

Новый пробиотический штамм *Streptococcus salivarius* K12 в клинической практике

Андреева И.В., Стецюк О.У.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева
Эл. почта: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Ключевые слова: пробиотики, микробиота ротовой полости, *Streptococcus salivarius* K12, инфекции верхних дыхательных путей, тонзиллит, фарингит, острый средний отит, галитоз.

В последние десятилетия в клинической практике появились пробиотические штаммы для местного применения, в т.ч. в полости рта. *Streptococcus salivarius* K12 является перспективным пробиотиком для профилактики и лечения инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов и сохранения здоровья микробиоты ротовой полости. В обзоре представлены механизмы действия оральных пробиотиков и результаты клинических исследований по применению штамма *S. salivarius* K12 при различных нозологических формах.

Review

New probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12 in clinical practice

Andreeva I.V., Stetsiouk O.U.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Irina V. Andreeva
E-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Key words: probiotics, microbiome of oral cavity, *Streptococcus salivarius* K12, upper respiratory tract infections, tonsillitis, pharyngitis, acute otitis media, halitosis.

Over the last decades, probiotic strains for topical administration (including oral cavity) have appeared in clinical practice. *Streptococcus salivarius* K12 is a promising probiotic for prevention and treatment of the upper respiratory tract and ENT infections, and for maintenance of healthy oral microbiota. The review represents mechanisms of action of oral probiotics and the results of clinical studies of the *S. salivarius* K12 strain in various medical conditions.

В последние годы внимание и врачей, и пациентов привлекают укрепляющие здоровье биологически активные добавки к пище или функциональные продукты питания, которые содержат полезные живые микроорганизмы – пробиотики. С момента введения в медицинскую практику термина «пробиотики» в 60-х гг. прошлого века данное определение подверглось серии изменений, и в настоящее время пробиотики рассматривают как живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье человека [1].

Традиционные пробиотики – это, как правило, типичные представители микрофлоры кишечника (чаще всего лакто- и бифидобактерии), которые применяются при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Однако понимание того, что многие заболевания человека могут быть связаны либо напрямую (например, кариес, пародонтоз и кандидоз полости рта), либо косвенно (сердечно-сосудистые заболевания и, возможно, даже ожирение) с возникающим дисбалан-

сом микробиоты ротовой полости, способствовало изучению в современных исследованиях пробиотиков нового направления, а именно продуктов, способных поддерживать и восстанавливать здоровье микробиоты полости рта [2].

В настоящее время микробиота ротовой полости активно изучается, и для подробного ее изучения была создана база данных (Human oral microbiome database – база данных микробиома ротовой полости), в которой содержатся сведения о 700 родах прокариот, населяющих ротовую полость [3]. При этом только половина из этих родов имеет общепринятые названия. Наиболее распространены в ротовой полости представители рода *Streptococcus*, однако на слизистой щеки в большом количестве обнаруживаются представители рода *Haemophilus*, в супрагингивальной дентальной бляшке – актиномицеты, а в субгингивальной бляшке – представители рода *Prevotella* [3].

Первоначально исследователи пытались установить, могут ли типичные кишечные пробиотики также оказы-

вать влияние на микробиоту полости рта. Как оказалось, обычно применяемые лактобактерии и бифидобактерии не персистируют в полости рта (что неудивительно), и любые преимущества от их применения для здоровья ротовой полости являются транзитными и в значительной степени связаны со стимуляцией иммунной системы [4]. В связи с этим более логичной стратегией является использование полезных микроорганизмов, выделенных из их естественной среды обитания, а именно ротовой полости, у здоровых людей в качестве т.н. «оральных пробиотиков» или пробиотиков для сохранения или эффективного восстановления здоровья полости рта.

С научной точки зрения применение оральных пробиотиков подразумевает использование смеси комменсалов ротовой полости, которые синтезируют еще не полностью охарактеризованные на сегодняшний день ингибирующие субстанции, активные *in vitro* в отношении *Streptococcus pyogenes* и/или возбудителей острого среднего отита (ОСО) [5, 6]. Альтернативным вариантом, изучение которого в настоящее время приостановлено, было использование генетически модифицированного (для снижения вирулентности) рекомбинантного штамма *Streptococcus mutans* с целью уменьшения частоты возникновения или тяжести проявления кариеса [7]. Также изучались потенциально полезные свойства штаммов *Streptococcus zooepidemicus* [8], *Streptococcus oligofermentans* [9] и *Veillonella* spp. [10].

Однако наиболее перспективным направлением на текущий момент является изучение комменсалов ротовой полости, которые выражено ингибируют *S. pyogenes* – одного из наиболее значимых патогенов ротовой полости.

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* [11]. *S. salivarius* – это микроорганизм, который одним из первых колонизирует полость рта человека и сохраняется там в качестве доминирующего представителя нормальной микробиоты ротовой полости на протяжении всей жизни [13, 14]. В слюне *S. salivarius* обычно присутствует в количестве до 1×10^7 КОЕ/мл, что соответствует ежедневному поступлению в организм примерно 10^{10} КОЕ [15]. У здорового (иммунологически компетентного) человека *S. salivarius* крайне редко может стать причиной инфекционного заболевания.

Многие штаммы являются продуцентами бактериоциноподобных ингибирующих субстанций (bacteriocin-like inhibitory substances – BLIS) [16]. Бактериоциноподобные ингибирующие субстанции, синтезируемые *S. salivarius*, являются разнонаправленными по спектру активности и, как полагают, играют важную роль как в стабилизации состава микробиоты полости рта, так и в профилактике избыточного роста потенциальных патогенов и развития инфекционных заболеваний [17]. Саливарцин А – первый описанный бактериоцин, вырабатываемый

S. salivarius, – *in vitro* ингибирует рост *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, которые являются основными возбудителями инфекций дыхательных путей (ИДП) и ЛОР-органов [11].

В настоящее время на различных этапах доклинических и клинических исследований находятся несколько штаммов *S. salivarius*, рассматриваемых в качестве потенциальных пробиотиков (Таблица 1). Наиболее перспективным и изученным как в исследованиях *in vitro*, так и по имеющимся клиническим данным является штамм *S. salivarius* K12 (SsK12).

S. salivarius K12

Первоначально штамм *S. salivarius* K12 был выбран для изучения в качестве потенциального пробиотического микроорганизма в связи с его высокой ингибирующей активностью в отношении *S. pyogenes*. Однако впоследствии было продемонстрировано, что *S. salivarius* K12 способен оказывать и другие разнообразные положительные эффекты, варьирующие от облегчения симптомов галитоза до стимуляции противовирусной иммунной защиты и уменьшения количества эпизодов ОСО [12].

Широкий перечень потенциальных положительных эффектов для здоровья, оказываемых на протяжении всей жизни человека, начиная с раннего детского возраста, позволяет рассматривать *S. salivarius* K12 в качестве «пробиотика для всех возрастов» (Рисунок 1). Именно поэтому SsK12 стал первым доступным на фармацевтическом рынке с 2001 г. пробиотическим штаммом *S. salivarius*.

Для гарантии безопасного и эффективного применения штамма у человека к настоящему времени выполнено значительное количество исследований. Следует отметить, что особо тщательно в исследованиях оценивалась безопасность штамма SsK12. Было подтверждено отсутствие у SsK12 известных факторов вирулентности стрептококка и детерминант антибиотикорезистентности; установлена низкая предрасположенность к мутагенности; проведены исследования острой и подострой токсичности у крыс; изучено использование высоких доз штамма у человека [18–20]. Результаты этих штаммоспецифичных исследований, наряду с признанием безопасности, присущей данному виду, позволили в



Рисунок 1. *Streptococcus salivarius*: пробиотик для всех возрастов

США присвоить штамму *S. salivarius* K12 GRAS-статус (Таблица 1).

В настоящее время опубликованы результаты ряда исследований, подтверждающих эффективность *S. salivarius* K12, в первую очередь для профилактики инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП) и ЛОР-органов, а также при некоторых других клинических состояниях.

Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов

Di Piero F. и соавт. провели многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование с участием 222 детей в возрасте 33–45 месяцев [11]. Половина детей в течение 6 месяцев получала перорально пробио-

Таблица 1. Штаммы *Streptococcus salivarius*, изучаемые в качестве потенциальных пробиотиков

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 А Саливарцин В	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 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 эпителиальным клеткам линий 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>
M18	Кариес Гингивит Заболевания пародонта Противовоспалительные эффекты Стрептококковый тонзиллофарингит	Да	Саливарцин А Саливарцин М Саливарцин MPS Саливарцин 9	Исследования у человека Чувствительность к антибиотикам Геномная последовательность	Клинические данные: Снижение количества <i>S. mutans</i> у колонизированных лиц In vitro: Ингибирование <i>S. mutans</i> и <i>S. pyogenes</i> Иммунологические исследования: противовоспалительные эффекты при пародонтальном патоген-индуцированном воспалении Исследования продукции декстраназы Исследования продукции уреазы
ST3	Стрептококковый тонзиллофарингит Противовоспалительные эффекты	Нет	Неизвестны	Чувствительность к антибиотикам Неспособность к гидролизу мочевины	In vitro: Хорошая адгезия к эпителиальным клеткам линии FaDu Ингибирование <i>S. pyogenes</i> Исследования активности против <i>S. pyogenes</i> Иммунологические исследования: противовоспалительные эффекты
24SMB	Острый средний отит Стрептококковый тонзиллофарингит	Нет	Неизвестны	Чувствительность к антибиотикам Отсутствие генов вирулентности стрептококка Отсутствие нежелательной ферментативной активности	In vitro: Ингибирование <i>S. pneumoniae</i> и <i>S. pyogenes</i> Адгезия к эпителиальным клеткам линии HEp-2

Продолжение табл. 1

Штамм	Предполагаемые области применения / нозологические формы	Наличие на фармацевтическом рынке	Синтезируемые антибактериальные субстанции	Безопасность	Эффективность
T30	Острый средний отит	Нет	Неизвестны	Специфических исследований не проводилось	In vitro: Ингибирование <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> и <i>S. pyogenes</i>
Tove-R	Кариес	Нет	Неизвестны	Специфических исследований не проводилось	Клинические данные: Исследования на животной модели продемонстрировали эффективность в профилактике колонизации <i>S. mutans</i> и снижении количества <i>S. mutans</i> . Способность колонизировать бактериальный зубной налет
K58	Стрептококковый тонзиллофарингит	Нет	Эноцин	Специфических исследований не проводилось	Ингибитор, способный препятствовать утилизации пантотената, активный в отношении <i>S. pyogenes</i> . Выделен у ребенка, устойчивого к колонизации <i>S. pyogenes</i>

* GRAS-статус (Generally Regarded As Safe) – статус, присваиваемый пробиотическому штамму ВОЗ, Управлением США по продуктам питания и лекарственным средствам (FDA) и Организацией по продуктам питания и сельскому хозяйству Организации Объединенных Наций (FAO), который означает, что штамм безопасен и может использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности [1].

тик *S. salivarius* K12 в дозе 1 млрд КОЕ/сутки в форме медленно растворимых таблеток, а 111 детей не получали пробиотик и составляли контрольную группу. Период наблюдения после окончания приема SsK12 составил 3 месяца. Все дети на момент включения в исследование не имели стрептококковых инфекций глотки (подтверждено экспресс-тестом для выявления антигенов *S. pyogenes*) и готовились к посещению детских дошкольных учреждений. В исследовании не участвовали дети с иммунодефицитными состояниями, тонзилэктомией в анамнезе, либо в случае показаний к ее проведению, при наличии в анамнезе ревматических заболеваний, бронхиальной астмы, бронхоспазма и с серьезной сопутствующей соматической патологией. Также в исследование не включались дети, получающие фармакологическую профилактику инфекций дыхательных путей [29].

Оказалось, что за 6-месячный период приема SsK12 достоверно реже фиксировались эпизоды тонзиллофарингита по сравнению с детьми из контрольной группы (16,2% vs 48,6%, $p < 0,01$). Наряду с этим, прием SsK12 сопровождался достоверно более низкой частотой возникновения ОСО по сравнению с отсутствием профилактики (44,1% vs 80,2%, $p < 0,01$) [29]. Высокая профилактическая эффективность SsK12 отмечалась на протяжении 3 месяцев после окончания приема пробиотика. Так, частота развития тонзиллофарингита у детей,

получавших пробиотик, составляла 17,2%, в то время как в контрольной группе данный показатель составил 27,6%, хотя различия были статистически недостоверны. В то же время в группе детей, получавших SsK12, частота ОСО была достоверно ниже (13,8% vs 41,3%, $p < 0,051$) [29]. Таким образом, профилактическое назначение *S. salivarius* K12 способствует снижению частоты возникновения тонзиллофарингита и ОСО у детей, что может приводить к снижению частоты назначения антибактериальных препаратов и сдерживать рост антибиотикорезистентности.

Представляют интерес результаты ретроспективного исследования, проведенного итальянскими учеными, в которое были включены данные о частоте возникновения тонзиллофарингита и ОСО у 133 детей в возрасте 3–14 лет до назначения пробиотика *S. salivarius* K12 (сентябрь 2014 г. – август 2015 г.), а также во время и в течение 2 месяцев после его приема (SsK12 назначался с октября по декабрь 2015 г. и с апреля по июнь 2016 г.) [30]. Оказалось, что назначение пробиотика сопровождалось снижением количества эпизодов тонзиллофарингита, вызванного *S. pyogenes*, на 88,9%, при этом частота тонзиллофарингита не стрептококковой этиологии снизилась на 93,5% (различия статистически достоверны). Наряду с этим частота возникновения ОСО уменьшилась на 71,4% (Таблица 2).

Таблица 2. Частота развития тонзиллофарингита и ОСО до назначения SsK12 и во время лечения [30]

Группа	2014–2015 гг. (до назначения SsK12)	2015–2016 гг. (во время и после приема SsK12)	p	Δ
Тонзиллофарингит, вызванный <i>S. pyogenes</i>	1,8 ± 1,2	0,2 ± 0,6	< 0,001	-88,9%
Не стрептококковый тонзиллофарингит	3,1 ± 1,6	0,2 ± 0,5	< 0,001	-93,5%
ОСО	0,7 ± 1,2	0,2 ± 0,5	< 0,001	-71,4%

Высокая эффективность *S. salivarius* K12 для профилактики респираторных инфекций у детей была продемонстрирована в пилотном исследовании с участием 124 детей в возрасте 3–10 лет [31]. Среди пациентов, включенных в исследование, у 48 отмечались рецидивы стрептококкового тонзиллофарингита (им был назначен пробиотик SsK12 в дозе 1×10^9 КОЕ/сутки в виде медленно растворимых таблеток в течение 90 дней), а 76 детей (без рецидивирующего стрептококкового тонзиллофарингита в анамнезе) были включены в контрольную группу и не получали SsK12. Длительность последующего наблюдения после окончания приема пробиотика составляла 9 месяцев. До начала применения *S. salivarius* K12 количество рецидивов тонзиллофарингита в группе детей, которым назначался пробиотик, составляло 3,2 эпизода в год на 1 ребенка, в то время как у детей в контрольной группе – 0,12 эпизода на 1 ребенка в год ($p = 0,0001$) [31]. Во время приема SsK12 и в течение периода последующего наблюдения частота ИДП у детей, получавших SsK12, была достоверно ниже, чем у детей в контрольной группе (Таблица 3). Наряду с этим было выявлено снижение на 89,6% частоты стрептококкового тонзиллофарингита у детей, получавших SsK12, в сравнении с аналогичным показателем в этой группе детей в течение года до начала приема *S. salivarius* K12. При этом в контрольной группе частота стрептококкового тонзиллофарингита увеличилась на 33,3% [31].

Аналогичные результаты, подтверждающие высокую эффективность *S. salivarius* K12 в профилактике стрептококкового тонзиллофарингита у детей, были получены в исследовании Gregori G. и соавт. (2016) [32]. Установлено, что после 90-дневного курса SsK12 частота стрептококкового тонзиллофарингита уменьшилась более чем в 10 раз по сравнению с периодом до начала приема пробиотика (0,03 эпизода в месяц vs 0,38 эпизодов в месяц, $p < 0,001$) [32].

Помимо инфекций глотки у детей довольно часто встречается ОСО. Установлено, что около 80% детей переносят хотя бы 1 эпизод среднего отита [33]. Одним из способов профилактики ОСО у детей является использование пробиотиков.

В исследовании Di Pierro F. и соавт. (2015 г.) принимали участие 22 ребенка в возрасте от 3 до 9 лет с рецидивирующим экссудативным средним отитом

[33]. В течение 90 дней дети получали SsK12 в дозе 1×10^9 КОЕ/сутки в виде медленно растворимых таблеток каждый вечер перед сном. Было выявлено, что частота рецидивов отита на фоне приема пробиотика уменьшилась на 40% по сравнению с аналогичным показателем в течение года, предшествовавшего включению в исследование. Также отмечалось улучшение слуха по данным аудиометрии, уменьшение обструкции евстахиевой трубы гипертрофированными аденоидными вегетациями на 30% и уменьшение объема небных миндалин на 40%. Переносимость SsK12 была «очень хорошей» и «хорошей» у 20 из 22 детей. Таким образом, исследователями были сделаны следующие выводы: 1) *S. salivarius* K12 обладает хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности у детей; 2) пробиотик позволяет уменьшить частоту рецидивов ОСО у детей; 3) SsK12 облегчает течение экссудативного среднего отита у детей [33].

В январском номере журнала *Clinical Microbiology and Infection* за 2019 г. был опубликован систематический обзор, целью которого была оценка имеющихся доказательств эффективности использования пробиотика *S. salivarius* K12 для профилактики или лечения тонзиллофарингита [34]. Было идентифицировано 4 публикации с общим количеством участников 1846. В 2 исследованиях изучалось применение SsK12 для профилактики стрептококкового фарингита у детей без анамнестических данных рецидива. В одном исследовании, в котором сравнивалось ежедневное назначение SsK12 в течение 6 месяцев с отсутствием лечения ($n = 222$, возраст пациентов от 33 до 45 месяцев), была отмечена достоверно меньшая частота стрептококкового фарингита в группе SsK12 (16,2% vs 48,6%, $p < 0,01$). В другом плацебо-контролируемом исследовании за 4 школьных четверти ($n = 1314$, возраст пациентов 5–14 лет) не было выявлено статистически достоверных различий между SsK12 и плацебо (7,8% vs 8,8%, $p = 0,34$). Еще в одном рандомизированном контролируемом исследовании было установлено, что ежедневный прием SsK12 по сравнению с отсутствием лечения статистически достоверно защищает детей ($n = 250$, 6–7 лет) от обострений хронического аденоидита за период 3 месяца (71,7% vs 100%, $p < 0,0001$). И в последнем плацебо-контролируемом исследовании у взрослых,

Таблица 3. Количество эпизодов трахеита, вирусного фарингита, ринита, гриппа, ларингита, ОСО, энтерита и стоматита из расчета на 1 ребенка в год [31]

Инфекция	<i>S. salivarius</i> K12	Контроль	P	Отношение шансов (95% ДИ)
Трахеит	0,08 ± 0,29	1,17 ± 1,00	< 0,01	0,04 (0,01–0,12)
Фарингит (вирусный)	0,13 ± 0,37	0,55 ± 0,77	< 0,01	0,19 (0,06–0,52)
Ринит	0,17 ± 0,43	0,54 ± 0,84	< 0,05	0,36 (0,13–0,96)
Грипп	0,02 ± 0,17	0,44 ± 0,58	< 0,01	0,04 (0,01–0,19)
Ларингит	0,02 ± 0,17	0,28 ± 0,55	< 0,01	0,08 (0,01–0,45)
ОСО	0,00 ± 0,00	0,17 ± 0,43	< 0,01	0,01 (0,00–0,24)
Энтерит	0,05 ± 0,24	0,30 ± 0,56	< 0,01	0,16 (0,03–0,16)
Стоматит	0,00 ± 0,00	0,08 ± 0,30	НЗ	0,01 (0,00–0,70)

ДИ – доверительный интервал; НЗ – статистически не значимо.

в котором изучалось использование SsK12 при остром тонзиллофарингите одновременно с пенициллином, не было показано достоверной пользы от дополнительного применения SsK12. Во всех включенных в систематический обзор исследованиях применение пробиотика *S. salivarius* K12 было безопасным и сопровождалось хорошей переносимостью [34]. Таким образом, по данным проведенного систематического обзора необходимо планирование дальнейших исследований для установления эффективности SsK12 в качестве профилактической меры, особенно у пациентов с частыми обострениями фарингита. Маловероятно, что при остром тонзиллофарингите SsK12 будет эффективен при одновременном назначении с антибиотиками, однако возможно рассмотрение применения SsK12 в качестве потенциальной альтернативы антибактериальной терапии в нетяжелых случаях нестрептококкового тонзиллофарингита или при назначении после антибактериальной терапии для профилактики рецидива и/или вторичной инфекции.

Галитоз

Помимо высокой активности против основных возбудителей ИДП, SsK12 способен ингибировать рост бактерий, ответственных за возникновение неприятного запаха изо рта (галитоз) [35]. Как известно, галитоз в большинстве случаев связан с метаболитами бактерий (летучие соединения серы), живущих на спинке языка: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Micromonas micros*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* и *Treponema denticola* [27]. Следует отметить, что состав доминирующих микроорганизмов в ротовой полости у людей с галитозом и без наличия данного заболевания отличается. Так, у людей с галитозом в ротовой полости в большом количестве обнаруживаются *Atopobium pavulum*, *Eubacterium sulci*, *Fusobacterium periodonticum*, *Dialister* spp., *Solobacterium moorei* [36]. Напротив, при отсутствии галитоза в ротовой полости преобладали *S. salivarius*, *Rothia mucilaginosa* и представители рода *Eubacterium* [36].

Учеными из Новой Зеландии было проведено проспективное исследование эффективности *S. salivarius* K12 в лечении галитоза [27]. В исследовании приняли участие 23 человека с галитозом и высоким содержанием летучих соединений серы в выдыхаемом воздухе. В течение 3 дней участники исследования обрабатывали ротовую полость раствором хлоргексидина, после чего 13 пациентов принимали 2 раза в день таблетки, содержащие SsK12 в дозе 1×10^9 КОЕ, а 10 человек в течение 14 дней получали плацебо [27]. Было установлено, что уже через неделю приема пробиотика уровень летучих соединений серы в выдыхаемом воздухе снизился на 85%, в то время как в группе плацебо данный показатель составил лишь 30% [27].

Еще в одном исследовании, опубликованном в 2016 г., участвовало 208 детей с галитозом [42]. Дети были рандомизированы в 4 группы: А – общепринятая гигиена полости рта; В – гигиенические мероприятия + очищение языка; С – гигиена, очищение языка + применение антисептика хлоргексидина и D – гигиена, очище-

ние языка, применение хлоргексидина с последующим использованием *S. salivarius* K12. Органолептический тест выполнялся до лечения, через 1 неделю и через 3 месяца после окончания вмешательств. Статистически достоверное улучшение (среднее и выраженное улучшение по органолептической шкале), сохраняющееся во времени, было продемонстрировано только в группе D, т.е. в группе применения *S. salivarius* K12 ($p < 0,001$). В группе С также было отмечено статистически значимое улучшение ($p < 0,001$), оно оказалось нестабильным и не сохранилось в периоде последующего наблюдения. Ни в группе А, ни в группе В не было отмечено улучшения ($p > 0,05$) [42]. Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что применение *S. salivarius* K12 после дезинфекции полости рта хлоргексидином уменьшает выраженность галитоза, при этом положительный эффект сохраняется во времени [42].

Кандидоз полости рта

Применение *S. salivarius* K12 может рассматриваться как эффективная мера профилактики развития кандидоза полости рта, в первую очередь после курса антибактериальной терапии. Более ранние исследования продемонстрировали, что *S. salivarius* ингибирует рост кандид, обитающих в полости рта [38–41]. В 2012 г. была опубликована работа Ishijima S.A., в которой установлено прямое защитное действие SsK12 в отношении *Candida albicans* после перорального применения пробиотика [42]. В этом исследовании было показано, что SsK12 преимущественно связывается с мицелием *C. albicans* и предотвращает прикрепление кандид к поверхностям. Как оказалось, SsK12 не обладает способностью напрямую ингибировать *C. albicans*, т.е. бактериоцины, синтезируемые штаммом SsK12, не обладают фунгицидным действием. Данный факт дополнительно поддерживает и другие наблюдения о том, что полезные для здоровья свойства пробиотиков реализуются не только путем воздействия на патогены антимикробными молекулами, вырабатываемыми пробиотическими штаммами.

Заключение

Большинство применяемых в клинической практике пробиотиков было разработано для использования в желудочно-кишечном тракте, однако в последние десятилетия появились пробиотические штаммы, используемые и в других частях организма человека, в т.ч. в полости рта. *S. salivarius* является очень перспективным пробиотиком для профилактики и лечения инфекционных заболеваний и сохранения здоровья микробиоты ротовой полости. Безопасность *S. salivarius* у человека уже хорошо изучена и установлена, однако количество клинических доказательств эффективности применения SsK12 еще не очень велико и базируется на результатах небольших клинических исследований. Не вызывает сомнения, что в ближайшие несколько лет польза от применения *S. salivarius* K12 для профилактики ИВДП и поддержания здоровья полости рта будет подтверждена в крупных клинических исследованиях.

Литература

1. Food and Agricultural Organization/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food, 2002. In: Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Food and Agricultural Organization, Rome, Italy. Available at: www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
2. Zarco M.F., Vess T.J., Ginsburg G.S. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral Dis.* 2012;18:109-120. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2011.01851.x.
3. Gao L., Xu T., Huang G., et al. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell.* 2018;9:488-500. DOI: 10.1007/s13238-018-0548-1
4. Hansen J.N. Nisin as a model food preservative. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1994;34:69-93. DOI: 10.1080/10408399409527650
5. Sanders C.C., Sanders W.E. Enocin: an antibiotic produced by *Streptococcus salivarius* that may contribute to protection against infections due to Group A Streptococci. *J Infect Dis.* 1982;146:683-690. DOI: 10.1093/infdis/146.5.683
6. Roos K., Hakansson E.G., Holm S. Effect of recolonisation with «interfering» alpha streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2001;322:210-212. DOI: 10.1136/bmj.322.7280.210
7. Hillman J.D., Mo J., McDonell E., et al. Modification of an effector strain for replacement therapy of dental caries to enable clinical safety trials. *J Appl Microbiol.* 2007;102:1209-1219. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2007.03316.x
8. Balakrishnan M., Simmonds R.S., Tagg J.R. Diverse activity spectra of bacteriocin-like inhibitory substances having activity against mutans streptococci. *Caries Res.* 2001;35:75-80. DOI: 10.1159/000047435
9. Tong H., Chen W., Merritt J., et al. *Streptococcus oligofermentans* inhibits *Streptococcus mutans* through conversion of lactic acid into inhibitory H₂O₂: a possible counteroffensive strategy for interspecies competition. *Mol Microbiol.* 2007;63:872-880. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05546.x
10. Kumar P.S., Leys E.J., Bryk J.M., et al. Changes in periodontal health status are associated with bacterial community shifts as assessed by quantitative 16S cloning and sequencing. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3665-3673. DOI: 10.1128/JCM.00317-06
11. 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
12. Tagg J.R., Hale J.D., Wescombe P.A. BLIS-producing probiotics targeting the oral cavity. *Microbiol Aust.* 2012;33:103-105.
13. Favier C.F., Vaughan E.E., De Vos W.M., et al. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68:219-226. DOI: 10.1128/aem.68.1.219-226.2002
14. Park H.K., Shim S.S., Kim S.Y., et al. Molecular analysis of colonized bacteria in a human newborn infant gut. *J Microbiol.* 2005;43:345-353.
15. Wescombe P.A., Upton M., Dierksen K.P., et al. Production of the lantibiotic salivaricin A and its variants by oral streptococci and use of a specific induction assay to detect their presence in human saliva. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72:1459-1466. DOI: 10.1128/AEM.72.2.1459-1466.2006
16. 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
17. 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
18. Burton J.P., Wescombe P.A., Moore C.J., et al. Safety assessment of the oral cavity probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72:3050-3053. DOI: 10.1128/AEM.72.4.3050-3053.2006
19. Burton J., Chilcott C., Wescombe P., et al. Extended safety data for the oral cavity probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Probiot Antimicrob Proteins.* 2010;2:135-144. DOI: 10.1007/s12602-010-9045-4
20. Burton J.P., Cowley S., Simon R.R., et al. Evaluation of safety and human tolerance of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food Chem Toxicol.* 2011;49:2356-2364. DOI: 10.1016/j.fct.2011.06.038
21. Hyink O., Wescombe P.A., Upton M., 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.* 2007;73:1107-1113. DOI: 10.1128/AEM.02265-06
22. Dierksen K.P., Tagg J.R. The influence of indigenous bacteriocin-producing *Streptococcus salivarius* on the acquisition of *Streptococcus pyogenes* by primary school children in Dunedin, New Zealand. In: *Streptococci and Streptococcal Diseases Entering the New Millennium*. Martin D.R., Tagg J.R. (Eds). Securacopy, Auckland, New Zealand, 2000; 81-85.
23. Fantinato V.C., Jorge A.O., Shimizu M.T. Production of bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) by *Streptococcus salivarius* strains isolated from the tongue and throat of children with and without sore throat. *Rev Microbiol.* 1999;30:332-334. DOI: 10.1590/s0001-37141999000400007
24. Santagati M., Scillato M., Patane F., et al. Bacteriocin-producing oral streptococci and inhibition of respiratory pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;65:23-31. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2012.00928.x
25. Guglielmetti S., Taverniti V., Minuzzo M., et al. Oral bacteria as potential probiotic for the pharyngeal mucosa. *Appl Environ Microbiol.* 2010;76:3948-3958. DOI: 10.1128/AEM.00109-10
26. Horz H.P., Meinelt A., Houben B., et al. 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;22:126-130. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2006.02837.x
27. Burton J.P., Chilcott C.N., Moore C.J., et al. A preliminary study of the effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters. *J Appl Microbiol.* 2006;100:754-764. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2006.02837.x
28. Power D.A., Burton J.P., Chilcott C.N., et al. Preliminary investigations of the colonisation of upper respiratory tract tissues of infants using a paediatric formulation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:1261-1263. DOI: 10.1007/s10096-008-0569-4
29. Di Piero F., Colombo M., Giuliani M., et al. Effect of administration of *Streptococcus salivarius* K12 on the occurrence of streptococcal pharyngo-tonsillitis, scarlet fever and acute otitis media in 3 years old children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:4601-4606.

30. Di Pierro F., Risso P., Poggi E., et al. Use of *Streptococcus salivarius* K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects. *Minerva Pediatr.* 2018;70:240-245. DOI: 10.23736/S0026-4946.18.05182-4
31. Di Pierro F., Colombo M., Zanvit A., et al. Positive clinical outcomes derived from using *Streptococcus salivarius* K12 to prevent streptococcal pharyngotonsillitis in children: a pilot investigation. *Drug Healthc Patient Saf.* 2016;8:77-81. DOI: 10.2147/DHPS.S117214
32. Gregori G., Righi O., Risso P., et al. Reduction of group A beta-hemolytic streptococcus pharyngo-tonsillar infections associated with use of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a retrospective observational study. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:87-92. DOI: 10.2147/TCRM.S96134
33. Di Pierro F., Di Pasquale D., Di Cicco M. Oral use of *Streptococcus salivarius* K12 in children with secretory otitis media: preliminary results of a pilot, uncontrolled study. *Int J Gen Med.* 2015;8:303-308. DOI: 10.2147/IJGM.S92488
34. Wilcox C.R., Stuart B., Leaver H., et al. Effectiveness of the probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for the treatment and/or prevention of sore throat: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(6):673-680. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.12.031
35. Masdea L., Kulik E.M., Hauser-Gerspach I., et al. Antimicrobial activity of *Streptococcus salivarius* K12 on bacteria involved in oral malodour. *Arch Oral Biol.* 2012;57:1041-1047. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2012.02.011
36. Kazor C.E., Mitchell P.M., Lee A.M., et al. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *J Clin Microbiol.* 2003;41:558-563. DOI: 10.1128/jcm.41.2.558-563.2003
37. Jamali Z., Aminabadi N.A., Samiei M., et al. Impact of Chlorhexidine Pretreatment Followed by Probiotic *Streptococcus salivarius* Strain K12 on Halitosis in Children: A Randomised Controlled Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent.* 2016;14(4):305-313. DOI: 10.3290/j.ohpd.a36521
38. Holmes A.R., Gopal P.K., Jenkinson H.F. Adherence of *Candida albicans* to a cell surface polysaccharide receptor on *Streptococcus gordonii*. *Infect Immun.* 1995;63:1827-1834.
39. Liljemark W.F., Gibbons R.J. Suppression of *Candida albicans* by human oral streptococci in gnotobiotic mice. *Infect Immun.* 1973;8:846-849.
40. Nair R.G., Samaranyake L.P. The effect of oral commensal bacteria on candidal adhesion to human buccal epithelial cells *in vitro*. *J Med Microbiol.* 1996;45:179-185. DOI: 10.1099/00222615-45-3-179
41. Nair R.G., Anil S., Samaranyake L.P. The effect of oral bacteria on *Candida albicans* germ-tube formation. *APMIS.* 2001;109:147-154. DOI: 10.1034/j.1600-0463.2001.d01-116.x
42. Ishijima S.A., Hayama K., Burton J.P., et al. Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on the *in vitro* growth of *Candida albicans* and its protective effect in an oral candidiasis model. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78:2190-2199. DOI: 10.1128/AEM.07055-11