *Streptococcus salivarius* M18, описанные ими самими и/или родителями, и подтвержденные стоматологами, ответственными за проведение исследования

	Переносимость	Приверженность	Побочные эффекты
Очень хорошая	n = 30	n = 32	Нет
Хорошая	n = 5	n = 6	Нет
Приемлемая	n = 3	n = 0	Нет
Неприемлемая	n = 0	n = 0	Нет

Исходя из этого мы приняли решение проверить способность *salivarius* M18 к изменению результатов тестирования с помощью программы Cariogram. Согласно полученным нами результатам, 90 дней применения этого пробиотика для полости рта повышало вероятность избежать формирование новых полостей у детей. Полученный результат считался следствием специфических антикариогенных характеристик штамма M18, который после колонизации слизистой полости рта способен выделять бактериоцины, ограничивая рост *S. mutans* и *S. sobrinus*, и ферменты декстраназу и уреазу, катализирующие разрушение декстрана (способствует

растворению зубного налета) и гидролиз мочевины (повышает pH слюны). Настоящее исследование характеризуется некоторыми систематическими ошибками: 1) это не слепое исследование; 2) нет группы плацебо; 3) контрольная группа состоит из не получавших лечения участников; и 4) количество включенных участников довольно малое. Тем не менее, это исследование представляет собой первую попытку анализа значимости *salivarius* M18 в стоматологической практике. Если эти предварительные результаты можно будет подтвердить на большом количестве участников в условиях двойного слепого клинического исследования, в будущем можно будет предложить практическое применение штамма M18, как нового инструмента в арсенале стоматологов, наряду с уже имеющимися методиками (такими как противокариесные диеты, фториды и гигиена полости рта), у лиц группы высокого риска по результатам обследования при помощи программы Cariogram. На основании расчетных данных о риске развития новых очагов кариеса зубов участники разделены на три группы риска: низкого, среднего и высокого. В зависимости от принадлежности пациентов к этим группам применяются фундаментальные аспекты первичной профилактики различной выраженности в отношении протокола и строгости: легкие при низком риске, умеренной степени при промежуточном риске и тщательные и многообразные у лиц с высоким риском. Очевидно, что у пациентов с высоким риском, но возможно также у пациентов с промежуточным риском, добавление протокола, включающего применение *salivarius* M18, может иметь принципиальное значение и дополнительно снизить риск восприимчивости к кариесу зубов. Риск развития кариеса определяется, как предрасположенность человека к поражению им, независимо от наличия кариеса на момент стоматологического обследования. Диагностика этого типа предшествует диагностике кариеса, позволяя стоматологу выявлять пациентов группы риска и предпринимать соответствующие профилактические меры по выявлению развития кариеса зубов.

## Благодарность

Авторы благодарят д-ра J Tagg за предложения и обзор статьи.

## Раскрытие интересов

F Di Piero является научным руководителем компании Velleja Research, которая разработала готовый препарат, изучавшийся в этом исследовании. Остальные авторы сообщают об отсутствии каких-либо других конфликтов интересов в этой работе.

## Список литературы

1. Bagramian RA, Garcia-Godoy F, Volpe AR. The global increase in dental caries. A pending public health crisis. *Am J Dent.* 2009;22:3-8.
2. Vachirarojipisan T, Shinada K, Kawaguchi Y, Laungwechakan P, Somkote T, Detsomboonrat P. Early childhood caries in children aged 6-19 months. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004;32(2): 133-142.
3. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet.* 2007;369: 51-

- 59.
4. Shah N, Bansal N, Logani A. Recent advances in imaging technologies in dentistry. *World J Radiol.* 2014; 6(10):794-807.
  5. ten Cate JM, Zaura E. The numerous microbial species in oral bio-films: how could antibacterial therapy be effective? *Adv Dent Res.* 2012;24(2):108-111.
  6. Silva JP Castilho AL, Saraceni CH, Diaz IE, Paciencia ML, Suffredini IB. Anti-Streptococcal activity of Brazilian Amazon Rain Forest plant extracts presents potential for preventive strategies against dental caries. *J Appl Oral Sci.* 2014;22(2):91-97.
  7. Brighenti FL, Salvador MJ, Delbem AC, et al. Systematic screening of plant extracts from the Brazilian Pantanal with antimicrobial activity against bacteria with cariogenic relevance. *Caries Res.* 2014;48(5):353-360.
  8. Wescombe PA, Hale JD, Heng NC, Tagg JR. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future Microbiol.* 2012;7(12): 1355-1371.
  9. Caglar E, Sandalli N, Twetman S, Kavaloglu S, Ergeneli S, Selvi S. Effect of yogurt with Bifidobacterium DN-173 010 on salivary mutans streptococci and lactobacilli in young adults. *Acta Odontol Scand.* 2005;63:317-320.
  10. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res.* 2001;35:412-420.
  11. Tagg JR. Prevention of streptococcal pharyngitis by anti-*Streptococcus pyogenes* bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by *Streptococcus salivarius*. *Indian J Med.* 2004;119:13-16.
  12. Hyink O, Wescombe PA, Upton M, Ragland N, Burton JP, Tagg JR. Salivarin A2 and the novel lantibiotic salivarin B are encoded at adjacent loci on a 190-kilobase transmissible megaplasmid in the oral probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(4):1107-1113.
  13. Sharma S, Verma KK. Skin and soft tissue infection. *Indian J Pediatr.* 2001;68(Suppl 3):S46-S50.
  14. Wescombe PA, Burton JP, Cadieux PA, et al. Megaplasmsids encode differing combinations of lantibiotics in *Streptococcus salivarius*. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2006;90(3):269-280.
  15. van Zon A, van der Heijden GJ, van Dongen TM, Burton MJ, Schilder AG. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD009163.
  16. Power DA, Burton JP, Chilcott CN, Dawes PJ, Tagg JR. Preliminary investigations of the colonisation of upper respiratory tract tissues of infants using a paediatric formulation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(12): 1261-1263.
  17. Horz HP, Meinelt A, Houben B, Conrads G. Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol.* 2007;22(2):126-130.
  18. Burton JP, Wescombe PA, Moore CJ, Chilcott CN, Tagg JR. Safety assessment of the oral cavity probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72(4):3050-3053.
  19. Burton JP, Cowley S, Simon RR, McKinney J, Wescombe PA, Tagg JR. Evaluation of safety and human tolerance of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(9):2356-2364.
  20. Di Piero F, Adami T, Rapacioli G, Giardini N, Streitberger C. Clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in adults. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(3):339-343.
  21. Di Piero F, Donato G, Fomia F, et al. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media. *Int J Gen Med.* 2012;5:991-997.
  22. Di Piero F, Colombo M, Zanvit A, Risso P, Rottoli AS. Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. *Drug Healthc Patient Saf.* 2014;6:15-20.
  23. Chilcott CN, Tagg JR. Antimicrobial composition. United States patent US 7226590. 2007.
  24. Heng NC, Haji-Ishak NS, Kalyan A, et al. Genome sequence of the bacteriocin producing oral probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18. *J Bacteriol.* 2011;193:6402-6403.
  25. Chen YY, Clancy KA, Burne, RA. *Streptococcus salivarius* urease: genetic and biochemical characterization and expression in a dental plaque *streptococcus*. *Infect Immun.* 1996;64:585-592.
  26. Ohnishi Y, Kubo S, Ono Y, et al. Cloning and sequencing of the gene coding for dextranase from *Streptococcus salivarius*. *Gene.* 1995;156: 93-96.
  27. Wescombe PA, Upton M, Renault P, et al. Salivarin 9, a new lantibiotic produced by *Streptococcus salivarius*. *Microbiology.* 2011;157: 1290-1299.
  28. Burton JP, Wescombe PA, Macklaim JM, et al. 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.
  29. Burton JP, Drummond BK, Chilcott CN, et al. 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.
  30. Litty S, Nagarathna D, Merline V. Probiotics in periodontal therapy. *Int J Pharm Bio Sci.* 2015;6(1):242-250.
  31. Bratthall D, Hänsel PG. Cariogram: a multifactorial risk assessment model for a multifactorial disease. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005;33:256-264.
  32. Holgerson PL, Twetman S, Stecksøn-Blicks C. Validation of an age-modified caries risk assessment program (Cariogram) in preschool children. *Acta Odontol Scand.* 2009;67:106-112.
  33. Hänsel Petersson G, Twetman S, Bratthall D. Evaluation of a computer program for caries risk assessment in schoolchildren. *Caries Res.* 2002;36:327-340.
  34. Campus G, Cagetti MG, Sale S, Carta G, Lingström P. Cariogram validity in schoolchildren: a two-year follow-up study. *Caries Res.* 2012;46:16-22.
  35. Petersson GH, Isberg PE, Twetman S. Caries risk assessment in school children using a reduced Cariogram model without saliva tests. *BMC Oral Health.* 2010;19(10):5.
  36. Zukanović A. Caries risk assessment models in caries prediction. *Acta Med Acad.* 2013;42:198-208.
  37. Alian AY, McNally ME, Fure S, Birkhed D. Assessment of caries risk in elderly patients using the Cariogram model. *J Can Dent Assoc.* 2006;72:459-463.
  38. Celik EU, Gokay N, Ates M. Efficiency of caries risk assessment in young adults using Cariogram. *Eur J Dent.* 2012;6:270-279.
  39. Tellez M, Gomez J, Ellwood R, Ismail AI. Evidence on existing caries risk assessment systems: are they predictive of future caries? *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013;41(1):67-78.
  40. Campus G, Cagetti MG, Sacco G, Benedetti G, Strohmenger L, Lingström P. Caries risk profiles in Sardinian schoolchildren using Cariogram. *Acta Odontol Scand.* 2009;67(3):146-152.
  41. Hänsel Petersson G, Twetman S, Bratthall D. Evaluation of a computer program for caries risk assessment in schoolchildren. *Caries Res.* 2002;36(5):327-340.
  42. Baehni PC, Guggenheim B. Potential of diagnostic microbiology for treatment and prognosis of dental caries and periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1996;7(3):259-277.

**Клиническая, косметическая и исследовательская стоматология**

Dovepress

**Опубликуйте вашу работу в этом журнале**

«Клиническая, косметическая и исследовательская стоматология» - это международный, рецензируемый онлайн-журнал, находящийся в открытом доступе, посвященный самым последним клиническим и экспериментальным исследованиям в стоматологии, в котором особое внимание уделяется косметологическим вмешательствам. Рассматриваются инновационные разработки стоматологических материалов, методик и изделий, которые улучшают результаты, а также удовлетворенность и предпочтения пациентов. Используется полностью электронная система представления рукописей, а также быстрая и справедливая система рецензирования, которые просты в применении. Чтобы узнать действующие расценки для авторов публикаций, посетите сайт <http://www.dovepress.com/testimonials.php>.

Адрес для представления рукописей: <http://www.dovepress.com/clinical-cosmetic-and-investigational-dentistry-journal>