

DOI: 10.37988/1811-153X_2025_4_6

И.А. Алексеева,

к.м.н., ассистент кафедры детской стоматологии

Л.П. Кисельникова,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской стоматологии

И.Г. Островская,

д.м.н., профессор кафедры биологической химии

Российский университет медицины,
127473, Москва, Россия

Клинико-лабораторная оценка эффективности включения пробиотического комплекса, содержащего *S. salivarius* M18, в профилактику стоматологических заболеваний у детей с нарушением фосфорно-кальциевого обмена

Реферат. Поддержание баланса здоровой микробиоты полости рта — ключевая стратегия профилактики кариеса и заболеваний пародонта. Детский возраст считается критическим периодом для формирования иммунного ответа. На фоне соматического заболевания и нарушения метаболических процессов у детей возрастает риск развития кариеса и заболеваний пародонта. **Материалы и методы.** В клинико-лабораторном исследовании участвовали 46 пациентов в возрасте 6–17 лет (средний возраст — 12 лет) с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена. После санации полости рта пациентам были проведены мероприятия, направленные на профилактику кариеса и заболеваний пародонта: стоматологическое просвещение, обучение правилам гигиены полости рта, контролируемая чистка зубов. Было выделено 26 пациентов (I группа, основная), которые дополнительно принимали пробиотический комплекс с *S. salivarius* M18, остальные 20 пациентов составили II группу (сравнения). Лечебно-профилактические мероприятия продолжались 3 месяца. В начале исследования и спустя 3 месяца были определены некоторые параметры стоматологического статуса (КПУ, ОНІ-S, SBI и РМА), измерена концентрация некоторых маркеров воспалительных и reparативных процессов в смешанной слюне: моноцитарного хемоаттрактанного протеина (МРС-1), белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), прокальцитонина (ПКТ), D-димера и васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF). **Результаты.** Через 3 месяца у детей I группы установлено подавление воспалительных процессов в полости рта и нормализация состояния пародонта по статистически

высокодостоверному снижению клинических показателей значений индексов: ОНІ-S в 3 раза — до 0,70 балла; SBI — до околонулевых значений (с 1,84 до 0,09 балла) и РМА в 4,8 раза (с 54,1 до 11,3%). Клинические данные сопровождались статистически высокодостоверным снижением ($p<0,001$) концентрации биохимических маркеров смешанной слюны МРС-1, БСЖК, ПКТ и D-димера. Так, у детей I группы МРС-1 в смешанной слюне не определялся при исходной концентрации 132,5 пг/мл; концентрация БСЖК уменьшилась в 1,6 раза — до 0,07 нг/мл; содержание ПКТ в смешанной слюне снизилось в 3 раза — с 0,69 до 0,22 нг/мл; отмечалось уменьшение концентрации D-димера в 3,9 раза — с 466,75 до 119,67 нг/мл. Вместе с тем у детей I группы регистрировался статистически достоверный рост концентрации VEGF в 1,7 раза — до 1353,14 МЕ/мл ($p<0,001$), отражающий стимуляцию регенеративных процессов и улучшение васкуляризации тканей полости рта. **Заключение.** Применение препарата с пробиотическими бактериями *S. salivarius* M18 «ДентоБЛИС» у детей с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена блокирует рост кариесогенной и пародонтопатогенной микрофлоры, приводит к снижению уровня воспаления в полости рта и восстановлению иммунного баланса, способствует нормализации процессов гомеостаза и регенерации в ротовой полости.

Ключевые слова: дети с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, иммунный ответ, маркеры воспалительных и reparативных процессов смешанной слюны, микробиота полости рта

I.A. Alexeeva,

PhD in Medical Sciences, assistant professor of the Pediatric dentistry Department

L.P. Kiselnikova,

Doctor of Science in Medicine, full professor of the Pediatric dentistry Department

I.G. Ostrovskaya,

Doctor of Science in Medicine, professor of the Biochemistry Department

Russian University of Medicine,
127473, Moscow, Russia

Clinical and laboratory assessment of the effectiveness of a probiotic *S. salivarius* M18 complex inclusion as a prevention of children's dental diseases with impaired phosphorus-calcium metabolism

Abstract. A healthy oral microbiota balance maintaining is a key strategy for preventing caries and periodontal diseases. Childhood is considered a critical period for the development of an immune response. Children with somatic diseases and metabolic disorders have higher risk of developing caries and periodontal diseases increases. **Materials and methods.** The clinical and laboratory study involved 46 patients aged 6–17 years (average age — 12 years) with orphan diseases with phosphorus-calcium metabolism impairment. After oral sanitation, the patients underwent measures aimed at preventing caries and periodontal diseases, including dental education, oral hygiene

training and supervised tooth brushing. 26 patients (Group I, the main group) were selected to additionally take a probiotic complex with *S. salivarius* M18, while the remaining 20 patients formed Group II (comparison). The therapeutic and preventive measures lasted for 3 months. Some parameters of the dental status (CPD, OHI-S, SBI, and PMA) were determined at the beginning and after 3 months of the study. The concentration of some markers of inflammatory and reparative processes in mixed saliva was measured: monocyte chemoattractant protein (MCP-1), fatty acid-binding protein (FABP), procalcitonin (PCT), D-dimer, and vascular endothelial growth factor (VEGF). **Results.** After 3 months, Group I showed suppression of inflammatory processes in the oral cavity and normalization of the periodontal condition, as evidenced by a statistically significant decrease in clinical indices: OHI-S by 3 times to 0.70 points; SBI to near-zero values (from 1.84 to 0.09 points), and PMA by 4.8 times (from 54.1 to 11.3%). The clinical data were accompanied by a statistically highly significant decrease ($p<0.001$) in the concentration of biochemical markers in mixed saliva: MRS-1, FABP, PCT, and D-dimer. Group I MCP-1 was not detected in mixed saliva at an initial concentration of 132.5 pg/ml;

ВВЕДЕНИЕ

К заболеваниям с нарушением фосфорно-кальциевого обмена относят редкие (орфанные) нозологии, вызванные мутациями в генах, кодирующих различные звенья физиологических процессов формирования минеральных тканей организма, как организации органического матрикса, так и его минерализации. Наследственные изменения в формировании и минерализации дентина и цемента могут сопровождаться преждевременной потерей временных и постоянных зубов, что является патогномоничным стоматологическим клиническим проявлением гипофосфатазии (ГФФ) [1, 2].

Генетические мутации, вызывающие гипофосфатемический ракит (ГФР), приводят к формированию «порочного» дентина. Истонченный и гипоминерализованный дентин становится уязвимым к инфекционным нагрузкам, что является риском возникновения множественных рецидивирующих периапикальных абсцессов в области временных и постоянных зубов с внешне интактной коронкой, без факта травмы и кариозного поражения [2].

Мутации в генах, кодирующих процессы коллагенообразование и минерализации, поражают ткани зубов и скелета у детей с несовершенным остеогенезом (НО), что может сопровождаться прогрессирующей облитерацией корневых каналов и наличием воспалительных очагов в периапикальных тканях [1].

Результаты ранее проведенных нами исследований показали, что у пациентов детского возраста с ракито-подобными заболеваниями (ГФФ и ГФР) и несовершенным остеогенезом наблюдаются недостаточная гигиена полости рта, увеличение провоспалительного фона за счет бактериальной нагрузки (повышенной активности кариесогенной и пародонтопатогенной микрофлоры), сниженные иммунные механизмы защиты, что повышает риски возникновения воспалительных и деструктивных заболеваний тканей полости рта [1, 2].

Согласно современным представлениям, кариес инициируется специфической микрофлорой зубного налета, преимущественно *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* и *Actinomyces*, образующих биопленку (зубную

the concentration of FABP decreased by 1.6 times to 0.07 ng/ml; the content of PCT in mixed saliva decreased by three times from 0.69 to 0.22 ng/ml; and the concentration of D-dimer decreased by 3.9 times, from 466.75 to 119.67 ng/ml. At the same time, Group I showed a statistically significant increase in VEGF concentration by 1.7 times to 1353.14 ME/ml ($p<0.001$), reflecting the stimulation of regenerative processes and improved vascularization of oral tissues. **Conclusions.** The use of the probiotic bacteria *S. salivarius* M18 "DentoBLIS" drug by children with orphan diseases with impaired phosphorus-calcium metabolism, blocks the growth of cariesogenic and periodontopathogenic microflora; leads to a decrease in the level of inflammation in the oral cavity and restoration of the immune balance, contributes to the normalization of homeostasis and regeneration processes in the oral cavity.

Key words: children with orphan diseases phosphorus-calcium metabolism impairment, immune response, markers of inflammatory and reparative processes in mixed saliva, oral microbiota

бляшку), в составе которой микроорганизмы приобретают устойчивость к внешним воздействиям и способность к взаимному метаболическому обмену. Патогенная микрофлора ферментирует углеводы, снижая pH, что приводит к деминерализации эмали [3]. Среди ключевых факторов в современной концепции кариеса также выделяют резистентность тканей зубов, связанную с генетикой, общим состоянием организма, составом и свойствами слюны, характером питания [3–5].

Общеизвестно, что в возникновении воспалительных заболеваний пародонта ведущая роль также отводится микроорганизмам *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromona gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum*. Установлено, что бактериальные микроорганизмы запускают воспаление, выработку провоспалительных цитокинов и привлечение иммунных клеток с последующим возможным разрушением тканей пародонта [4, 6–9].

В литературе встречаются научные публикации, где исследователями отмечено, что многие соматические системные заболевания сопровождаются хроническими воспалительными процессами, в том числе в полости рта, что создает неблагоприятную среду для процесса восстановления пораженных тканей [4–9].

Персистирующие воспалительные клетки (нейтрофилы и макрофаги) вырабатывают большое количество провоспалительных цитокинов, хемокинов и протеолитических ферментов, усиливая неконтролируемое воспаление, что может вызвать повреждение клеточных мембран и структурных белков внеклеточного матрикса [4, 7–9]. Моноцитарный хемоатрактантный белок-1 (MCP-1) – хемокин, участвует в миграции клеток в очаги воспаления [2, 7, 8]. Белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), связан с воспалением в тканях, с иммунным ответом, с дифференцировкой клеток [1, 7, 8]. Прокальцитонин (ПКТ), предшественник кальцитонина (известный регулятор гомеостаза фосфора и кальция), может выступать в роли маркера воспалительных процессов, включая воспаление в полости рта [2, 7, 8].

Ангиогенез является важным аспектом восстановления кровотока в поврежденных тканях, что обеспечивает поступление кислорода и питательных веществ,

необходимых для роста и функционирования клеток, участвующих в reparативных процессах [9]. Переход от воспалительной фазы к пролиферативной является ключевым этапом заживления [9–11].

Вместе с тем факторы, необходимые для заживления пораженных тканей, к примеру фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), могут разрушаться или инактивироваться в результате протеолитического расщепления [9–12].

Научный обзор и экспериментальные данные Y.Q. Yang и соавт. (2012) показали, что VEGF не только стимулирует ангиогенез, но и непосредственно влияет на остеогенез, способствуя миграции и дифференцировке остеобластов. Повышение уровня VEGF в области пародонтального дефекта после терапии создает условия не только для васкуляризации, но и для активного формирования новой костной ткани, что является доказательством регенеративной терапии [10].

Одной из целей исследования V. Booth и соавт. (1998) было выяснить, присутствует ли VEGF в жидкости десневой борозды, которую собирали у пациентов с пародонтитом и клинически здоровых людей. Уровень маркера в жидкости десневой борозды определяли с помощью иммуноферментного анализа, было выявлено, что концентрация VEGF на единицу объема была выше у пациентов со здоровым пародонтом в сравнении у пациентов с пародонтитом. Исследователи сообщили, что, возможно, повышенный уровень VEGF в здоровых тканях связан с заживлением после микробной атаки, а также с присутствием VEGF как компонента физиологического ангиогенеза в тканях десны или пародонта [11].

Аналогичным образом B.O. Cetinkaya и соавт. (2007) выявили связь между экспрессией VEGF и васкуляризацией в отношении количества и диаметра кровеносных сосудов и пришли к выводу, что VEGF может быть больше связан со стадией заживления заболевания пародонта, чем со стадией разрушения [12].

Пептид D-димер признан продуктом распада фибринового сгустка, его уровень в смешанной слюне может отражать повышенную активность фибринолиза, нарушающую процессы гемостаза и регенерации в ротовой полости [2, 13].

Общеизвестно и признанно в качестве этиотропной терапии воспалительных заболеваний полости рта использование антимикробных средств, чаще всего для этого используют хлоргексидин [3, 4].

Вместе с тем разрабатываются новые терапевтические подходы для поддержания здоровья полости рта. В частности, одно из них — использование полезных бактерий для защиты микробиоты полости рта от дисбактериоза и развития заболеваний. Лечение с использованием живых бактерий основывается на способности конкурировать с патогенами за поверхности адгезии, не нарушая целостности микробиома (динамичной экосистемы с микробиотой). Среди механизмов действия пробиотиков с точки зрения защиты от патогенов полости рта наиболее полезен механизм прямой конкуренции с другими организмами за счет выработки бактериоцинов (природных антимикробных соединений), усиления иммунной регуляции, восстановления

целостности эпителиальных барьеров, выработки ферментов, кофакторов, благотворно влияющих на здоровье полости рта [14–18].

Streptococcus salivarius — один из ключевых жителей здоровой микрофлоры, комменсалная грамположительная бактерия, которая колонизирует ротовую полость здорового человека на протяжении всей его жизни, не причиняя ему вреда. Среди известных представителей вида выделяют *Streptococcus salivarius* M18 (*S. salivarius* M18) с уникальными свойствами, действие которого наиболее ярко проявляется в полости рта [16–18].

Доказано, что *S. salivarius* M18 способен вытеснять кариесогенные и пародонтопатогенные микроорганизмы за счет их прямого подавления с помощью продукции бактериоцинов (саливарицина А и саливарицина В), что способствует оздоровлению микробного сообщества полости рта. Штамм *S. salivarius* M18 синтезирует ферменты декстраназу и уреазу. Декстраназа разрушает внеклеточные полисахариды, формирующие структуру зубного налета, а уреаза нейтрализует кислоты, образующиеся в результате метаболизма патогенной микрофлоры, что способствует повышению pH и предотвращает деминерализацию эмали [16–18]. Иммуномодулирующий эффект *S. salivarius* M18 обусловлен подавлением продукции провоспалительных цитокинов [18].

В клинической практике пробиотический препарат, содержащий не менее $5 \cdot 10^8$ КОЕ *S. salivarius* M18 и 320 МЕ витамина D3, применяется в виде биологически активной добавки «ДентоБЛИС» (Сербия) и рекомендован к применению с 3 лет. Данный пробиотический комплекс используется для рассасывания по одной таблетке на ночь, перед сном, после чистки зубов. Применение «ДентоБЛИС» совместно со стандартными средствами ухода в полости рта помогает значительно улучшить гигиену и снизить вероятность развития кариеса у детей от 3 лет и взрослых [16–18].

В ранее проведенных исследованиях было показано, что «ДентоБЛИС» эффективен в профилактике кариеса и заболеваний пародонта у детей от 3 до 6 лет [16]. Опубликованные данные отражают антимикробную активность *S. salivarius* M18 против возбудителей инфекций полости рта; результаты исследований показали снижение количества зубного налета и концентраций как *Streptococcus mutans*, так и пародонтопатогенных видов (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* и *F. nucleatum*) у пациентов детского возраста [16, 17]. Исследователи сообщают, что *S. salivarius* M18 колонизирует полость рта, борется с патогенами и стимулирует экспрессию генов, отвечающих за процессы гомеостаза и восстановление эпителия [17]; активность штамма *S. salivarius* M18 ингибирует активацию цитокинов IL-6 и IL-8 [18].

В настоящее время для диагностики воспалительных и дистрофических заболеваний у пациентов с соматическими коморбидными заболеваниями доказана перспективность использования маркеров смешанной слюны [1, 2, 6, 13].

Предполагается, что указанные биомаркеры слюны, отражающие воспалительные (МРС-1, БСЖК, ПКТ

и D-димер) и репаративные (VEGF) процессы, способны служить лабораторными показателями состояния зубных тканей и пародонта у детей с нарушениями фосфорно-кальциевого метаболизма, что позволит исследовать профилактические и лечебные подходы.

Цель — клинико-лабораторная оценка эффективности применения пробиотического комплекса, содержащего *S. salivarius* M18, в профилактике кариеса и заболеваний пародонта у детей с орфанными болезнями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В детском стоматологическом отделении ЦС и ЧЛХ Института стоматологии им. А.И. Евдокимова, было проведено стоматологическое обследование 46 пациентов с редкими заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена (15 детей с гипофосфатазией, 16 — с гипофосфатемическим ракитом и 15 — с несовершенным остеогенезом) и 20 здоровых детей (1-я и 2-я группа здоровья) в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст — 12 лет).

Дети с орфанными заболеваниями, характеризующимися нарушениями минерального метаболизма, имели генетически подтвержденный диагноз и были направлены из НИИ детской эндокринологии Эндокринологического научного центра (Москва), отделения наследственных нарушений обмена веществ НИКИ педиатрии им. Ю.У. Вельтищева (Москва) и Центра врожденной патологии ООО «Джи Эм Эс» (Global Medical System, Москва).

Всем участникам исследования была проведена санация полости рта.

На первом этапе по итогам клинического обследования определяли интенсивность кариеса постоянных зубов (КПУ), уровень гигиены полости рта по индексу Грина—Вермиллона (OHI-S) и состояние тканей пародонта по индексу кровоточивости Мюллемана—Коузла (SBI) и PMA (в модификации Рагма).

Также было проведено лабораторное исследование биохимических маркеров воспаления и репаративных процессов в смешанной слюне, сбор которой осуществлялся путем сплевывания в пластиковые пробирки. До проведения анализа образцы слюны замораживали и хранили при температуре -22°C . Методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе «BioRad» с применением наборов реагентов «Вектор Бест» (Россия) измеряли концентрацию в смешанной слюне MCP-1, БСЖК, ПКТ, D-димера и VEGF.

Далее пациентов с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена поделили на 2 группы:

- I — 26 детей (основная группа), которые в качестве этиотропного средства, а также для профилактики кариеса и заболеваний пародонта принимали таблетки для рассасывания с пробиотическими бактериями *S. salivarius* M18 «ДентоБЛИС»;
- II — 20 детей, для которых программа профилактики не предусматривала использование пробиотического комплекса «ДентоБЛИС» — группа сравнения.

В обеих группах проводили мероприятия, направленные на профилактику кариеса и заболеваний пародонта: стоматологическое просвещение, трехкратное обучение правилам гигиены полости рта, контролируемая чистка зубов. Все дети использовали мануальные зубные щетки в сочетании с фторсодержащими зубными пастами (1450 ppm F⁻). Родители и дети I группы были ознакомлены с методами чистки зубов и инструкцией применения «ДентоБЛИС».

Период наблюдения составил 3 месяца, по истечении которых у пациентов повторно определяли значения клинических индексов и выполняли биохимический анализ слюны.

При статистической обработке данных достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента для данных с нормальным распределением, и непараметрического U-критерия Манна—Уитни в случае ненормального распределения. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая оценка стоматологического здоровья показала, что у здоровых детей отмечался низкий уровень интенсивности кариеса (средний КПУ=1,72), удовлетворительный уровень гигиены рта (OHI-S=1,49) и легкая форма гингивита (PMA=29,5, SBI=0,60; табл. 1).

Таблица 1. Стоматологический статус участников исследования
Table 1. Dental status of the study participants

Клинический показатель	Пациенты с редкими заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена (n=46)	Здоровые дети (n=20)
КПУ, баллы	5,10±0,07	1,72±0,02*
OHI-S, баллы	2,07±0,12	1,49±0,01*
PMA, %	54,10±4,45	29,5±2,21*
SBI, баллы	1,84±0,03	0,60±0,01*

* — отличие статистически достоверно значимо ($p<0,05$).

Анализ основных параметров стоматологического статуса детей с орфанными заболеваниями выявил существенные различия по сравнению со здоровыми детьми ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о высокой интенсивности кариеса (КПУ=5,1 балла), недовлетворительном уровне гигиены полости рта (OHI-S=2,07 балла), а также более выраженном воспалении десен (PMA=54,1% и SBI=1,84 балла).

Спустя 3 месяца на фоне реализации лечебно-профилактических мероприятий с включением пробиотического комплекса, содержащего *S. salivarius* M18, выявлено снижение значений основных изучаемых параметров стоматологического статуса. Так, нормализовалось гигиеническое состояние полости рта у детей I группы, где среднее значение OHI-S статистически достоверно снизилось в 3 раза и стало соответствовать хорошему уровню гигиены ($p<0,001$), в то время как во II группе этот показатель снизился, но остался на удовлетворительном уровне (табл. 2).

Таблица 2. Динамика клинических стоматологических индексов на фоне реализации лечебно-профилактических мероприятий

Table 2. Dynamics of clinical dental indices against the background of the implementation of therapeutic and preventive measures

Клинический показатель	Исходно		Через 3 месяца		
	I группа	II группа	I группа	II группа	p
ОНИ-5, баллы	2,10±0,14	1,99±0,22	0,70±0,01	1,43±0,18	<0,001
PMA, %	54,1±1,33	57,10±1,16	11,3±1,51	29,30±2,56	<0,01
SBI, баллы	1,84±0,27	1,82±0,24	0,09±0,01	1,49±0,23	<0,001

Изначально у пациентов обеих групп отмечался гингивит средней степени тяжести (PMA=54,1% в I группе и 57,1% во II группе). Через 3 месяца в обеих группах наблюдалось уменьшение воспаления до легкой степени, при этом среднее значение индекса в I группе (11,3%) было практически в 3 раза меньше, чем во II группе (29,3%), различия с исходным уровнем в группах были статистически достоверны ($p<0,01$).

Анализ динамики индекса SBI, отражающего кровоточивость десен, показал, что в начале исследования у пациентов обеих групп отмечалось воспаление средней степени тяжести (SBI=1,82–1,84 балла). На фоне реализации лечебно-профилактических мероприятий, через 3 месяца, в I группе данный показатель практически достиг нулевых значений (0,09 балла) ($p<0,0001$). Во II группе (сравнения) также наблюдалось снижение индекса, однако воспаление продолжало соответствовать средней степени тяжести (SBI=1,49 балла).

Исследования образцов слюны выявили значительные расхождения в количестве биохимических маркеров в смешанной слюне детей, страдающих редкими заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, и здоровых детей. Среднее значение концентрации MCP-1 в I группе достигало 133 пг/мл, в то время как у здоровых детей MCP-1 не определялся ни в одном из образцов (табл. 3).

Уровень БСЖК в смешанной слюне пациентов I группы был в 10 раз выше, чем у здоровых детей – 0,11 и 0,01 нг/мл, соответственно. Концентрация ПКТ у детей I и II группы (0,70 нг/мл) превышала таковую у здоровых (0,43 нг/мл) в 1,6 раза. В то же время регистрируемые показатели VEGF свидетельствовали о снижении уровня репаративных процессов в ротовой полости у детей с нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Содержание VEGF у них оказалось заметно

ниже по сравнению с аналогичным показателем у здоровых детей – 619 и 782 МЕ/мл соответственно.

Концентрация D-димера в смешанной слюне детей с нарушением фосфорно-кальциевого обмена была в 3 раза выше, чем у здоровых детей, – 467 и 146 нг/мл соответственно.

Таким образом, лабораторные исследования смешанной слюны выявили отчетливые биохимические различия изучаемых параметров детей с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена в сравнении с аналогичными у здоровых сверстников. Повышенные уровни MCP-1, БСЖК, ПКТ и D-димера наряду со снижением VEGF указывают на сложную картину воспалительных процессов, нарушенного метаболизма жирных кислот, потенциальных бактериальных инфекций и активации системы гемостаза, а также ослабление репаративных возможностей тканей ротовой полости у детей с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена.

Статистически достоверные различия по всем исследуемым параметрам подчеркивают повышенный риск развития стоматологических заболеваний у детей с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, что требует особого внимания к реализации стоматологических лечебно-профилактических мероприятий.

Через 3 месяца, после реализации лечебно-профилактических мероприятий, MCP-1 в смешанной слюне пациентов I группы не определялся при исходной концентрации 132,5 пг/мл ($p<0,001$). Это указывает на подавление воспаления в ротовой полости. Во II группе содержание MCP-1 осталось почти неизменным – 127,6 пг/мл при исходных 129,8 пг/мл (см. табл. 3).

Через 3 месяца концентрация БСЖК в I группе уменьшилась в 1,57 раза до 0,07 нг/мл ($p<0,01$). Возможно, это указывает на нормализацию иммунного статуса в тканях полости рта. Во II группе содержание БСЖК осталось практически на прежнем уровне (0,10±0,01 нг/мл).

В I группе концентрация ПКТ в смешанной слюне статистически достоверно снизилась в среднем в 3 раза (с 0,69±0,01 до 0,22±0,04 нг/мл, $p<0,01$). Во II группе среднее количество ПКТ оставалось

Таблица 3. Динамика биохимических показателей смешанной слюны на фоне реализации лечебно-профилактических мероприятий

Table 3. Dynamics of biochemical parameters of mixed saliva against the background of the implementation of therapeutic and preventive measures

Показатель	Здоровые дети	Исходно		Через 3 месяца		
		I группа	II группа	I группа	II группа	p
MCP-1, пг/мл	–	132,5±20,6	129,8±27,1	–	127,6±20,6	<0,001
БСЖК, нг/мл	0,01	0,11±0,01	0,10±0,02	0,07±0,01	0,10±0,01	<0,01
ПКТ, нг/мл	0,43±0,05	0,69±0,01	0,68±0,13	0,22±0,04	0,67±0,11	<0,01
D-димер, нг/мл	146,0±21,3	466,75±78,28	459,18±62,04	119,67±53,71	437,09±74,41	<0,001
VEGF, МЕ/мл	782	796,21±141,86	792,18±113,44	1353,14±171,96	783,14±145,62	<0,001

практически на прежнем уровне (изменение с $0,68 \pm 0,13$ до $0,67 \pm 0,11$ нг/мл).

У детей I группы отмечено существенное уменьшение концентрации D-димера, сократившейся в 3,9 раза — с 466,75 до 119,67 нг/мл ($p < 0,001$). Этот факт, вероятно, свидетельствует о восстановлении гомеостатических механизмов и улучшении регенерации тканей в полости рта. Во II группе уровень D-димера остался практически неизменным.

Вместе с тем в I группе наблюдалось статистически высокодостоверно значимое увеличение среднего уровня VEGF в 1,7 раза — до 1353,14 МЕ/мл ($p < 0,001$). Подобное изменение, вероятно, свидетельствует об интенсивном процессе регенерации и перестройки тканей, возможно, за счет стимуляции образования новых кровеносных сосудов. Во II группе среднее значение концентрации VEGF практически не изменилось (см. табл. 3).

Таким образом, включение в лечебно-профилактические мероприятия пробиотического комплекса «ДентоБЛИС», содержащего *S. salivarius* M18, у детей с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена продемонстрировало многообещающие результаты. Значения изучаемых параметров стоматологического статуса, таких как OHI-S, PMA и SBI, показали существенное снижение в I группе по отношению к данным II группы, что свидетельствует об улучшении гигиенического состояния рта и снижении воспаления в тканях пародонта на фоне применения пробиотического комплекса.

Следует отметить, что анализ изменений биохимических маркеров смешанной слюны подтверждает положительную динамику изучаемых показателей стоматологического статуса. Так, нормализация уровней MCP-1, БСЖК, ПКТ и D-димера на фоне реализации

лечебно-профилактических мероприятий с включением пробиотического комплекса, содержащего *S. salivarius* M18 в I группе, указывает на подавление воспалительных процессов, стабилизацию иммунного статуса и восстановление гомеостатических механизмов в тканях ротовой полости. Особенно важно отметить значительное увеличение уровня VEGF в I группе, что позволяет предположить активную стимуляцию регенеративных процессов и улучшение васкуляризации тканей органов полости рта детей с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена на фоне возможного снижения бактериальной нагрузки (кариесогенной и пародонтопатогенной микрофлоры) и уровня воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно предположить, что применение пробиотического комплекса «ДентоБЛИС», содержащего *S. salivarius* M18, блокирует рост кариесогенной и пародонтопатогенной микрофлоры.

На фоне включения пробиотического комплекса, содержащего *S. salivarius* M18, в профилактику стоматологических заболеваний у детей с нарушением фосфорно-кальциевого обмена установлено снижение уровня воспаления, восстановление иммунного баланса, выявлена нормализация процессов гомеостаза и регенерации в ротовой полости. Полученные результаты открывают новые перспективы в поддержании стоматологического здоровья пациентов детского возраста с редкими заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена.

Поступила/Received: 07.10.2025

Принята в печать/Accepted: 24.10.2025

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Алексеева И.А., Кисельникова Л.П., Островская И.Г., Алямовский В.В. Оценка некоторых параметров стоматологического статуса и состояния иммунной системы полости рта у детей с орфанными заболеваниями на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена. — Проблемы стоматологии. — 2024; 4: 155—160.
[Alekseeva I., Kiselnikova L., Ostrovskaya I., Alyamovskiy V. Assessment of some parameters of the dental status and the state of the oral immune system in children with orphan diseases against the background of impaired phosphorus-calcium metabolism. — *Actual Problems in Dentistry*. — 2024; 4: 155—160 (In Russian)]. [eLibrary ID: 80315651](#)
2. Алексеева И.А., Кисельникова Л.П., Островская И.Г. Оценка состояния тканей полости рта и некоторых параметров смешанной слюны у детей с гипофосфатемическим ра�ахитом. — Стоматология детского возраста и профилактика. — 2025; 2 (94): 121—129.
[Alekseeva I.A., Kiselnikova L.P., Ostrovskaya I.G. Assessment of oral tissue status and selected parameters of mixed saliva in children with hypophosphatemic rickets. — *Pediatric Dentistry and Prophylaxis*. — 2025; 2 (94): 121—129 (In Russian)]. [eLibrary ID: 82699293](#)
3. Li Y.H., Tian X. Quorum sensing and bacterial social interactions in biofilms. — *Sensors (Basel)*. — 2012; 12 (3): 2519—38. [PMID: 22736963](#)
4. Sadr S., Eslaminezhad S., Mehrabi Nasab E., Arora P., Yavari B., Khodabandehloo H., Jafari D., Borji M., Athari S.S. A case study to investigate the effects of Chlorhexidine mouthwash on serum cytokines levels in children with Asthma. — *BMC Res Notes*. — 2024; 17 (1): 178. [PMID: 38918842](#)
5. Landén N.X., Li D., Stähle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. — *Cell Mol Life Sci*. — 2016; 73 (20): 3861—85. [PMID: 27180275](#)
6. Митронин А.В., Антонова О.А. Биомаркеры смешанной слюны как индикаторы состояния организма. — Российская стоматология. — 2022; 1: 61—62.
[Mitronin A.V., Antonova O.A. Biomarkers of mixed saliva as indicators of body condition. — *Russian Stomatology*. — 2022; 1: 61—62 (In Russian)]. [eLibrary ID: 48470553](#)
7. Gupta M., Chaturvedi R., Jain A. Role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) as an immune-diagnostic biomarker in the pathogenesis of chronic periodontal disease. — *Cytokine*. — 2013; 61 (3): 892—7. [PMID: 23375122](#)

8. Lorenzo-Pouso A.I., Pérez-Sayáns M., Bravo S.B., López-Jornet P., García-Vence M., Alonso-Sampedro M., Carballo J., García-García A. Protein-based salivary profiles as novel biomarkers for oral diseases. — *Dis Markers*. — 2018; 2018: 6141845. [PMID: 30524521](#)
9. Johnson K.E., Wilgus T.A. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair. — *Adv Wound Care (New Rochelle)*. — 2014; 3 (10): 647—661. [PMID: 25302139](#)
10. Yang Y.Q., Tan Y.Y., Wong R., Wenden A., Zhang L.K., Rabie A.B. The role of vascular endothelial growth factor in ossification. — *Int J Oral Sci.* — 2012; 4 (2): 64—8. [PMID: 22722639](#)
11. Booth V., Young S., Cruchley A., Taichman N.S., Paleolog E. Vascular endothelial growth factor in human periodontal disease. — *J Periodontal Res.* — 1998; 33 (8): 491—9. [PMID: 9879523](#)
12. Cetinkaya B.O., Keles G.C., Ayas B., Sakallioglu E.E., Acikgoz G. The expression of vascular endothelial growth factor in a rat model at destruction and healing stages of periodontal disease. — *J Periodontol.* — 2007; 78 (6): 1129—35. [PMID: 17539728](#)
13. Янушевич О.О., Духовская Н.Е., Вавилова Т.П., Островский Ю.А., Курбанова З.Т., Островская Ю.А. Слюна как новый аналитический объект для определения уровня D-димера. — *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2021; 7: 407—410. [Yanushevish O.O., Dukhovskaya H.E., Vavilova T.P., Ostrovskiy Y.A., Kurbanova Z.T., Ostrovskaya Yu.A. Saliva as new analytical object for D-dimer level determination. — *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. — 2021; 7: 407—410 (In Russian)]. [eLibrary ID: 46301832](#)
14. Seminario-Amez M., López-López J., Estrugo-Devesa A., Ayuso-Montero R., Jané-Salas E. Probiotics and oral health: A systematic review. — *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. — 2017; 22 (3): e282-e288. [PMID: 28390121](#)
15. Di Pierro F., Zanvit A., Nobili P., Risso P., Fornaini C. Cariogram outcome after 90 days of oral treatment with *Streptococcus salivarius* M18 in children at high risk for dental caries: results of a randomized, controlled study. — *Clin Cosmet Investig Dent.* — 2015; 7: 107—13. [PMID: 26491371](#)
16. Кисельникова Л.П., Царев В.Н., Тома Э.И., Подпорин М.С. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза полости рта детей и возможности его коррекции с применением пробиотиков на основе саливальных стрептококков. — *Клиническая стоматология*. — 2021; 4: 24—29. [Kiselnikova L.P., Tsarev V.N., Toma E.I., Podporin M.S. Microbiocenosis of the oral cavity of children: clinical and microbiological characteristics and correction with probiotics based on salivary streptococci. — *Clinical Dentistry (Russia)*. — 2021; 4: 24—29 (In Russian)]. [eLibrary ID: 47475741](#)
17. 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; 62 (Pt 6): 875—884. [PMID: 23449874](#)
18. MacDonald K.W., Chanyi R.M., Macklaim J.M., Cadieux P.A., Reid G., Burton J.P. *Streptococcus salivarius* inhibits immune activation by periodontal disease pathogens. — *BMC Oral Health*. — 2021; 21 (1): 245. [PMID: 33962608](#)