

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,
Propionibacterium,
Staphylococcus,
Pityrosporum,
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, Eubacterium,
Fusobacterium, Haemophilus,
Lactobacillus, Leptotrichia,
Neisseria, Propionibacterium,
Selenomonas, Simonsiella,
Spirochaeta, 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;

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 рН, обилие органических остатков пищи, анатомические особенности, способствующие накоплению микробных клеток.

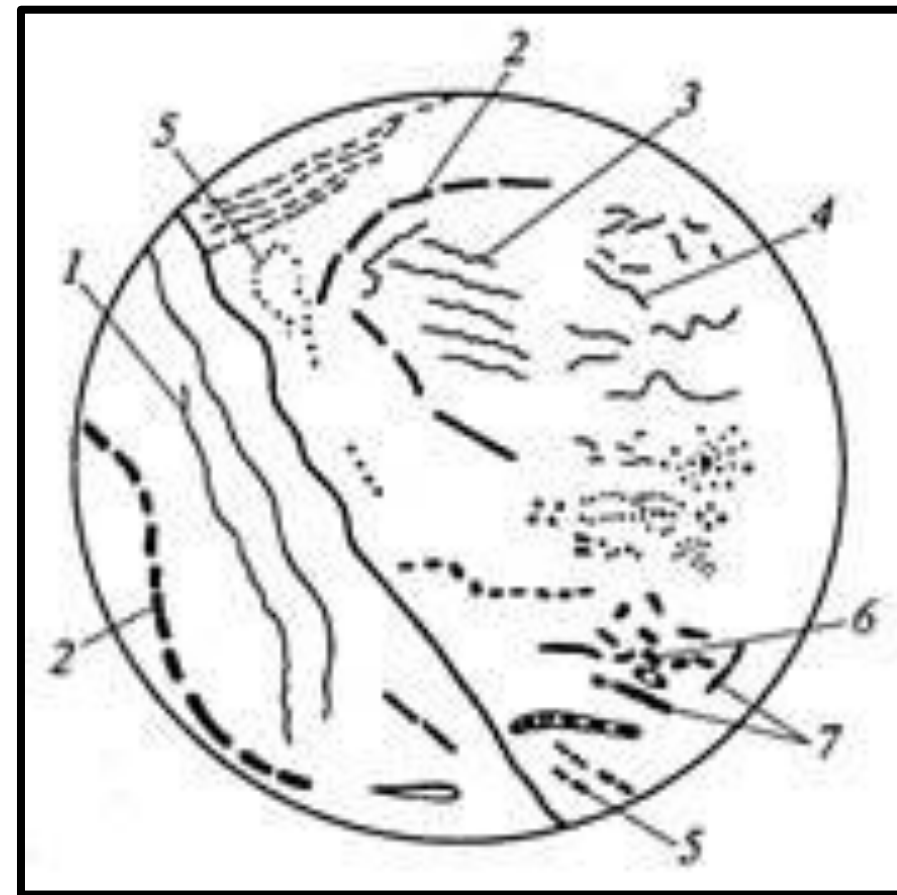
Густая заселённость ротовой полости:

- ✓ 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.



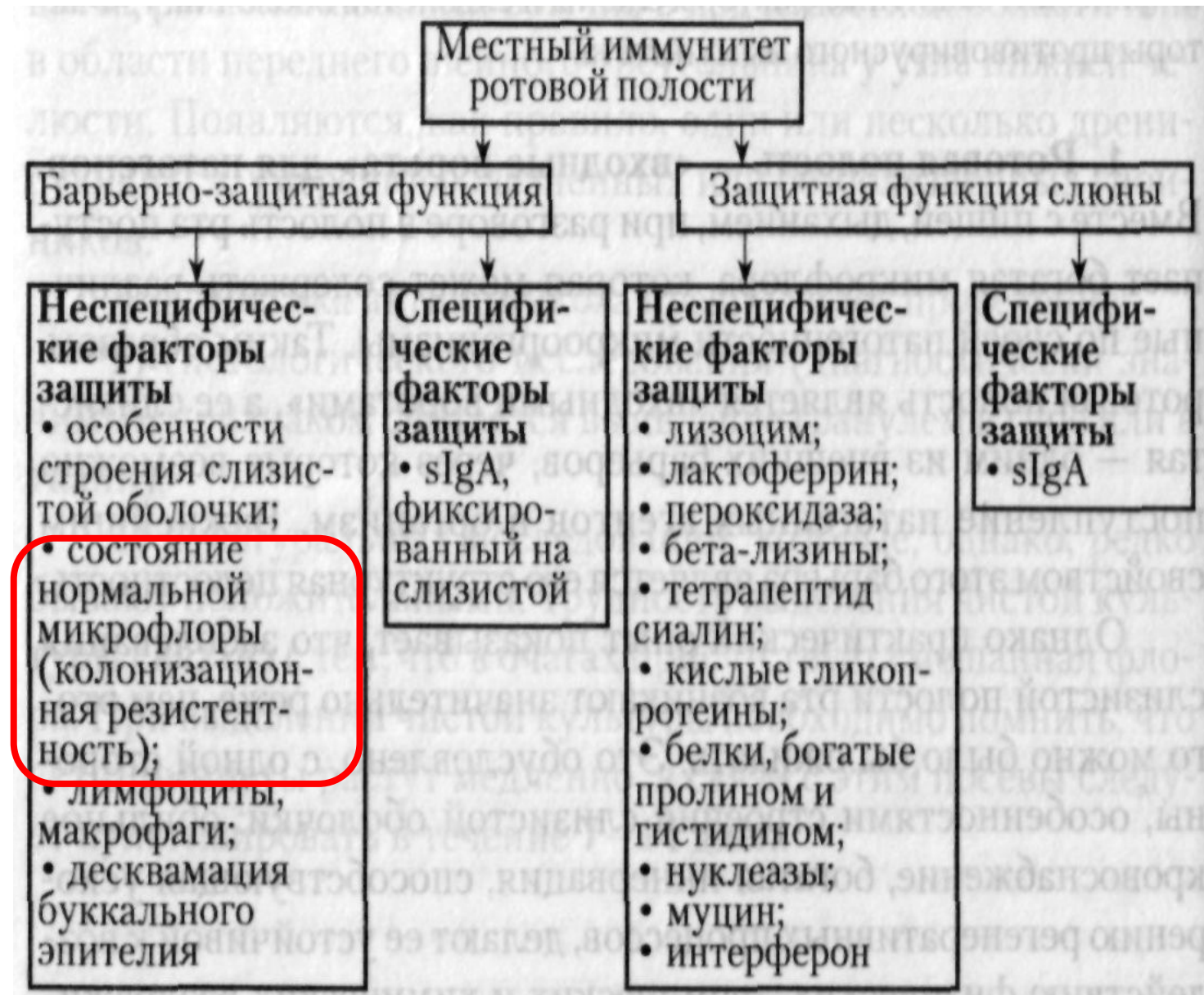
Микрофлора зубного налета (по Борисову и др., 1993):

- 1 – *Leptotrichia buccalis*; 2 – *Lactobacillus* sp.;
3,4 – *Treponema denticola*; *Treponema* sp.; 5,6 –
стрептококки и диплококки (*Streptococcus salivarius*, *S. mitis*, *S. sanguis*, *Veillonella* sp.);
7 – *Fusobacterium nucleatum*

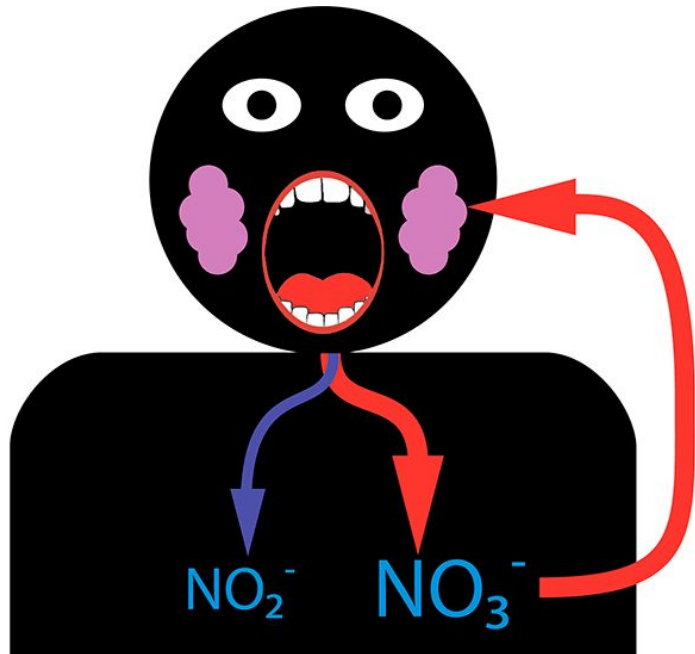
Ротовая полость — «входные ворота» для патогенов (пересечение дыхательных путей и пищеварительного тракта)

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

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

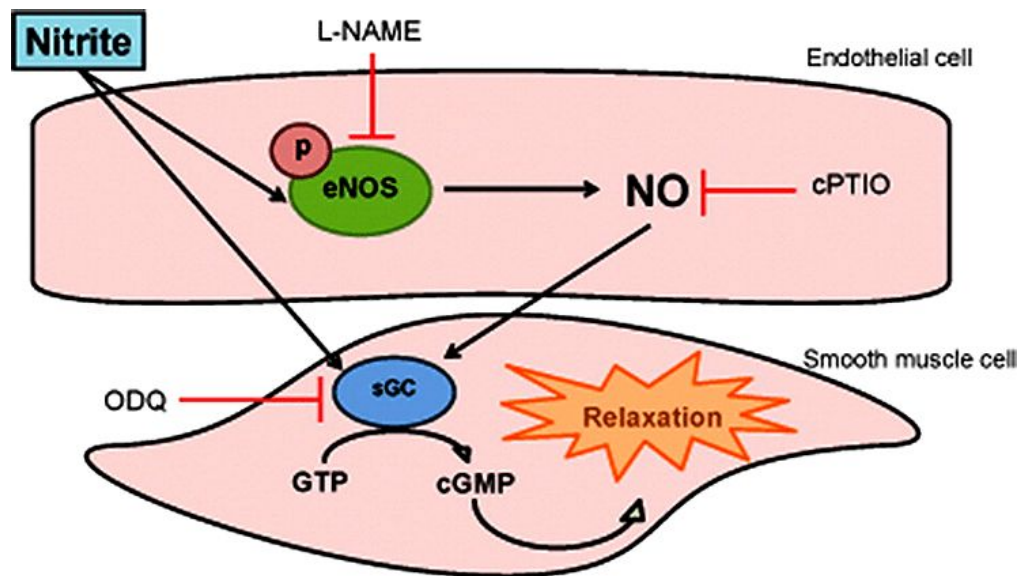


Интересно!



Нитратный цикл в организме человека

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.



Превращение нитрита в NO в сосудистой стенке.

Колонизация микроорганизмами полости рта человека

Биотоп	Слизистая щек, КОЕ/см ²	Поверхность языка, КОЕ/см ²	Зубной налет, КОЕ/г	Слюна, КОЕ/мл
Микроорганизм				
Стрептококки	$3,12 \pm 0,87 \cdot 10^3$	$7,60 \pm 2,60 \cdot 10^3$	$0,54 \pm 2,10 \cdot 10^5$	$7,20 \pm 2,08 \cdot 10^3$
Лактобактерии	$5,87 \pm 1,59 \cdot 10^2$	$5,28 \pm 2,07 \cdot 10^2$	$8,33 \pm 1,68 \cdot 10^3$	$6,60 \pm 1,82 \cdot 10^2$
Стафилококки	$2,56 \pm 0,49 \cdot 10^2$	$3,98 \pm 3,00 \cdot 10^2$	$2,82 \pm 2,35 \cdot 10^2$	$2,83 \pm 4,06 \cdot 10^2$
Кандиды	$0,59 \pm 3,76 \cdot 10^2$	$3,49 \pm 3,32 \cdot 10^2$	$7,34 \pm 2,76 \cdot 10^2$	$2,59 \pm 3,52 \cdot 10^2$
Бактероиды	-	$0,12 \pm 1,00 \cdot 10^2$	$2,51 \pm 3,15 \cdot 10^3$	$8,04 \pm 3,62 \cdot 10^2$
Коринебактерии	-	-	$2,98 \pm 3,52 \cdot 10^2$	$1,62 \pm 3,31 \cdot 10^2$
Нейссерии	-	-	$5,28 \pm 2,07 \cdot 10^2$	-
Вейлонеллы	-	$0,27 \pm 4,18 \cdot 10^2$	$0,10 \pm 5,74 \cdot 10^3$	$1,70 \pm 0,94 \cdot 10^2$
Лептотрихии	-	-	$0,66 \pm 0,77 \cdot 10^2$	-
Фузобактерии	-	$0,26 \pm 2,28 \cdot 10^2$	$1,11 \pm 0,94 \cdot 10^2$	$3,30 \pm 0,75 \cdot 10^2$

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.

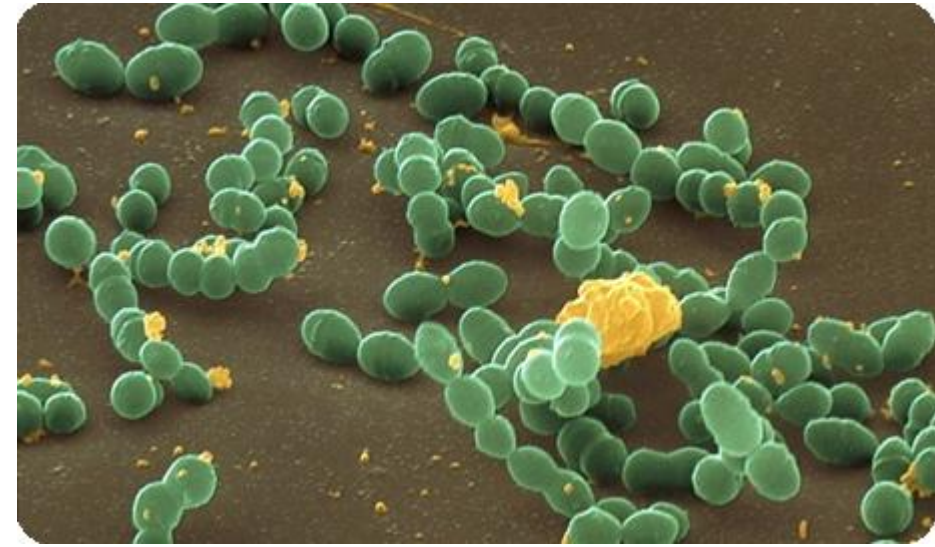
Представители нормальной микрофлоры синтезируют лизоцим, ацидофиллин, **бактериоцины**, обладающие бактерицидной активностью по отношению к чужеродным микроорганизмам

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, образуемые 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.

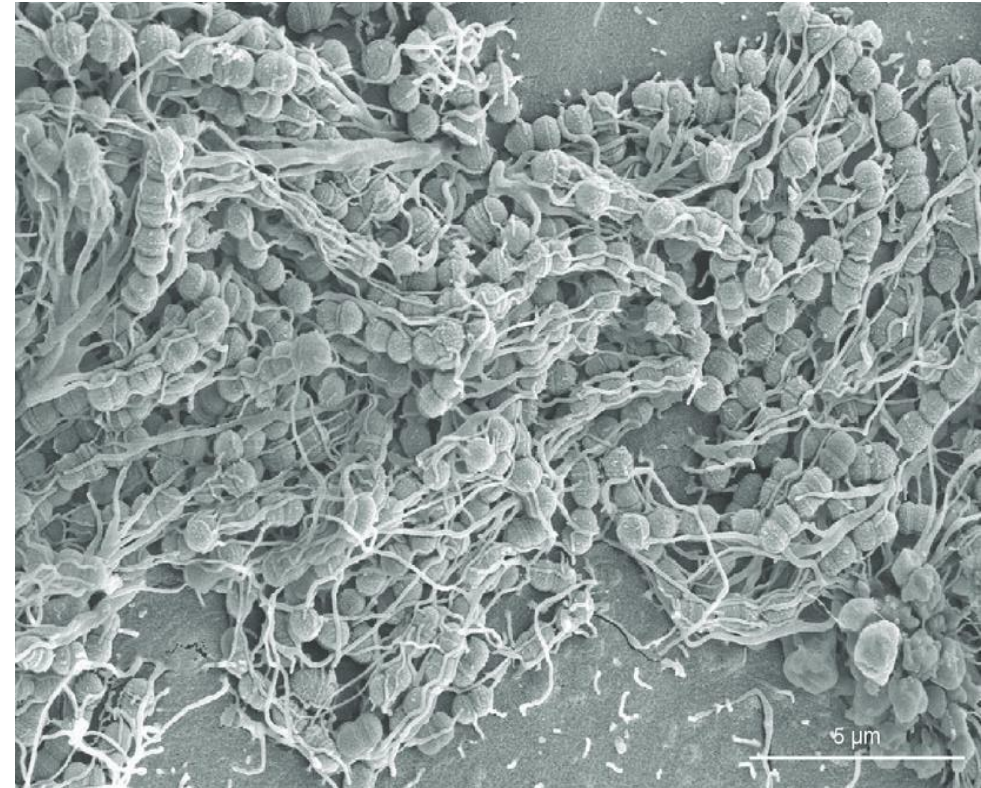
Именно таким штаммом и является ***Streptococcus salivarius***.

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

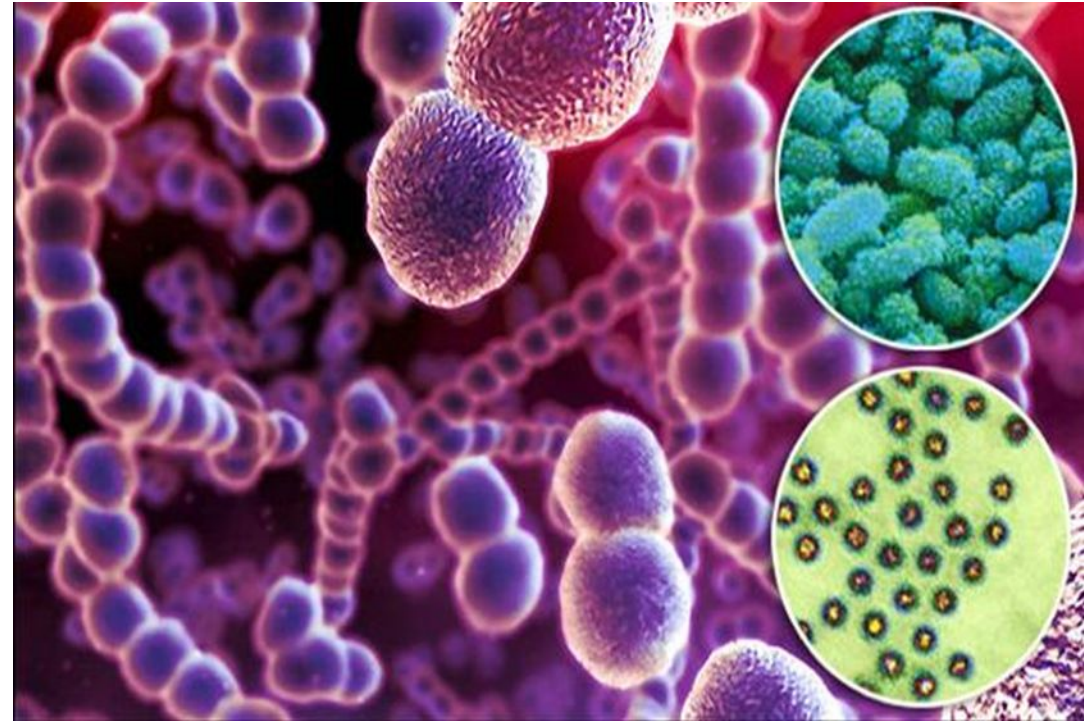


Stowik, Turner. (2016). Contribution of Probiotics *Streptococcus salivarius* Strains K12 and M18 to Oral Health Humans: A Review./ Стоуик, Тернер. (2016). Вклад пробиотиков *Streptococcus salivarius* K12 и M18 в здоровье полости рта у людей: обзор.

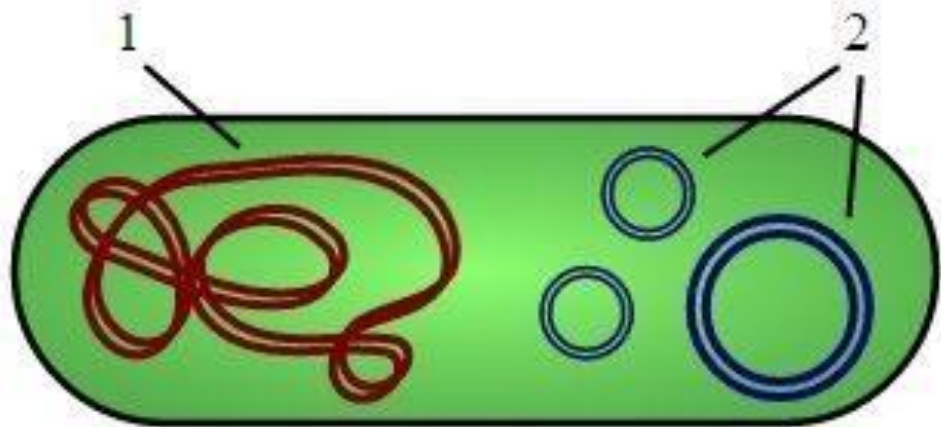
Многие штаммы, а именно *S. salivarius* являются продуцентами бактериоцин-подобных ингибирующих субстанций (bacteriocin-like inhibitory substances **BLIS**).

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 **инфекционных и вирусных** заболеваний



Wescombe P.A., Burton J.P., Cadieux P.A., et al. Megaplasms 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.

- 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
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> . <i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus vestibularis</i> , <i>Streptococcus faecium</i> .
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus vestibularis</i> , <i>Streptococcus faecium</i> .
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus vestibularis</i> , <i>Streptococcus faecium</i>
<i>Branhamella (Moraxella) catarrhalis</i>	<i>Neisseria spp.</i>

Функциональная роль БАД-пробиотиков

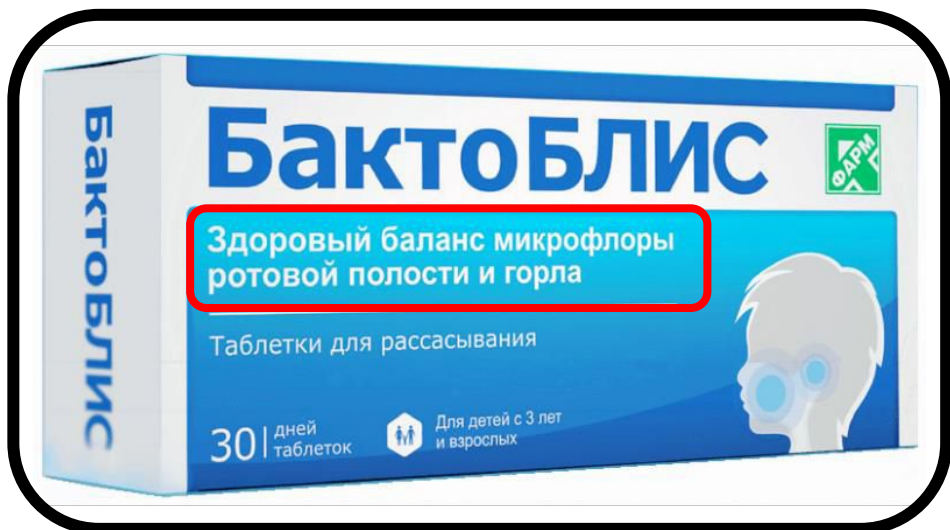


**МУК 2.3.2.721-98
«Определение безопасности и эффективности БАД»**

bacteriocin-like inhibitory substances – BLIS.

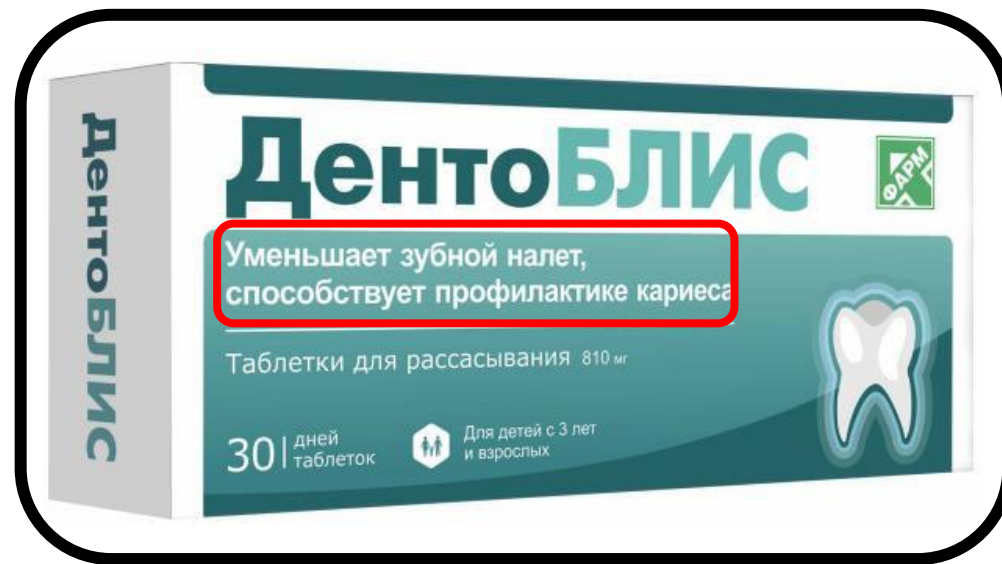
salivarius K12

бактериоцины А 2 и В



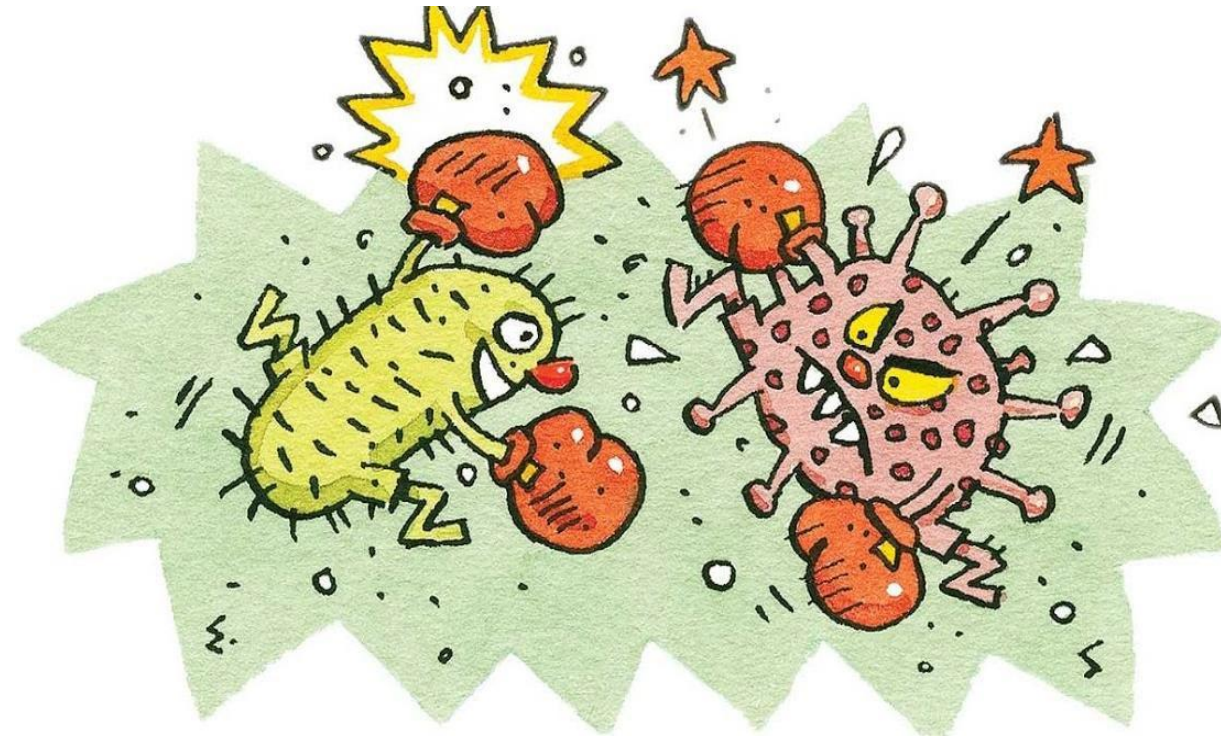
salivarius M18

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



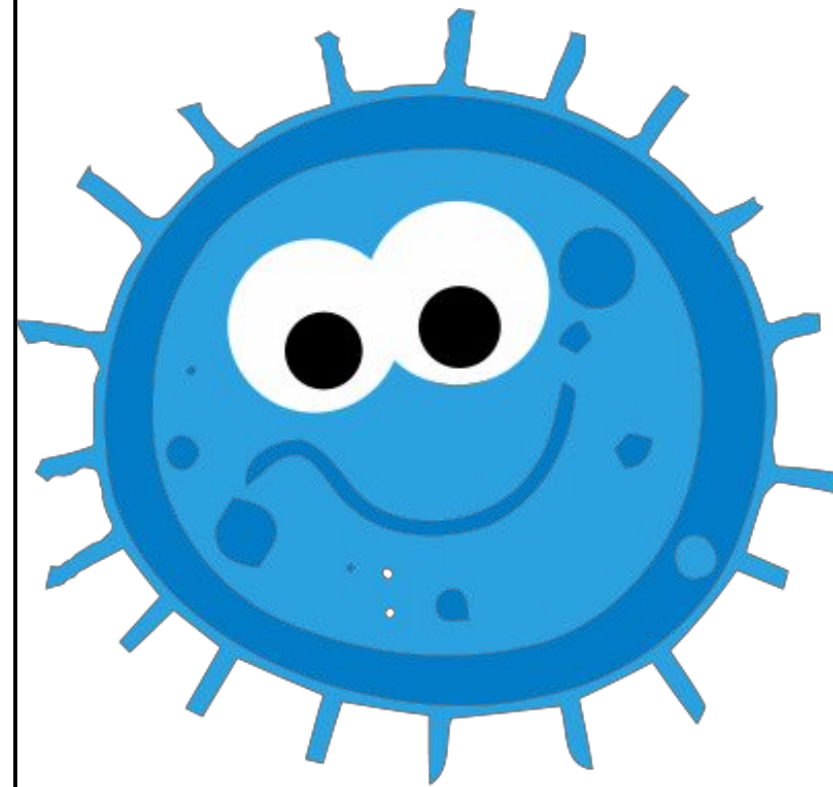
Burton J.P., Drummond B.K., Chilcott C.N., Tagg J.R., Thomson W.M., Hale J.D.F., Wescombe P.A. Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. J Med Microbiol. 2013 Jun;62(Pt 6):875-884.

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



МОЖЕТ ЛИ *Streptococcus salivarius* M18 и K12 НЕГАТИВНО ВЛИЯТЬ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА?

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**)

Н.В. 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.



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.

Кариес - это

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



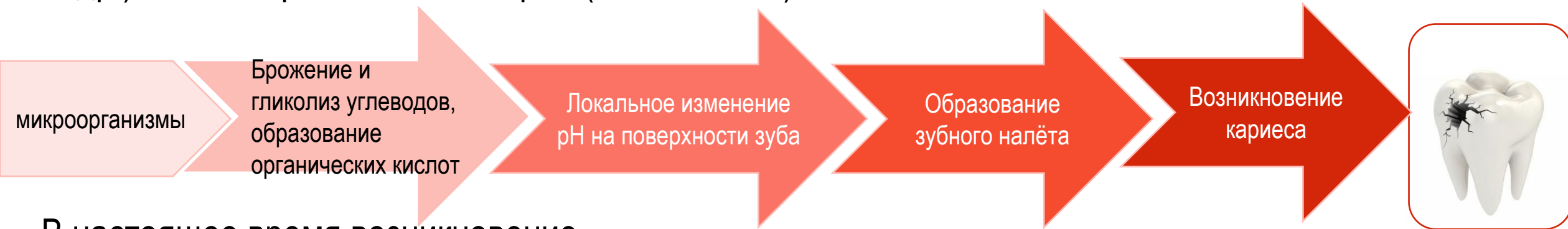
Streptococcus mutans (один из главных компонентов)
и ***Streptococcus sobrinus*** (оба микроорганизма являются
кислотопродуцирующими)

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.

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*).



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*).

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

1/2

[Единый реестр свидетельств о государственной регистрации](#)

Общее количество записей: 5024548

Дата отчета: 27 июля 2020г

Количество записей в отчете: 1

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

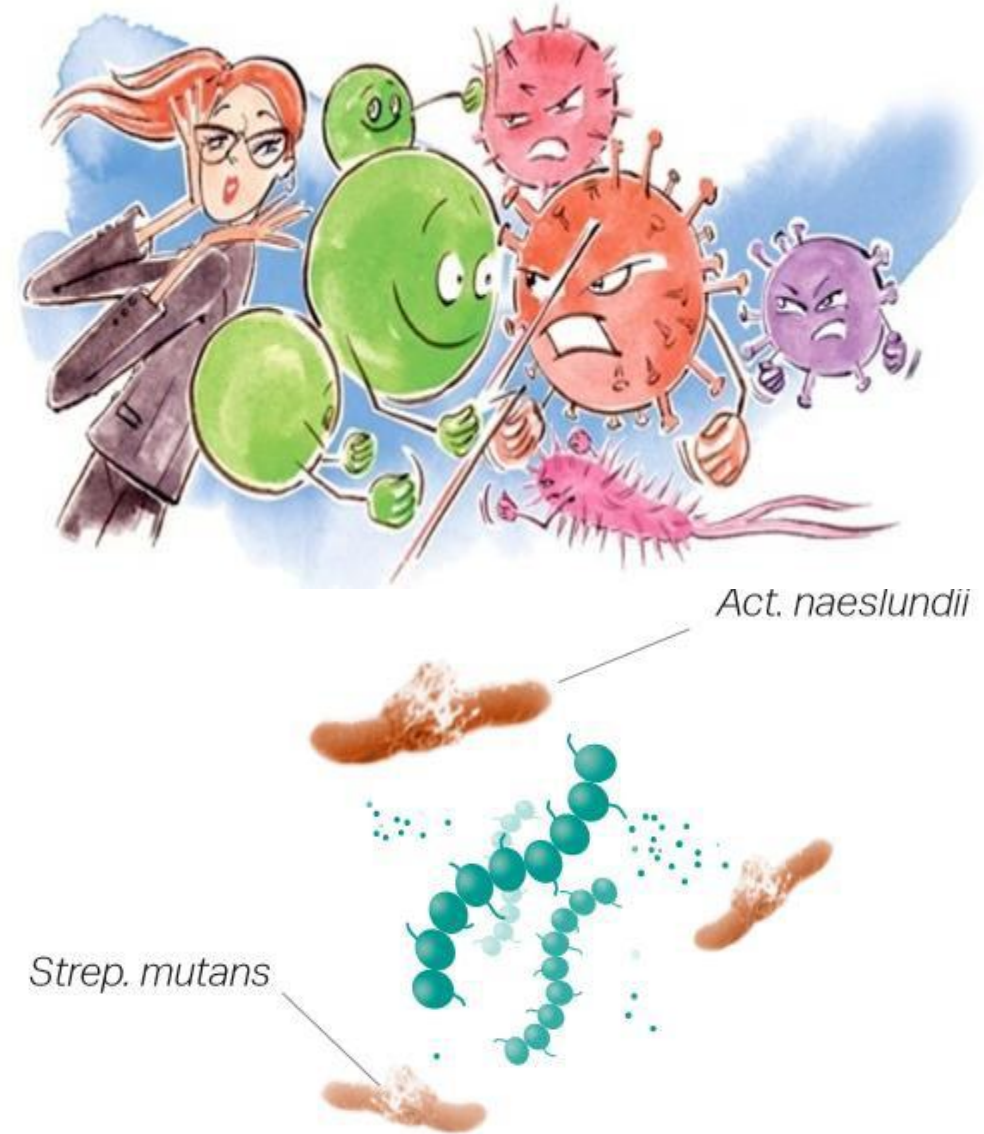
ТР ТС 021/2011 ТР ТС 022/2011 ТР ТС 029/2012

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)



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. ГБОУ СО 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 применением 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
● <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1/1
● <i>Haemophilus influenzae</i>	2/3
● <i>Listeria monocytogenes</i>	5/5
● <i>Staphylococcus aureus</i>	3/6
● <i>Staphylococcus aureus</i>	2/2
● <i>Staphylococcus cohnii</i>	2/2
● <i>Staphylococcus cohnii</i>	2/2
● <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1/1
● <i>Streptococcus agalactiae</i>	11/11
● <i>Streptococcus agalactiae</i>	8/8
● <i>Streptococcus mitis</i>	8/8
● <i>Streptococcus mutans</i>	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.

● *Streptococcus pneumoniae*

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

Время оценки	Значение индекса зубного налета ОНІ-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-Simplifie - Упрощенный индекс гигиены полости рта , который подразумевает оценку площади поверхности зуба, покрытой налетом и/или зубным камнем.**

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**

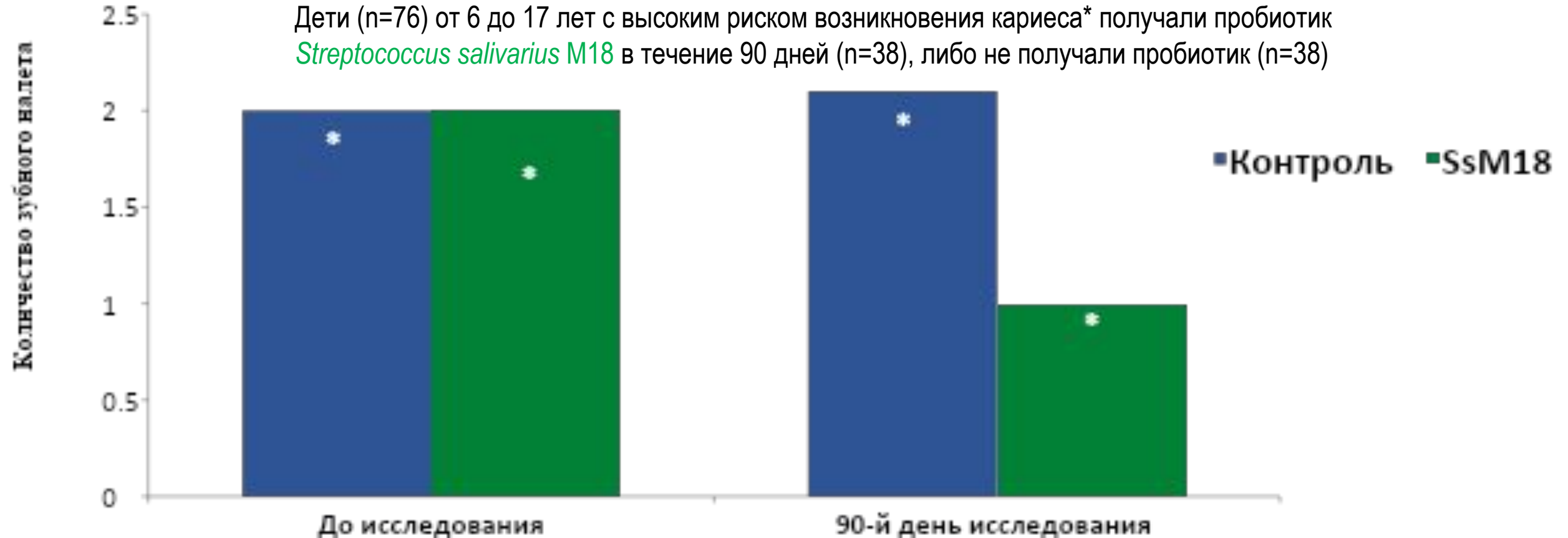
Burton J.P., Drummond B.K., Chilcott C.N., Tagg J.R., Thomson W.M., Hale J.D.F., Wescombe P.A. Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. J Med Microbiol. 2013 Jun;62(Pt 6):875-884. Бертон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

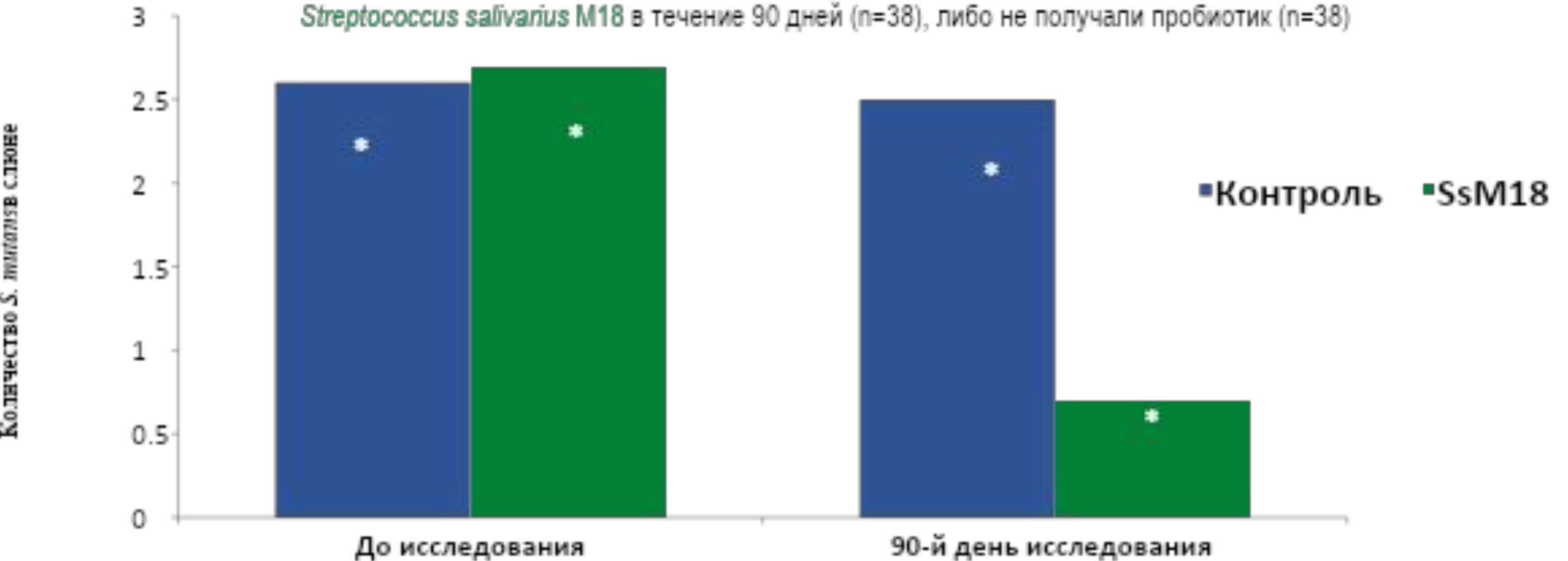


*данные выражены как среднее значение

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

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 5×10^8 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**



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

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 , иммундон, фагодент и др) с которыми может сравниться 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 Compuident

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 Ваар, 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»),**

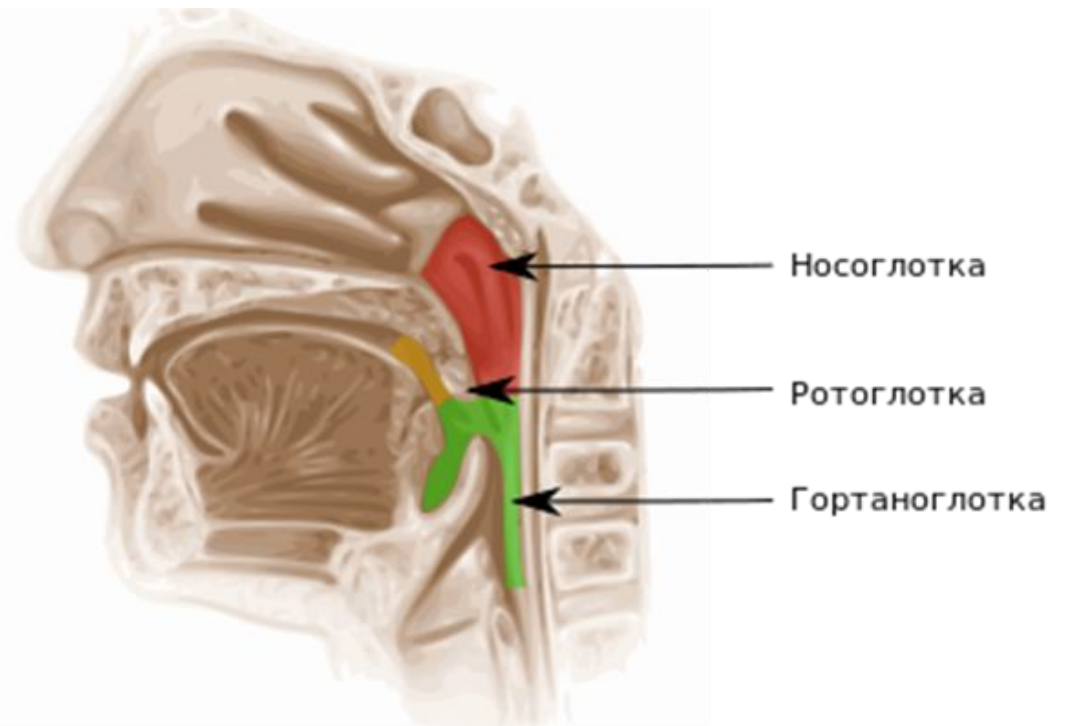
**Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1,
Телефон: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38**



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.

□ Streptococcus 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.

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 создается 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 Иммунология* 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)

γ (гамма)

противовирусное
действие

Прямое действие
на репликацию
вируса

Защита соседних
неинфицированных
клеток

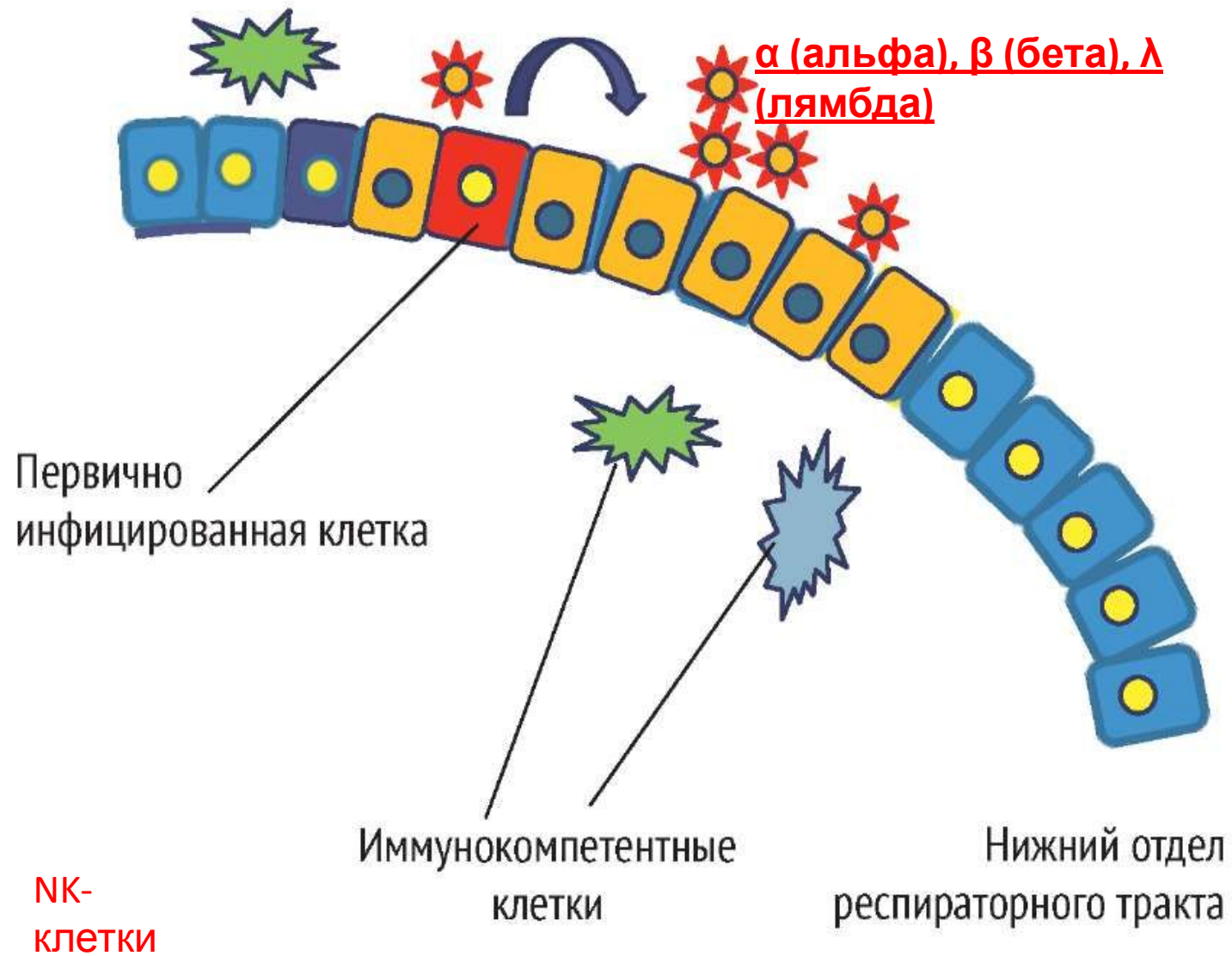
Уничтожение
инфицированных
клеток

иммунотропное
действие

Стимуляция
фагоцитоза
(инфицированные
клетки, бактерии)

Стимуляция
антителообразования

Верхний отдел
респираторного тракта



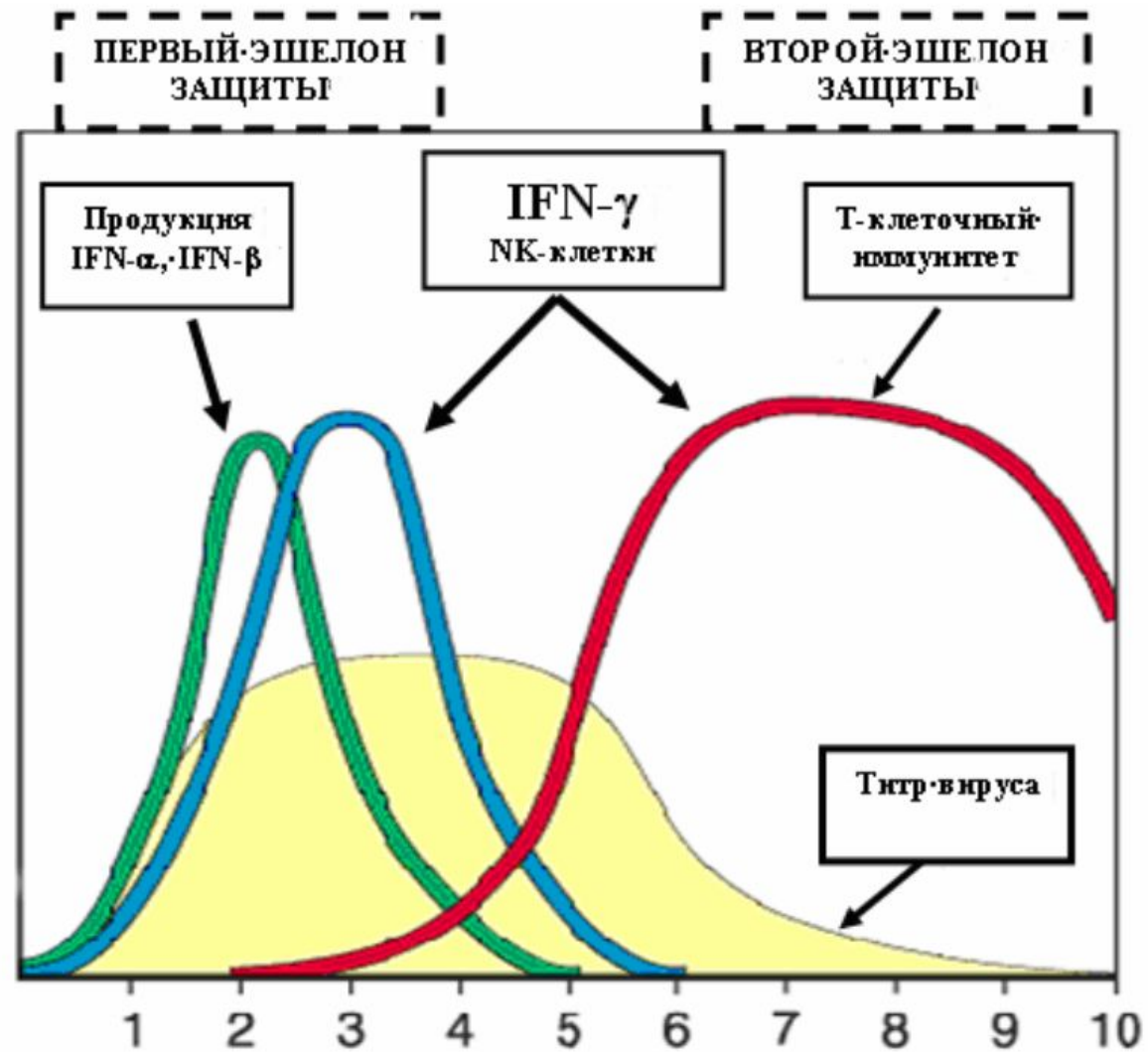


Рисунок 1. Активации ИФН и иммунитета в ответ на инфицирование.

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



Штамм	Предполагаемые области применения / нозологические формы	Наличие на фармацевтическом рынке	Синтезируемые антибактериальные субстанции	Безопасность	Эффективность
K12	<p>Здоровье полости рта Галитоз Острый средний отит Стрептококковый тонзиллофарингит Кандидоз полости рта Противовоспалительные эффекты в профилактике и лечении ИВДП</p>	Да	Саливарцин А Саливарцин В	<p>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</p>	<p>Клинические данные: Исследования колонизации у человека Небольшие клинические исследования Острый средний отит Рецидивирующий тонзиллит Галитоз Определение бактериоцинов в полости рта человека Повышенные уровни γ-интерферона в слюне In vitro: Противовоспалительные эффекты, снижающие выраженность воспаления, вызванного различными патогенными бактериями Исследования активности против <i>Candida</i> Хорошая адгезия к клеточной линии эпителиальных клеток FaDu и HEp-2 Ингибирование многих патогенных бактерий, включая <i>S. pneumoniae</i>, <i>M. catarrhalis</i> и <i>S. pyogenes</i> Исследования активности против <i>S. pyogenes</i></p>

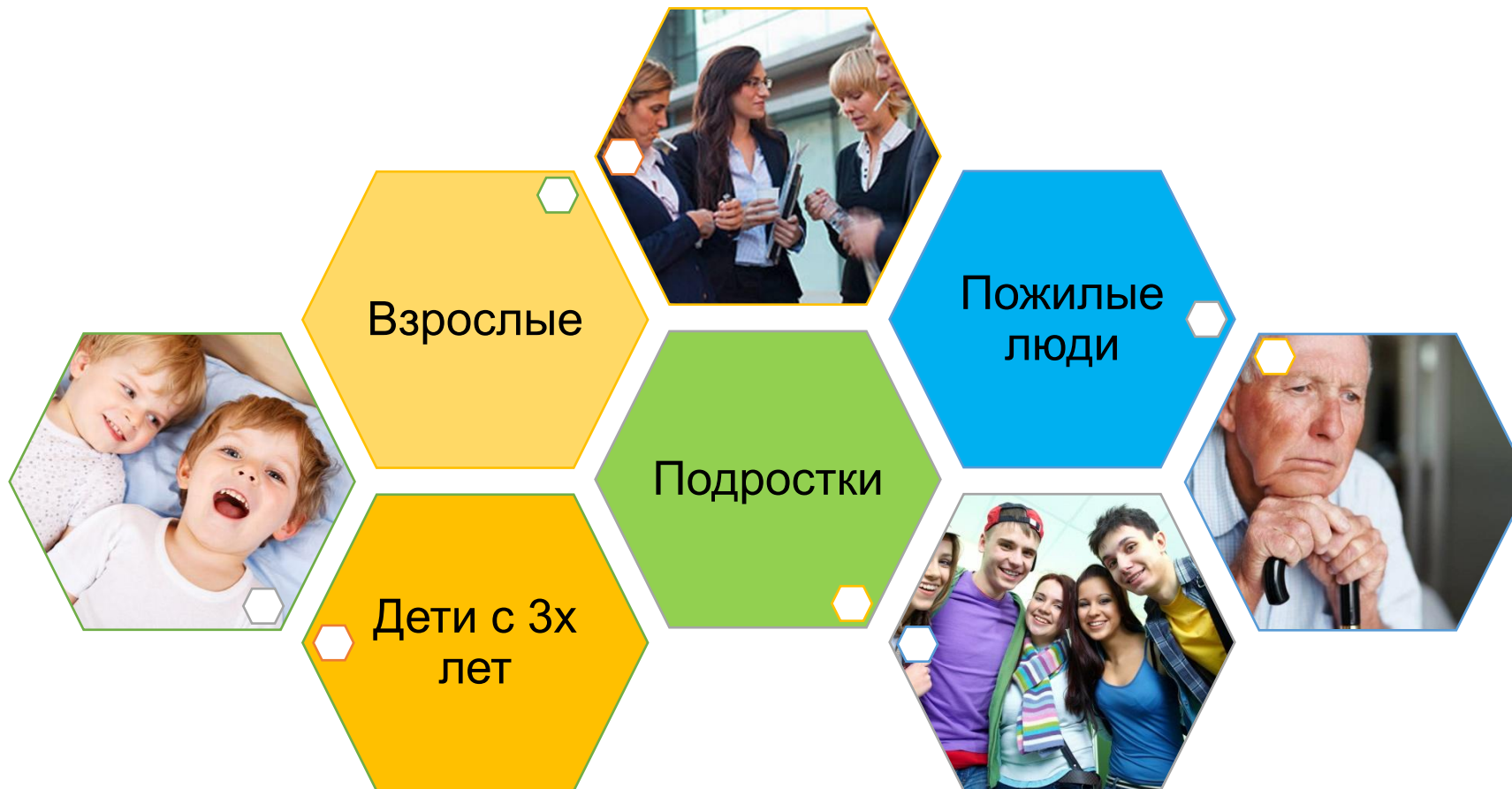
БактоБЛИС и другие пробиотики – в чем разница?

- 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 – саливарцины²
- БактоБЛИС– может применяться после курса антибиотиков³, 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 А2 и новый лантибиотик саливарцин В кодируются в локусе 190-кб трансмиссивного мегаплазмиды 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 вирусных инфекций, которая формируется у человека сразу после рождения.**

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 клиничко-anamnestические 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 K12 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 \pm 3 дня (визит 1) и 90-й \pm 5 дней (визит 2) от начала наблюдения.

Рисунок 1. Число эпизодов аденоидита



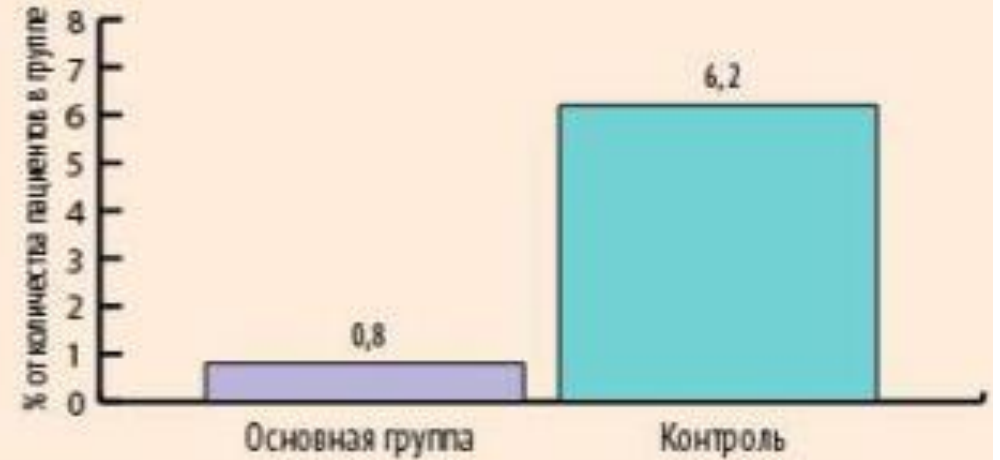
Рисунок 2. Доля пациентов в группах наблюдения, перенесших 3 и более эпизодов аденоидита за период наблюдения



Рисунок 3. Доля пациентов в группах наблюдения, получавших интраназальные глюкокортикостероиды для купирования симптомов аденоидита за период наблюдения



Рисунок 4. Доля пациентов в группах наблюдения, получавших системную антибактериальную терапию



Применение пробиотического комплекса на основе *Str.salivarius* штамма K12 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 приему¹
 - Не рекомендуется детям младше 3х лет¹
 - БактоБЛИС не заменяет лекарственные препараты и не должен использоваться для лечения заболеваний¹
- ✓ 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., Весткомб 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**

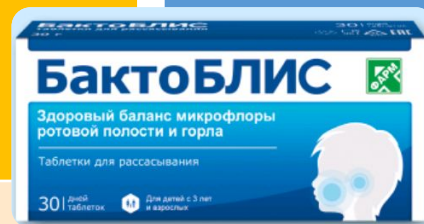
Кому рекомендовать:



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 обуславливающих 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., Мейнелт А., Хубен Б., Конрадс Г. Распределение и персистенция пробиотика *S. salivarius* в ротовой полости человека определенное 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 K12 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 K12 по отношению к изолятам и также определена резистентность ряда штаммов *S. moorei*.

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.

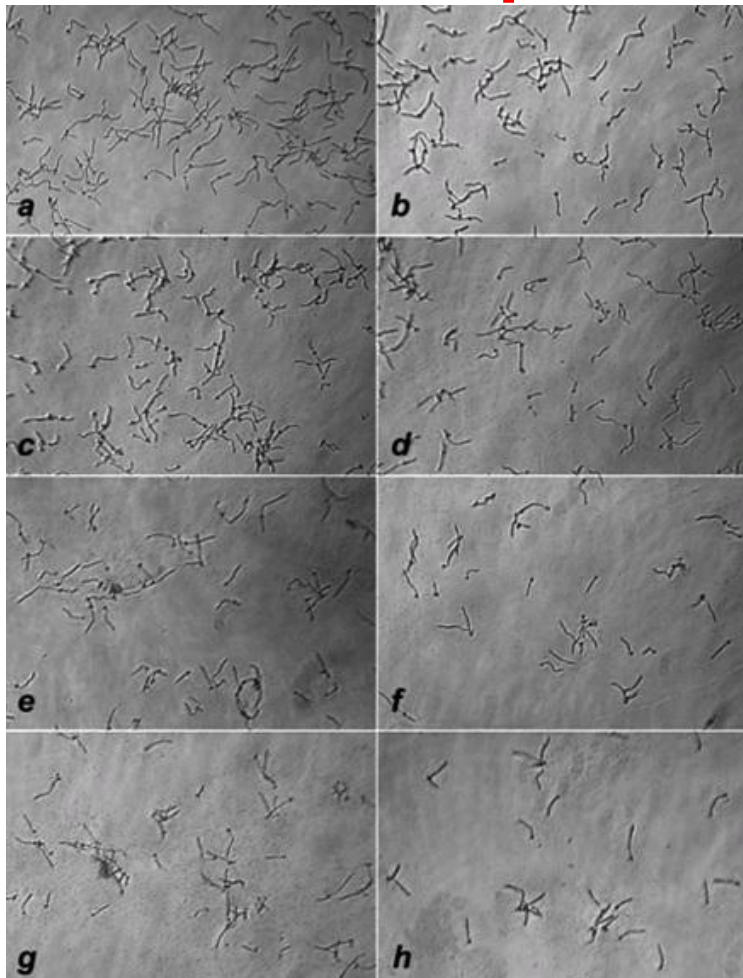
Заключение:

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.

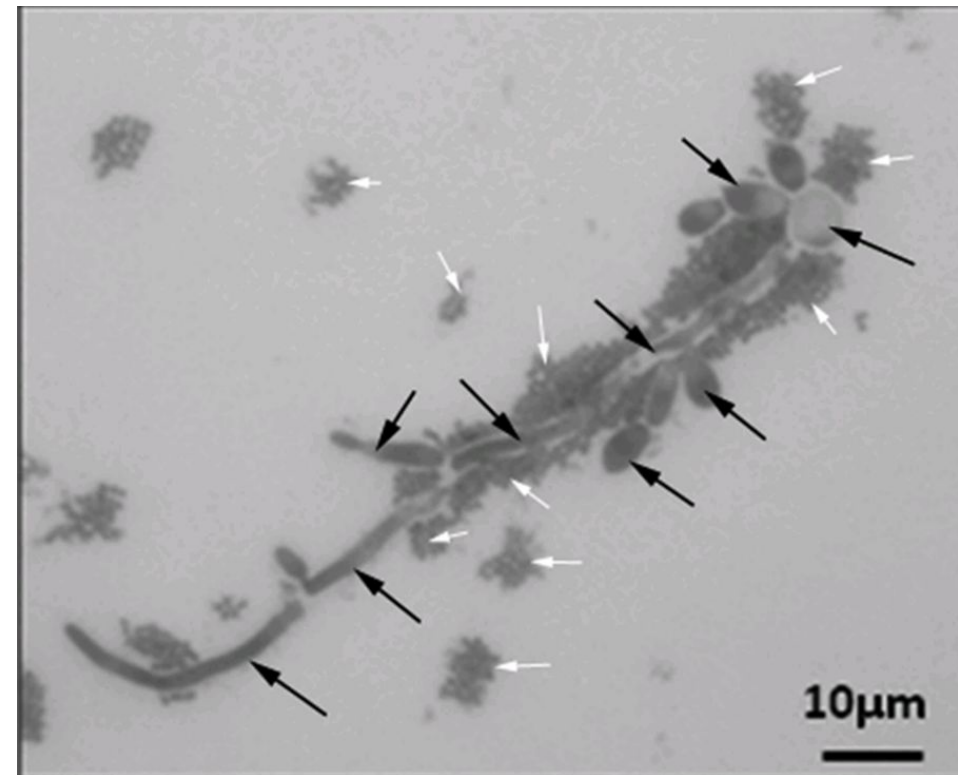
Streptococcus salivarius K12 и C. albicans

- Проведены in vitro исследования активности K12 в присутствии клинических изолятов кандиды полученных из крови пациентов с системным кандидозом.
- Проведены исследования на мышинной модели кандидоза ротовой полости с назначением K12.
- Микробиологическое, гистологическое исследования (Япония, Великобритания, Канада, Новая Зеландия).

Streptococcus salivarius K12 и C. albicans



Ингибиторная активность K12 на кандиды в зависимости от концентрации K12



Взаимодействие K12 (белые) с кандиды (чёрные).

Блокирование адгезии кандиды к эпителию.

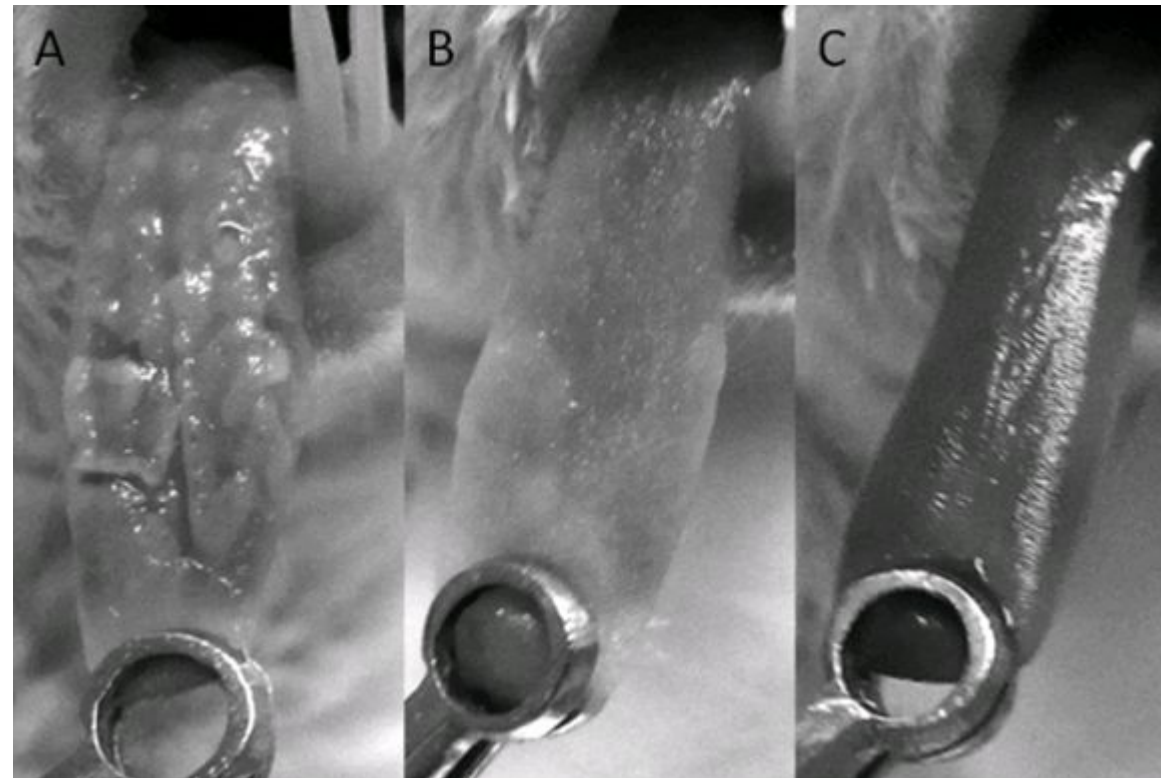
Streptococcus salivarius K12 и C. albicans

Мышиная модель кандидоза полости рта:

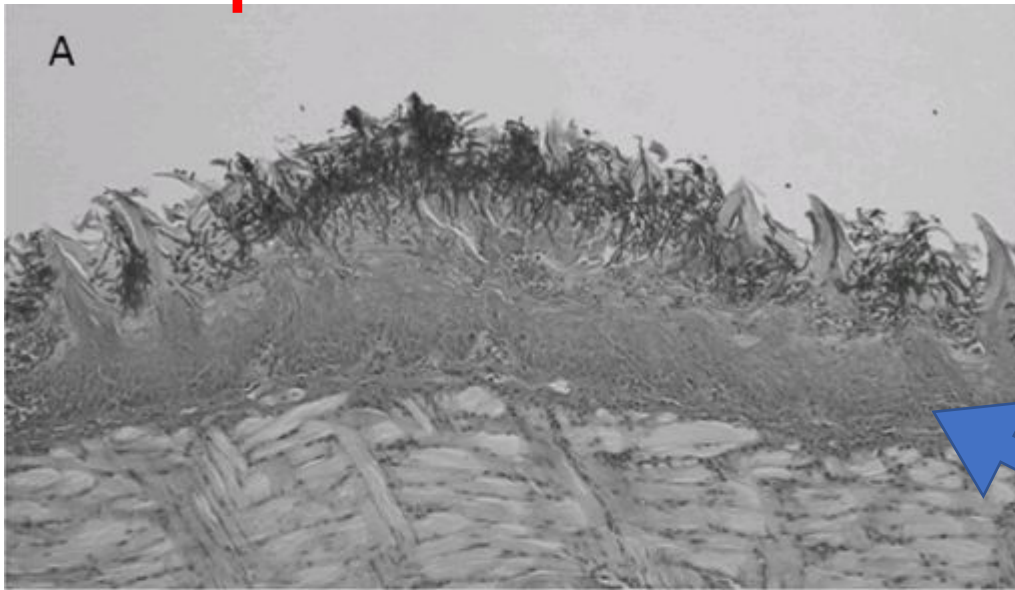
А – контроль (кандидоз)

В – ингибирующее действие K12 на кандиды

С – действие флуконазола



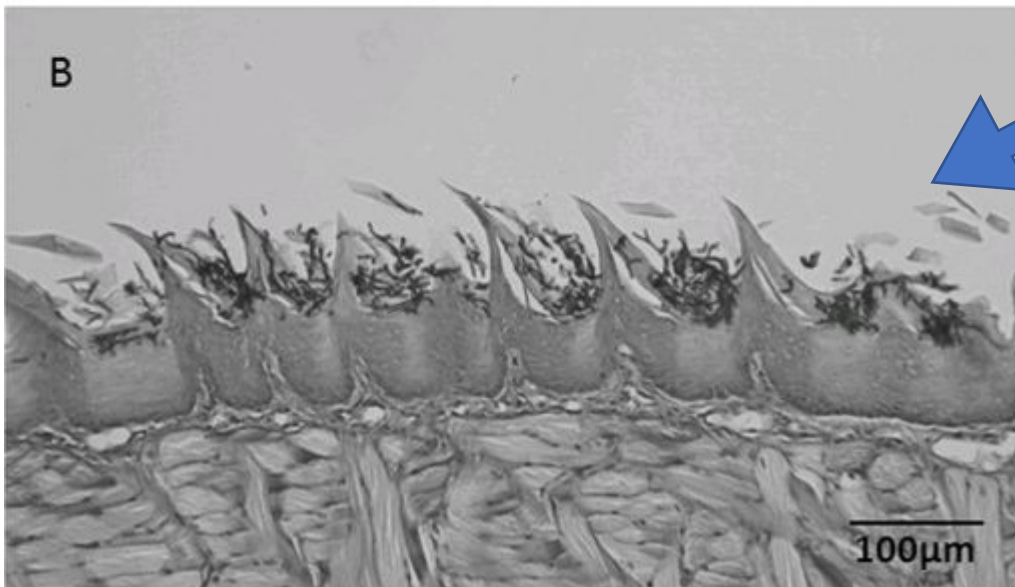
Streptococcus salivarius K12 и C. albicans



Гистологическое исследование

Мышиная модель кандидоза полости рта:

A – контроль (кандидоз)



B – ингибирующее действие K12 на кандиды

Streptococcus salivarius K12 и C. albicans

□ Результаты:

- Кандида не ингибируется напрямую K12.
- Угнетение роста кандиды происходит за счёт препятствия адгезии к эпителию слизистой полости рта.
- K12 в исследованиях in vivo способен устранять колонизацию C. albicans вызывая эффект подобный приёму системных антимикотических препаратов.

□ Выводы:

- S. salivarius K12 может быть рассмотрен на роль кандидата в создании пробиотика для полости рта с целью профилактики и лечения кандидоза.



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

Christy ONI, Crowley LZ, Kulkarni VT, Jack RNR, McLellan ADR, Tigg JR

1BLIS Technologies Ltd, Centre for Innovation

2Department 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 μ l of complete protease inhibitor (Roche) was added per ml of saliva. The saliva samples were treated by adding 20 μ l 2.5M NaCl and 20 μ l 1.5 M sodium acetate to 200 μ l 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 μ l 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).

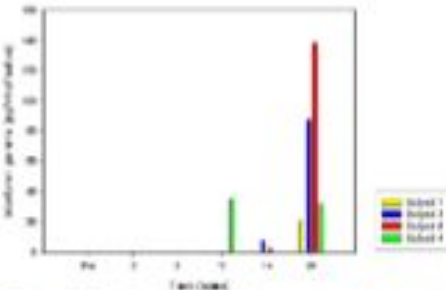


Figure 1. Detection of interferon gamma in saliva following ingestion of *Streptococcus salivarius* K12

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, Brumer 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

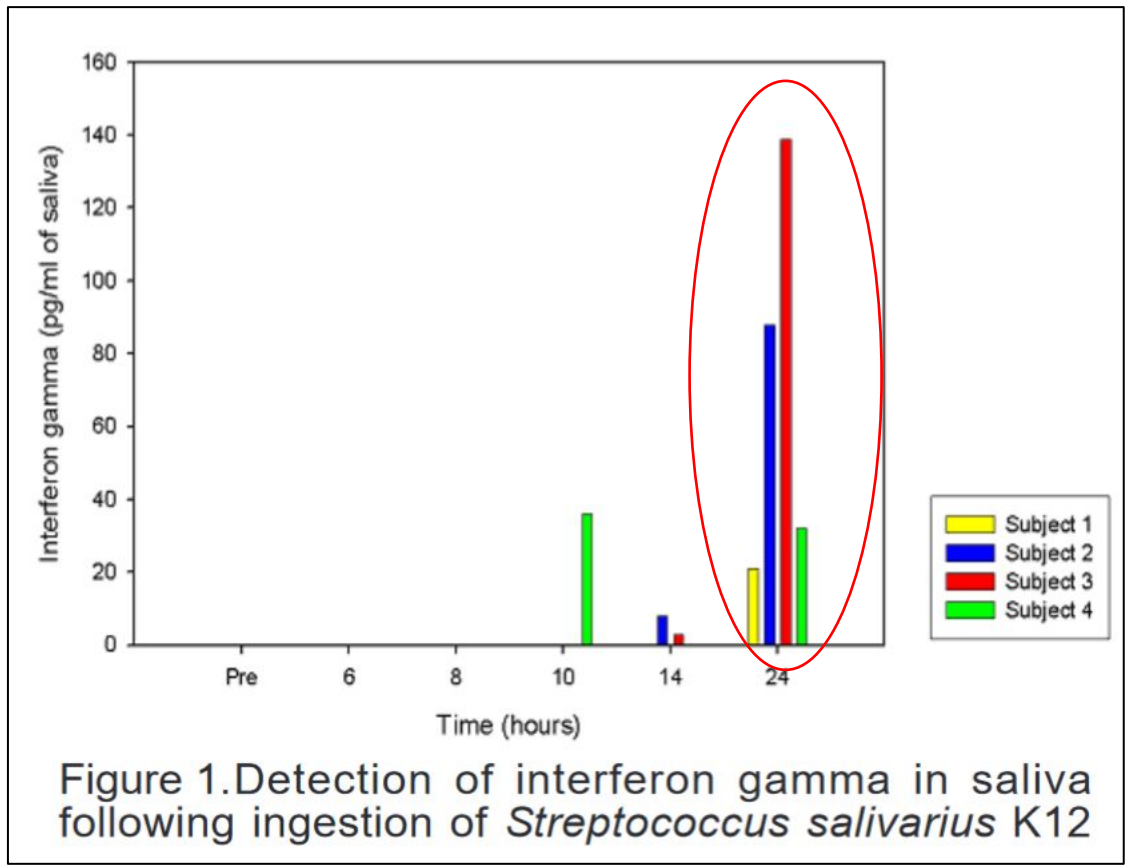


Figure 1. Detection of interferon gamma in saliva following ingestion of *Streptococcus salivarius* K12

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 мышинные лейкоцитарные препараты продуцируют гамма-интерфероны при воздействии клеток *Streptococcus Salivarius* K12.



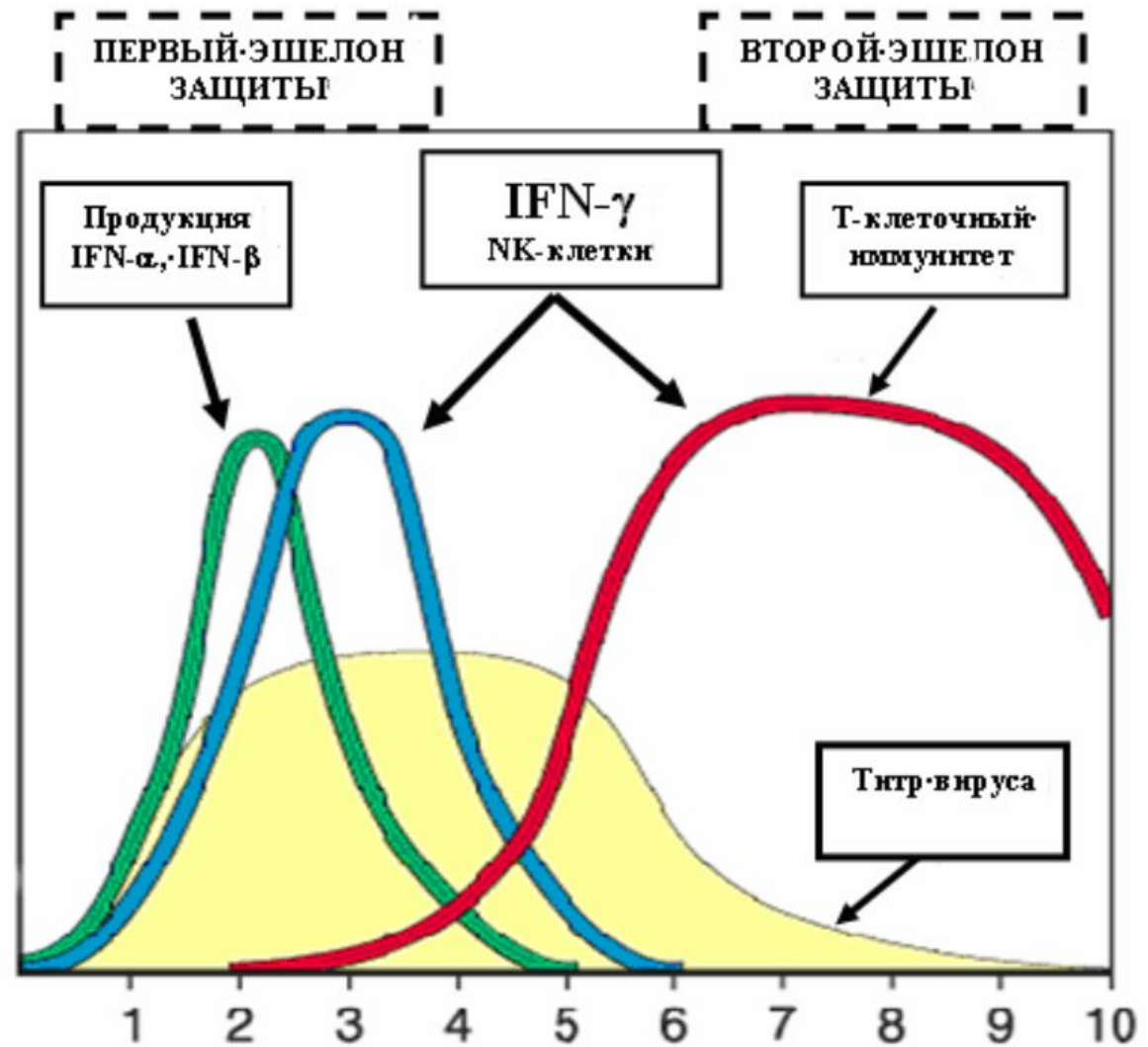


Рисунок 1. Активации ИФН и иммунитета в ответ на инфицирование.

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 subjects¹
- > oral cavity seems to be the primary source of the lung microbiota²
- > lung microbiota dysbiosis has been observed by comparing SARS-CoV2 patients with healthy subjects³

Facts

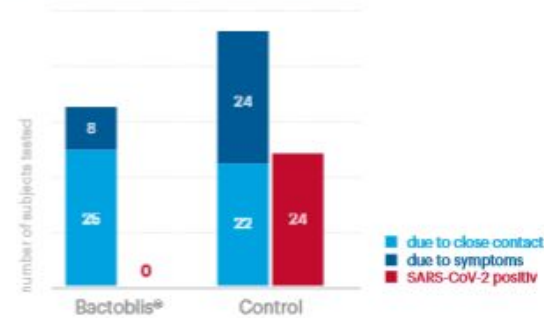
Streptococcus salivarius is a commensal species of the healthy oral, upper respiratory tract, and lung microbiota.⁴ Bactoblis® containing *Streptococcus salivarius* K12 has been demonstrated:

- > improving dysbiosis in upper respiratory tract microbiota^{5,6,7,8}
- > providing direct antiviral activity via stimulation of INF-gamma secretion⁹
- > protecting from viral upper respiratory tract infections¹⁰⁻¹²

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

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. Jabbir V, et al. *bioRxiv* 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.12.11.422580>
2. Wang J, et al. *Sci China Life Sci.* 2013;60(12):1407-1415
3. Shao Z, et al. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):1900-1903
4. Di Pietro F. *Microbes* 2020;9(10):2093-2103
5. Kuzhiko and Tashenko 2011. *Child's Health* 12(10): 27-32
6. Havelenko 2010. *Child's Health* 12(10): 89-94
7. Rishenko et al. *Clinical Immunology Allergy Immunology* 2019; 20-22, 2019
8. Sudo S, et al. *Pathog Infect Dis* 2020 (Dec 8). doi: 10.1093/pid/ckaa000
9. Chikoffi CH, et al. Presented at: Joint New Zealand and Australian Microbiological Societies Annual Meeting, Dunedin, New Zealand, 22-25 November 2005
10. Di Pietro et al. 2019a. *Drug Healthc Patient Saf* 8:77-81
11. Di Pietro et al. 2019b. *Microbes* 9(10):2093-2103
12. Di Pietro et al. 2019c. *Drug Healthc Patient Saf* 8: 15-20
13. Kuzhiko and Tashenko 2010. *Child's Health* 12(10): 122-127

Факты

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

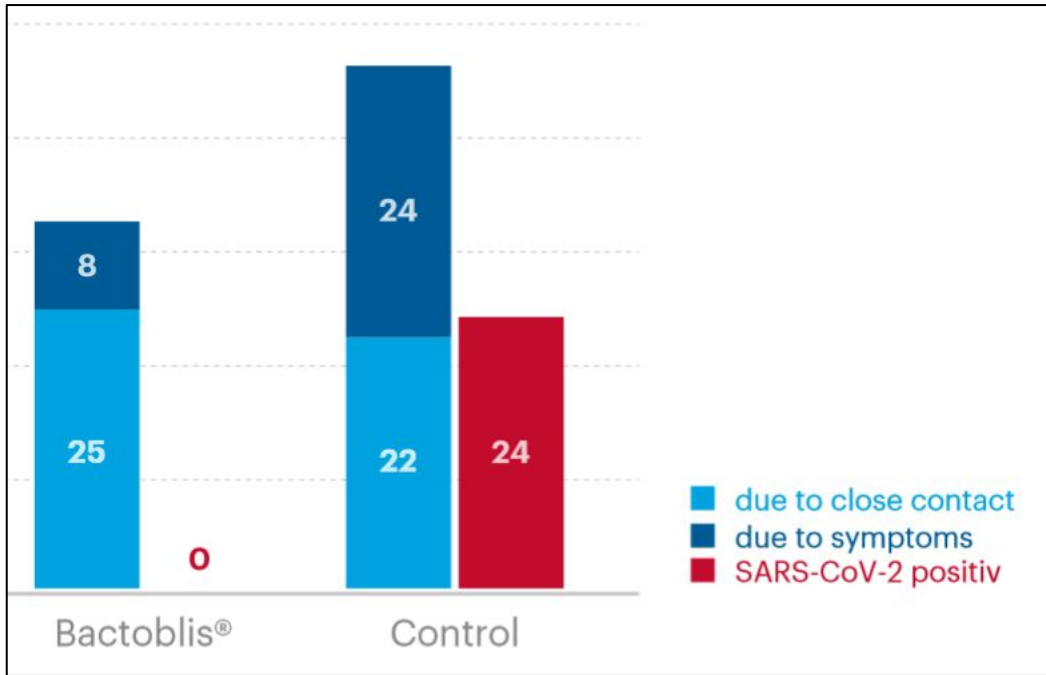
- > устранение дисбактериоза в верхних дыхательных путях
- > обеспечивал прямую противовирусную активность через стимуляцию секреции интерферон-гаммы.
- > защита от вирусной инфекции верхних дыхательных путей.

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. Nyink 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 В кодируются в локусе 190-кб трансмиссивного мегаплазмиды в штамме пробиотика для ротовой полости – слюнной стрептококк (*Streptococcus salivarius*) K12. Приложение журнала «Микробиология окружающей среды» 73, 1107–1113 (2007).

Спасибо!