Микробиоценоз полости рта. Нужны ли нам пробиотики? И какие?

Зорина Л.А.,к.м.н., клинический фармаколог

1.Сканирующий электронный микроскоп	2. Микроскоп Левенгука	3. Световой микроскоп

В XVII веке создатель микроскопа и «отец микробиологии» Антони Ван Левенгук впервые рассмотрел и описал бактерии полости рта и фекалий. Тогда он назвал их «анималькули».

«В моем рту их живет, наверное, больше, чем людей во всём Соединенном королевстве»

Организм человека заселен (колонизирован) примерно 1000 видами микробов, составляющими его нормальную микрофлору, в виде микробного сообщества - **микробиоценоза**.

*Они находятся в состоянии равновесия (**эубиоза**) друг с другом и организмом человека и являются единой экологической системой.*

Большинство этих микроорганизмов являются комменсалами*, не причиняющими вреда человеку.

Микроорганизмы верхних дыхательных путей:
Bacteroides, Branhamella, Corynebacterium, Neisseria, Streptococcus.

Микроорганизмы кожи:
Acinetobacter, Brevibacterium, Corynebacterium, Micrococcus, Propiombacterium, Sraphylococcus, Pityrosponim, Trichophyton;

Микроорганизмы женских половых органов:
Bacteroides, Clostridium, Corynebacterium, Eubacterium, Fusobacterium, Lactobacillus, Mobiluncus, Peptostreptococcus, Streptococcus, Spirochaeta, Veillonella.

Микроорганизмы полости рта:
Actinomyces, Arachnia, Bacteroides, Bifidobacterium, Candida, Centipeda, Eikenella, Eubacteriun, Fusobacterium, Haemophilus, Lactobacillus, Leptotrichia, Neisseria, Propionibacterium, Selenomonas, Simonsiella, Spirochaeia, Streptococcus, Veillonella, Wolinella.

Микроорганизмы тонкой кишки:
Bifidobacterium, Clostridium, Eubacterium, Lactobacillus, Peptostreptococcus, Veillonella.

Микроорганизмы толстой кишки:
Acetovibrio, Acidaminococcus, Anaerovibrio, Bacillus, Bacteroides, Bifidobacterium, Butyrivibrio, Campylobacter, Clostridium, Coprococcus, Disulfomonas, Escherichia, Eubacterium, Fusobacterium, Gemmiger, Lactobacillus, Peptococcus, Peptostreptococcus, Propionibacterium, Roseburia, Selenomonas, Spirochaeta, Succinomonas, Streptococcus, Veillonella, Wolinella;

5

КОММЕНСАЛИЗМ сосуществование двух разных организмов, полезное для одного из них (комменсала) и безразличное для другого (хозяина).

Микроэкология полости рта

Особенности ротовой полости как места обитания микроорганизмов:

- Единственное место в организме человека, где твёрдые ткани соприкасаются с внешней средой – что позволяет осуществить прочное фиксирование мо на поверхности зубной эмали.
- Разнообразие тканей: эмаль зуба, слюна, слизистая оболочка, язык – дают возможность приспособления разным видам мо
- Разделение полости рта на отдельные ниши с разными условиями (по окислительно-восстановительному потенциалу, по концентрации кислорода и т.п.)
- **Благоприятный микроклимат для множества мо** – температура 37 ° С, высокая влажность, слабощелочное значение pH, обилие органических остатков пищи, анатомические особенности, способствующие накоплению микробных клеток.

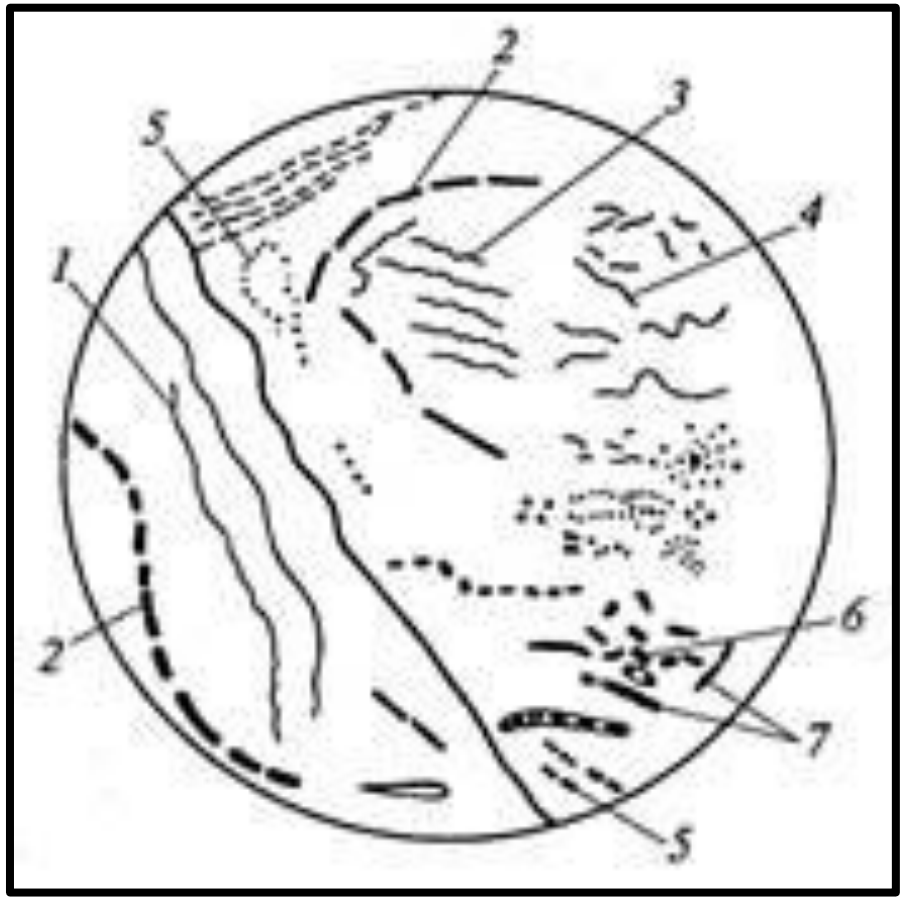
Густая заселённость ротовой полости:

- ✔ Порядка 400-700 видов микроорганизмов (культивируемых - в десять раз меньше)
- ✔ 5 млн - 5 млрд микробных клеток в 1 мл слюны
- ✔ 1 млн - 1 млрд микробных клеток в 1 г пробы зубного налёта

Постоянная микрофлора полости рта человека образовалась вследствие взаимной адаптации организма и микробов.

Взаимосвязанные приспособительные изменения приводят к биологическому «равновесию» как между организмом и микробной флорой, так и между составляющими её видами.

Это «равновесие» является динамическим.

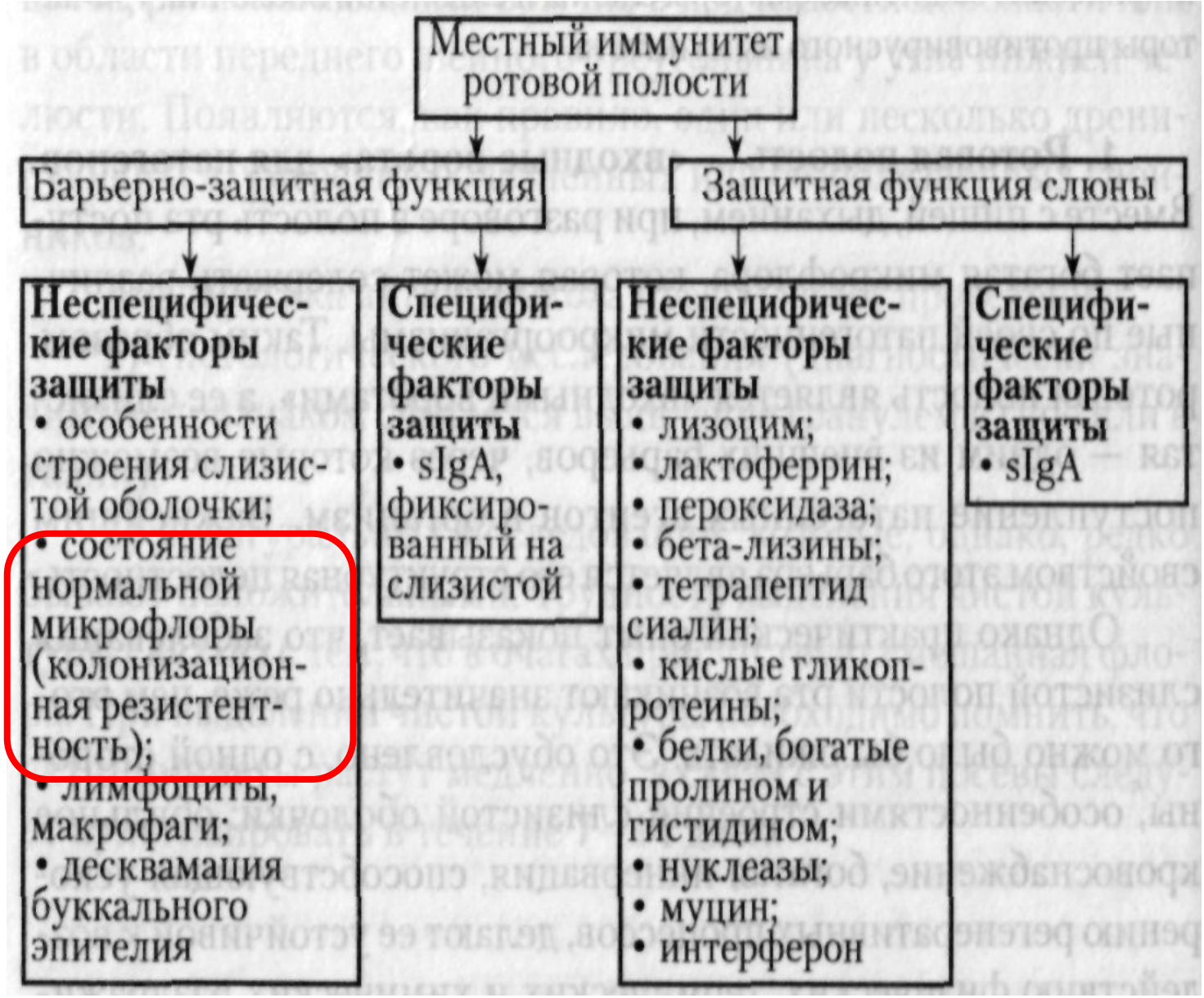


Микрофлора зубного налета (по Борисову и др., 1993):
1 – Leptotrichia buccalis; 2 – Lactobacillus sp.; 3,4 – Treponema denticola; Treponema sp.; **5,6 – стрептококки и диплококки (Streptococcus salivarius, S.mitis, S. sanguis, Veilonella sp.)**; 7 – Fusobacterium nucleatum

Ротовая полость — «входные ворота» для патогенов **(пересечение дыхательных путей и пищеварительного тракта)**

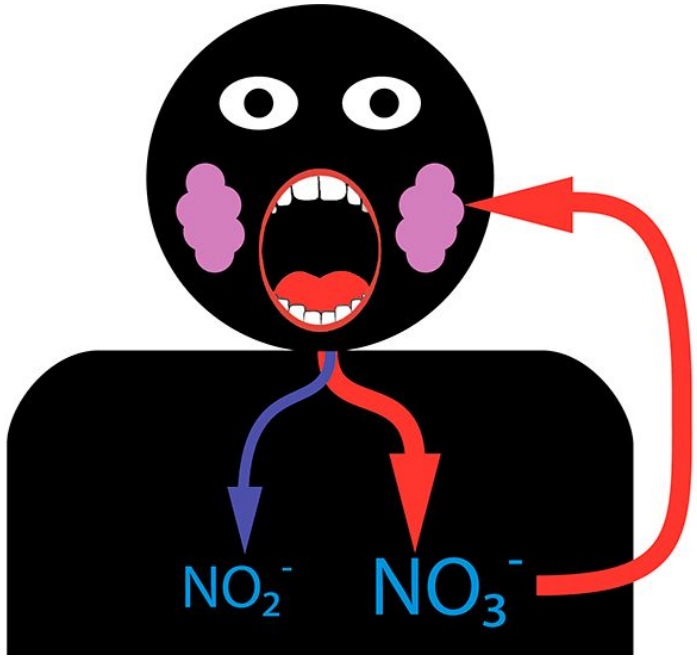
В состав постоянной микрофлоры полости рта входят представители нескольких групп микроорганизмов:

1) бактерии;
2) грибы;
3) спирохеты;
4) простейшие;
5) вирусы.

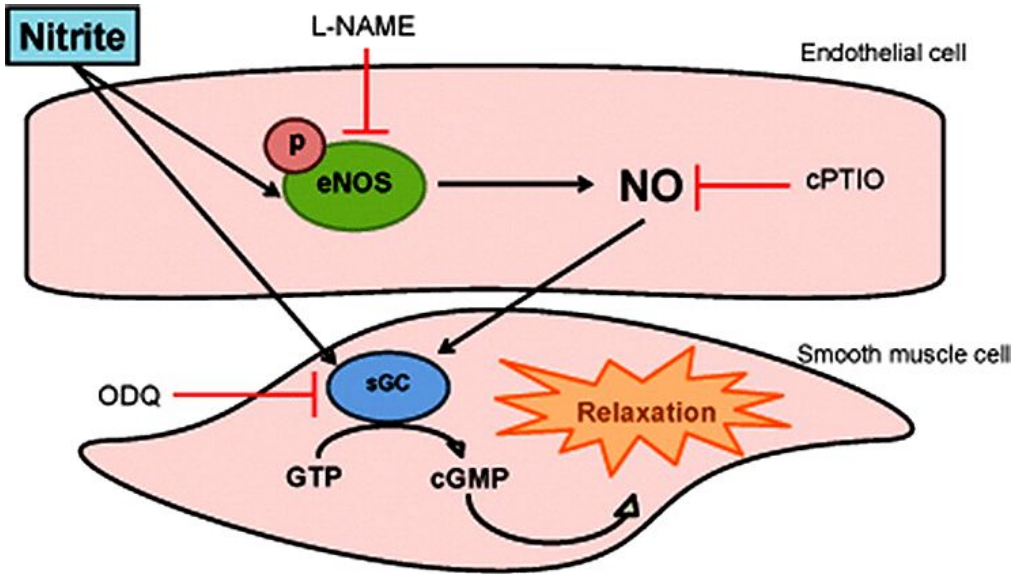


ИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИНИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯЕ.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Е.В. Салина, СП. РассановМИКРОФЛОРА ПОЛОСТИ РТА: НОРМА И ПАТОЛОГИЯЛекции для студентов стоматологического факультетаУчебное пособиеНаучный редактор проф. А.Н. МАЯНСКИЙ

Интересно!



Нитратный цикл в организме человека



Превращение нитрита в NO в сосудистой стенке.

Нитратный цикл в организме человека. Он происходит в две стадии: *сначала нитрат превращается в нитрит, затем уже нитрит превращается в оксид азота.* Почти все попавшие в кровь из пищи нитраты выбрасываются в ротовую полость слюнными железами. Во рту они частично (примерно на 20%) превращаются в пригодные к усвоению нитриты -некоторые бактерии ротовой полости, особенно из рода *Veilonella*, способны очень эффективно восстанавливать нитрат до нитрита . Со второй стадией проблем не возникает, ее выполняют NO-синтазы «на местах» Оставшиеся нитраты вступают в следующий цикл.

Embriette R. Hyde, Fernando Andrade, Zalman Vaksman, Kavitha Parthasarathy, Hong Jiang, et. al.. (2014). Metagenomic Analysis of Nitrate-Reducing Bacteri in the Oral Cavity: Implications for Nitric Oxide Homeostasis. *PLoS ONE*. **9**, e88645;

Колонизация микроорганизмами полости рта человека

Биотоп Микроорганизм	Слизистая щек, КОЕ/см^2	Поверхность языка, КОЕ/см^2	Зубной налет, КОЕ/г	Слюна, КОЕ/мл
Стрептококки	$3{,}12\pm0{,}87\cdot10^3$	$7{,}60\pm2{,}60\cdot10^3$	$0{,}54\pm2{,}10\cdot10^5$	$7{,}20\pm2{,}08\cdot10^3$
Лактобактерии	$5{,}87\pm1{,}59\cdot10^2$	$5{,}28\pm2{,}07\cdot10^2$	$8{,}33\pm1{,}68\cdot10^3$	$6{,}60\pm1{,}82\cdot10^2$
Стафилококки	$2{,}56\pm0{,}49\cdot10^2$	$3{,}98\pm3{,}00\cdot10^2$	$2{,}82\pm2{,}35\cdot10^2$	$2{,}83\pm4{,}06\cdot10^2$
Кандиды	$0{,}59\pm3{,}76\cdot10^2$	$3{,}49\pm3{,}32\cdot10^2$	$7{,}34\pm2{,}76\cdot10^2$	$2{,}59\pm3{,}52\cdot10^2$
Бактероиды	-	$0{,}12\pm1{,}00\cdot10^2$	$2{,}51\pm3{,}15\cdot10^3$	$8{,}04\pm3{,}62\cdot10^2$
Коринебактерии	-	-	$2{,}98\pm3{,}52\cdot10^2$	$1{,}62\pm3{,}31\cdot10^2$
Нейссерии	-	-	$5{,}28\pm2{,}07\cdot10^2$	-
Вейлонеллы	-	$0{,}27\pm4{,}18\cdot10^2$	$0{,}10\pm5{,}74\cdot10^3$	$1{,}70\pm0{,}94\cdot10^2$
Лептотрихии	-	-	$0{,}66\pm0{,}77\cdot10^2$	-
Фузобактерии	-	$0{,}26\pm2{,}28\cdot10^2$	$1{,}11\pm0{,}94\cdot10^2$	$3{,}30\pm0{,}75\cdot10^2$

Роль нормальной микрофлоры полости рта

1.Стимулирует развитие лимфоидной ткани

2.**Благодаря антагонистическому воздействию подавляет размножение различных патогенных видов бактерий, попадающих в полость рта**. Микробы нормофлоры могут подавлять размножение других видов и родов бактерий за счёт

- ✔ более высокого биологического потенциала (короткая lag-фаза, более высокая скорость размножения),
- ✔ конкуренции за источник питания,
- ✔ путём изменения pH, продукции спиртов, перекиси водорода, молочной и жирных кислот и т.д.

Представители нормальной микрофлоры синтезируют лизоцим, ацидофиллин, **бактериоцины**, обладающие бактерицидной активностью по отношению к чужеродным микроорганизмам

Роль нормальной микрофлоры полости рта

3. поддерживает физиологическое воспаление в слизистой оболочке и повышают готовность к иммунным реакциям

4. обеспечивает самоочищение ротовой полости

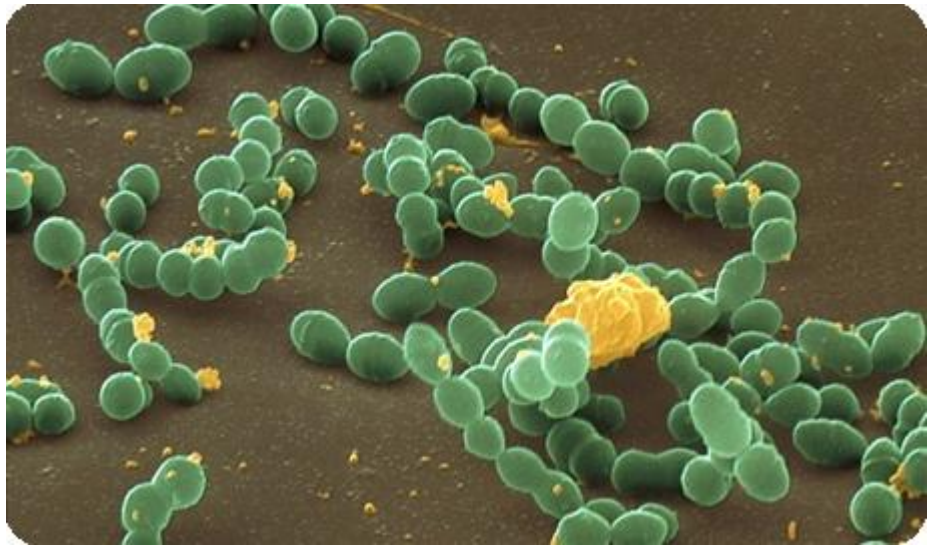
5. способствует снабжению организма аминокислотами и витаминами, которые секретируются м/ов процессе метаболизма

6. продукты жизнедеятельности микроорганизмов могут стимулировать секрецию слюнных и слизистых желез

7. являются возбудителями и главными виновниками основных стоматологических заболеваний.

Стрептококки (род Streptococcus).

- Стрептококки — кокки, располагающиеся в виде цепочек. Неподвижны, спор не имеют; некоторые образуют капсулы. Грамположительные, факультативные анаэробы.
- Стрептококки являются основными обитателями полости рта (в 1 мл слюны — до 10^8—10^{11} стрептококков).
- Стрептококки сбраживают углеводы с образованием молочной кислоты. Кислоты, появляющиеся в результате брожения, подавляют рост ряда гнилостных микробов, встречающихся в полости рта. Однако, кислоты, образующиеся стрептококками, снижают pH в ротовой полости и способствуют развитию кариеса.
- Стрептококки, вегетирующие в ротовой полости, составляют особую экологическую группу и получили название «оральных».
- **К ним относятся следующие виды: S.mutans, S.salivarius, S.sanguis, S.mitis, S.oralis и др.**



Стрептококки (род Streptococcus).

- Оральные стрептококки отличаются друг от друга по способности ферментировать углеводы и образовывать перекись водорода. На кровяном агаре они формируют точечные колонии, окруженные зеленоватой зоной α-гемолиза (отсюда – название «зеленящий стрептококк»). Колонизация оральными стрептококками различных участков ротовой полости имеет качественные и количественные вариации в зависимости от условий жизни.
- S.salivarius и S.mitis в 100% случаев присутствуют в полости рта.
- S.mutans и S.sanguis обнаруживаются в большом количестве на зубах, а S.salivarius — главным образом на поверхности языка.

Ключевые свойства идеального орального пробиотика:

1. Резидентный микроорганизм, встречающийся в большом количестве в полости рта.

2. Отсутствие патогенных свойств.

3. Наличие мощной ингибирующей активности in vitro и in vivo в отношении целевых патогенов, вызывающих заболевания полости рта и ЛОР-органов.

Именно таким штаммом и является ***Streptococcus salivarius.***

Wescombe P.A., Heng N.C., Burton J.P., et al. Streptococcal bacteriocins and the case for Streptococcus salivarius as model oral probiotics. Future Microbiol. 2009;4:819-835. DOI: 10.2217/ fmb.09.61

Вклад пробиотиков S.salivarius K12 и M18 в здоровье полости рта

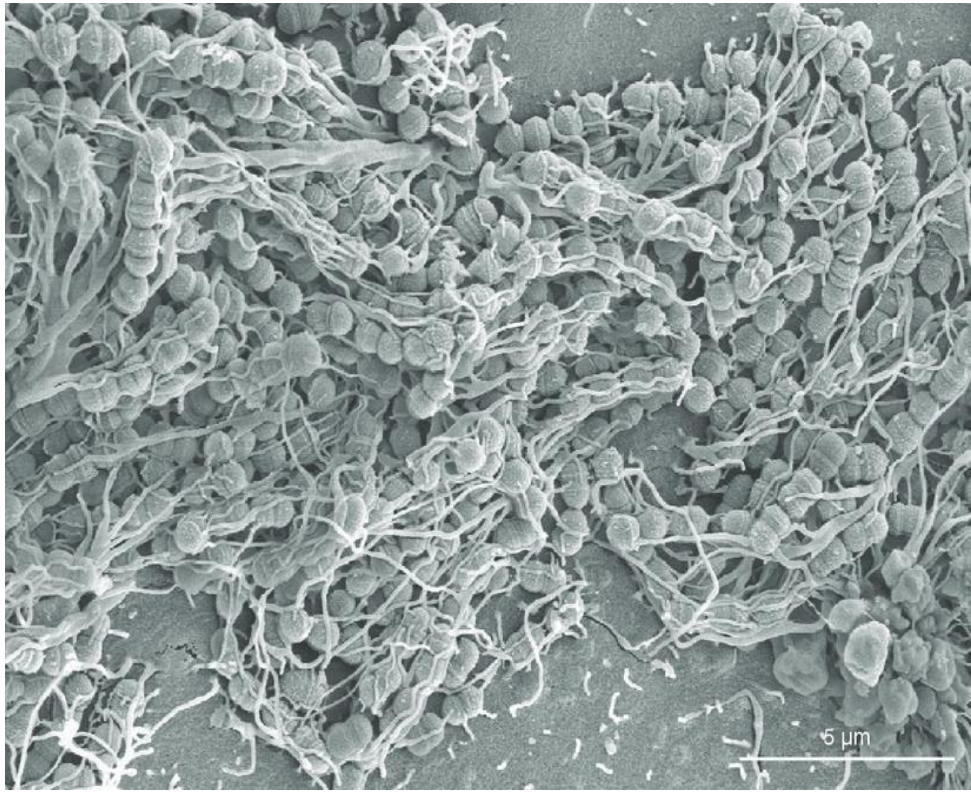
S. salivarius - грамположительные, оксидазо - и каталазонегативные стрептококки

S. salivarius – один из первых микроорганизмов, колонизирующий слизистые оболочки ротовой полости и носоглотки человека

S. salivarius заселяет спинку языка и слизистую оболочку глотки новорожденных, которые получают эти бактерии от матери в течение

2 дней после рождения

Два наиболее хорошо изученных штамма *S. salivarius* K12 и M18 в настоящее время используются в качестве пробиотиков



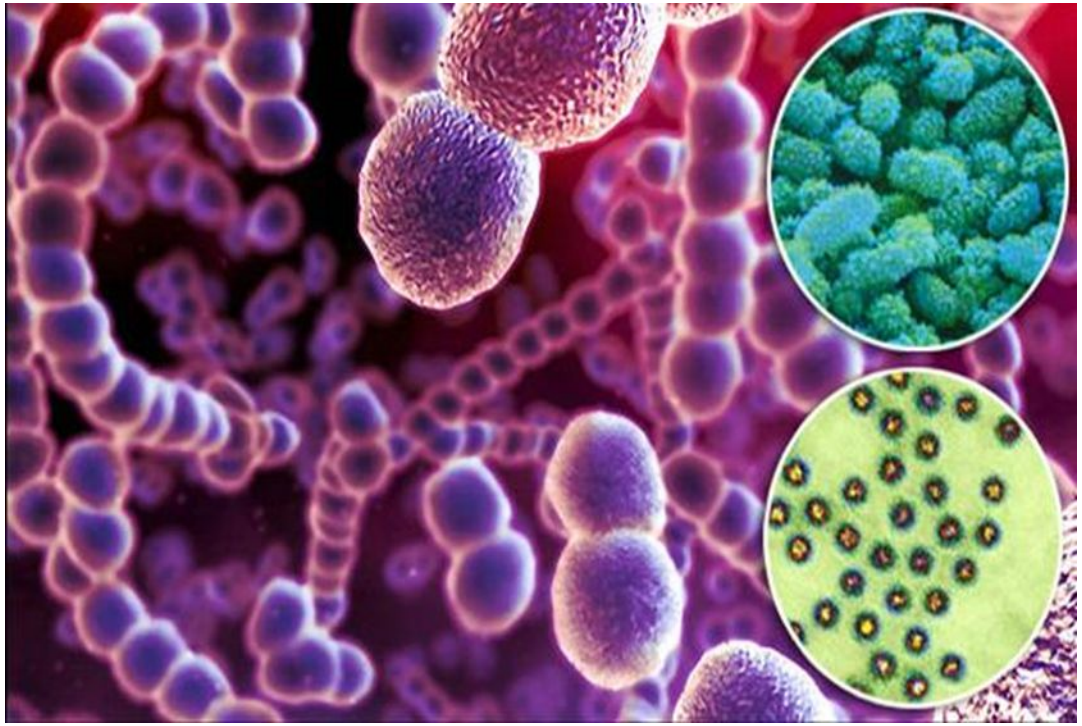
Stowik, Turner. (2016). Contribution of Probiotics *Streptococcus salivarius* Strains K12 and M18 to Oral Health Humans: A Review./ Стоуик, Тернер. (2016). Вклад пробиотиков Streptococcus salivarius K12 и M18 в здоровье полости рта у людей: обзор.

Многие штаммы, а именно S. salivarius являются продуцентами бактериоцин-подобных ингибирующих субстанций (bacteriocin-like inhibitory substances **BLIS).**

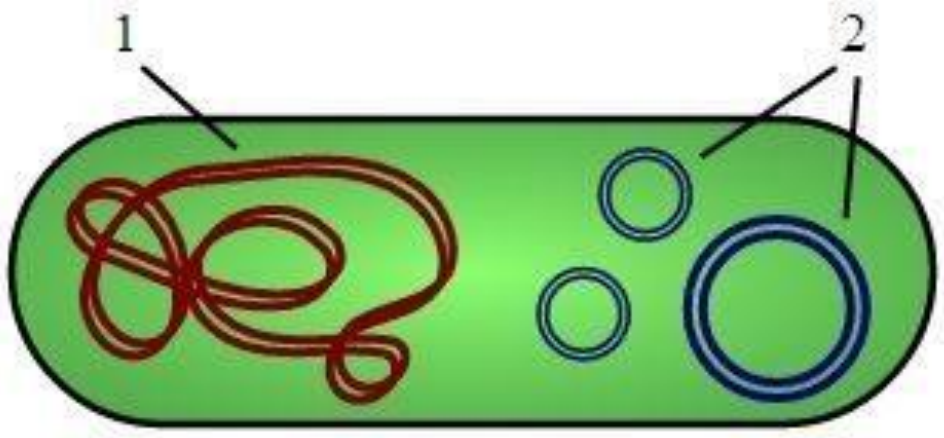
Бактериоцин-подобные ингибирующие субстанции, синтезируемые S. salivarius, являются разнонаправленными по спектру активности и играют важную роль :

- ✔ в стабилизации состава микробиоты полости рта,
- ✔ в профилактике избыточного роста потенциальных патогенов и развития ***<u>инфекционных и вирусных</u>*** заболеваний

.



Wescombe P.A., Burton J.P., Cadieux P.A., et al. Megaplasmids encode differing combinations of lantibiotics in Streptococcus salivarius. Antonie Van Leeuwenhoek. 2006;90:269-280. DOI: 10.1007/s10482-006-9081-y
. Wescombe P.A., Heng N.C., Burton J.P., et al. Something old and something new: an update on the amazing repertoire of bacteriocins produced by Streptococcus salivarius. Probiot Antimicrob Proteins. 2010;2:37-45. DOI: 10.1007/s12602-009-9026-7



Хромосомная ДНК (1) и плазмиды (2) в бактериальной клетке

Бактериоцины (bacteriocins, греч. *bakterio(n)* — палочка и лат. *caedere* — убивать) - *экзотоксины, специфические белки, синтезируемые некоторыми видами бактерий (пробиотики), которые токсичны для клеток других штаммов этого же или близких видов бактерий* (прим.: вид бактерий — это совокупность особей, объединенных по близким свойствам, но отличающихся от других представителей рода).

Способность синтезировать бактериоцины и устойчивость (иммунитет) к ним контролируются плазмидами.

Плазмиды — небольшие молекулы ДНК, физически отдельные от геномных хромосом и способные реплицироваться автономно.

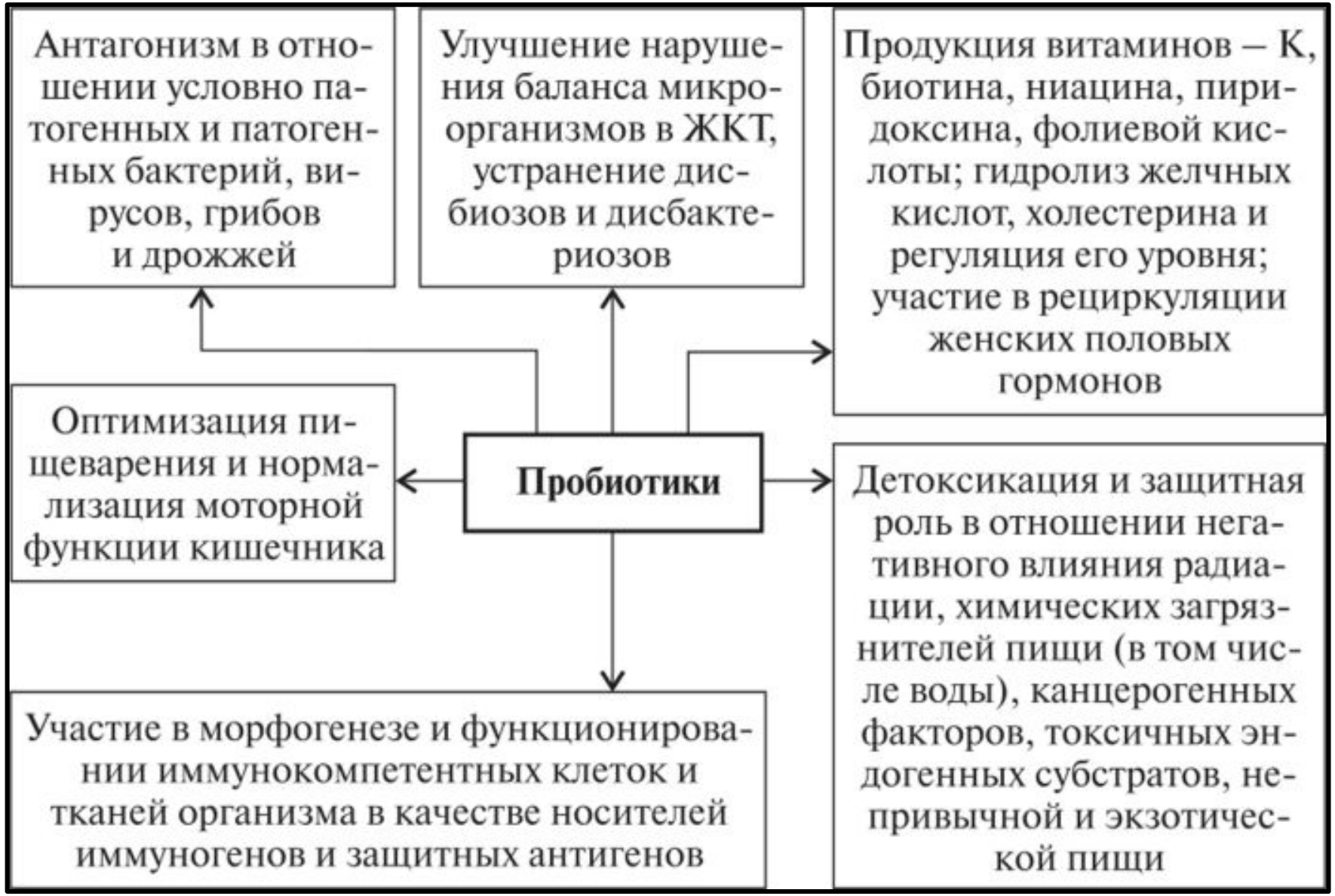
•*Блинкова Л.П., Альтшуллер М Л., Дорофеева Е С. и др.* Молекулярные основы продукции и действия бактериоцинов // Журн. микробиол. - 2007. - № 2. - С. 97–104.

- Бактериоцины оказывают **бактерицидное** и **бактериостатическое** действие на грамположительные и грамотрицательные патогенные бактерии, нарушают синтез бактериальной мембраны и обладают порообразующим действием, а микроцины ингибируют ферменты, участвующие в процессах синтеза функциональных бактериальных протеинов.
- Учитывая большое разнообразие химического строения бактериоцинов, можно предположить, что они воздействуют на жизненно важные функции чувствительных клеток, но большинство действуют, образуя в мембране поры или каналы, способствующие нарушению мембранного потенциала чувствительных клеток
- **Синтез бактериоцинов** - наследственная особенность микроорганизмов, проявляющаяся в том, что каждый штамм способен образовывать один или несколько определенных, строго специфичных для него антибиотических веществ.
- Бактериоцины представляют собой комплекс пептидов с молекулярной массой от 2 до 35 кДа, существенно отличающихся друг от друга по физико-химическим характеристикам и биологическим эффектам

Примеры бактериальной интерференции верхнего отдела дыхательных путей

Патогенный возбудитель	Конкурирующий представитель нормальной микрофлоры
Staphylococcus aureus	*Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus epidermidis.* ***Streptococcus salivarius,*** *Streptococcus mitis, Streptococcus vestibularis, Streptococcus faecium.*
Streptococcus pneumoniae	***Streptococcus salivarius****, Streptococcus mitis, Streptococcus vestibularis, Streptococcus faecium.*
Streptococcus pyogenes	***Streptococcus salivarius****, Streptococcus mitis, Streptococcus vestibularis, Streptococcus faecium*
Branhamella (Moraxella) catarrhalis	*Neisseria spp.*

Функциональная роль БАД- пробиотиков

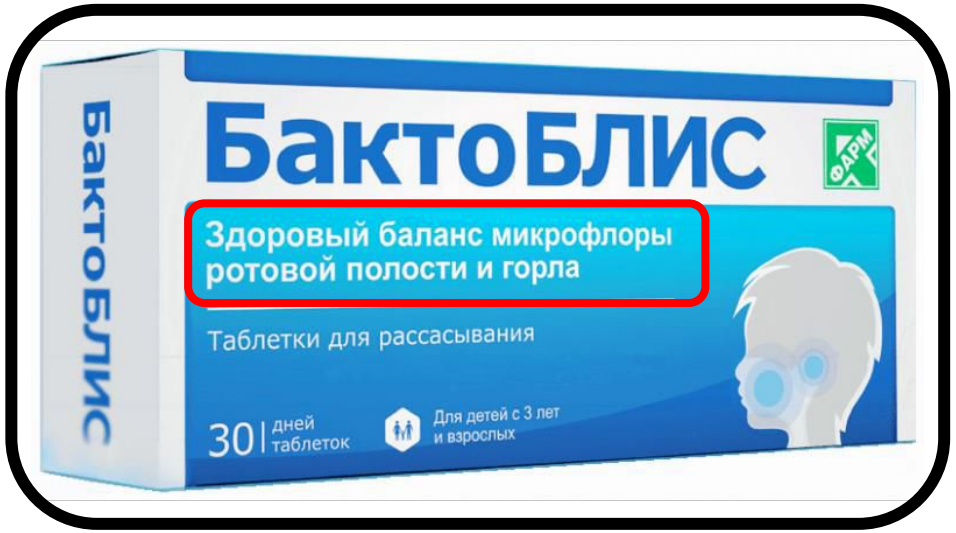


МУК 2.3.2.721-98 «Определение безопасности и эффективности БАД»

bacteriocin-like inhibitory substances – BLIS.

***salivarius* K12**

бактериоцины А 2 и В

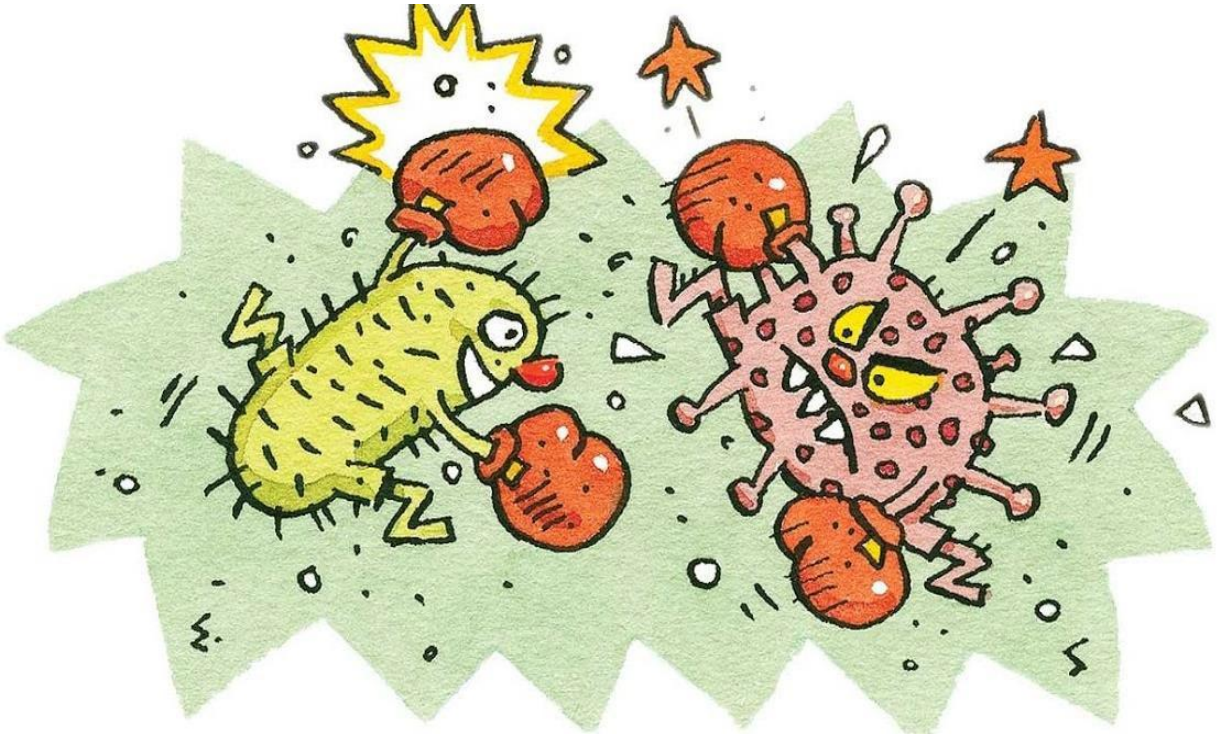


***salivarius* M18**

бактериоцины А2, 9, MPS и М

КЛЮЧЕВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОБИОТИЧЕСКОГО ШТАММА ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

- ✔ **Отсутствие детерминант вирулентности**
- ✔ **Способность к колонизации**
- ✔ **Способность конкурентного вытеснения патогенного возбудителя**

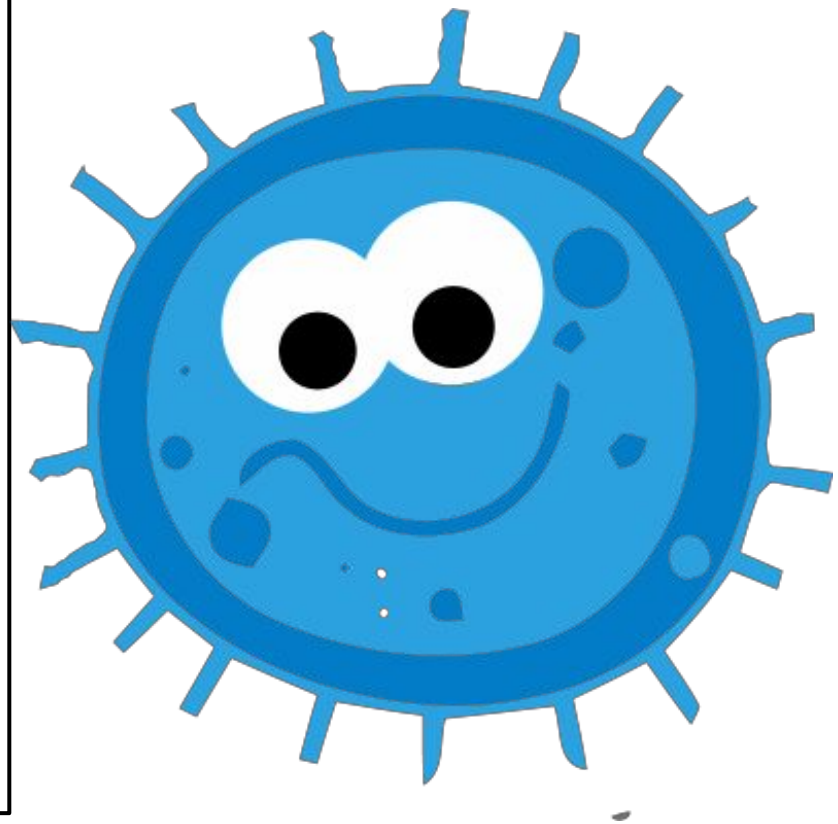


Burton J.P., Drummond B.K., Chilcott C.N., Tagg J.R.. Thomson W.M., Hale J.D.F., Wescombe P.A. Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. J Med Microbiol. 2013 Jun;62(Pt 6):875-884.

Бертон Дж. П., Драммонд Б. К., Чилкотт К. Н., Тагг Дж. Р. Томсон У. М., Хейл Дж. Д. Ф., Уэскомб Ф. А. Влияние пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* M18 на показатели здоровья зубов у детей: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. Журнал медицинской микробиологии (2013), 62, 875–884.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОБИОТИКА *S. salivarius* M18 и K12

- ✔ На текущий момент нет данных об инфекциях, вызванных штаммом *S. salivarius* M18 и K12,у человека в связи с достаточно низким патогенным потенциалом у этого пробиотического штамма для инициации инфекционного процесса.
- ✔ Данные различных исследований показывают, что *S. salivarius* безопасен для здоровья человека



Stowik, Turner. (2016). Contribution of Probiotics *Streptococcus salivarius* Strains K12 and M18 to Oral Health in Humans: A Review./ Стоуик, Тернер. (2016). Вклад пробиотиков Streptococcus salivarius K12 и M18 в здоровье полости рта у

МОЖЕТ ЛИ *Streptococcus salivarius* M18и K12 НЕГАТИВНО ВЛИЯТЬ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВКА?

Штаммы *Streptococcus salivarius M18 и K12* включены в коллекции:

- ✔ **American Type Culture Collection** (ATCC BAA-2593): проведенная экспертиза показала отсутствия отрицательного действия на организм человека.
- ✔ **Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA)** продуктам присвоен статус GRAS

(Generally Regarded As Safe – общепризнан как **безопасный**)

N.B. Любые пробиотики не рекомендуются к приему для людей с тяжелыми заболеваниями, например при наличии иммунодефицита или при приеме иммуносупрессивных препаратов, исключая прием под контролем врача.

FDA/GRAS Notices/GRAS Notice No. GRN 000807, 2019.

Как производится БактоБЛИС и ДентобЛИС?

Три больших этапа

I. Научная разработка (R&D)
- Селекция штамма
- Выделение штамма
- Подготовка оптимальной среды/культуры

II. Продукция бактерий
- Ферментация
- Центрифугирование
- Криопреципитация
- Заморозка
- Высушивание

III. Подготовка продукта
- Приготовление смеси
- Дозирование
- Упаковка

Актуальность проблемы и эпидемиология кариеса.

2,47 миллиарда людей во всем мире страдает от кариеса

Подавляющее большинство людей, начиная с подросткового возраста, сталкивалось с кариесом или имеет постоянные проблемы с зубами.

У почти половины детей с молочными зубами возникает кариес.

Практически каждый человек на Земле старше 18 лет сталкивался с кариесом хотя бы раз в жизни. Для большинства из нас это актуальная проблема.

Vos et al. Lancet 2012; National Institue of Health / Вос и др. Ланцет 2012; Национальный институт здоровья

Кариес - это

Мультифакторный процесс, вызванный, прежде всего, длительным взаимодействием кариесогенной флоры (биопленки) полости рта с ферментируемыми пищевыми углеводами на поверхности зуба

Streptococcus mutans (один из главных компонентов) и ***Streptococcus sobrinus*** (оба микроорганизма являются кислотопродуцирующими)

Факторы, провоцирующие размножение кариесогенных бактерий:

- ✔ **Наследственная предрасположенность. Тонкая эмаль** со слабой структурой может быть унаследована от родителей. В этом случае ткани хуже противостоят воздействию кислот, а кариес может развиваться уже с раннего возраста;
- ✔ **Истончение эмали**, связанное с нарушением минерального обмена или нехваткой минералов. Основные причины — диеты или скудный рацион, заболевания ЖКТ, при которых питательные вещества хуже усваиваются;
- ✔ **Повышенная вязкость слюны**. При недостаточной текучести слюны поверхность эмали не омывается должным образом, налет остается и быстро скапливается на зубах. Изменение вязкости и состава слюны может быть связано с системными заболеваниями, инфекциями, эндокринными нарушениями и др.;
- ✔ **Скученность зубов, дефекты прикуса**. Плотное прилегание зубов друг к другу затрудняет гигиену, на контактных поверхностях и возле них скапливается большое количество зубного налета и остатки пищи;
- ✔ **Отсутствие гигиены или неправильная гигиена**;
- ✔ **неправильное питание** - частое употребление сладкой, вязкой пищи;
- ✔ **Особенности трудовой деятельности**: работа на вредном производстве, связанная с вдыханием паров кислот;
- ✔ **Сколы и трещины зубов**: обнаженный участок эмали и неровная поверхность более подвержены вредному воздействию.

https://ctoma.ru/stati/profilaktika-kariesa

https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%B5%D1%81_%D0%B7%D1%83%D0%B1%D0%BE%D0%B2

Главная причина возникновения кариеса - жизнедеятельность микроорганизмов!

К кариесогенным бактериям ротовой полости относят кислотообразующие стрептококки (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis* и др.), и некоторые лактобактерии (*Lactobacillus*).

микроорганизмы → Брожение и гликолиз углеводов, образование органических кислот → Локальное изменение pH на поверхности зуба → Образование зубного налёта → Возникновение кариеса

В настоящее время возникновение кариеса связывают с локальным изменением pH на поверхности зуба под зубным налётом вследствие брожения и гликолиза углеводов, осуществляемого микроорганизмами, и образования органических кислот.

В процессе формирования зубного налёта и последующей деминерализации эмали участвуют в основном кислотопродуцирующие стрептококки (***S. mutans*, *S. viridans*, *S. sanguis*, *S. mitis*** и др.), для которых характерно брожение (анаэробное окисление), а также лактобактерии (*Lactobacillus*).

https://ctoma.ru/stati/profilaktika-kariesa
https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%B5%D1%81_%D0%B7%D1%83%D0%B1%D0%BE%D0%B2

Стандартные средства профилактики

- ✔ Домашняя гигиена полости рта: удаление мягкого налета - основной питательной среды для бактерий
  - ✔ зубные пасты с содержанием фтора и кальция, зубные нити с фторидами, ополаскиватели…
- ✔ Профессиональная гигиена:
  - ✔ профессиональная чистка зубов,
  - ✔ реминерализирующая терапия (в составе проф.чистки или отдельная процедура)
  - ✔ герметизация фиссур (естественные углубления на жевательной поверхности зубов) — механическое запечатывание специальным стоматологическим герметиком.
- ✔ Правильное питание
- ✔ ограничение сладкого, сбалансированный рацион, витамины и минералы, твердая пища)
- ✔ Профилактические осмотры стоматолога

Главной причиной возникновения кариеса является жизнедеятельность микроорганизмов, но существующая **профилактика направлена в основном не на борьбу с ними, а на снижение вреда от последствий их жизнедеятельности**

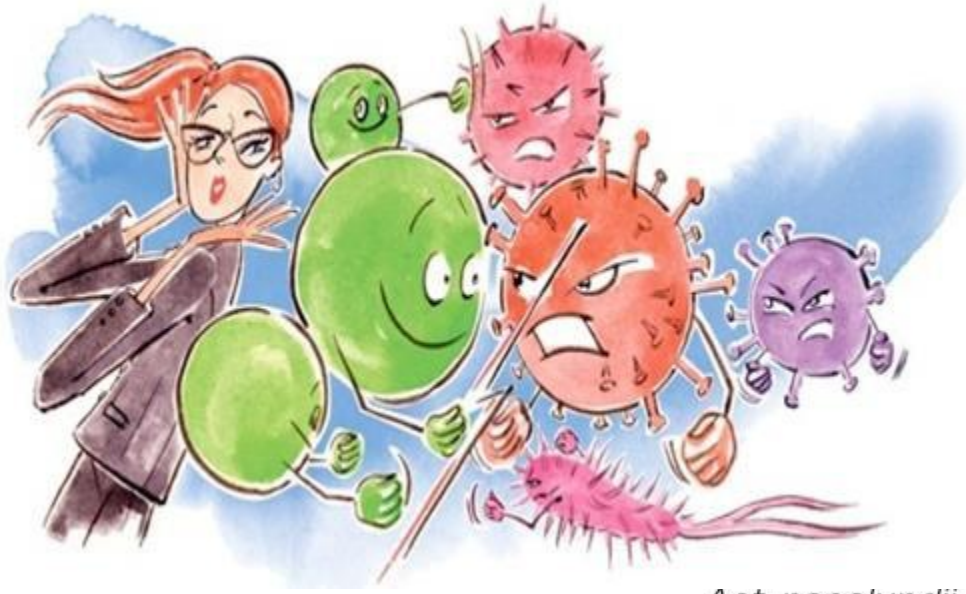
ДентоБЛИС содержит пробиотический микроорганизм *S. salivarius* M18, который влияет на состав микрофлоры полости рта, а также на количество персистирующих бактерий, предотвращая их рост и размножение, т.е. **ДентоБЛИС воздействует на источник проблемы.**

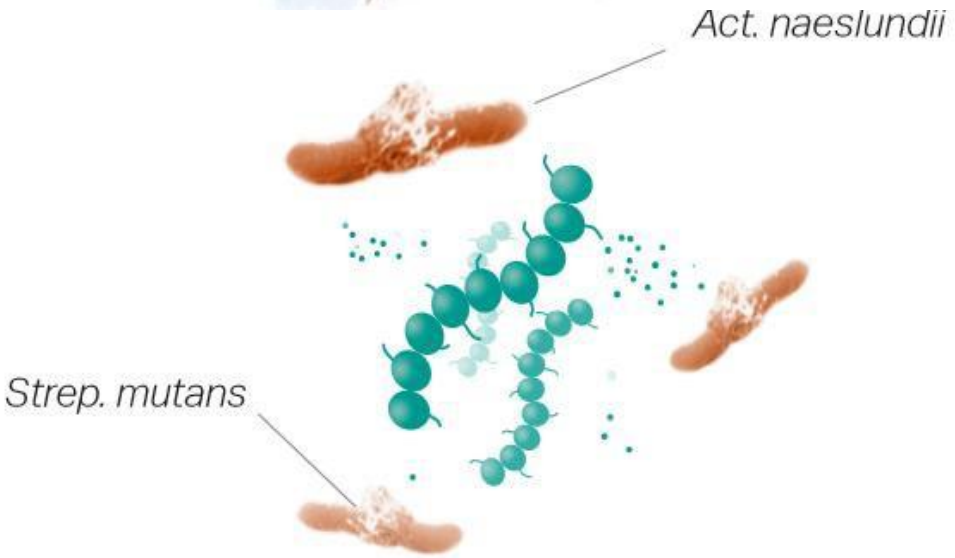
Информация, наносимая на этикетку	Биологически активная добавка к пище ДентоБЛИС (Dentoblis). Таблетки для рассасывания 810 мг. Состав: 1 таблетка (810мг) содержит пробиотик Streptococcus salivarius M18, Витамин D3. Прочие ингредиенты:подсластитель(изомальт),магния стеарат(растительный),ароматизатор(мята). Область применения: источник живых пробиотических бактерий (Streptococcus salivarius M18), способствующих уменьшению зубного налета, профилактике кариеса и заболеваний пародонта, восстановлению

	щелочной среды ротовой полости. Рекомендации по применению: Взрослым и детям в возрасте от 3-х лет, по 1 таблетке в сутки медленно рассасывать во рту до полного растворения таблетки. Желательно вечером, перед сном, после чистки зубов. После приема ДентоБЛИС не рекомендуется пить или принимать пищу в течение, как минимум, часа. Противопоказания: детям младше 3-х лет. Индивидуальная непереносимость компонентов продукта. Пробиотики не рекомендуются к приему при наличии иммунодефицита или при приеме иммуносупрессивных препаратов, исключая прием под контролем врача. Продолжительность приема: 1-2 месяца. При необходимости курс можно повторить, проконсультировавшись с лечащим врачом. Условия хранения: хранить в сухом, недоступном для детей месте, при температуре не выше 25° С. Срок годности: 2 года.
Гигиеническая характеристика	ТР ТС 021/2011 ТР ТС 022/2011ТР ТС 029/2012

КАКИМ ОБРАЗОМ ДЕЙСТВУЮТ ПРОБИОТИЧЕСКИЕ БАКТЕРИИ ДЕНТОБЛИС?

- ✔ *Streptococcus salivarius* M18 – представитель нормальной микрофлоры ротовой полости
- ✔ *S. salivarius* M18 эффективно колонизирует полость рта, вырабатывает саливарцины – антибактериальные вещества местного действия, которые способны подавлять рост возбудителей инфекций полости рта, а именно *Streptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Actinomyces* spp., *Aggregatibacter* spp.
- ✔ *S. salivarius M18* вырабатывает декстраназу (фермент, способствующий разрушению зубного налета) и уреазу (фермент, помогающий нейтрализовать кислотность полости рта)





Stowik, Turner. (2016). Contribution of Probiotics *Streptococcus salivarius* Strains K12 and M18 to Oral Health in Humans: A Review./ Стоуик, Тернер. (2016). Вклад пробиотиков Streptococcus salivarius K12 и M18 в здоровье полости рта у

24 февраля 2021 года кафедрой детской стоматологии ВГМУ им. Н.Н.Бурденко была проведена учебно-методическая конференция «Учебно-методические аспекты применения пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта».

1) «Учебно-методические аспекты применения пробиотиков в комплексном лечении стоматологических заболеваний» - Ипполитов Ю.А. - заведующий кафедрой детской стоматологии с ортодонтией ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ;

2) «Применение пробиотика Дентоблис у детей-инвалидов и инвалидов с детства с нарушением умственного развития для профилактики кариеса зубов» - Беркович М.В. – аспирант кафедры детской стоматологии с ортодонтией, врач-стоматолог-детский. ГБСУСО Дом-интернат для детей-инвалидов и инвалидов с детства с нарушением умственного развития №1 г. Санкт-Петербург;

3) «Нормализация микробиоты полости рта с применением пробиотика Бактоблис при лечении воспалительного процесса слизистой оболочки полости рта у детей» - Алешина Е.О. – к.м.н., доцент кафедры детской стоматологии с ортодонтией ВГМУ им. Н.Н. Бурденко;

4) «Оптимизация комплексного подхода в ортодонтическом лечении дистальной окклюзии у детей с воспалительными поражениями тканей пародонта с применение пробиотика Дентоблис» - Фоломеева Д.М. – аспирант кафедры детской стоматологии с ортодонтией ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ *S. salivarius* M18 В ОТНОШЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОГЕНОВ *IN VITRO*

Индикаторный вид м/о	Количество ингибируемых штаммов / общее количество исследуемых штаммов
Corynebacterium diphtheriae	1/1
Haemophilus influenzae	2/3
Listeria monocytogenes	5/5
Staphylococcus aureus	3/6
Staphylococcus cohnii	2/2
Staphylococcus saprophyticus	2/2
Streptococcus agalactiae	1/1
Streptococcus mitis	11/11
Streptococcus mutans	8/8
Streptococcus pneumoniae	8/8
Streptococcus mutans	0/3

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 Jun;62(Pt 6):875-884. Бертон Дж. П., Драммонд Б. К., Чилкотт К. Н., Тагг Дж. Р. Томсон У. М., Хейл Дж. Д. Ф., Уэскомб Ф. А. Влияние пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* M18 на показатели здоровья зубов у детей: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. Журнал медицинской микробиологии (2013), 62, 875–884.

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКА *S. salivarius* M18 НА ПОКАЗАТЕЛИ ИНДЕКСА ЗУБНОГО НАЛЕТА OHI-S* У ДЕТЕЙ

Время оценки	Значение индекса зубного налета OHI-S* (SD)		Значение P
	Исследуемая группа (n=40)	Группа, получающая плацебо (n=43)	
Начало исследования	6,0 (3,3)	6,9 (3,2)	0,182
1 месяц	3,4 (2,1)	4,1 (2,6)	0,175
3 месяца	5,3 (3,2)	7,0 (4,1)	0,022
7 месяцев	4,7 (2,7)	4,4 (2,9)	0,852

*Oral Hygiene Index-Simlifie - *Упрощенный индекс гигиены полости рта , который подразумевает оценку площади поверхности зуба, покрытой налетом и/или зубным камнем.*

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 Jun;62(Pt 6):875-884. Бертон Дж. П., Драммонд Б. К., Чилкотт К. Н., Тагг Дж. Р. Томсон У. М., Хейл Дж. Д. Ф., Уэскомб Ф. А. Влияние пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* M18 на показатели здоровья зубов у детей: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. Журнал медицинской микробиологии (2013), 62, 875–884.

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКА *S. salivarius* M18 НА ПОКАЗАТЕЛИ ИНДЕКСА ГИНГИВИТА* У ДЕТЕЙ

Время оценки	Значение индекса гингивита*(SD)		Значение P
	Исследуемая группа (n=40)	Группа, получающая плацебо (n=43)	
Начало исследования	2,2 (1,9)	2,0 (1,4)	0,328
1 месяц	1,5 (1,7)	1,7 (1,9)	0,641
3 месяца	2,1 (2,6)	2,3 (3,1)	0,548
7 месяцев	2,4 (2,2)	1,8 (1,9)	0,354

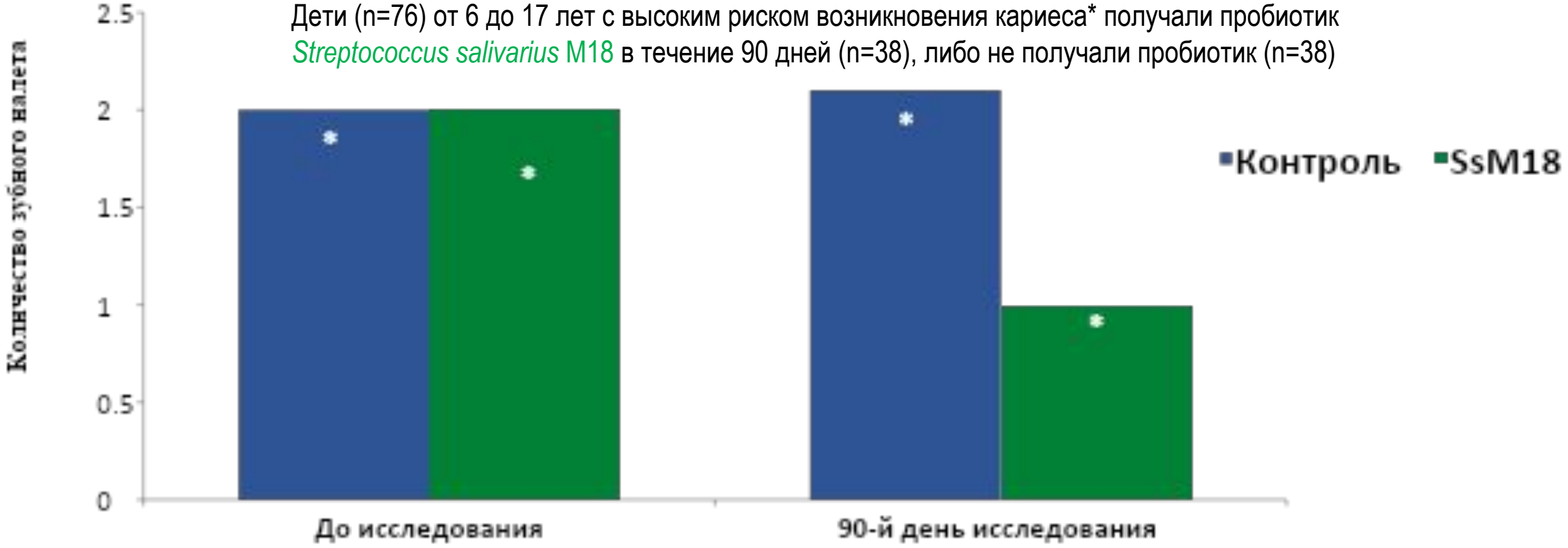
**Индекс гингивита (GI - Gingival Index) – индекс, использующийся для оценки степени тяжести гингивита, при определении которого осматривают десну в области 6 зубов и оценивают состояние десны в области каждого зуба на 4 участках: дистальном, медиальном, в центре вестибулярного и в центре язычного отдела*

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 Jun;62(Pt 6):875-884. Бертон Дж. П., Драммонд Б. К., Чилкотт К. Н., Тагг Дж. Р. Томсон У. М., Хейл Дж. Д. Ф., Уэскомб Ф. А. Влияние пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* M18 на показатели здоровья зубов у детей: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. Журнал медицинской микробиологии (2013), 62,

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ *S. salivarius* M18 У ДЕТЕЙ С ВЫСОКИМ РИСКОМ КАРИЕСА

Уменьшение количества зубного налета у детей

Дети (n=76) от 6 до 17 лет с высоким риском возникновения кариеса* получали пробиотик *Streptococcus salivarius* M18 в течение 90 дней (n=38), либо не получали пробиотик (n=38)



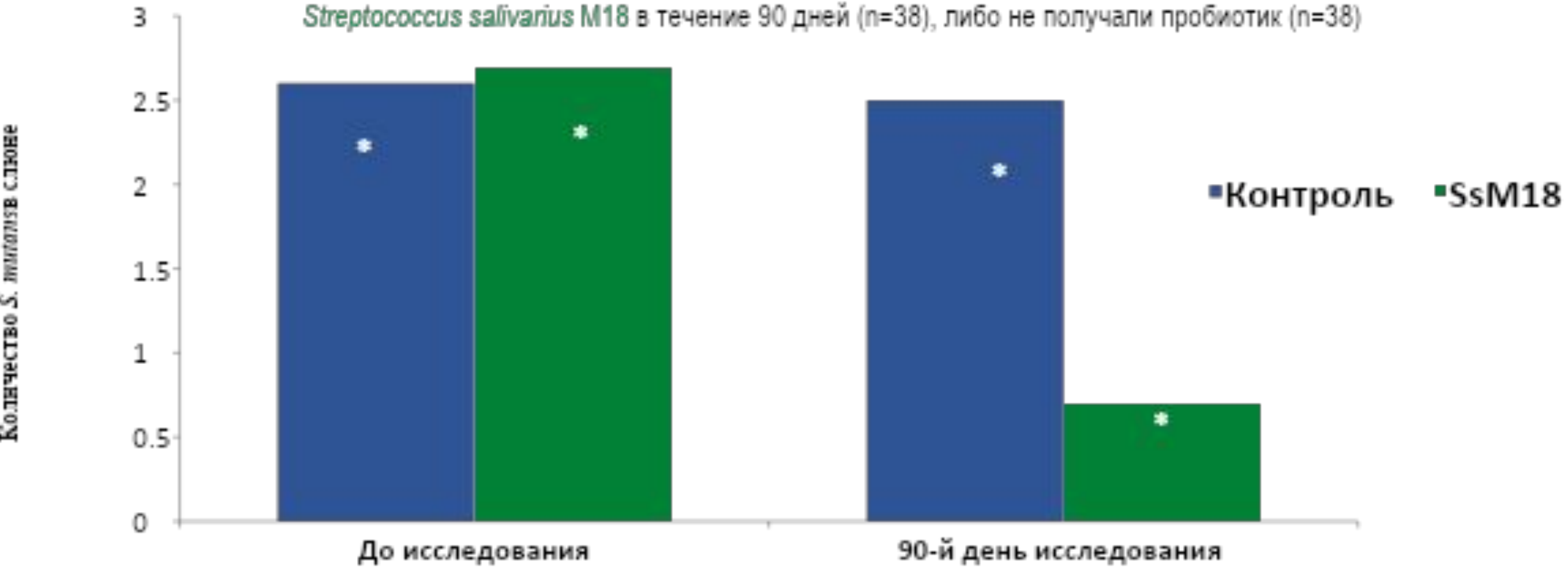
*данные выражены как среднее значение

Pierro F.D., 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. Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry. 2015; 7: 107-113/

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ *S. salivarius* M18 У ДЕТЕЙ С ВЫСОКИМ РИСКОМ КАРИЕСА

Уменьшение количества бактерий, вызывающих кариес у детей

Дети (n=76) от 6 до 17 лет с высоким риском возникновения кариеса* получали пробиотик *Streptococcus salivarius* M18 в течение 90 дней (n=38), либо не получали пробиотик (n=38)



*данные выражены как среднее значение

Pierro F.D., 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. Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry. 2015; 7: 107-113

ЧТО ТАКОЕ ДЕНТОБЛИС ?

ДентоБЛИС – биологически активная добавка к пище

Форма выпуска – таблетки для рассасывания

Состав – пробиотический штамм ***Streptococcus salivarius M18***, витамин D3

Количество пробиотика – не менее 5 x 10^8 КОЕ

БАД ДентоБЛИС рекомендуется как источник живых пробиотических бактерий *S. salivarius* M18, которые способствуют:

- ✔ ***Установлению и поддержанию функциональной микрофлоры полости рта***
- ✔ ***Уменьшению количества патогенных бактерий, которые вызывают кариес, гингивит, стоматит***
- ✔ ***Уменьшению зубного налета***
- ✔ ***Нормализации кислотности ротовой полости***

Stoyik, Ternev. (2016). Contribution of Probiotics *Streptococcus salivarius* Strains K12 and M18 to Oral Health in Humans: A Review./ Стоуик, Тернер. (2016). Вклад пробиотиков Streptococcus salivarius K12 и M18 в здоровье полости рта у

ДентоБЛИС может применяться

Кому рекомендовать?

- ✔ Детям с 3х лет
- ✔ Подросткам
- ✔ Взрослым
- ✔ Пожилым

Как принимать?

- ✔ 1 таблетка в сутки; рассасывать до полного растворения
- ✔ После чистки зубов и проведения всех гигиенических процедур
- ✔ Желательно перед сном
- ✔ После приема ДентоБЛИС не рекомендуется пить воду и принимать пищу в течении как минимум часа

ДентоБЛИС, табл. д/расс. 950мг

-Конкуренты возможные

Дентоблис –единственный в России пробиотик для защиты зубов и профилактики кариеса.

- ✔ На данный момент на рынке не представлено средств, которые бы воздействовали напрямую на микробиом полости рта и помогали предотвратить кариес
- ✔ Все продукты, (зубные средства , иммудон, фагодент и др) с которыми может сравниваться Дентоблис, обладают другими механизмами действия и зарегистрированы в разных категориях (косметика,ЛС) и не в полной мере отвечают потребностям.

БАД Дентоблис – волшебная таблетка?

Лечение зубов

Анестезия инфильтрационная

630 руб

Безболезненная анестезия STA Compudent

1200 руб

Пломба из светоотверждаемого композита 3-го поколения

2250 руб

Пломба из светоотверждаемого композита 3-го поколения (разрушение 2-х поверхностей коронковой части зуба)

3420 руб

Пломба из светоотверждаемого композита 3-го поколения (разрушение более 2-х поверхностей коронковой части зуба)

4850 руб

Художественная реставрация

5800 руб

БактоБЛИС

СВИДЕТЕЛЬСТВО О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ:

№ АМ. 01.06.01.003.Е.000024.07.18 от 20.07.2018

ИЗГОТОВИТЕЛЬ:

«Medico domus d.o.o.» 18116 Nis, Svetog Cara Konstantina 82-86, Республика Сербия для компании «Bluestone Pharma» Rathausstr.14,

CH-6340 Baar, Швейцария

ИМПОРТЕР:

Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»),

Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ:

В случае возникновения вопросов, следует обращаться к официальному представителю Производителя в России: Акционерн общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»),

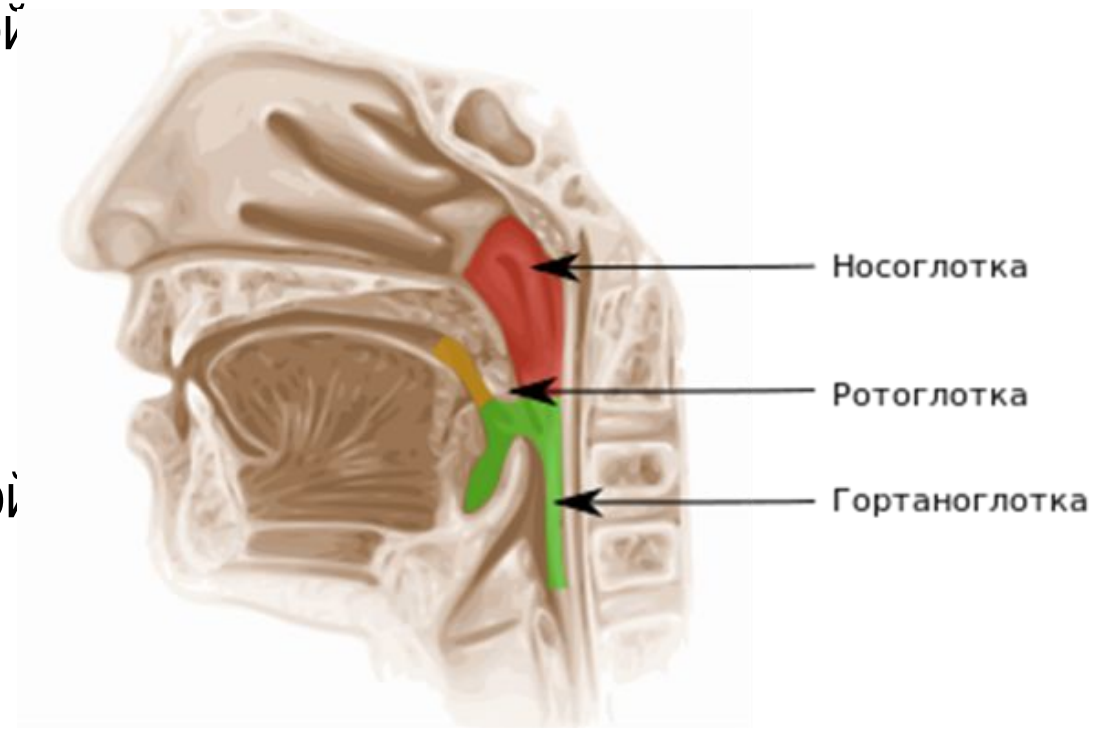
Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1,

Телефон: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38

Область применения

- Рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище – источника живых пробиотических бактерий (*Streptococcus salivarius* K12), поддерживающих здоровый баланс микрофлоры ротовой полости и горла.

- *Streptococcus salivarius* – представитель здоровой микрофлоры ротовой полости, носоглотки, ротоглотки - «первая линия» естественной защиты организма от проникновения инфекций, формирующаяся у человека сразу после рождения.



Продукт локализуется в глотке, которая включает носоглотку, ротоглотку и гортаноглотку.

История изобретения

- Стрептококк саливариус BLIS K12 выделил профессор Джон Тагг (Новая Зеландия)в 1970г. Средой, из которой был получен штамм, была микрофлора рта ребенка, который несколько лет был совершенно здоров и ни разу не заболел ЛОР-заболеванием.
- **Стрептококк саливариус** – штамм полезных бактерий, наличие которых – норма, их доля может быть до 40% общего количества бактерий в здоровой полости рта.
- BLIS K12 находится под защитой 42-ух патентов в разных странах мира, в числе которых Соединенные Штаты Америки, Япония, государства Европейского Союза и Новая Зеландия.

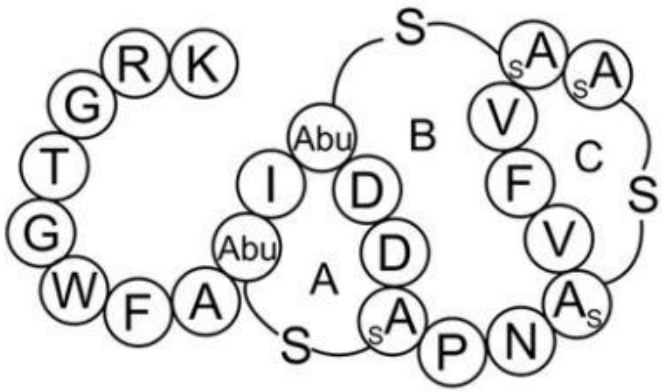
История изобретения

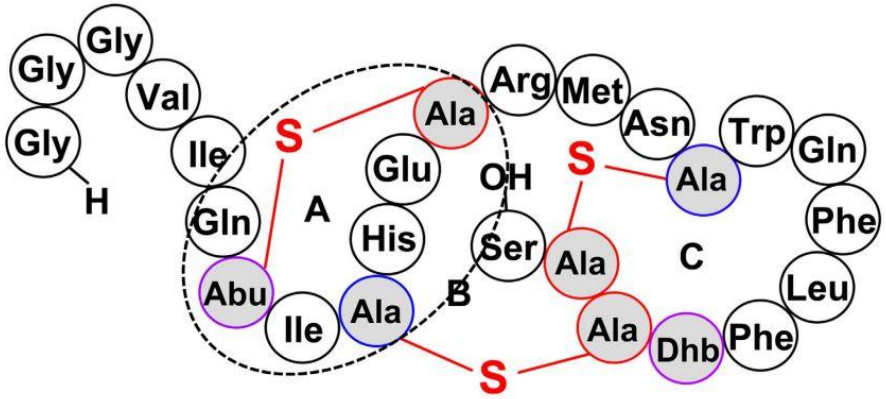
- Блюстоун Фарма Швейцария — владелец торговой марки «Бактоблис».
- ***Бактоблис является лучшим нутрицевтиком 2015 года (Женева Швейцария).***
- Эффективность и безопасность штамма BLIS K12 подтверждены исследованиями ученых, которые длятся больше тридцати лет.
- Streptoccocus Salivarius это наиболее многочисленный вид полезных бактерий, обнаруженных в полости рта здоровых людей. ***Но только малое количество людей может продуцировать особый вид S. Salivarius с BLIS K12-активностью.***
- Большинство пробиотических бактерий в области рта просто конкурируют с другими микроорганизмами "за пространство и пищу", поддерживая здоровый баланс бактерий

Как это работает?

Респираторный пробиотик в форме таблеток для рассасывания БактоБЛИС, в состав которого входит полезный штамм *Str. Salivarius* BLIS K12, способствует восстановлению бактериального баланса ротовой полости и верхних дыхательных путей за счет ингибирования патогенных бактерий и его колонизации уже на 3-и сутки и обладает способностью одновременно выделять 2 бактериоцина (Salivaricina A2 и B), относящихся к классу лантибиотиков — агентов, ограничивающих рост множества видов патогенных бактерий, таких как *Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenza, Streptococcus pneumonia, Moraxella catarrhalis, Micrococcus luteus, Streptococcus anginosus, Eubacterium saburreum, Micromonas micros* и др.

Саливарцины А2 и В как продукты SsK12





Эти полипептиды изучены на всех уровнях: ДНК-транскрипция-трансляция-формирование вторичной структуры.

Являются безопасными для человека и не оказывают системного и «тотального» местного антибиотического действия.

Полипептиды являются бактерицидными, дополняют друг друга благодаря разным механизмам действия, активны в отношении грам(+) флоры с акцентами на разных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей и вирусных заболеваний.

Противовирусная активность

- ✔ **Недавние исследования показали, что прием *S. salivarius K12* увеличивает количество гамма-интерферона в слюне (IFN-γ)**, который способствует адаптивному иммунитету против многих вирусных инфекций, и, учитывая, что полость рта является основной точкой проникновения вирусов, можно говорить о клинических преимуществах SsK12 против распространенных вирусных инфекций .

- ✔ При изучении механизма действия SsK12 создаётся впечатление, что штамм, колонизировав эпителий ротовой полости, может уменьшать воспаление и стимулировать клетки хозяина отвечать на вирусную инфекцию ограничивая её распространение .

1. Di Pierro 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.
Ди Пьерро Ф., Донато Дж., Фомиа Ф. и соавт. Предварительная педиатрическая клиническая оценка перорального пробиотика Streptococcus salivarius K12 в профилактике рецидивирующего фарингита и / или тонзиллита, вызванного Streptococcus pyogenes и рецидивирующего острого среднего отита. Журнал Международный журнал общей медицины 2012:5:991-997. 2. Abt MC, Osborne LC, Monticelli LA et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. Immunity 37, 158–170 (2012) / Абт М.С., Осборн Л.С., Монтичелли Л.А. и соавт. Комменсальные бактерии калибруют порог активации врожденного противовирусного иммунитета. Журнал Иммунитет 37, 158-170 (2012). 3. Di Pierro 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 / Ди Пьерро Ф., Адами Т., Рапасьоли Дж., Джардини Н., Стрейтбергер С. Клиническая оценка пробиотика со слюнным стрептококком (Streptococcus salivarius K12) в профилактике возвратных фарингитов и/или тонзиллитов, вызванных пиогенным стрептококком (Streptococcus pyogenes), у взрослых. Журнал «Экспертное мнение в биологии и терапии». 2013; 13(3): 339–343.

Роль ИФН в противовирусной защите организма

α (альфа), β (бета), λ (лямбда)

противовирусное действие

Прямое действие на репликацию вируса

Защита соседних неинфицированных клеток

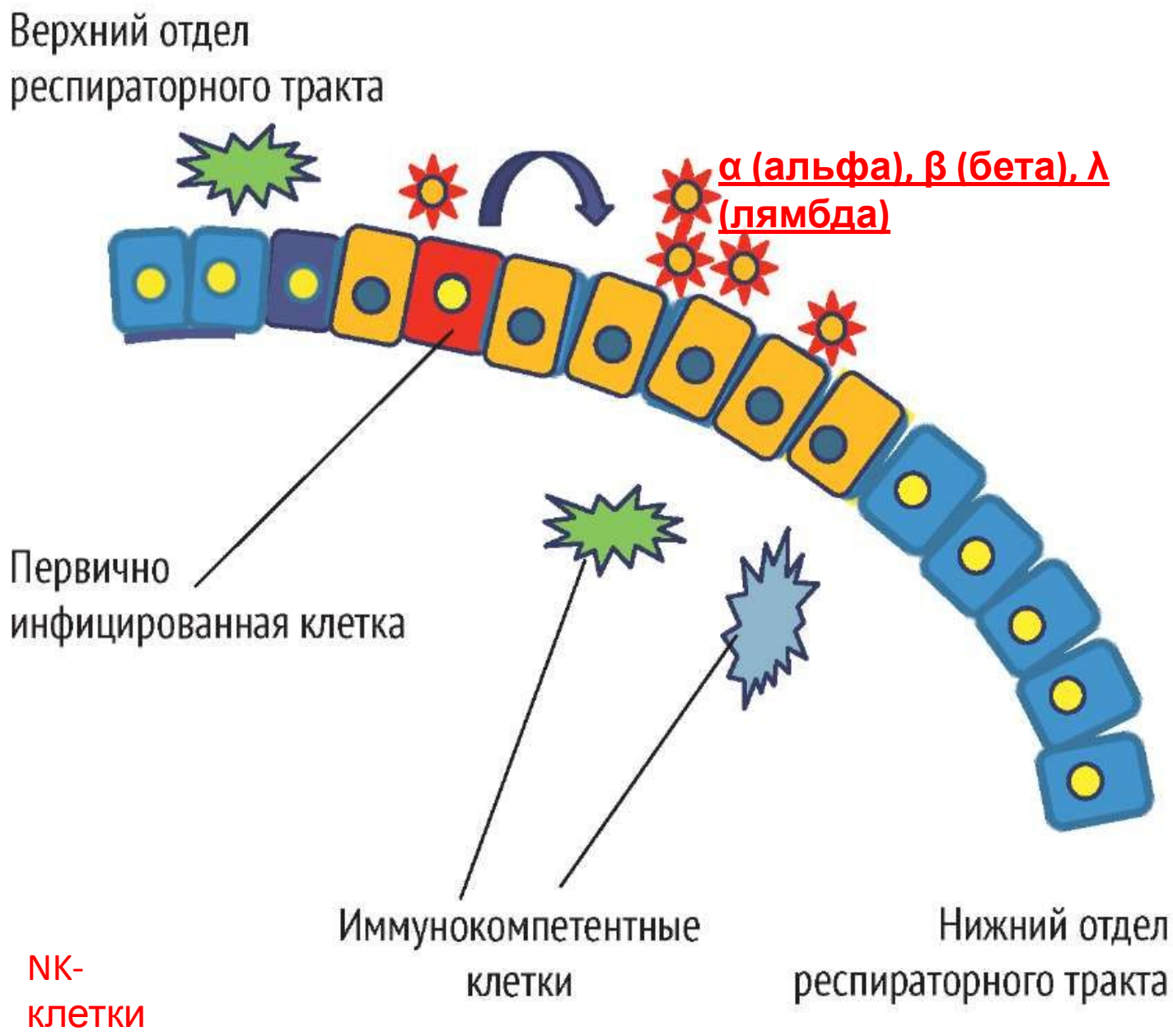
Уничтожение инфицированных клеток

γ (гамма)

иммунотропное действие

Стимуляция фагоцитоза (инфицированные клетки, бактерии)

Стимуляция антителообразования


Верхний отдел
респираторного тракта
α (альфа), β (бета), λ
(лямбда)
Первично
инфицированная клетка
Иммунокомпетентные
клетки
Нижний отдел
респираторного тракта
NK-
клетки

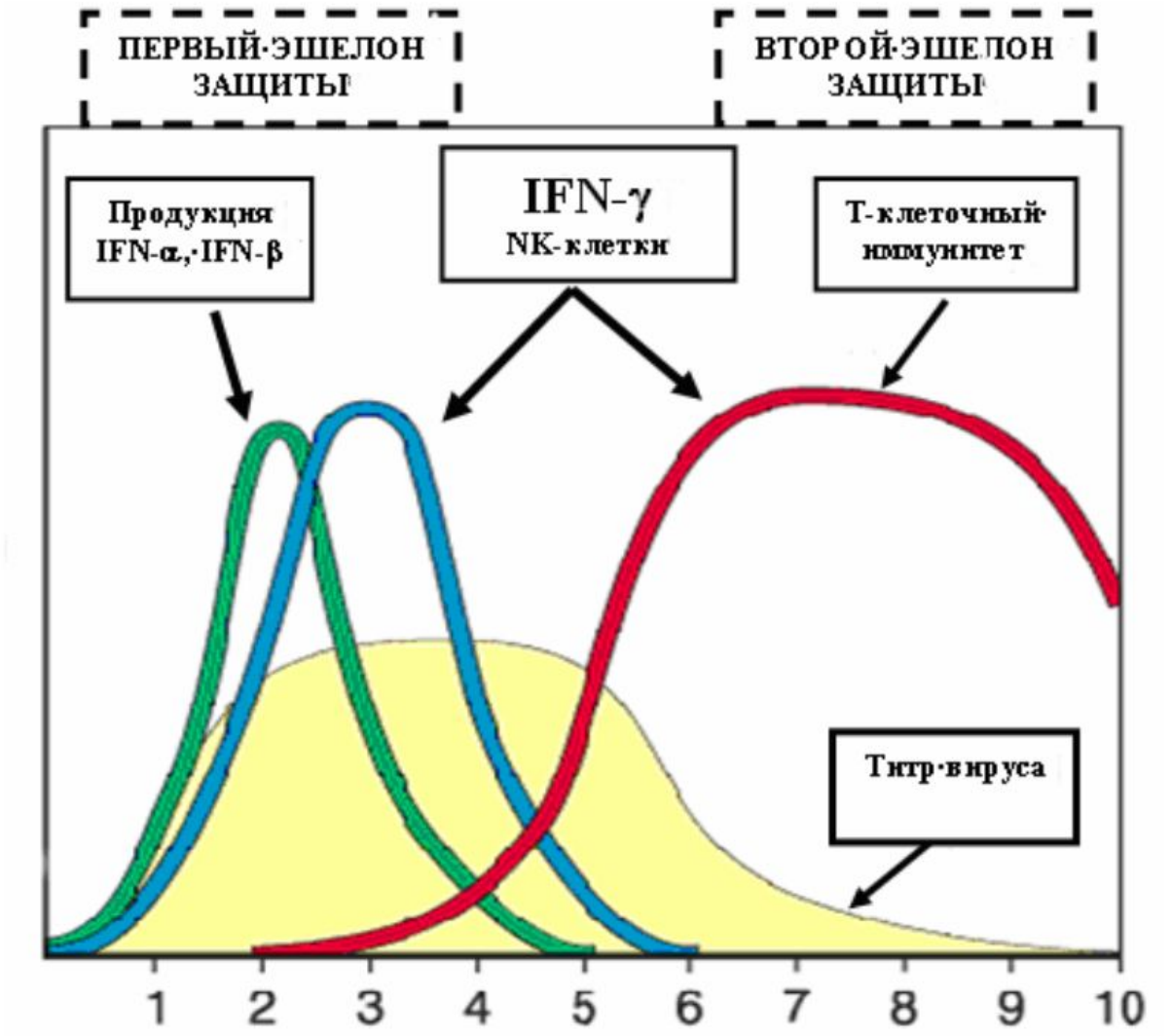


Рисунок 1. Активации ИФН и иммунитета в ответ на инфицирование.

Ф.И.**Ершов ИНТЕРФЕРОНЫ1-ГО И 2-ГО ТИПОВ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ФГБУ «НИИэпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи» МинздраваРоссии, Москва**

Возможности защиты с помощью SsK12

Для большинства вирусов и бактерий основным путем проникновения и заражения организма являются полость рта и носа.

S.salivarius K12 способствует угнетению патогенных бактерий и восстановлению нормальной микрофлоры, выстилая слизистую ротоглотки и создавая «барьерную» защиту, таким образом, способствуя повышению местного иммунитета и укреплению «входных ворот инфекции» при помощи пробиотика.

1. Di Pierro 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 / Ди Пьерро Ф., Адами Т., Рапасьоли Дж., Джардини Н., Стрейтбергер С. Клиническая оценка пробиотика со слюнным стрептококком (Streptococcus salivarius K12) в профилактике возвратных фарингитов и/или тонзиллитов, вызванных пиогенным стрептококком (Streptococcus pyogenes), у взрослых. Журнал «Экспертное мнение в биологии и терапии». 2013; 13(3): 339–343.

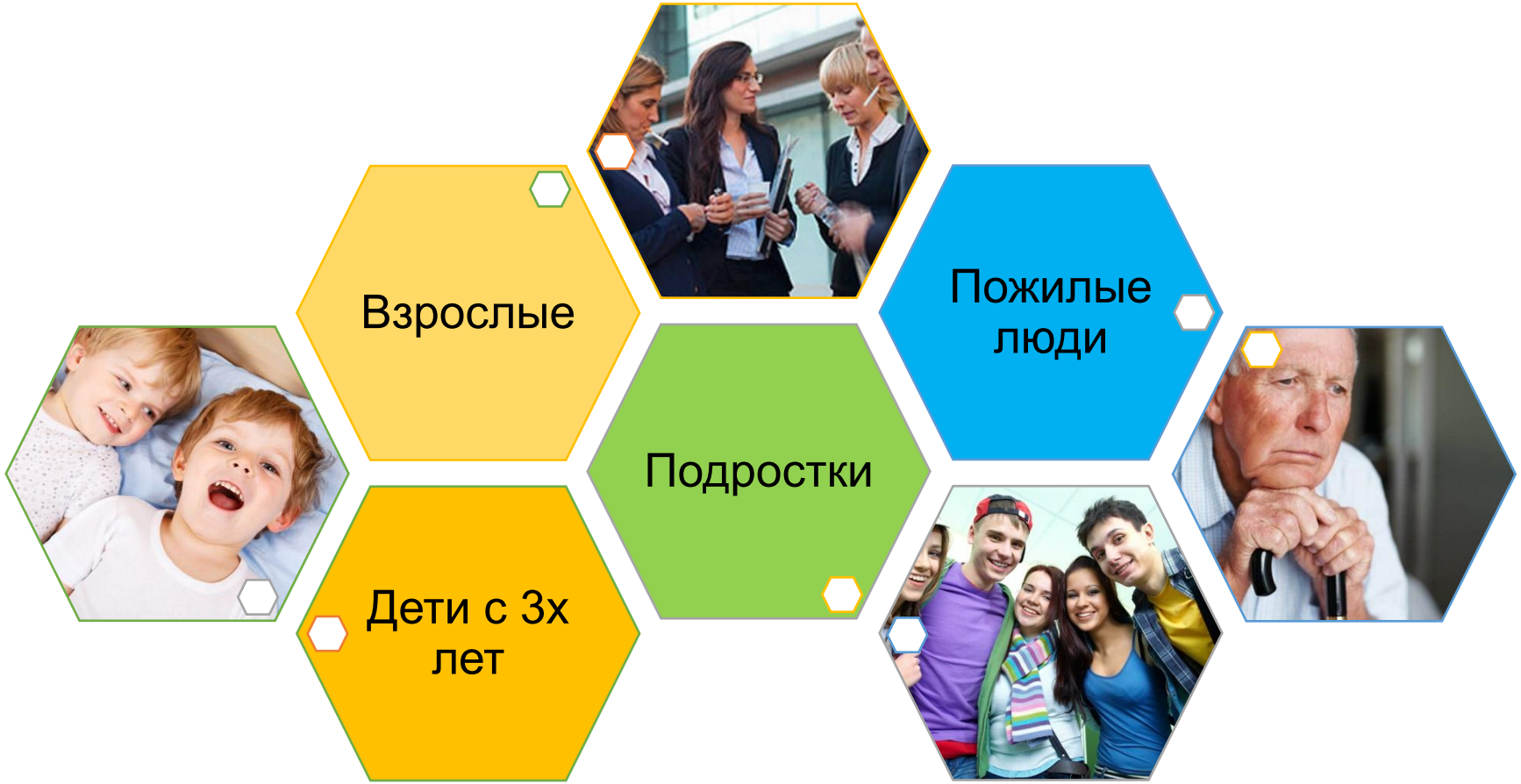
Штамм	Предполагаемые области применения / нозологические формы	Наличие на фармацевтическом рынке	Синтезируемые антибактериальные субстанции	Безопасность	Эффективность
K12	Здоровье полости рта Галитоз Острый средний отит Стрептококковый тонзиллофарингит Кандидоз полости рта Противовоспалительные эффекты в профилактике и лечении ИВДП	Да	Саливарцин A Саливарцин B	GRAS-статус* Клинические исследования с использованием высоких доз Отсутствие генов вирулентности стрептококка Чувствительность к антибиотикам Низкая мутагенность Более 50 млн. доз, проданных за более чем 10 лет Геномная последовательность	**Клинические данные:** Исследования колонизации у челове Небольшие клинические исследован Острый средний отит Рецидивирующий тонзиллит Галитоз Определение бактериоцинов в поло рта человека Повышенные уровни γ-интерферона в слюне ***In vitro:*** Противовоспалительные эффекты, снижающие выраженность воспален вызванного различными патогенным бактериями Исследования активности против *Candida* Хорошая адгезия к клеточной линии эпителиальных клеток FaDu и HEp-2 Ингибирование многих патогенных бактерий, включая *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и *S. pyogenes* Исследования активности против *S. pyogenes*

БактоБЛИС и другие пробиотики – в чем разница?

- **БактоБЛИС – не «кишечный» пробиотик. Рассасывая пастилку Бактоблис во рту человек заселяет ротовую полость пробиотическими бактериями *S. salivarius*[1]**
- **БактоБЛИС – содержит бактерии естественные для ротовой полости, но с улучшенными характеристиками, продуцирующие антибактериальные вещества – саливарцины[2]**
- **БактоБЛИС– может применяться после курса антибиотиков[3], помогает восстановить микрофлору ротовой полости и поддержать естественную защиту организма**
- **БактоБЛИС – продукт для детей от 3х лет и взрослых**

1. Wescombe PA, Heng NCK, Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR. Streptococcal bacteriocins and the case for Streptococcus salivarius as model oral probiotics. Future Microbiol. 4, 819–835 (2009). / Вестомб П.А., Хенг Н.С.К., Бертон Дж. П., Чилкотт С.Н., Тагг Дж. Р. Стрептококковые бактериоцины и слюнной стрептококк (*Streptococcus salivarius)* в качестве модели для пробиотика для ротовой полости. *Журнал* «Будущая микробиология» . 4, 819–835 (2009).
2. Hyink O. et al. Salivaricin A2 and the novel lantibiotic salivaricin B are encoded at adjacent loci on a 190-kilobase transmissible megaplasmid in the oral probiotic strain Streptococcus salivarius K12. Appl. Environ. Microbiol. 73, 1107–1113 (2007). / Хуинк О. И соавт. Саливарцин A2 и новый лантибиотик саливарцин Б кодируются в локусе 190-кб трансмиссивного мегаплазмида в штамме пробиотика для ротовой полости – слюнной стрептококк (*Streptococcus salivarius)* K12. Приложение журнала «Микробиология окружающего мира». 73, 1107–1113 (2007).
3. Tagg JR. Prevention of streptococcal pharyngitis by anti-Streptococcus pyogenes bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by Streptococcus salivarius. Indian J Med. 2004;119 Suppl:13–16. / Тагг Дж. Р. Предотвращение стрептококковых фарингитов анти-стрептококковым бактериоцин-подобным ингибитором продуцируемым слюнным стрептококком (*Streptococcus salivarius)* K12. Медицинский журнал Индианы» 2004;119 Приложение: 13-16

Кто может использовать Бактоблис:



Как принимать Бактоблис:

Таблетки для рассасывания

Для детей с 3х лет и взрослых

1 таблетка на ночь перед сном, после чистки зубов

30 таблеток на месяц приема

S. salivarius в составе БактоБЛИС – распространенный представитель нормальной микрофлоры ротовой полости, носоглотки и ротоглотки – ***«первая линия» защиты организма от проникновения респираторных и виусных инфекций, которая формируется у человека сразу после рождения***.

Свидетельство о гос. регистрации № АМ. 01.06.01.003.Е.000024.07.18 от 20.07.2018

В среднем каждый ребенок из группы, принимавшей *S. salivarius K12*, получал антибиотикотерапию 1 день в году, в сравнении с контрольной группой, где в среднем каждый ребенок получал антибиотикотерапию 30 дней в течение года. Количество дней, когда у детей наблюдалась высокая температура: 16 дней суммарно у всей группы *SsK12* за год в сравнении с 228 днями у всей контрольной группы . [1]

1. Di Pierro F et al. Use of Streptococcus salivarius K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. Drug Healthc Patient Saf. 2014; 6: 15–20 / Ди Пьерро Ф. и соавт. Использование слюнного стрептококка (Streptococcus salivarius) K12 в предотвращении стрептококковых и вирусных тонзиллофарингитов у детей. Журнал «Лекарство, здравоохранение и безопасность пациентов». 2014; 6: 15–20

Кафедра детской оториноларингологии Российской медицинской академии последипломного образования .

Открытое рандомизированное сравнительное исследование, целью которого явилось повышение эффективности профилактического лечения хронических и рецидивирующих аденоидитов у детей.

В исследование было включено **250 детей**, посещающих организованные детские коллективы, в возрасте от 6 до 7 лет, имеющие клинико-анамнестические признаки часто рецидивирующих или хронических аденоидитов, которые, согласно принципу рандомизации, были распределены на 2 группы.

Группа 1 (основная) -- 128 пациентов. В качестве профилактики развития гнойной патологии носоглотки, помимо ежедневной ирригационно-элиминационной терапии (носовой душ 0,9% раствором NaCl), получали пробиотический комплекс на основе *Str.salivarius* штамма К12 по 1 таблетке 1 раз в день на ночь в течение 30 дней.

Группа 2 (контрольная) -- 122 пациента, которым в качестве профилактики развития патологии носоглотки ежедневно проводили только ирригационно-элиминационную терапию.

Контрольные осмотры и анализ медицинской документации проводили на 30-й ± 3 дня (визит 1) и 90-й ± 5 дней (визит 2) от начала наблюдения.

И.Е. КАРПЫЧЕВА, **Д.А. ТУЛУПОВ**, к.м.н., **Е.П. КАРПОВА**, д.м.н., профессор, *Российская медицинская академия последипломного образования, Москва*

Рисунок 1. Число эпизодов аденоидита

Рисунок 2. Доля пациентов в группах наблюдения, перенесших 3 и более эпизодов аденоидита за период наблюдения

Применение пробиотического комплекса на основе *Str.salivarius* штамма К12 является эффективным и безопасным способом профилактики аденоидита у детей дошкольного возраста, позволяющее уменьшить нагрузку химиотерапевтическими лекарственными средствами, которые используются для купирования симптомов заболевания

Особенности использования Бактоблис

- **Индивидуальная непереносимость компонентов продукта является противопоказанием к приему[1]**
- **Не рекомендуется детям младше 3х лет[1]**
- **БактоБЛИС не заменяет лекарственные препараты и не должен использоваться для лечения заболеваний[1]**

✔ **Не известны какие-либо противопоказания к совместному приему БактоБЛИСа с лекарственными препаратами или добавками[2,3,4]**

✔ **У часто болеющих детей длительность приема может достигать 90 дней[2,3,4.] Постоянный приём продукта содержащего S.salivarius K12 у детей в течение 90 дней не выявил значимых нежелательных явлений.**

1. Рекомендации по применению согласно свидетельству о государственной регистрации № АМ. 01.06.01.003.Е.000024.07.18 от 20.07.2018
2. Burton JP, Wescombe PA, Moore CJ, Chilcott CN, Tagg JR. Safety assessment of the oral cavity probiotic Streptococcus salivarius K12. Appl. Environ. Microbiol. 72, 3050–3053 (2006). / Бертон Дж. П., Весткомб П.А., Мур С. Дж., Чилкотт С.Н., Тагг Дж, Р. Оценка безопасности пробиотика со слюнным стрептококком (*Streptococcus salivarius*) K12 для ротовой полости. Журнал «Прикладная микробиология и микробиология окружающей среды». 72, 3050–3053 (2006).
3. Burton J, Chilcott C, Wescombe P, Tagg J. Extended safety data for the oral cavity probiotic Streptococcus salivarius K12. Probiot. Antimicrob. Protiens 2, 135–144 (2010). / Бертон Дж., Чилкотт С., Вескомб П., Тагг Дж. Расширенный данные по безопасности для пробиотика со слюнным стрептококком (*Streptococcus salivarius*) K12 при применении в ротовой полости. Журнал «Пробиотики и антимикробные пептиды» 2, 135–144 (2010).
4. Di Pierro et al. Oral use of Streptococcus salivarius K12 in children with secretory otitis media: preliminary results of a pilot, uncontrolled study International Journal of General Medicine 2015:8 303–308 / Ди Пьерро Ф. и соавт. Применение слюнного стрептококка (*Streptococcus salivarius*) K12 у детей с секреторным средним отитом: предварительные результаты пилотного неконтролируемого исследования. Журнал «Международный журнал общей медицины» 2015:8 303–308

Кому рекомендовать:

С рецептом на антибиотик:

восстановление микрофлоры после антибиотико-терапии

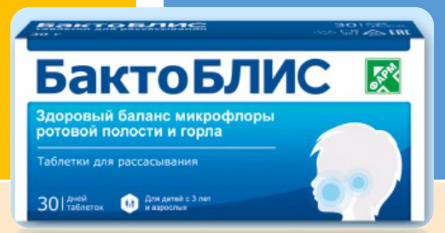
с ОРВИ (простудой): содействие в поддержке иммунитета

Родители часто-болеющих детей: поддержание здорового баланса микрофлоры полости рта у ребенка

Кому рекомендовать:

Человек с нарушением баланса микрофлоры полости рта

Покупатель с галитозом* – помощь в устранении запаха изо рта



* Запах изо рта вызванный жизнедеятельностью бактерий, не являющийся маркером заболеваний внутренних органов

Streptococcus salivarius K12 и галитоз

Галитоз - (*halitosis*; от лат. *halitus* — дыхание и греч. *-osis*) — признак некоторых заболеваний органов пищеварения у человека и животных, сопровождающихся патологическим ростом числа анаэробных микроорганизмов в ротовой полости и неприятным запахом изо рта.

Основной и непосредственной причиной галитоза является дисбаланс микрофлоры полости рта

- **Известно, что *S. salivarius* является доминирующим штаммом у людей не страдающих галитозом [1]**

- ***S. salivarius* поддерживает микробный баланс полости рта, препятствуя размножению микроорганизмов обусловливающих неприятный запах [2]**

1. Kazor CE, Mitchell PM, Lee AM, Stokes LN, Loesche WJ, Dewhirst FE, et al. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. J Clin Microbiol 2003;41:558–63 / Казор С.Е., Митчел П.М., Ли А.М., Строкс Л.Н., Леше В.Дж., Дерист Ф.Е. Разнообразие бактериальной популяции на спинке языка у пациентов с галитозом и здоровых людей. Журнал клинической микробиологии 2003: 41 Стр. 558-563.
2. 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;22:126–30 / Хорц Х.П., Мейнельт А., Хубен Б., Конрадс Г. Распределение и персистирование пробиотика с S. salivarius в ротовой полости человека определённое полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени. Микробиология и иммунология полости рта, 2007:22 Стр. 126-130

Как самому определить галитоз?

- самый достоверный вариант - надеть одноразовую маску и подышать в нее в течение минуты.
- Запах под маской будет точно соответствовать тому, который чувствуют окружающие во время общения с вами.

Истинный галитоз

физиологическим

Физиологический галитоз не сопровождается изменениями со стороны полости рта.

- К нему относят неприятный запах изо рта, возникающий после приёма пищи. Некоторые пищевые продукты могут быть источниками неприятного запаха изо рта, например лук или чеснок.
- При переваривании пищевых продуктов составляющие их молекулы усваиваются организмом и затем выводятся из него. Некоторые из этих молекул, имеющие весьма характерные и неприятные запахи, вместе с током крови попадают в лёгкие и выводятся при выдохе.
- Неприятный запах изо рта, связанный с понижением секреции слюнных желёз во время сна (утренний галитоз) или при стрессе, также относят к физиологическому галитозу.

патологический

Патологический галитоз (оральный и экстраоральный) вызван патологическими состояниями полости рта, верхних отделов ЖКТ, а также ЛОР-органов.

- Неприятный запах изо рта часто возникает у женщин во время гормональных сдвигов: в предменструальную фазу цикла, во время беременности, в климактерическом периоде.
- Есть сведения, что озостомия может возникнуть при приёме гормональных контрацептивов.
- Часто галитоз полиэтиологичен. При хроническом тонзиллите и синусите гнойное отделяемое из миндалин и полости носа стекает на спинку языка.
- В совокупности с заболеваниями пародонта и плохой гигиеной полости рта (в частности, языка) это приводит к возникновению неприятного запаха изо рта.

Streptococcus salivarius K12 и галитоз

Исследование антибактериальной активности К12 по отношению к штаммам ответственным за галитоз:

- **Выделены микроорганизмы, чья жизнедеятельность сопровождается неприятным запахом изо рта: *S. moorei isolates, Atopobium parvulum, Eubacterium sulci, Eubacterium saburreum, Parvimonas micra.***

- **Проведено *in vitro* исследование активности К12 по отношению к изолятам и также определена резистентность ряда штаммов *S. moorei*.**

Masdea L. Antimicrobial activity of Streptococcus salivarius K12 on bacteria involved in oral malodour Archives of Oral Biology Volume 57, Issue 8, August 2012, Pages 1041-1047 / Мастдеа Л. Антимикробная активность S. salivarius K12 в отношении бактерий ответственных за неприятный запах изо рта. Архивы биологии полости рта. Том 57, 8, Август 2012, Стр. 1041-1047

Streptococcus salivarius K12 и галитоз

Результаты in vitro исследования:

- *S. salivarius* K12 подавил рост всех микроорганизмов ответственных за галитоз.
- Наиболее чувствительным оказался *E. sulci* ATCC35585.
- *S. moorei* оказался относительно устойчивым к действию K12, но не демонстрировал устойчивости.

Заключение:

S. salivarius **K12 обладает антимикробной активностью in vitro по отношению к микрофлоре ответственной за галитоз и может быть рассмотрен как перспективный кандидат для создания пробиотика для полости рта с целью коррекции галитоза.**

Masdea L. Antimicrobial activity of Streptococcus salivarius K12 on bacteria involved in oral malodour Archives of Oral Biology Volume 57, Issue 8, August 2012, Pages 1041-1047 / Мастдеа Л. Антимикробная активность S. salivarius K12 в отношении бактерий ответственных за неприятный запах изо рта. Архивы биологии полости рта. Том 57, 8, Август 2012, Стр. 1041-1047

Streptococcus salivarius K12 и C. albicans

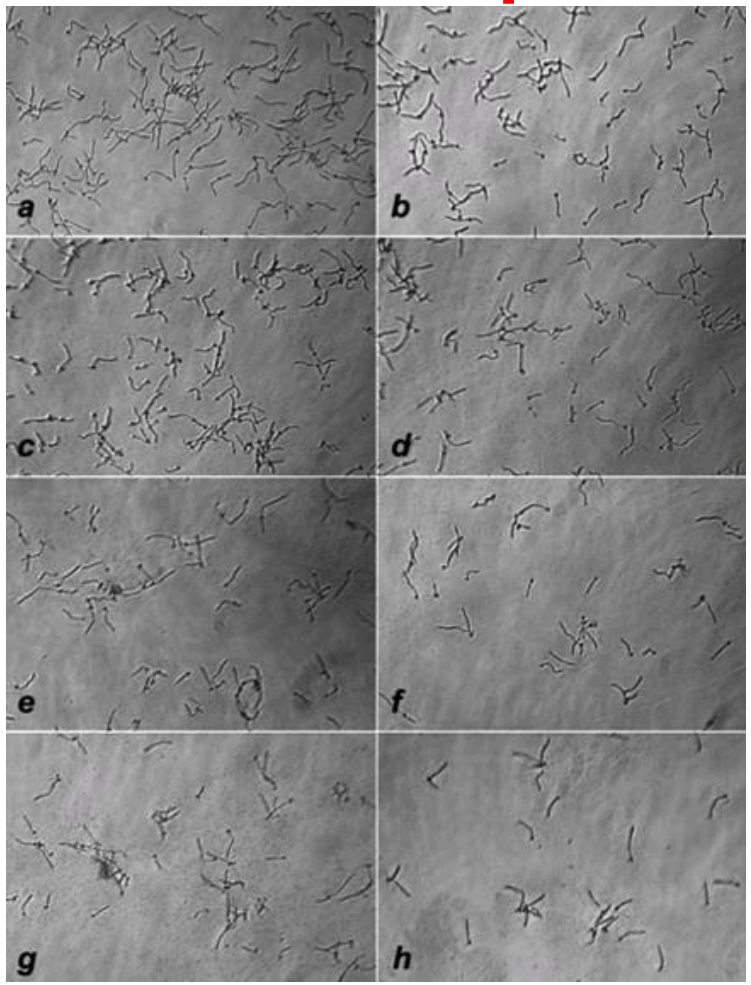
- Проведены in vitro исследования активности К12 в присутствии клинических изолятов кандида полученных из крови пациентов с системным кандидозом.

- Проведены исследования на мышиной модели кандидоза ротовой полости с назначением К12.

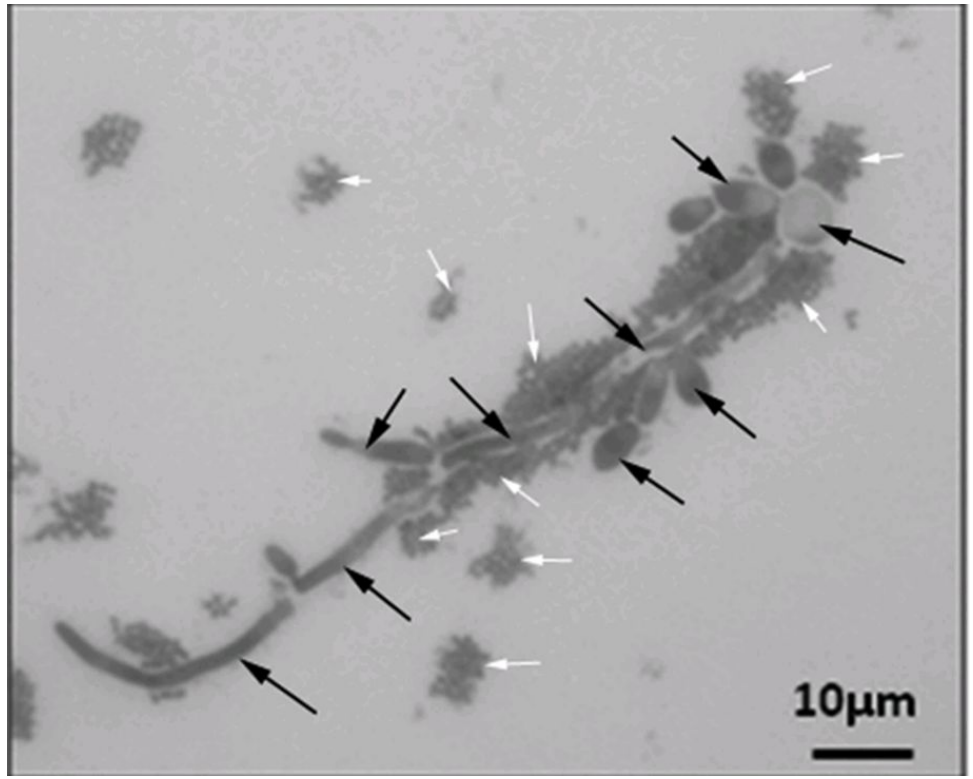
- Микробиологическое, гистологическое исследования (Япония, Великобритания, Канада, Новая Зеландия).

Sanae A. Ishijima et al. Effect of Streptococcus salivarius K12 on the In Vitro Growth of Candida albicans and Its Protective Effect in an Oral Candidiasis Model 2012, American Society for Microbiology /
Санае А. Казуми И. и соавт. Эффект слюнного стрептококка (*Streptococcus salivarius)* К12 на рост грибов рода Кандида и его потенциальный эффект на кандидоз полости рта. Журнал «Микробиология» Апрель 2012 Том 78 Номер 7. Стр. 2190-2199

Streptococcus salivarius K12 и C. albicans



Ингибиторная активность К12 на кандида в зависимости от концентрации К12



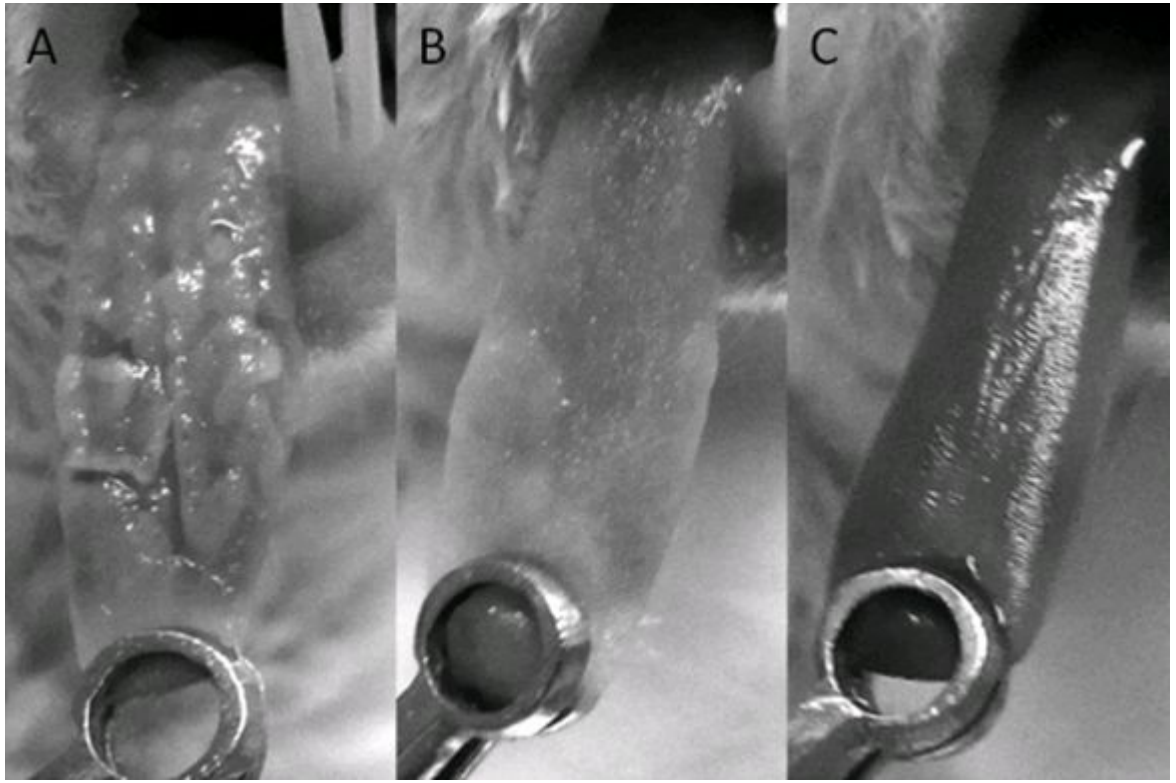
Взаимодействие К12 (белые) с кандида (чёрные).

Блокирование адгезии кандида к эпителию.

Sanae A. Ishijima et al. Effect of Streptococcus salivarius K12 on the In Vitro Growth of Candida albicans and Its Protective Effect in an Oral Candidiasis Model 2012, American Society for Microbiology /
Санае А. Казуми И. и соавт. Эффект слюнного стрептококка (*Streptococcus salivarius)* К12 на рост грибов рода Кандида и его потенциальный эффект на кандидоз полости рта. Журнал «Микробиология» Апрель 2012 Том 78 Номер 7. Стр. 2190-2199

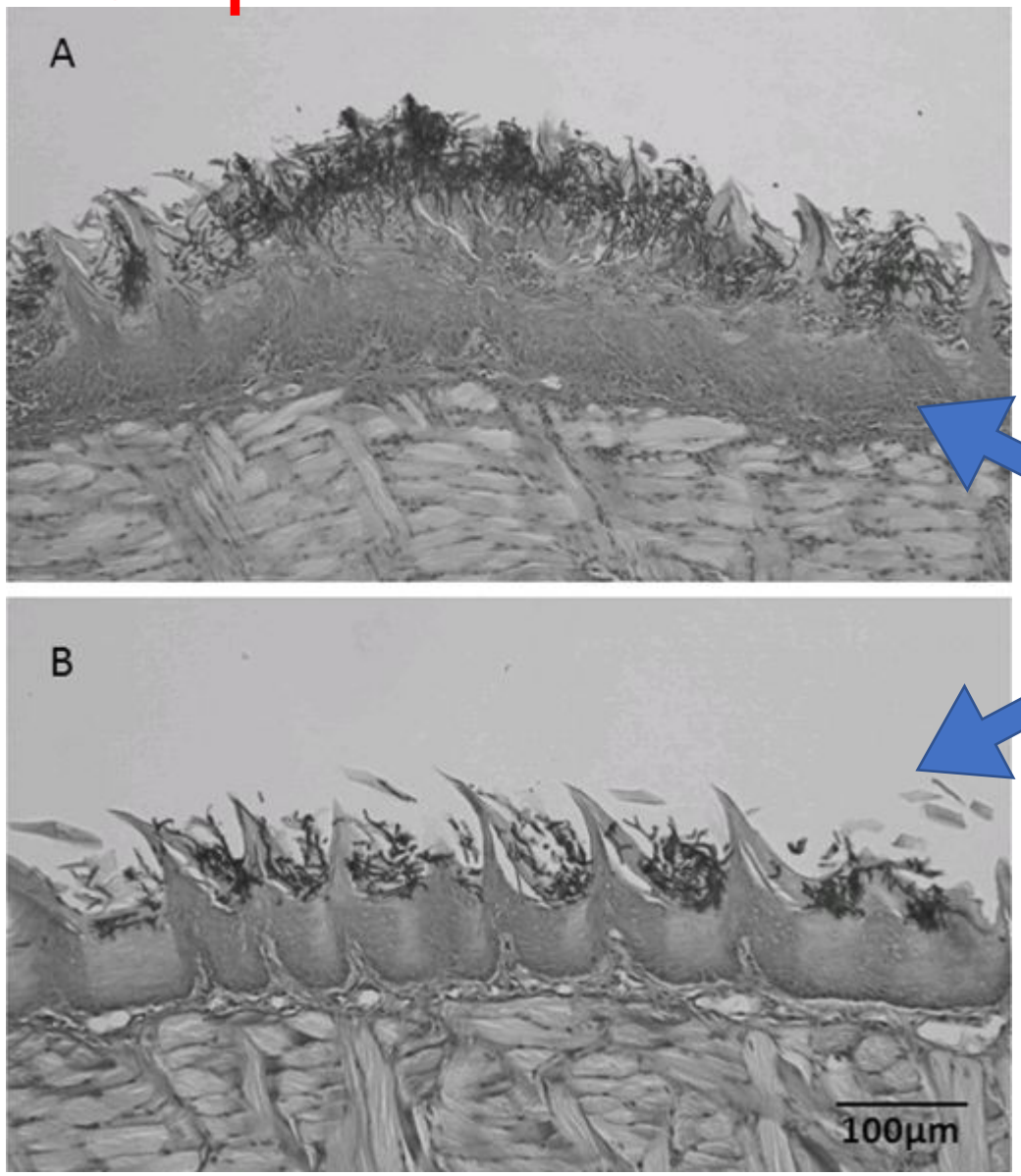
Streptococcus salivarius K12 и C. albicans

Мышиная модель кандидоза полости рта:
A – контроль (кандидоз)
B – ингибирующее действие K12 на кандида
C – действие флуконазола



Sanae A. Ishijima et al. Effect of Streptococcus salivarius K12 on the In Vitro Growth of Candida albicans and Its Protective Effect in an Oral Candidiasis Model 2012, American Society for Microbiology /
Санае А. Казуми И. и соавт. Эффект слюнного стрептококка (*Streptococcus salivarius)* K12 на рост грибов рода Кандида и его потенциальный эффект на кандидоз полости рта. Журнал «Микробиология» Апрель 2012 Том 78 Номер 7. Стр. 2190-2199

Streptococcus salivarius K12 и C. albicans



Гистологическое исследование

Мышиная модель кандидоза полости рта:

А – контроль (кандидоз)

В – ингибирующее действие К12 на кандида

Sanae A. Ishijima et al. Effect of Streptococcus salivarius K12 on the In Vitro Growth of Candida albicans and Its Protective Effect in an Oral Candidiasis Model 2012, American Society for Microbiology /
Санае А. Казуми И. и соавт. Эффект слюнного стрептококка (*Streptococcus salivarius)* К12 на рост грибов рода Кандида и его потенциальный эффект на кандидоз полости рта. Журнал «Микробиология» Апрель 2012 Том 78 Номер 7. Стр. 2190-2199

Streptococcus salivarius K12 и C. albicans

Результаты:

- Кандида не ингибируется напрямую К12.
- Угнетение роста кандида происходит за счёт препятствия адгезии к эпителию слизистой полости рта.
- К12 в исследованиях in vivo способен устранять колонизацию C. albicans вызывая эффект подобный приёму системных антимикотических препаратов.

Выводы:

- S. salivarius К12 может быть рассмотрен на роль кандидата в создании пробиотика для полости рта с целью профилактики и лечения кандидоза.

Sanae A. Ishijima et al. Effect of Streptococcus salivarius K12 on the In Vitro Growth of Candida albicans and Its Protective Effect in an Oral Candidiasis Model 2012, American Society for Microbiology /
Санае А. Казуми И. и соавт. Эффект слюнного стрептококка (*Streptococcus salivarius)* К12 на рост грибов рода Кандида и его потенциальный эффект на кандидоз полости рта. Журнал «Микробиология» Апрель 2012 Том 78 Номер 7. Стр. 2190-2199

Elevated levels of interferon gamma in human saliva following ingestion of *Streptococcus salivarius* K12

Chilcott CN[1], Crowley LZ[2], Kulkarni VI[1], Jack RW[2], McLellan AD[2], Tagg JR[2]

[1]BLIS Technologies Ltd, Centre for Innovation

[2]Department of Microbiology and Immunology, University of Otago, Dunedin

Introduction

Users of the oral probiotic, *Streptococcus salivarius* K12 (BLIS K12 Throat Guard), reported that taking the bacterial lozenges at the onset of flu-like symptoms appeared to help prevent further development of the symptoms. Interferon gamma (IFN-γ) is known to contribute to non-specific immunity against many intracellular bacteria and viruses. In previous studies it has been reported that IFN-γ can be detected in saliva samples during viral infections at concentrations up to 25 pg/ml (1). Research in our lab has shown that human and murine leukocyte preparations produced IFN-γ when exposed to *S. salivarius* K12 cells.

Methods and Results

Materials and Methods

Dosage regime

Four adult subjects took twelve BLIS K12 Throat Guard lozenges (four lozenges every two hours)

Saliva collection and preparation

One ml of unstimulated saliva was collected from the subjects before taking the lozenges and 6, 8, 10, 14 and 24 hours later. Saliva samples were frozen until processed. Ten µl of complete protease inhibitor (Roche) was added per ml of saliva. The saliva samples were treated by adding 20 µl 2.5M NaCl and 20 µl 1.5 M sodium acetate to 200 µl of saliva. The samples were incubated on ice for 30 minutes. The saliva was then centrifuged for 5 min at 10,000 rpm, and the supernatant collected for testing.

Interferon gamma ELISA assay

Interferon gamma was detected in the saliva samples using an ELISA kit (BD Biosciences). One hundred µl of saliva sample supernatant was added to each well. The ELISA assay was conducted according to the manufacturer's protocol.

Results

Interferon was not detected in the saliva samples until after 8 h. Between 22- and 139 pg of interferon gamma was detected in the 24 h samples (Fig. 1).

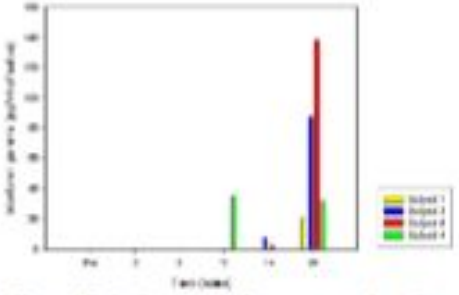


Figure 1.Detection of interferon gamma in saliva following ingestion of *Streptococcus salivarius* K12

During a viral infection the virus titre has been shown to increase during the first two days. An increase in the production of interferon during this time then leads to a decrease in the viral titre.

The induction of interferon gamma by ingestion of *S. salivarius* K12 may help in preventing further development of the symptoms, by reducing the viral titre.

References

(1) Spear GT, Alves MR, Cohen MH, Bremer J, Landay AL. (2005). Relationship of HIV RNA and cytokines in saliva from HIV-infected individuals. FEMS Immunol. Med. Microbiol.45(2):129-136.

Acknowledgements

Special thanks go to the participants in this study

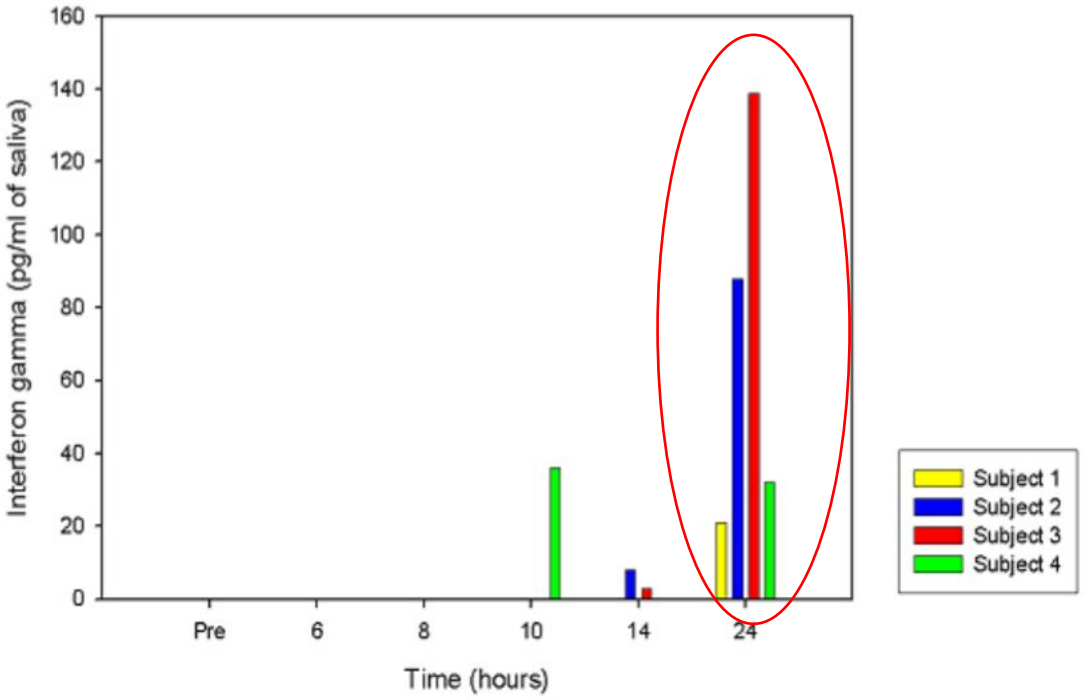


Figure 1.Detection of interferon gamma in saliva following ingestion of *Streptococcus salivarius* K12

Гамма-интерферон способствует развитию неспецифического иммунитета против многих внутриклеточных бактерий и вирусов. В прошедших исследованиях было доложено, что гамма-интерферон может быть обнаружен в образцах слюны во время вирусной инфекции в концентрации вплоть **до 25 пикограмм/мл.** Исследования в нашей лаборатории показало, что человеческие и мышиные лейкоцитарные препараты продуцируют гамма-интерфероны при воздействии клеток Streptococcus Salivarus K12.

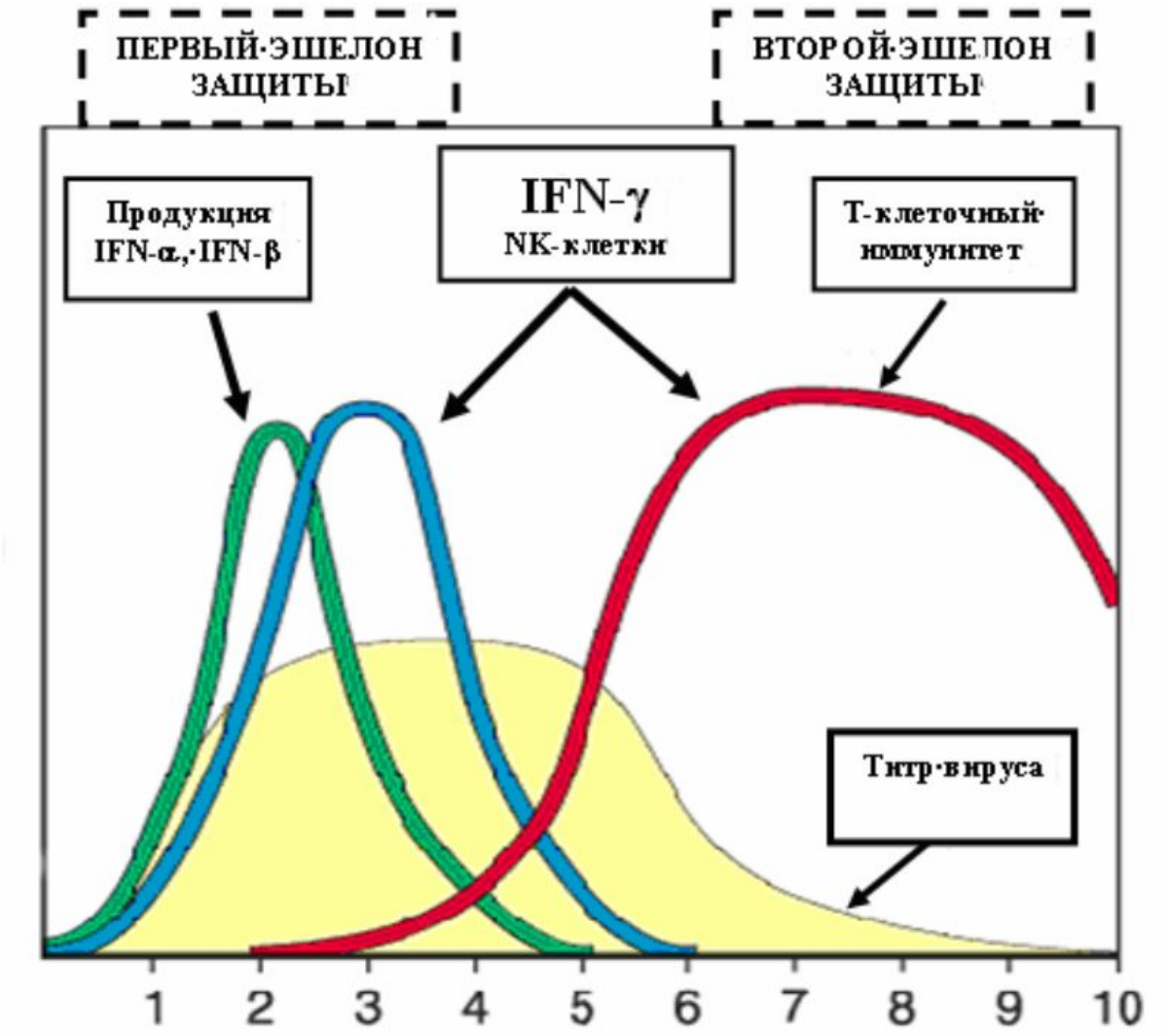


Рисунок 1. Активации ИФН и иммунитета в ответ на инфицирование.

Ф.И.Ершов **ИНТЕРФЕРОНЫ 1-ГО И 2-ГО ТИПОВ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ФГБУ «НИИЭпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, Москва**

New clinical study shows that Bactoblis® intake reduces the rate of **SARS-CoV-2** infections

Introduction

SARS-CoV-2 infection (commonly known as COVID-19) became a serious threat and its high spreading ability remaining a challenge. **The oral cavity is the main entry point for SARS-CoV-2.**

Latest research suggests a significant role of the oral and lung microbiota in SARS-CoV-2 infections:

- COVID-19 patients show significantly different oral bacteria composition and inflammatory profile with Streptococci present in the protective / beneficial microbiota of healthy subjects[1]
- oral cavity seems to be the primary source of the lung microbiota[2]
- lung microbiota dysbiosis has been observed by comparing SARS-CoV2 patients with healthy subjects[3]

Facts

Streptococcus salivarius is a commensal species of the healthy oral, upper respiratory tract, and lung microbiota.[4] Bactoblis® containing *Streptococcus salivarius* K12 has been demonstrated:

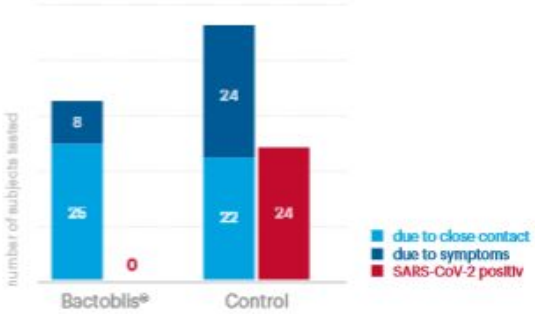
- improving dysbiosis in upper respiratory tract microbiota[5,6,7,8]
- providing direct antiviral activity via stimulation of INF-gamma secretion[9]
- protecting from viral upper respiratory tract infections[10-12]

Methods

- 128 school-attending children (average age 8 years)
- Bactoblis® treatment and non treatment (Control group) for 90 days
- one lozenge Bactoblis® per day for 90 days
- Nasal swabs for detection of SARS-CoV-2 specific antigen conducted in case of COVID-19 symptoms and/or contact with SARS-CoV-2 positive family member or classmate

BLUESTONEPHARMA®
LEADERS IN MEDICAL PROBIOTICS

Fig. 1: SARS-CoV-2 specific antigen tests



Results

- excellent acceptance and tolerability
- less typical COVID-19 symptoms (e.g. fever, headache, cough) in Bactoblis® treated subjects
- less SARS-CoV-2 antigen tests conducted in Bactoblis® treated subjects vs Control (33 vs. 46; P=0.04), because of less COVID-19 symptoms
- none of the Bactoblis® treated subjects had a positive SARS-CoV-2 antigen test whereas 24 control subjects were tested positive

Conclusion

Bactoblis® reduces SARS-CoV-2 infections significantly.

Bactoblis® may offer **protection from COVID-19 for children returning to school and daycare** as well as **professionals in nosocomial environment at risk** (hospitals, doctor's office, traveling).

References
1. Ishbba Y, et al. bioRxiv 2020. Available from: https://doi.org/10.1101/2020.12.13.422589
2. Wang J, et al. Sci China Life Sci. 2020;60(12):1403-1405
3. Shen Z, et al. Clin Infect Dis. 2020;ciaa203
4. Di Pierro F. Minerva Med 2020-11;103:385-3
5. Kruchko and Tkachenko 2017, Child's Health 12(1): 27-32
6. Haselkorn 2018, Child's Health 13(1): 89-94
7. Rebenko et al. Clinical Immunology Allergology Infectology 2016, 20-32, 2019
8. Sadin S, et al. Pediatr Infect Dis J 2020 Dec 8; doi:10.1097/INF.0000000000003016
9. Chilcott CN, et al. Presented at: Joint New Zealand and Australian Microbiological Societies Annual Meeting, Dunedin, New Zealand, 22-25 November 2005
10. Di Pierro et al. 2016a, Drug Healthc Patient Saf 8:77-81
11. Di Pierro et al. 2016, Minerva Pediatr 70(3): 240-245
12. Di Pierro et al. 2014, Drug Healthc Patient Saf 6:15-20
13. Kruchko and Tkachenko 2018, Childs Health 13(7): 122-127

Факты

Streptococcus Salivarus это комменсальный вид, находящийся в здоровой микробиоте оральной, верхних дыхательных путей и лёгких. **Бактоблис содержащий Streptococcus Salivarus K12 показал следующие результаты**:

> устранение дисбактериоза в верхних дыхательных путях

> обеспечивал прямую противовирусную активность через стимуляцию секреции интерферон-гаммы.

> защита от вирусной инфекции верхних дыхательных путей.

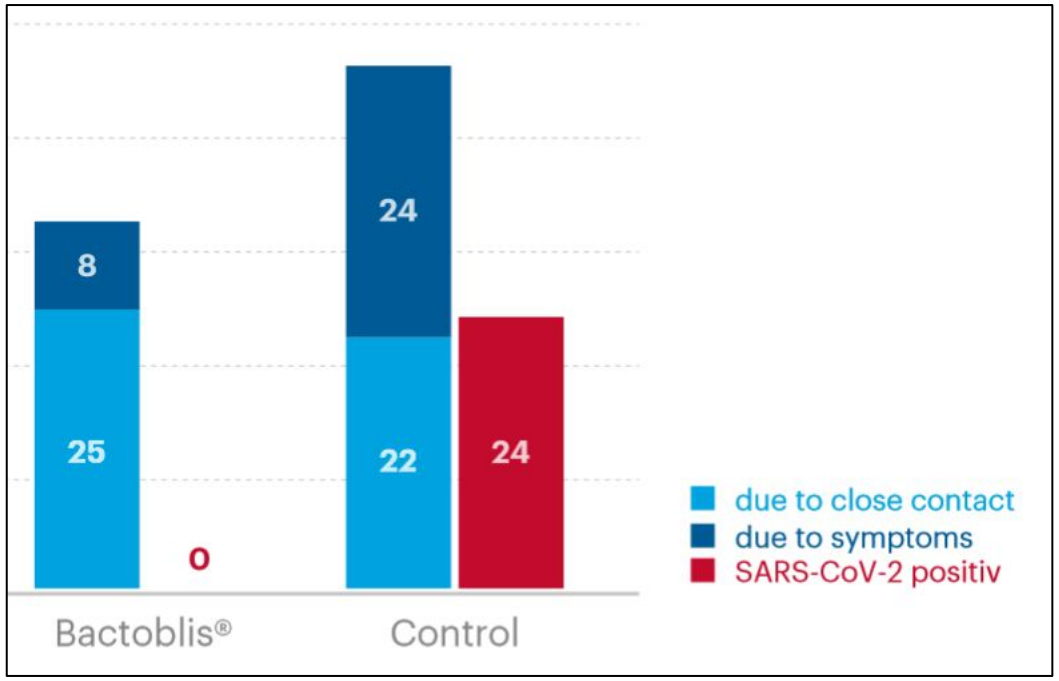
Методы

> 128 школ привлекли детей (достигших возраста 8 лет)

> В течение 90 дней одна группа принимала Бактоблис, вторая контрольная нет.

> Одна таблетка (леденец) Бактоблиса в день в течение 90 дней

> Назальные мазки для обнаружения SARS-CoV-2 специфического антигена в случае обнаружения симптомов Ковид или/и контакте с больным SARS-CoV-2 членом семьи или одноклассником.



Результаты

> Отличное усваивание и переносимость

> Меньше типичных Ковид-19 симптомов (температура, головная боль, кашель) у субъектов, принимавших Бактоблис.

> меньше SARS-CoV-2 антиген тестов связанных с субъектами принимавшими Бактоблис по сравнению с контрольной группой (33 к 46 P=0,04) из-за меньшего количества симптомов Ковид-19.

> Ни у одного субъекта принимавшего Бактоблис не было выявлено положительного результата антиген теста, тогда как в контрольной группе 24 субъекта имели положительные результаты антиген теста.

Заключение

Бактоблис значительно снижает количество заражений инфекции SARS-CoV-2. Бактоблис может предложить защиту от Ковид-19 для детей возвращающихся в школу или детские сады, также как и профессионалам во внутрибольничной среде в группе риска (госпитали, приёмные, путешествия).

Пробиотические бактерии *Streptococcus salivarius* K12 способствуют:

- Установлению и поддержанию функционального состояния микрофлоры ротовой полости и ротоглотки (в том числе, после окончания курса антибиотикотерапии);
- Снижению риска заболеваемости острыми бактериальными инфекциями верхних дыхательных путей;
- Профилактике и снижению вероятности рецидивов бактериальных инфекций верхних дыхательных путей;
- Облегчению симптомов среднего отита, бактериального тонзиллита и фарингита;
- Поддержке организма в естественной защите от бактериальной, кандидозной и вирусной инфекции.

1. Lu Gao Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body Protein Cell. 2018 May; 9(5): 488–500. /Лю Гао Микробиом полости рта: всё большее значение в ротовой полости и всём организме. Журнал «Протеин и клетка». 2018 Май; 9(5): 488–500.
2. Wescombe PA, Heng NCK, Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR. Streptococcal bacteriocins and the case for Streptococcus salivarius as model oral probiotics. Future Microbiol. 4, 819–835 (2009). /Вестомб П.А., Хенг Н.С.К., Бертон Дж. П., Чилкотт С.Н., Тагг Дж. Р. Стрептококковые бактериоцины и слюнной стрептококк (Streptococcus salivarius) в качестве модели для пробиотика для ротовой полости. Журнал «Будущая микробиология». 4, 819–835 (2009).
3. Hyink O. et al. Salivaricin A2 and the novel lantibiotic salivaricin B are encoded at adjacent loci on a 190-kilobase transmissible megaplasmid in the oral probiotic strain Streptococcus salivarius K12. Appl. Environ. Microbiol. 73, 1107–1113 (2007)./ Хуинк О. И соавт. Саливарцин А2 и новый лантибиотик саливарцин Б кодируются в локусе 190-кб трансмиссивного мегаплазмида в штамме пробиотика для ротовой полости – слюнной стрептококк (Streptococcus salivarius) K12. Приложение журнала «Микробиология окружающей среды»73, 1107–1113 (2007).

Спасибо!