

Пробиотики и микробиота полости рта: проблемы и перспективы

Е. В. Прокопенко¹, С. В. Орлова^{2,3}, И. В. Подопригра², Е. А. Никитина^{2,3,4},
А. А. Геворкян², А. А. Орлова², Э. Э. Айдын²

¹ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

³ ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Микробиом полости рта представляет собой сложную экосистему, которая играет ключевую роль в поддержании здоровья полости рта и всего организма. Дисбиоз способствует возникновению таких распространенных заболеваний, как кариес, заболевания пародонта, галитоз, и может изменять течение и патогенез ряда системных заболеваний. Пробиотики стали перспективной терапевтической и профилактической стратегией, оказывая свое действие через различные механизмы. Клинические исследования и метаанализы свидетельствуют о потенциальной пользе ряда пробиотических штаммов, однако эффективность применения пробиотиков зависит от конкретного штамма, дозировки, длительности применения и других факторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота полости рта, пробиотики, дисбиоз, заболевания пародонта, кариес, галитоз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Probiotics and oral microbiota: problems and prospects

E. V. Prokopenko¹, S. V. Orlova^{2,3}, I. V. Podoprigora², E. A. Nikitina^{2,3,4},
A. A. Gevorkyan², A. A. Orlova², E. E. Aydin²

¹ INVITRO LLC, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN), Moscow, Russia

³ Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

SUMMARY

The oral microbiome is a complex ecosystem that plays a key role in maintaining oral and overall health. Dysbiosis contributes to the development of common diseases such as dental caries, periodontal disease, halitosis, and can alter the course and pathogenesis of a number of systemic diseases. Probiotics have become a promising therapeutic and preventive strategy, exerting their effect through various mechanisms. Clinical studies and meta-analyses indicate the potential benefit of a number of probiotic strains, but the effectiveness of probiotics depends on the specific strain, dosage, duration of use, and other factors.

KEYWORDS: oral microbiota, probiotics, dysbiosis, periodontal disease, dental caries, halitosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The publication was supported by the RUDN Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Ротовая полость человека – это динамичная среда, в которой обитает огромное и разнообразное сообщество микроорганизмов, включая бактерии, археи, грибы и вирусы, в совокупности известные как микробиом полости рта. В условиях здоровья микробиом полости рта существует в комменсальных отношениях с хозяином, внося значительный вклад в поддержание гомеостаза полости рта. Он функционирует как важнейший защитный барьер, препятствуя колонизации экзогенными, потенциально опасными патогенами, тем самым предотвращая инфекции в полости рта, такие как кариес и заболевания пародонта [1].

Микробиота полости рта является второй по сложности микробной популяцией в организме человека. Она насчитывает более 700 видов, обитающих в различных частях полости рта (зубы, десневые бороздки, язык, щеки, миндалины, твердое и мягкое небо) [2]. Микробиом полости рта существует либо во взвешенном состоянии в слюне в виде организмов планктонной фазы, либо прикреплен к поверхности полости рта в виде биопленки зубного налета. Особенности и ниши слизистой оболочки полости рта способствуют разнообразию флоры; например, слизистая оболочка щек колонизирована относительно слабо, в то время как сосочковая поверхность языка колонизирована очень

сильно благодаря безопасному убежищу, которое обеспечива- ют сосочки. Десквамация эпителия контролирует микробную нагрузку на поверхности слизистых оболочек, хотя на языке могут образовываться значительные скопления бактерий. Процесс десквамации эпителия – это постоянный вызов микробам, живущим на слизистом эпителии. Эпителиальные отпечатки, нагруженные бактериями, попадая в полость рта, заглатываются вместе с бактериями, живущими на них. Таким образом, обитатели эпителия полости рта должны иметь эффективные и действенные механизмы, в основном химические вещества, называемые адгезинами, чтобы при- крепиться к вновь открывшимся, девственным эпителиаль- ным клеткам, лишенным каких-либо организмов. Микробы и продукты их метаболизма скапливаются на поверхности зубов, образуя биопленку зубного налета, которая присут- ствует как в здоровом, так и в больном состоянии полости рта. Характер бактериального сообщества зависит от кон- кретного зуба и степени воздействия окружающей среды [3].

Люди из разных уголков мира могут иметь схожую слю- ную микробиоту, что указывает на то, что вид хозяина является основным фактором, определяющим микробиом полости рта. При этом микробиом полости рта уникален для каждого чело- века. Даже здоровые люди значительно отличаются по составу микроорганизмов, обитающих в полости рта [4]. Флора полости рта динамична, и ее состав меняется по мере изменения биоло- гии полости рта с течением времени. При рождении полость рта не содержит микробов, за исключением, возможно, нескольких организмов, попавших из родового канала матери, но сразу же колонизируется различными видами бактерий. Через несколь- ко часов во рту младенца поселяются организмы из ротовой полости матери (или медсестры) (вертикальная передача) и, возможно, несколько организмов из окружающей среды. Основной путь передачи – через слюну, хотя микроорганизмы могут также попадать в организм из воды, пищи и других пи- тательных жидкостей. Пионерными видами обычно являются стрептококки, которые связываются с эпителием слизистой оболочки (например, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis* и *Streptococcus oralis*). Метаболическая активность сооб- щества первопроходцев затем изменяет среду полости рта для облегчения колонизации другими родами и видами бактерий, например, *S. salivarius* производит внеклеточные полимеры из сахарозы, к которым могут прикрепляться другие бакте- рии, такие как *Actinomyces* spp. Флора полости рта ребенка в первый день рождения обычно состоит из стрептококков, стафилококков, *Neisseria*, а также некоторых грамотрицатель- ных анаэробов, таких как *Veillonella* spp. Реже выделяются виды *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Prevotella* и *Fusobacterium*. Следующее эволюционное изменение в этом сообществе происходит во время и после прорезывания зуба, когда для бактериальной колонизации открываются еще две ниши: не- отслаивающаяся поверхность твердой ткани эмали и цемента и десневая щель. Грамположительные бактерии, такие как *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Actinomyces* spp, *Lactobacillus* и *Rothia*, избирательно колонизируют поверх- ность эмали. В свою очередь, грамотрицательные организмы, включая непигментирующие *Prevotella* spp, *Porphyromonas* spp, *Neisseria* и *Capnocytophaga*, предпочитающие анаэробную среду, колонизируют щелевидные ткани [5].

В период полового созревания изменение уровня гор- монов также изменяет микробиом полости рта, и можно заметить переход к составу флоры взрослого челове- ка. В этот период жизни чаще выделяются *Spirochaetes*, *Veillonella*, *Prevotella* и *Bacteroides* (например, *Bacteroides intermedius*) [6, 7]. Микробиом полости рта продолжает увеличивать свое разнообразие с течением времени, пока состав этой сложной экосистемы не достигнет равновесия между резидентной микрофлорой и местными условиями окружающей среды. На этом этапе флора полости рта остается стабильной, хотя изменение критических факто- ров окружающей среды в том или ином месте, например, из-за изменения рациона питания, гормонального фона и гигиены полости рта, может нарушить этот «микробный гомеостаз» [8]. Фудзивара и соавт. задокументировали бо- лее значительное количество микроорганизмов в образцах слюны японских беременных женщин по сравнению с не- беременными женщинами. В частности, они обнаружили, что у беременных женщин представлено значительно больше видов *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Streptococci*, *Staphylococci* и *Candida*, особенно в течение первого и второго три- местров беременности [9]. Исследование Борго и соавт. подтвердило эту концепцию, показав более высокие уровни *A. actinomycetemcomitans* во втором и третьем триместрах по сравнению с небеременными женщинами [10].

Последнее серьезное бактериальное изменение в по- лости рта происходит при потере всех зубов. Бактерии, заселяющие полость рта на этом этапе, очень похожи на те, что обитают в полости рта ребенка до прорезывания зубов. Установка протеза на этом этапе снова меняет микробный состав. Рост видов *Candida* особенно усиливается после внедрения акриловых протезов [11]. Присущие пожилым людям снижение иммунной системы и скорости слюно- отделения, длительный прием лекарств могут увеличить вероятность неоральной бактериальной контаминации (например, стафилококками и энтеробактериями).

Дисбиоз полости рта – изменение баланса микробиоты полости рта – является одним из основных этиологических факторов распространенных заболеваний полости рта, включая кариес, пародонтит, галитоз и кандидоз поло- сти рта. У людей бактериями, наиболее часто связанными с развитием кариеса зубов, являются *Streptococcus mutans* и *Lactobacillus* [12]. *Streptococcus mutans* долгое время считался играющим центральную роль в развитии кариеса зубов из-за его кислотогенной природы и продукции внекле- точных полисахаридов (EPS) [13]. Продукция EPS зависит от ферментов глюкозилтрансферазы и фруктозилтрансфе- разы, которые используют сахарозу в качестве субстрата для продукции гомополисахаридов глюкозы и фруктозы соответственно. EPS способствует прикреплению *S. mutans* к поверхности зуба и взаимодействию клеток между со- бой, что приводит к увеличению толщины зубного налета и удержанию кислоты. Более продолжительное воздей- ствие низкого pH приводит к деминерализации зубов, что в конечном итоге вызывает кариес [14]. Роль сахарозы в продукции EPS и кислоты привела к тому, что ее считают самым кариесогенным углеводом.

Галитоз, или неприятный запах из полости рта, – распространенное заболевание, которое может вызывать значительный дискомфорт. В большинстве случаев (около 80–90%) он возникает в результате микробной активности в полости рта, в основном из-за выработки летучих сернистых соединений (ЛСС). В частности, сероводород (H_2S), метилмеркаптан (CH_3SH) и диметилсульфид (C_2H_6S) считаются ключевыми параметрами и маркерами галитоза. Эти ЛСС образуются в результате протеолитической деградации серосодержащих аминокислот преимущественно анаэробными бактериями, обитающими на поверхности языка, в пародонтальных карманах и других ретенционных участках полости рта [15].

Пародонтит является результатом чрезмерного роста специфических пародонтальных патогенов, таких как *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*, которые взаимодействуют с иммунной системой хозяина, манипулируют воспалительными реакциями и производят факторы вирулентности, приводящие к разрушению тканей [16]. Заболевания пародонта, гингивит (воспаление десен) и пародонтит (более тяжелое, деструктивное воспалительное заболевание, поражающее опорные структуры зуба) в первую очередь инициируются дисбиотическими микробными биопленками, накапливающимися на десне и под ней [17]. Воспалительная реакция хозяина на эту дисбиотическую биопленку играет критическую роль в последующем повреждении тканей.

Все чаще признается, что влияние микробиоты полости рта распространяется далеко за пределы полости рта. Согласно «теории очаговой инфекции», локализованная инфекция, часто бессимптомная, может распространять микроорганизмы или их токсины в отдаленные участки организма и тем самым вызывать заболевание. Дисбиоз, дисбаланс в составе и функциях микробного сообщества полости рта, был признан фактором, способствующим развитию широкого спектра системных заболеваний. К ним относятся, в частности, желудочно-кишечные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет, ревматоидный артрит (РА), неблагоприятные исходы беременности, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и нейродегенеративные состояния, такие как болезнь Альцгеймера (БА). Основная связь пародонтоза с другими хроническими системными заболеваниями, вероятно, является результатом диссеминации пародонтопатогенов в кровоток, высвобождения эндотоксинов и связанной с этим несбалансированной воспалительной реакции на пародонтопатогены [18, 19]. Микробные патогены, связанные с заболеваниями пародонта, способствуют развитию атеросклероза (ишемической болезни сердца) [20–21]. Пародонтит часто ассоциируется с сахарным диабетом, однако «двусторонняя связь» между диабетом и заболеваниями пародонта до сих пор неясна [22]. Существует положительная корреляция между пародонтозом и преэклампсией во время беременности, а также связь между здоровьем полости рта матери и различными неблагоприятными исходами беременности и родов, ранним детским кариесом и другими хроническими заболеваниями [23]. Беременные, страдающие пародонтитом, могут быть более подвержены преждевременным родам и низкой массе тела новорожденных [24]. Бактерии, колонизирующие зубы, могут вызывать инфекционный

эндокардит [25, 26]. Аспирация микроорганизмов из биопленки зубного налета может стать причиной бактериальной пневмонии, особенно у стационарных пациентов [27].

Такая взаимосвязь позволяет предположить, что состояние микробиома полости рта может служить не только показателем стоматологического статуса, но и выступать в роли индикатора системного здоровья и предрасположенности к заболеваниям. Учитывая доступность полости рта для взятия проб, мониторинг или модулирование микробиома полости рта может предложить диагностические или терапевтические возможности, выходящие далеко за рамки локальных стоматологических проблем.

Лечение заболеваний, вызванных дисбиозом полости рта, представляет значительные трудности. Например, кариес остается наиболее распространенным хроническим заболеванием во всем мире [28]. В свете проблем, связанных с традиционными методами лечения заболеваний полости рта, включая рост устойчивости к антибиотикам в результате их чрезмерного использования [29] и высокий уровень рецидивов заболеваний полости рта, пробиотики привлекают значительное внимание как перспективная альтернатива или дополнительная стратегия [30]. Пробиотики определяются как «живые микроорганизмы, которые при приеме в достаточном количестве приносят пользу здоровью хозяина» [31]. Пробиотики оказывают свое благотворное воздействие в сложной среде полости рта посредством разнообразных и часто взаимосвязанных механизмов. Эти действия можно разделить на прямую антимикробную активность против патогенов полости рта, модуляцию состава и структуры биопленки полости рта и взаимодействие с иммунной системой хозяина, что в конечном итоге направлено на изменение экологического баланса в сторону здоровья [32].

Многие пробиотические штаммы способны вырабатывать различные антимикробные соединения, которые могут непосредственно убивать или подавлять рост патогенных микроорганизмов полости рта [33]. *Streptococcus salivarius* K12 хорошо известен как продуцент множества бактериоцинов, включая саливарицин A2 и саливарицин B, которые эффективны против *Streptococcus pyogenes* (распространенной причины фарингита) и других оппортунистических патогенов полости рта [34]. Некоторые пробиотические штаммы могут генерировать перекись водорода – реактивный вид кислорода, обладающий широкой антимикробной активностью. H_2O_2 может повреждать клеточные компоненты патогенных бактерий, способствуя их ингибированию [35]. Пробиотики могут конкурировать с патогенами за места связывания на тканях хозяина. Прикрепляясь к этим поверхностям, даже на время, пробиотики могут физически занять нишу, тем самым предотвращая или уменьшая прикрепление патогенных видов. Некоторые штаммы *Lactobacillus reuteri*, например, обладают слизь-связывающими белками (MUBs) и другими адгезинами, которые облегчают их прикрепление к поверхностям полости рта, позволяя им эффективно конкурировать [36]. Патогенные микроорганизмы часто полагаются на коагрегацию с другими видами бактерий для интеграции в биопленки полости рта. Некоторые пробиотики могут вмешиваться в эти процессы коагрегации, нарушая сборку патогенных консорциумов [37].

В совокупности эти прямые ингибирующие механизмы иллюстрируют ключевую стратегию функционирования пробиотиков: захват и контроль микробной ниши. Вырабатывая антимикробные вещества, конкурируя за ресурсы и места адгезии, изменяя местную среду, пробиотики активно делают нишу менее гостеприимной или доступной для патогенов. Пробиотики могут также нарушать процессы, участвующие в развитии патогенных биопленок. Некоторые пробиотики могут вырабатывать молекулы, которые вмешиваются в сигнальные пути QS патогенов, тем самым ослабляя их вирулентность и способность формировать прочные биопленки. Пробиотики могут изменять производство или состав EPS патогенными бактериями, что приводит к ослаблению, снижению адгезии или более легкому разрушению биопленок [38]. Модулируя состав зубной биопленки и снижая нагрузку или вирулентность пародонтопатогенов, пробиотики могут способствовать уменьшению воспаления десен. Этот противовоспалительный эффект часто наблюдается клинически в виде улучшения таких параметров, как десневой индекс (GI) и кровоточивость при зондировании (BOP) [39]. Такие штаммы, как *Lactobacillus reuteri*, продемонстрировали особую эффективность в снижении этих признаков воспаления десен [40].

Помимо прямого воздействия на микроорганизмы и биопленки, пробиотики могут вступать в сложный диалог с иммунной системой хозяина и приводить к модуляции иммунных реакций в полости рта. Пробиотики могут взаимодействовать с различными иммунными клетками хозяина, включая эпителиальные клетки полости рта (которые не являются пассивными сторонними наблюдателями, а активно участвуют в иммунном надзоре), дендритные клетки, макрофаги и Т-лимфоциты. Эти взаимодействия могут приводить к изменению выработки цитокинов, которые являются сигнальными молекулами, регулирующими воспалительные и иммунные реакции. Было показано, что некоторые пробиотические штаммы, в частности *Lactobacillus reuteri*, снижают выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), IL-6 и IL-8. Некоторые пробиотики могут способствовать выработке противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β). Результатом модуляции цитокинов является значительный противовоспалительный эффект в местной среде полости рта [41].

Кроме того, пробиотики могут усиливать защитные механизмы слизистой оболочки. Например, некоторые штаммы могут повышать целостность эпителиального барьера, делая его менее проницаемым для бактериальных продуктов. Они также могут стимулировать выработку секреторного иммуноглобулина А (sIgA), преобладающего антитела в слизистых секретах, которое играет важную роль в предотвращении адгезии патогенов и нейтрализации токсинов. *Streptococcus salivarius* K12, например, модулирует местные иммунные реакции слизистой, включая усиление выработки интерферона-гамма (IFN- γ), важного цитокина в противовирусном и антибактериальном иммунитете, и влияет на реакции антител [42].

Итак, основные игроки в команде пробиотиков

Lactobacillus reuteri является одним из наиболее изученных пробиотиков для применения в полости рта. Было показано, что различные штаммы *L. reuteri* вырабатывают ряд антимикробных молекул, включая реутерин, органические кислоты и другие соединения, которые подавляют патогены полости рта. Они могут модулировать иммунную систему хозяина, снижая выработку провоспалительных цитокинов и способствуя развитию и функционированию регуляторных Т-клеток (Tregs), которые помогают контролировать воспаление. Штаммы *L. reuteri* также могут укреплять барьерную функцию эпителия [43]. В клинических условиях различные штаммы *L. reuteri* (например, DSM 17938, ATCC PTA 5289) продемонстрировали преимущества в лечении гингивита и пародонтита, а некоторые данные свидетельствуют о возможности снижения факторов риска кариеса [44].

Streptococcus salivarius K12 является естественным обитателем ротовой полости человека и особенно выделяется благодаря выработке бактериоциноподобных ингибирующих веществ (BLIS), в частности саливарицина А2 и саливарицина В [45]. Эти BLIS направлены против основных патогенов полости рта и верхних дыхательных путей, включая *Streptococcus pyogenes* [46]. *S. salivarius* K12 продемонстрировал хорошую способность к колонизации полости рта и глотки и показал эффективность в снижении частоты рецидивирующих инфекций полости рта. Он также обладает иммуномодулирующими свойствами, такими как усиление местного иммунного ответа слизистой оболочки, включая выработку IFN- γ , и модуляция реакции антител [47].

Другие пробиотические штаммы из рода *Lactobacillus* (например, *Lactobacillus rhamnosus* – особенно для профилактики кариеса у детей [48]; *Lactobacillus paracasei*; *Lactobacillus salivarius* – для лечения галитоза [49]) и рода *Bifidobacterium* (например, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*) также были исследованы и показали перспективность для различных применений в области здоровья полости рта. В систематическом обзоре и метаанализе, посвященном детям и подросткам (в возрасте 1–18 лет), сообщалось, что добавление в рацион определенных штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* ассоциируется с относительным снижением заболеваемости кариесом на 20 % [50]. Аналогичным образом в метаанализе 2023 г., проведенном среди детей дошкольного возраста, был сделан вывод, что некоторые пробиотики, особенно эффективные *Lactobacillus rhamnosus*, могут играть роль в профилактике кариеса и снижении его заболеваемости в этой уязвимой возрастной группе [51].

Weissella cibaria – еще один новый вид с доказанными преимуществами для здоровья полости рта. Метаанализ, включающий данные по февраль 2021 г., в который вошли исследования таких штаммов, как *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus reuteri*, *Streptococcus salivarius* и *Weissella cibaria*, показал, что прием пробиотиков приводит к статистически значимому снижению уровня ЛСС в краткосрочной перспективе (определяемой как ≤ 4 недели). Снижение было особенно заметным для концентрации Н2S. В долгосрочной перспективе (> 4 недель) было отмечено ощутимое улучшение запаха изо рта [52].

Большинство клинических исследований пероральных пробиотиков имеют относительно короткий период наблюдения. Следовательно, долгосрочная эффективность

пробиотических вмешательств и сохраняются ли какие-либо благоприятные изменения в микробиоте полости рта или клинических параметрах после прекращения приема пробиотиков остаются в значительной степени неизвестными. Хотя данные систематических обзоров и метаанализов указывают на статистически значимые преимущества, важно учитывать величину этих эффектов. Клиническая значимость может варьироваться в зависимости от конкретного результата, популяции и вмешательства.

В то время как исследования *in vitro* выявили множество потенциальных механизмов действия пробиотиков, точные пути действия этих механизмов в сложной и динамичной среде ротовой полости *in vivo* не всегда полностью понятны. Существует значительная вариабельность в том, как микробиомы полости рта отдельных людей реагируют на одно и то же пробиотическое вмешательство [53]. На этот дифференцированный ответ, вероятно, влияет сложное взаимодействие факторов, включая исходный состав микробиоты полости рта человека, генетику хозяина, пищевые привычки, гигиену полости рта, возраст и общее состояние здоровья. В большинстве современных исследований сообщается о среднем эффекте в разнородных группах, и эти индивидуальные различия не изучаются и не учитываются должным образом. Понимание факторов, предсказывающих эффективность лечения, является важнейшим пробелом в знаниях. Не зная, почему одни люди получают значительную пользу, а другие – нет, трудно оптимизировать пробиотическую терапию или выбрать подходящих кандидатов. Этот «черный ящик» индивидуальной реакции является серьезным препятствием, которое необходимо преодолеть для продвижения к персонализированным стратегиям применения пробиотиков. Взаимодействие между вводимыми пробиотиками, полимикробными сообществами и иммунной системой хозяина очень сложное и требует дальнейшего изучения с помощью современных молекулярных методов.

Пробиотики в целом считаются безопасными (статус GRAS для многих распространенных штаммов) [54] для применения здоровыми людьми, но их использование не лишено потенциальных рисков, особенно для определенных групп населения или при использовании определенных типов штаммов. Основная проблема безопасности связана с введением живых микроорганизмов людям с ослабленной иммунной системой. У пациентов с сильно ослабленным иммунитетом (например, проходящих интенсивную химиотерапию, имеющих трансплантаты органов, тяжело больных пациентов) существует теоретический, хоть и низкий, но риск того, что пробиотические бактерии могут попасть из ротовой полости или кишечника в кровоток и вызвать системные инфекции, такие как бактериемия или фунгемия (при использовании пробиотиков на основе дрожжей). Кокрановские обзоры рекомендуют проявлять осторожность при выборе пробиотиков для таких уязвимых групп населения [55]. Хотя в метаанализе 2024 г., посвященном оценке применения пробиотиков для профилактики орального мукозита у онкологических больных, проходящих лучевую/химиотерапию, сообщалось о редких нежелательных явлениях и отсутствии серьезных нежелательных явлений, непосредственно связанных с применением пробиотиков [56], общее мнение остается неизменным: пробиотики следует применять с особой осторожностью

или вообще избегать их применения у лиц с ослабленным иммунитетом, если только конкретные данные о безопасности конкретного штамма и клинического состояния не подтверждают их применение под наблюдением врача.

Успех многих пробиотических мероприятий, особенно при хронических заболеваниях или в профилактических целях, зависит от постоянного и долгосрочного соблюдения пациентом режима ежедневного приема. На приверженность может влиять множество факторов, включая вкус, текстуру и удобство пробиотического продукта, частоту и сложность режима приема, а также восприятие пациентом пользы в сравнении с затратами или стоимостью.

Заключение

Пробиотики играют определенную положительную роль, но вряд ли станут самостоятельной панацеей от сложных заболеваний полости рта. Необходимо реалистично оценивать их воздействие и зачастую их лучше рассматривать как вспомогательные или профилактические средства в рамках более широкой стратегии охраны здоровья полости рта. Будущие исследования должны быть сосредоточены на персонализированных подходах к пробиотикам, основанных на индивидуальных профилях микробиома, новых системах доставки для повышения жизнеспособности и целенаправленного действия, а также на крупномасштабных стандартизированных клинических испытаниях. Тесная связь между здоровьем полости рта и системным здоровьем подчеркивает более широкий потенциал оральных пробиотиков, что требует дальнейшего изучения их системных эффектов.

Список литературы / References

1. Rajasekaran JJ, Krishnamurthy HK, Bosco J, Jayaraman V, Krishna K, Wang T, Bei K. Oral Microbiome: A Review of Its Impact on Oral and Systemic Health. *Microorganisms*. 2024 Aug 29; 12 (9): 1797. DOI: 10.3390/microorganisms12091797. PMID: 39338471; PMCID: PMC11434369.
2. Dewhirst F.E., Chen T., Izard J., Paster B.J., Tanner A.C., Yu W.H., Lakshmanan A., Wade W.G. The human oral microbiome. *J. Bacteriol.* 2010; 192: 5002–5017.
3. Lang NP, Mombelli A, Attstrom R. Dental plaque and calculus. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 3rd edition. Oxford (United Kingdom): Blackwell Munksgaard, 1997.
4. Nasidze I, Li J, Quinque D. et al. Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res* 2009; 19 (4): 636–43.
5. Marsh PD. Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries Res* 2004;38(3):204–11, Kononen E, Asikainen S, Saarela M. et al. The oral gram-negative anaerobic microflora in young children: longitudinal changes from edentulous to dentate mouth. *Oral Microbiol Immunol* 1994; 9 (3): 136–41.
6. Moore WE, Burmeister JA, Brooks CN. et al. Investigation of the influences of puberty, genetics, and environment on the composition of subgingival periodontal floras. *Infect Immun* 1993; 61 (7): 2891–8.
7. Ashley FP, Gallagher J, Wilson RF. The occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *spirochaetes* in the subgingival microflora of adolescents and their relationship with the amount of supragingival plaque and gingivitis. *Oral Microbiol Immunol.* 1988; 3 (2): 77–82.
8. Yang F, Zeng X, Ning K. et al. Saliva microbiomes distinguish caries-active from healthy human populations. *ISME J.* 2012; 6 (1): 1–10.
9. Fujiwara N., Tsuruda K., Iwamoto Y., Kato F., Odaki T., Yamane N., Hori Y., Harashima Y., Sakoda A., Tagaya A. et al. Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women. *J. Investig. Clin. Dent.* 2017; 8: 12189.
10. Borgo P.V., Rodrigues V.A., Feitosa A.C., Xavier K.C., Avila-Campos M.J. Association between periodontal condition and subgingival microbiota in women during pregnancy: A longitudinal study. *J. Appl. Oral Sci.* 2014; 22: 528–533.
11. Percival RS, Challacombe SJ, Marsh PD. Age-related microbiological changes in the salivary and plaque microflora of healthy adults. *J Med Microbiol.* 1991; 35 (1): 5–11.
12. Tanzer J.M., Livingston J., Thompson A.M. The microbiology of primary dental caries in humans. *J. Dent. Educ.* 65 (2001), pp. 1028–1037.
13. Loesche W.J. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 50 (1986), pp. 353–380.
14. S.D. Forsten, M. Björklund, A.C. Ouwehand. *Streptococcus mutans*, caries and simulation models. *Nutrients*, 2 (2010), pp. 290–298.
15. Huang N, Li J, Qiao X, Wu Y, Liu Y, Wu C, Li L. Efficacy of probiotics in the management of halitosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022 Dec 20; 12 (12): e060753. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-060753. PMID: 36600415; PMCID: PMC9809225.
16. Sela M.N. Role of *treponema denticola* in periodontal diseases. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 12 (2001), pp. 399–413.
17. Gheisary Z, Mahmood R, Harri Shivanantham A, Liu J, Lieffers JRL, Papagerakis P, Papagerakis S. The Clinical, Microbiological, and Immunological Effects of Probiotic Supplementation on Prevention and Treatment of Periodontal Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Feb 28; 14 (5): 1036. DOI: 10.3390/nu14051036. PMID: 35268009; PMCID: PMC8912513.

18. Hajishengallis G., Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21: 426–440. DOI: 10.1038/s41577-020-00488-6
19. Cardoso E.M., Reis C., Manzaneres-Céspedes M.C. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad. Med.* 2018; 130: 98–104. DOI: 10.1080/00325481.2018.1396876
20. Slocum C., Kramer C., Genco CA. Immune dysregulation mediated by the oral microbiome: potential link to chronic inflammation and atherosclerosis. *J Intern Med.* 2016; 280 (1): 114–28.
21. Dai R., Lam OL, Lo EC. et al. A systematic review and meta-analysis of clinical, microbiological, and behavioural aspects of oral health among patients with stroke. *J Dent.* 2015; 43 (2): 171–80.
22. Dai R., Lam OL, Lo EC. et al. A systematic review and meta-analysis of clinical, microbiological, and behavioural aspects of oral health among patients with stroke. *J Dent.* 2015; 43 (2): 171–80.
23. Vamos C.A., Thompson E.L., Avendano M., Daley E.M., Quinonez R.B., Boggess K. Oral health promotion interventions during pregnancy: A systematic review. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 2015; 43: 385–396.
24. Ide M., Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes-systematic review. *J Clin Periodontol.* 2013; 40 (Suppl 14): S181–94.
25. Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK. et al. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22 (1): 46–64.
26. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M. et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc.* 2009; 140 (10): 1238–44.
27. Ewan VC, Sails AD, Walls AW. et al. Dental and microbiological risk factors for hospital-acquired pneumonia in non-ventilated older patients. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0123622.
28. Moussa DG, Ahmad P, Mansour TA, Siqueira WL. Current State and Challenges of the Global Outcomes of Dental Caries Research in the Meta-Omics Era. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jun 17; 12: 887907. DOI: 10.3389/fcimb.2022.887907. PMID: 35782115; PMCID: PMC9247192.
29. Contaldo M, D'Ambrósio F, Ferraro GA, Di Stasio D, Di Palo MP, Serpico R, Simeone M. Antibiotics in Dentistry: A Narrative Review of the Evidence beyond the Myth. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Jun 1; 20 (11): 6025. DOI: 10.3390/ijerph20116025. PMID: 37297629; PMCID: PMC10252486.
30. Seminario-Amez M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Ayuso-Montero R, Jané-Salas E. Probiotics and oral health: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017 May 1; 22 (3): e282–e288. DOI: 10.4317/medoral.21494. PMID: 28390121; PMCID: PMC5432076.
31. Meurman J.H., Stamatova I. Probiotics: contributions to oral health. *Oral Dis.* 13 (2007), pp. 443–451.
32. Sachelarie L, Scrobota I, Romanul I, Iurcov R, Potra Cicalau GI, Todor L. Probiotic Therapy as an Adjuvant in the Treatment of Periodontal Disease: An Innovative Approach. *Medicina.* 2025; 61 (1): 126. <https://doi.org/10.3390/medicina61010126>
33. Vinayamohan P, Joseph D, Viju LS, Baskaran SA, Venkitanarayanan K. Efficacy of Probiotics in Reducing Pathogenic Potential of Infectious Agents. *Fermentation.* 2024; 10 (12): 599. <https://doi.org/10.3390/fermentation10120599>
34. Tagg JR, Harold LK, Hale JDF. Review of *Streptococcus salivarius* BUS K12 in the Prevention and Modulation of Viral Infections. *Applied Microbiology.* 2025; 5 (1): 7. <https://doi.org/10.3390/applmicrobiol5010007>
35. Vinayamohan P, Joseph D, Viju LS, Baskaran SA, Venkitanarayanan K. Efficacy of Probiotics in Reducing Pathogenic Potential of Infectious Agents. *Fermentation.* 2024; 10 (12): 599. <https://doi.org/10.3390/fermentation10120599>
36. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front Microbiol.* 2018 Apr 19; 9: 757. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00757. PMID: 29725324; PMCID: PMC5917019.
37. Vinayamohan P, Joseph D, Viju LS, Baskaran SA, Venkitanarayanan K. Efficacy of Probiotics in Reducing Pathogenic Potential of Infectious Agents. *Fermentation.* 2024; 10 (12): 599. <https://doi.org/10.3390/fermentation10120599>
38. Vinayamohan P, Joseph D, Viju LS, Baskaran SA, Venkitanarayanan K. Efficacy of Probiotics in Reducing Pathogenic Potential of Infectious Agents. *Fermentation.* 2024; 10 (12): 599. <https://doi.org/10.3390/fermentation10120599>
39. Gheisary Z, Mahmood R, Harri Shivanantham A, Liu J, Lieffers JRL, Papagerakis P, Papagerakis S. The Clinical, Microbiological, and Immunological Effects of Probiotic Supplementation on Prevention and Treatment of Periodontal Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Feb 28; 14 (5): 1036. DOI: 10.3390/nu14051036. PMID: 35268009; PMCID: PMC8912513.
40. Ryan O'Donnell, Richard Hollday, Nick Jakubovics, Ellie Benfield. Methods used to deliver adjunctive probiotic treatment during the non-surgical management of periodontitis: A scoping review. *Journal of Dentistry.* 2025; 155: 105623. ISSN 0300–5712. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2025.105623>
41. Virk MS, Virk MA, He Y, Tufail T, Gul M, Qayum A, Rehman A, Rashid A, Ekumah J-N, Han X. et al. The Anti-Inflammatory and Curative Exponent of Probiotics: A Comprehensive and Authentic Ingredient for the Sustained Functioning of Major Human Organs. *Nutrients.* 2024; 16 (4): 546. <https://doi.org/10.3390/nu16040546>
42. Bertuccioli A, Gervasi M, Annibellini G, Binato B, Perroni F, Rocchi MBL, Sisti D, Amatori S. Use of *Streptococcus salivarius* K12 in supporting the mucosal immune function of active young subjects: A randomised double-blind study. *Front Immunol.* 2023 Mar 2; 14: 1129060. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1129060. PMID: 36936914; PMCID: PMC10019894.
43. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front Microbiol.* 2018 Apr 19; 9: 757. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00757. PMID: 29725324; PMCID: PMC5917019.
44. Soiz P, Taveira N., Alves R. Probiotics in Oral Health and Disease: A Systematic Review. *Appl. Sci.* 2021; 11: 8070. <https://doi.org/10.3390/app11178070>
45. Bertuccioli A, Gervasi M, Annibellini G, Binato B, Perroni F, Rocchi MBL, Sisti D, Amatori S. Use of *Streptococcus salivarius* K12 in supporting the mucosal immune function of active young subjects: A randomised double-blind study. *Front Immunol.* 2023 Mar 2; 14: 1129060. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1129060. PMID: 36936914; PMCID: PMC10019894.
46. Tagg JR, Harold LK, Hale JDF. Review of *Streptococcus salivarius* BUS K12 in the Prevention and Modulation of Viral Infections. *Applied Microbiology.* 2025; 5 (1): 7. <https://doi.org/10.3390/applmicrobiol5010007>
47. Bertuccioli A, Gervasi M, Annibellini G, Binato B, Perroni F, Rocchi MBL, Sisti D, Amatori S. Use of *Streptococcus salivarius* K12 in supporting the mucosal immune function of active young subjects: A randomised double-blind study. *Front Immunol.* 2023 Mar 2; 14: 1129060. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1129060. PMID: 36936914; PMCID: PMC10019894.
48. Butt S, Sin M. Can probiotics prevent dental caries? *Evid Based Dent.* 2023 Sep; 24 (3): 130–131. DOI: 10.1038/s41432-023-00918-z. Epub 2023 Sep 5. PMID: 37670134.
49. Huang N, Li J, Qiao X, Wu Y, Liu Y, Wu C, Li L. Efficacy of probiotics in the management of halitosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022 Dec 20; 12 (12): e060753. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-060753. PMID: 36600415; PMCID: PMC9809225.
50. Talib E., Talib A., Najm A., Alzghalbi A. (2025). The Effectiveness of probiotics in preventing and managing dental caries and gingival health in children aged 1–18 years: A systematic review and meta-analysis. *Microbes and Infectious Diseases.* (In press). DOI: 10.21608/mid.2025.348985.2421
51. Butt S, Sin M. Can probiotics prevent dental caries? *Evid Based Dent.* 2023 Sep; 24 (3): 130–131. DOI: 10.1038/s41432-023-00918-z. Epub 2023 Sep 5. PMID: 37670134.
52. Huang N, Li J, Qiao X, Wu Y, Liu Y, Wu C, Li L. Efficacy of probiotics in the management of halitosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022 Dec 20; 12 (12): e060753. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-060753. PMID: 36600415; PMCID: PMC9809225.
53. Lundtorp-Olsen C, Markvart M, Twetman S, Belstrøm D. Effect of Probiotic Supplements on the Oral Microbiota-A Narrative Review. *Pathogens.* 2024 May 16; 13 (5): 419. DOI: 10.3390/pathogens13050419. PMID: 38787271; PMCID: PMC1124442.
54. Nazemian V., Shadnosh M., Manaeji H., Zaringhalam J. Probiotics and Inflammatory Pain: A Literature Review Study. *Middle East J Rehabil Health Stud.* 2016; 3 (2): e36087. <https://doi.org/10.17795/mejr-h-36087>
55. Braga VL, Rocha LPDS, Bernardo DD, Cruz CO, Riera R. What do Cochrane systematic reviews say about probiotics as preventive interventions? *Sao Paulo Med J.* 2017 Nov-Dec; 135 (6): 578–586. DOI: 10.1590/1516-3180.2017.0310241017. PMID: 29267517; PMCID: PMC10016009.
56. Yang B, Li W, Shi J. Preventive effect of probiotics on oral mucositis induced by anticancer therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Oral Health.* 2024 Sep 29; 24 (1): 1159. DOI: 10.1186/s12903-024-04955-7. PMID: 39343876; PMCID: PMC11441129.

Статья поступила / Received 10.06.2025

Получена после рецензирования / Revised 23.06.2025

Принята в печать / Accepted 02.07.2025

Сведения об авторах

Прокопенко Елена Валерьевна, руководитель отдела развития и сопровождения МИС и сервисов департамента по развитию медицинской деятельности ООО «ИНВИТРО»¹. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии², главный научный сотрудник³. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Подопригора Ирина Викторовна, к.м.н., доцент, зав. кафедрой микробиологии им. В.С. Киктенко медицинского факультета². E-mail: podoprigrora-iv@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-4099-2967

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии², научный сотрудник³, эксперт Методического аккредитационно-симмуляционного центра⁴. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Геворкян Алексей Альбертович, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапевтической стоматологии². E-mail: alexeygevorokyan@mail.ru. ORCID: 0000-0003-18207862

Орлова Анастасия Алексеевна, студентка Медицинского института². E-mail: 1032202909@rudn.ru ORCID: 0009-0004-1157-8622

Айдын Эмрие Эрденюва, студентка Медицинского института². E-mail: emma.aydin@mail.ru. ORCID: 0009-0001-3424-6485

¹ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» имени Патрисы Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

³ БУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: orlova-sv@rudn.ru.

Для цитирования: Прокопенко Е.В., Орлова С.В., Подопригора И.В., Никитина Е.А., Геворкян А.А., Орлова А.А., Айдын Э.Э. Пробиотики и микробиота полости рта: проблемы и перспективы. *Медицинский алфавит.* 2025; (19): 80–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-19-80-85>

About authors

Prokopenko Elena V., head of Dept for Development and Maintenance of MIS and Services of the Dept for Development of Medical Activities of Invitro LLC¹. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutrition², Chief Researcher³. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Podoprigrora Irina V., PhD Med, associate professor, head of Dept of Microbiology². E-mail: podoprigrora-iv@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-4099-2967

Nikitina Elena A., PhD Med, associate professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition², Research Fellow³, Expert of the Methodological Accreditation and Simulation Center⁴. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Gevorkyan Alexey A., PhD Med associate professor at Dept of Therapeutic Dentistry². E-mail: alexeygevorokyan@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1820-7862

Orlova Anastasia A., student at Institute of Medicine². E-mail: 1032202909@rudn.ru. ORCID: 0009-0004-1157-8622

Aydin Emriye E., student at Institute of Medicine². E-mail: emma.aydin@mail.ru. ORCID: 0009-0001-3424-6485

¹ INVITRO LLC, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN), Moscow, Russia

³ Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology of the Moscow City Health Dept, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana E-mail: rudn_nutr@mail.ru.

For citation: Prokopenko E.V., Orlova S.V., Podoprigrora I.V., Nikitina E.A., Gevorkyan A.A., Orlova A.A., Aydin E.E. Probiotics and oral microbiota: problems and prospects. *Medical alphabet.* 2025; (19): 80–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-19-80-85>

