

Григорьев С.С., Бушуева Е.Ю., Саблина С.Н.

Клинико-лабораторные подходы к изучению коррекции микробиоты полости рта

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

Grigoriev S. S., Bushueva E. Yu., Sablina S. N.

Clinical and laboratory approaches to the study of the correction of the microbiota of the oral cavity

Резюме

Предмет. Гипотиреоз является одной из самых распространенных форм патологий эндокринной системы человека, которая вызвана стойким дефицитом тиреоидных гормонов или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. Распространенность гипотиреоза в общей популяции достигает 3,7% [17,38,75]. При дефиците тиреоидных гормонов в организме наблюдаются торможение всех видов обмена веществ, снижение окислительных и энергетических клеточных реакций, отмечается влияние на состояние иммунного ответа и состав микробиоты организма. Гипотиреоз влияет на возникновение, распространенность и течение стоматологических заболеваний. Рассмотрены вопросы применения пробиотиков с целью коррекции микробного пейзажа в полости рта.

Цель - проанализировать данные современных литературных источников о возможности коррекции микробиоты полости рта пробиотиками у пациентов с гипотиреозом.

Методология. Проведен обзор публикаций отечественных и зарубежных исследований с использованием научных поисковых библиотечных баз данных: PubMed, Cochrane, Elibrary, Medline.

Результаты. В обзоре изучены и проанализированы результаты клинических и экспериментальных исследований посвященных распространенности гипотиреоза в популяции, особенности течения стоматологических заболеваний и изучению изменений микробиоты в полости рта при гипотиреозе. Рассмотрены вопросы, раскрывающие опыт использования пробиотиков в комплексном лечении заболеваний полости рта.

Выводы. Результаты современных исследований об эффективности использования пробиотиков в комплексном лечении стоматологических заболеваний на фоне гипотиреоза неоднозначны и требуют углубленного изучения

Ключевые слова: гипотиреоз, стоматологические заболевания, микробиота полости рта, пробиотик

Для цитирования: Григорьев С.С., Бушуева Е.Ю., Саблина С.Н., Клинико-лабораторные подходы к изучению коррекции микробиоты полости рта, Уральский медицинский журнал, №09 (192) 2020, с. 24 -33, DOI 10.25694/URMJ.2020.09.07

Summary

Background. Hypothyroidism is one of the most common forms of pathologies of the human endocrine system, which is caused by a persistent deficiency of thyroid hormones or a decrease in their biological effect at the tissue level. The prevalence of hypothyroidism in the general population reaches 3.7%. [17,38,75]With a deficiency of thyroid hormones in the body, inhibition of all types of metabolism, a decrease in oxidative and energy cellular reactions are observed, an effect on the state of the immune response and the composition of the microbiota of the body is noted. Hypothyroidism affects the occurrence, prevalence and course of dental diseases. The problems of using probiotics to correct the microbial landscape in the oral cavity are considered. Objectives- to analyze the data of modern literature on the possibility of correcting the microbiota of the oral cavity with probiotics in patients with hypothyroidism.

Methodology. A review of publications of domestic and foreign studies using scientific search library databases: PubMed, Cochrane, Elibrary, Medline.

Results. The review examined and analyzed the results of clinical and experimental studies on the prevalence of hypothyroidism in the population, the features of the course of dental diseases and the study of changes in the microbiota in the oral cavity during hypothyroidism. Issues that reveal the experience of using probiotics in the complex treatment of diseases of the oral cavity are considered.

Conclusions. The results of modern research on the effectiveness of using probiotics in the complex treatment of dental diseases against hypothyroidism are mixed and require in-depth study

Key words: hypothyroidism, dental diseases, microbiota of the oral cavity, probiotic

For citation: Grigoriev S. S., Bushueva E. Yu., Sablina S. N., Clinical and laboratory approaches to the study of the correction of the microbiota of the oral cavity, Ural Medical Journal, No. 09 (192) 2020, p. 24 - 33, DOI 10.25694/URMJ.2020.09.07

Йодный дефицит признан в числе острых проблем здравоохранения более чем в 150 странах. По данным ВОЗ, в регионах йодной недостаточности проживает около 30% мирового населения, которые подвержены риску развития таких заболеваний, как эндемический зоб, гипотиреоз, умственная и физическая отсталость, кретинизм [19,21,38,62,94].

Более 300 миллионов человек в мире имеют клинические проявления недостатка йода в организме - эндемический зоб и гипотиреоз (снижение активности щитовидной железы)[64].

В России от недостатка йода страдают около 70% населения, так как в силу географического положения практически вся территория России, включая регионы промышленного и сельскохозяйственного производства, являются зоной йодного дефицита[18,54,64,70].

На динамику и характер зобной эндемии оказывают влияние социально-экономические причины, качество оказания медицинской помощи, текущие демографические процессы.[23]

По данным министерства здравоохранения РФ, за последние четыре года показатель заболеваемости щитовидной железой увеличился на 12,1% .

В Свердловской области, прирост заболеваемости за последние 4 года на 2019 год составил 11,6%[18].

Клиническая картина гипотиреоза значительно варьирует в зависимости от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов, часто протекает под маской клинических проявлений других тяжелых заболеваний, включая сердечнососудистые, респираторные, гинекологические, дерматологические, нервные, эндокринные и иные расстройства, что затрудняет ее своевременную диагностику[24,25,51,61,67].

Клиническая медицина накопила многочисленные свидетельства в пользу взаимного отягощения заболеваний внутренних органов, ассоциированных с заболеваниями органов и тканей полости рта.

Изменения слизистой оболочки рта при гипотиреозе могут быть обусловлены как прямым воздействием тиреоидных гормонов через рецепторы (рецепторы тиреоидных гормонов идентифицированы как в эпидермальных кератиноцитах, так и в дерме и фолликулах волос), так и дефицитом тиреоидных гормонов в других тканях и аутоиммунными заболеваниями, ассоциированными с гипотиреозом [36,38,52,61].

Проведенные гистологические исследования позволили выявить истончение и гиперкератоз эпидермиса, накопление глюкозаминогликанов, в частности гиалуроновой кислоты, в дерме. Следствием недостаточности тиреоидных гормонов в эпидермисе является сухость

и шероховатость кожи. Этот признак может быть также результатом снижения секреции экзокринных желез и пототделения. Для гипотиреоза характерен муцинозный отек кожи и подкожно-жировой клетчатки, который распространяется и на другие ткани. Как проявление отека наблюдается макроглоссия, по краям языка остаются отпечатки зубов, отек голосовых связок, следствием становятся замедленная смазанная речь, снижение тембра голоса, появление хрипотцы [7,36,38,43,51,67].

Особенности морфологического строения и возможность развития в височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) процессов воспалительного, дистрофического характера обуславливают сложность диагностики заболеваний ВНЧС.

Экспериментально доказано, что элементы ВНЧС, равно как и жевательные мышцы, являются органами мишенями (за счет наличия в них специфических рецепторов) для ряда гормонов желез внутренней секреции, в т.ч. щитовидной железы. Изменения в тканях ВНЧС при гипотиреозе свидетельствует о развитии компенсаторно-приспособительных реакций, что проявляется деформацией суставных поверхностей, истончением слоев хрящевой ткани и уменьшением размеров клеток, спаданием просвета сосудов и истончением сосудистой стенки, утолщением костных балок. Определяются стойкие атрофические изменения в элементах ВНЧС, нарушения физиологического ремоделирования костной ткани.

Остеопатии являются частым проявлением патологии эндокринных органов. Дисбаланс циклов ремоделирования при гипотиреозе приводит к снижению костной массы, нарушению микроархитектуры с увеличением хрупкости костной ткани и повышением риска переломов. При дефиците тиреоидных гормонов в организме преимущественно страдает губчатая кость, а в кортикальной кости возможна даже избыточная минерализация.

Снижение функции щитовидной железы существенно влияет на структурно-метаболическое состояние костной ткани. При уменьшении концентрации тиреоидных гормонов понижается активность, как остеобластов, так и остеокластов, замедление процессов костного ремоделирования: в 2–3 раза.

Актуальной проблемой в стоматологии, привлекающей внимание многих исследователей, является поражение слюнных желез, возникающее в ответ на различные патологические процессы в организме. Известно, что тиреоидные гормоны оказывают регуляторное влияние на пластические процессы, рост, дифференцировку, характер метаболизма. Слюнные железы тонко реагируют на нарушение деятельности других желез внутренней секреции, в т.ч. щитовидной железы. Снижение функции

щитовидной железы вызывает снижение инкреторной и экскреторной активности слюнных желез, а также изменению биохимических показателей ротовой жидкости [39,45].

При гипотиреозе у мужчин и женщин значительно уменьшается количество функционирующих малых слюнных желез, снижается качество выделяемой слюны. Повышение вязкости слюны и снижение слюноотделения при сиаладенозах является одним из факторов, predisposing к развитию стоматологических заболеваний. Элементы ротовой жидкости активно влияют на реминерализацию поверхностных слоев эмали. Скорость диффузии ионов кальция и фосфора в эмаль зависят от концентрации этих ионов в ротовой жидкости, и характера соединения, в котором они находятся. Высокая вязкость слюны ведет к снижению диффузии ионов в эмаль, способствует повышению образования зубного налета, снижению pH ротовой жидкости, тем самым создавая кариеогенную ситуацию в полости рта. [45].

При гипотиреозе количество кальция и фосфора в ротовой жидкости снижено, а кальциево-фосфорный коэффициент при этом повышен, что приводит к снижению минерализующего потенциала ротовой жидкости. [40,41].

Кроме того, большое количество зубного налета и осадка в ротовой жидкости затрудняют доступ последней к эмали зуба. Это ведет к нарушению контакта ротовой жидкости с эмалью, что сопровождается уменьшением коэффициента диффузии минеральных компонентов из слюны в эмаль зуба. В местах скопления зубного налета происходит деминерализация эмали и повышается ее проницаемость. В ходе исследований убедительно доказано, что с увеличением продолжительности гипотиреоза распространенность и интенсивность кариеса увеличивается.

Ткани зуба являются высокочувствительными к изменениям, происходящим в организме при заболевании щитовидной железы. Процессы, происходящие с кристаллами определяются степенью насыщенности слюны ионами кальция, фосфатов и гидроксильных групп, а это зависит от концентрации ионов и кислотности ротовой жидкости. [22,40].

Как показали исследования (поляризационная микроскопия, микрорентгенография, масс-спектрометрия, лазерная абляция), в развитии патологии твердых тканей зубов основную роль играет нарушение динамического равновесия в механизме минерального обмена которое может изменяться в зависимости от соматической патологии, возраста и зависеть от пола [80].

Особенности строения твердых тканей зубов в значительной степени определяют их физико-химические и физиологические свойства, такие, например, как прочность, проницаемость, деминерализация и реминерализация [21,23,79,91].

Происходят выраженные изменения в эмали и дентине на фоне ускоренной костной резорбции, повышенной вязкости слюны, агрегации органических веществ на поверхности зуба [26,34].

В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных отмечено характерное неполноценное формирование твердых структур зуба в связи с изменением микроэлементного состава эмали и дентина. Основными механизмами повреждения является активация ПОЛ, снижения уровня витаминов, нарушение кальций-фосфорного обмена [20,21,22,34,41,79,92].

При гипотиреозе характерны дистрофические и деструктивные изменения в твердых тканях, отек и гемодинамическое нарушение пульпы зуба. В эмали происходит распад межпризменного вещества, появляются щели, нарушается компактность расположения призм, уменьшаются их размеры, возникают дистрофические изменения, вакуолизация, сморщивание эмалевых призм, деминерализация с появлением фокусов разрушения эмали, на поверхности образуются эрозии. Вначале изменения носят очаговый характер, а затем процесс становится распространенным. Отмечается более высокая распространенность кариеса, повышенная стираемость зубов [10].

Изменения в тканях пародонта при гипотиреозе имеют стереотипный характер: дистрофические, атрофические и деструктивные изменения паренхиматозных структур, муцинозный отек стромы, слабо выраженные репаративные процессы. У больных гипотиреозом ХГП характеризуется пролонгированным латентным течением, генерализованной рецессией десны, снижением показателей фагоцитарного, клеточного и гуморального звеньев иммунитета, нарушением связывающей способности альбумина -белка сыворотки крови[58].

Микробный пейзаж полости рта представляет собой высокочувствительную индикаторную систему, реагирующую качественными и количественными сдвигами на изменения состояния различных органов и систем организма в целом. Как и любая экосистема, микробиоценоз рта обладает способностью к саморегуляции, поддержанию экологического равновесия и устойчива к влиянию различных факторов среды. Качественный и количественный состав микробного пейзажа полости рта достаточно стабилен и варьируется в ограниченных пределах. Стоматологические заболевания приводят к возникновению нарушений микробиоценоза полости рта. В настоящее время исследователи рассматривают дисбиоз как клинико-лабораторный синдром, провоцирующий и усложняющий течение ряда заболеваний, в том числе стоматологических, вследствие чего нарушаются функции экосистемы макроорганизма, уменьшается количество пробиотической микробиоты и увеличивается количество условно-патогенной. А дисбиоз усугубляет тяжесть и ухудшает прогноз течения основного заболевания. При лечении стоматологических заболеваний фоновые дисбиотические сдвиги учитываются не всегда. В результате стоматологи в ряде случаев сталкиваются с отсутствием эффекта от проводимой терапии[9,47,82].

На состояние микробиоты рта влияет множество факторов: загрязнение среды обитания, неадекватное питание, стресс, чрезмерная информационная нагрузка, сниженная физическая активность. Изменения качества микробиоты и уменьшение ее видового разнообразия ас-

социруются с повышением риска развития ряда патологических состояний. Доказана связь между нарушением микробиома и аллергией, аутоиммунными, сердечно-сосудистыми и даже психическими заболеваниями[2].

На сегодняшний день комплексное лечение стоматологических заболеваний считается современным приоритетным направлением[33]. В этой связи коррекция микробиоценоза полости рта у лиц с различными стоматологическими заболеваниями является необходимым дополнением схемы лечения, обеспечивающим протективный эффект в отношении роста условно-патогенных бактерий. Особое внимание при этом уделяется применению препаратов направленной биокоррекции, действующим началом которых являются штаммы представителей нормальной микробиоты с высокими антагонистическими, ферментативными и иммуностимулирующими свойствами [28].

Активно ведутся исследования о возможности использования пробиотиков для лечения и профилактики различных заболеваний, за последние годы их количество имеет тенденцию к увеличению. Проведена оценка эффективности использования пробиотиков для восстановления микробиома организма человека [2,29,32].

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве, оказывают положительный эффект на здоровье хозяина. Пробиотики могут производить биоактивные соединения с антимикробной активностью и способностью контролировать рост патогенных микроорганизмов. Учитывая что пробиотики могут вытеснять патогенные микроорганизмы с помощью различных механизмов, их можно считать альтернативой антибиотикам. С помощью пробиотиков можно эффективно предотвращать и лечить некоторые инфекционные заболевания полости рта, уменьшить частоту возникновения кариеса[32,85].

Полость рта представляет собой сложную область, представленную несколькими разнородными структурами (зубы, слизистая оболочка губ, щек, языка и др.), которые колонизированы многочисленными и разнообразными микроорганизмами. Пероральный микробиом человека содержит около 700 прокариот, которые образуют сложные сообщества в полости рта и находятся в динамическом равновесии.

Пробиотики работают на уровне собственной пластинки, расположенной над эпителием, а также на уровне эпителия и ниже эпителиального слоя. Пробиотики оказывают трехуровневый эффект –люминальный, эпителиальный, иммунный. Люминальный эффект предполагает конкурентное ингибирование адгезии патогенов, антимикробное действие, продукцию органических кислот, синтез перекиси водорода, продукцию бактериоцинов, а также влияние на pH в полости рта. Эпителиальный эффект обеспечивают барьерная функция, синтез муцина слизи, секреция секреторного иммуноглобулина (Ig) класса А, а также инактивация токсинов к рецепторам.

Иммунный эффект достигается за счет модуляции выработки различных цитокинов (фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерферона гамма, интерлейкина

(ИЛ) 12, нормативных ИЛ-4,ИЛ-10), стимуляции врожденного иммунитета, модуляции дендритных клеток и моноцитов[29].

Компоненты пробиотических клеток лакто- и бифидобактерий обеспечивают иммуностимулирующую активность, связанную главным образом с пептидогликанами клеточной стенки (мурамилдипептиды), которые обладают широким спектром биологических эффектов. Наиболее важным является плейотропное иммуномодулирующее действие мурамилдипептида. Он существенно стимулирует звенья специфического иммунитета и неспецифической резистентности, регулирует продукцию про- и противовоспалительных цитокинов[28,49,83].

Наиболее изучены штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*.

Пробиотики появились в качестве альтернативы антибиотикам и могут решить проблемы стоматологических заболеваний связанных с дисбиозом полости рта. В отличие от действия антибиотиков не имеет значения индивидуальный ответ организма хозяина, не вызывает появления устойчивости к действию препарата, более щадящая терапия по отношению к макроорганизму, восстановления баланса микробного пейзажа полости рта, не выражены побочные эффекты.

Тенденции последних лет – поиск новых противомикробных препаратов, которые могут быть безопасной альтернативой уже существующих. Появились новые профилактические подходы основанные на восстановлении микробного экологического баланса , а не на ликвидации патогенных микроорганизмов.

Наиболее распространенным способом определения нарушений микробиоты полости является бактериологическое исследование зубной бляшки, ротовой жидкости, соскобов и мазков-отпечатков со слизистой оболочки и др. Среди недостатков этих методов можно назвать длительное время получения результатов, дорогостоящие питательные среды, необходимость строгого соблюдения условий забора и транспортировки материала, трудности анаэробного культивирования, возможность получения ложноположительных результатов и др., что, безусловно, сказывается на выборе лечения и его эффективности.

Известно, что одной из биологических особенностей микроорганизмов является синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), которые образуются в результате метаболизма, а также участвуют в обеспечении локальных и системных функций макроорганизма. Продукция КЖК собственным микробиоценозом является одним из важных механизмов саморегуляции ее роста и жизнедеятельности. В настоящее время изучение КЖК используют для интегральной оценки состояния микробиоты. Кроме того, исследование концентрации данных метаболитов методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) позволяет не только диагностировать нарушения микрофлоры, но и, используя точные объективные данные, оценивать эффективность проводимой терапии[63].

Методами прямого и конкурентного иммуноферментного анализа проведены исследования динамики синтеза и распределения в системе клетка–среда антиге-

нов штаммов микроорганизмов. Установлено, что антигены включают как компоненты клетки, локализованные в цитоплазме и клеточной стенке, так и секреторные соединения[31].

Характер изменения концентрации антигенов микроорганизмов в системе клетка–среда зависит от штамма, стадии роста культуры и состава среды[31].

Современные технологии метагеномного анализа позволяют идентифицировать специфическую для каждого микроорганизма (некультивированного и культивированного) последовательность ДНК или РНК (16S-рибосомальная РНК). В зависимости от способа забора материала для генетического исследования существует возможность получить информацию о микробном составе. Генетические исследования микроорганизмов позволяют идентифицировать, охарактеризовать и оценить истинное многообразие каждой бактериальной операционной таксономической единицы (bacterial operational taxonomic unit, OTU) в конкретном клиническом образце.

Клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали, что заболевания твердых тканей зубов тесно связаны с нарушением нормоценоза полости рта, без коррекции которого невозможна полноценная иммунная защита. Некоторые бактерии желудочно-кишечного тракта такие как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* spp. обладают потенциалом контролировать рост микроорганизмов полости рта. В ходе экспериментальных исследований *in vitro* продемонстрирована чувствительность основных патогенных микроорганизмов полости рта (*S. mutans*, *S. gordonii*, *T. forsythia*) к действию *L. reuteri*. [55,83,85]. Другие исследования *in vivo* сообщают о значительном снижении содержания *S. Mutans* в слюне в присутствии *L. Reuteri*. Результаты наблюдений подтверждают, что живые штаммы лакто- и бифидобактерий нормализуют микробиоценоз полости рта участников исследования, реже выделяют кариесогенные виды стрептококков и актиномицетов, тогда как бактерий-антагонистов кариесогенного микробиома, прежде всего *Veillonella* spp. и *S. salivarius*, на слизистых оболочках становится больше. Отмечается дополнительный эффект в виде усиления синтеза IgA, в том числе при его исходно низком содержании[77,93].

Подобные результаты исследования о сокращении содержания *S. Mutans* и парадонтопатогенов в полости рта наблюдаются при использовании других видов *Lactobacillus*, например *L. Paracasei*. [81].

Исследования штаммов *Lactobacillus rhamnosus*, *L. Reuteri*, *L.reuteri*, *Bifidobacterium* spp, *Streptococcus* продемонстрировали потенциал для изменения колонизации кариесогенных бактерий и предотвращения возникновения кариеса зубов. Отмечено, что для достижения оптимального эффекта необходимо использование нескольких видов микроорганизмов одновременно.[36,81,83].

Механизм действия пробиотиков в профилактике кариеса основан на снижении КОЕ кариесогенной микробиоты как за счет прямого антибактериального действия, так и за счет конкуренции за поверхность для

адгезии и питательные вещества. Пробиотики ингибируют факторы патогенности кариесогенных микроорганизмов, модулируют воспалительный ответ (гуморальный и клеточный), продуцируют антимикробные вещества – молочную кислоту, перекись водорода, бактерицины [77,81,86,90,92]. Сочетание пробиотиков и курса лечения заболевания пародонта может существенно улучшить клинические показатели и восстановить баланс микробиоты полости рта. Если процесс воспаления в тканях пародонта связан с наличием бактерий: *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *T. denticola* и *Eikenella corrodens*, то признаком здоровых тканей пародонта является наличие *Streptococcus oralis* и *Streptococcus uberis*, которые подавляют рост болезнетворных бактерий. Установлено, что при отсутствии в пародонте микроорганизмов *Streptococcus oralis* и *Streptococcus uberis* постепенно развиваются воспалительные заболевания пародонта. Пробиотик может изменить микробную экологию полости рта путем конкурентного торможения роста парадонтопатогенов, а также стимулирует иммунные функции, уменьшая воспалительные процессы в тканях пародонта. Клинические исследования, которые включали пробиотик в качестве дополнения к стандартному лечению заболевания пародонта доказывают заметное улучшение клинических показателей стоматологического статуса (уменьшение кровоточивости десен и глубины зондирования) по сравнению с традиционным лечением[4,59,77].

При исследовании *in vivo* использование пастилок, содержащие *L. Reuteri* в качестве дополнения к основному лечению вызвало значительное снижение численности *Porphyromonas gingivalis* в слюне, над- и поддесневом зубном налете, на фоне сохранения объема микробной биопленки []. Использование стрептококковых штаммов пробиотика позволило значительно снизить показатели зубного налета в дополнение к снижению уровня *T. forsythia* и *P. intermedia* в зубной биопленке и слюне [78,80]. Использование штамма *L. reuteri* у пациентов с хроническим заболеванием пародонта в качестве дополнения к традиционному лечению привело к снижению численности *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*.

Установлено, что применение пробиотика со штаммами *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus plantarum* в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным парадонтитом в виде местных инстилляций способствует нормализации иммунологических и микробиологических показателей полости рта и улучшает клиническое состояние пародонта у пациентов, в то время как использование только антисептических и антибактериальных средств в терапии парадонтита негативно сказывается на микробиоценозе ротовой полости в отдаленные сроки наблюдения (спустя 6 месяцев) и мукозальном иммунитете [6,36,74].

Использование штамма *Bifidobacterium* в комплексе терапевтических мероприятий у больных с воспалительными заболеваниями пародонта определено уменьшение степени обсемененности парадонтальных карманов колониями грибово-бактериальных ассоциа-

ций (*C.tropicalis* и *Str.oralis*) в 4 раза за счёт антагонистического действия препарата в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Включение пробиотиков в комплекс лечебных мероприятий пациентов с пародонтитом, создает стойкий антиплаковый и противовоспалительный эффект в течение 6 месяцев наблюдения [6,57].

В результате исследования было установлено, что полоскание полости рта днем и вечером (после чистки зубов) раствором пробиотика из штаммов *Weissella cibaria* привело к уменьшению на 20% зубного налета. Авторами был сделан вывод о том, что бактерии *Weissella cibaria* угнетают формирование микробных сообществ [36].

Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность пробиотиков продемонстрирована *in vitro* и в экспериментальных исследованиях на животных, а затем подтверждена клинически. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что пробиотики оказывают свое лечебное свойство не только посредством местного применения, но и *per os*. Так, после приема пробиотиков внутрь у лабораторных животных было отмечено достоверное снижение количества *Aggregatebacter actinomycetum comitans*. Использование штамма *L. reuteri* с сочетанием механического удаления зубного налета привело к снижению уровня цитокинов TNF-альфа, IL-1 и -17, металлопротеиназы-1 и -8 что проявилось в стимулировании иммунитета наряду с улучшением клинических проявлений в виде снижения индекса кровоточивости десны и уменьшения глубины зондирования [4,77].

Эксперименты на животных показали снижение остеокластической активности при использовании штаммов *Bifidobacterium animalis spp*, *L.brevis*, *B. subtilis*, *B.licheniformis*[77]. Высокой эффективностью в борьбе с кандидозной инфекцией обладают конкурентные пробиотики. Их использование обусловлено антагонистическими свойствами относительно грибов рода *Candida*, которые реализуются путем конкуренции за питательные субстраты и синтеза антикандидозных метаболитов [12,42].

Согласно клиническим исследованиям и результатам анализов *in vitro* использование пробиотиков для лечения и профилактики инфекционных заболеваний полости рта достаточно перспективно. Эффективность препарата зависит от вида патогенных микроорганизмов, тяжести заболевания, дозы препарата. Пробиотики имеют потенциал влияния на такие многофакторные заболе-

вания как кариес и заболевания пародонта, путем более эффективного восстановления гомеостаза микробного пейзажа полости рта по сравнению с обычными методами лечения.

Доказана способность пробиотиков модулировать иммунные эффекты в виде безопасных и эффективных иммуномодуляторов. Интересны исследования по ингибирующему действию пробиотиков на факторы, способствующие персистенции условно-патогенных микроорганизмов. Пробиотикотерапия ориентирована на стимуляцию жизнедеятельности сапрофитного микробиома и коррекцию дисбиоза. При этом она способствует устойчивому снижению эндогенной токсической нагрузки, подавлению патогенной микробиоты кишечника, поддержке иммунокомпетентных систем, восстановлению защитно-барьерной функции и коррекции метаболизма.

Вместе с тем недостаточно данных об использовании пробиотиков у лиц с системными патологиями, которые вызывают легкое и умеренное угнетение показателей иммунной системы (например гипотиреоз). При анализе результатов проведенных исследований можно отметить недостаточное количество респондентов, гетерогенность используемых штаммов микроорганизмов, отсутствие мониторинга побочных эффектов при использовании пробиотика, вариативность продолжительности испытаний препарата, отсутствуют данные о долгосрочности эффекта и устойчивости результатов.

Взаимодействия пробиотиков с макроорганизмом очень сложны и включают сеть генов рецепторов сигнализации, разнообразных молекул и других факторов, определяющих картину заболевания. Для интерпретации этих сложных взаимодействий нужны обширные популяционные исследования. Новые технологии, прежде всего молекулярно-генетические, являются предпосылкой к появлению принципиально новых направлений в изучении взаимоотношений и взаимовлияния микро- и макроорганизмов.

Актуальны углубленные исследования закономерности состава микробиоты при заболевании щитовидной железы для разработки диагностических алгоритмов стратегии комплексного лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний с заболеваниями щитовидной железы. Коммуникация стоматолога и эндокринолога является важным компонентом оптимального, эффективного и безопасного лечения как заболеваний полости рта, так и гипотиреоза

Литература:

1. Абусуев С.А. Взаимосвязь функционального состояния щитовидной железы и активности антимикробных систем нейтрофильных лейкоцитов. / Абусуев С.А., Дибиров Т.М., Бакуев М.М., Шахбанов Р.К., Магомедов К.К. // Вестник ДГМА. - 2015. - №4(17). - С.13-17
2. Астафьева Н.Г. Иммунная система слизистых: возможности регуляторного действия пробиотиков. / Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Кобзев Д.Ю., Михайлова И.Э. // Российский аллергологический журнал. - 2015. - №5. - С.17-30
3. Ахмаджонов А.К. Изменения отдельных биохимических показателей сыворотки крови у крыс с учетом фенотипа ацетилирования при экспериментальном гипотиреозе. / Ахмаджонов А.К., Саидов С.А., Алимов Т.Р. // Научный альманах. - 2015. - №8(10). - С.923-930
4. Багдасарян Н.П. Коррекция цитокинового баланса и

- микробиоценоза полости рта пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта при помощи пробиотиков./ Багдасарян Н.П., Еричев В.В., Овчаренко Е.С., Аксенова Т.В., Ермошенко Л.С., Карапетов С.А.//Медико-фармацевтический журнал «Пульс».-2019.-№10.-С.42-52
5. Балаева-Тихомирова О.М. Способы коррекции активности перекисного окисления липидов при нарушении функции цитовидной железы./ Балаева-Тихомирова О.М., Гусакова Е.А. // Сибирский медицинский журнал.- 2017.-№2. - С.20-23
 6. Биктемерова О.О. Динамика клинических, иммунологических и микробиологических показателей полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести при лечении пробиотиками./ Биктемерова О.О., Рединова Т.Л.//Пародонтология. -2016.-№2(79)ю-С.10-15
 7. Бирюкова Е.В. Гипотиреоз: Клиника, диагностика, подходы к терапии./ Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. // Терапия.- 2017.-№7(17).- С. 110-115
 8. Бобрин М.И. Взаимное влияние тиреоидного и углеводного обмена. Парадигмы и парадоксы./ Бобрин М.И. // Международный эндокринологический журнал. - 2015.-№3(67).- С.127-132
 9. Бондаренко О.В. Особенности лечения плоского лишая у пациентов с нарушением микробиоценоза полости рта./ Бондаренко О.В., Токмакова С.И., Боярская А.А., Казакова О.А.//Бюллетень медицинской науки.-2015.-№3(3).-С.52-54
 10. Боташева В.С. Оценка характера и динамики структурных изменений твердых тканей зуба при гипотиреозе./ Боташева В.С., Кубанова А.Б. // Медицинский алфавит.- 2017.- Т. 3, №24.- С.59-61
 11. Бычина Е.С. Особенности микроциркуляторных показателей у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом и субклиническим гипотиреозом./ Бычина Е.С., Панченкова Л.А., Шелковникова М.О., Трошина Е.А., Галиева М.О. // Эндокринология Спецвыпуск. -2017.- С. 53-57
 12. Вейсгейм Л.Д. Современные проблемы диагностики и лечения кандидоза полости рта./ Вейсгейм Л.Д., Гаврикова Л.М., Дубачева С.М.//DENTAL MAGAZINE.- 2016.-№11(155).-С.32-34
 13. Волкова А.Р. Субклинический гипотиреоз и риск артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца./ Волкова А.Р., Беркович О.А., Дора С.В., Дыгун О.Д.// Артериальная гипертензия. - 2015.- №21(4).- С.409-415
 14. Волкова А.Р. Субклинический гипотиреоз- новый фактор сердечно-сосудистого риска./ Волкова А.Р., Дора С.В., Беркович О.А., Дыгун О.Д., Волкова Е.В., Остроухова Е.Н.// Терапия.- 2016.-№6(10).- С.2328
 15. Гаврилова Т.А. Вторичный гипотиреоз: современные подходы к диагностике и лечению./ Гаврилова Т.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. //Медицинский совет.- 2017.- №3.-С.64-67
 16. Ганеев Т.И. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и костной ткани при экспериментальном гипотиреозе./ Ганеев Т.И., Юнусов Р.Р., Камилев Ф.Х.// «Наука молодых».-2017.-С.158-164
 17. Герасимов Г. А. Печальная статистика. /Герасимов Г. А.// Клиническая и экспериментальная тиреологическая.- 2015.- Т. 11, №4. -С.6-12
 18. Герасимов Г. А. Россия- страна контрастов./ Герасимов Г. А.// Клиническая и экспериментальная тиреологическая.- 2017.- Т.13, №2.- С.6-12
 19. Глушаков Р.И. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии./ Глушаков Р.И., Козырко Е.В., Соболев И.В., Ермолова С.А., Власьева О.В., Кузин А.А., Татильская Н.И. //Казанский медицинский журнал.- 2017.- Т. 98, №1.- С.77-84
 20. Городецкая И.В. Влияние тиреоидного статуса на систему протеиназы/ингибиторы при стрессе./Городецкая И.В., Гусакова Е.А.// Биомедицинская химия.- 2015.-Т. 61 №3.- С.389-393
 21. Городецкая И.В. Механизмы повышения йодсодержащими тиреоидными гормонами структурно-функциональной устойчивости твердых тканей зуба./ Городецкая И.В., Масюк Н.Ю. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии.- 2017.- Т.16, №3. - С.90-99
 22. Городецкая И.В.Влияние тиреоидных гормонов щитовидной железы на ткани челюстно-лицевой области./ Городецкая И.В., Масюк Н.Ю.//Вестник ВГМУ.- 2018.-Т.17,№3.-С.20-29
 23. Губанова Г.В. Гипотиреоз в общей врачебной практике: современный взгляд на проблему./ Губанова Г.В., Беляева Ю.Н., Шеметова В.Н.// «Земский врач».- 2015.- №3(27)- С.12-15
 24. Гудошников В.И. Роль гормонов щитовидной железы и потребления йода в онтопатогенезе различных заболеваний: акцент на взаимодействиях с глюкокортикоидами и веществами, нарушающими эндокринную регуляцию./ Гудошников В.И. // Клиническая и экспериментальная тиреологическая.- 2016.- Т. 12, №1.- С.16-21
 25. Долбин И.В. Гипотиреоз и ишемическая болезнь сердца: современное состояние проблемы./ Долбин И.В., Екимовских А.Ю. // Медицинский альманах.- 2016.- №4(44).- С.121-126
 26. Духовская Н.Е. Оценка состояния твердых тканей зубов у пациентов с гипофункцией щитовидной железы./ Духовская Н.Е., Островская И.Г., Ахмедов Г.Д. // Вестник ДГМА.- 2017.- №2(23).- С.48-52
 27. Жабоева С.Л. Современные программы обследования в антивозрастной медицине./ Жабоева С.Л., Полев А.В., Крулевский В.А., Губарев Ю.Д., Горелик С.Г., Кветной И.М. //Фундаментальные исследования.- 2015.-№1.- С.504-507
 28. Забокрицкий Н.А. Биологически активные вещества, синтезируемые пробиотическими микроорганизмами родов BACILLUS и LACTOBACILLUS./ Забокрицкий Н.А.//Здоровье и образование в XXI веке.-2015.-Т.17, №3.-С.80-90
 29. Захарова И.Н. Штаммоспецифичность пробиотиков./ Захарова И.Н.//Эффективная фармакотерапия.-

- 2017.-№11.-С.26-29
30. Камиллов Ф.Х. Влияние экспериментального гипотиреоза на метаболизм костной ткани и минеральный обмен./ Камиллов Ф.Х., Козлов В.Н., Ганиев Т.И., Юнусов Р.Р. // Казанский медицинский журнал.- 2017.- Т. 98, №6.-С.971-975
31. Киселева Е.П. Методология исследования динамики синтеза и секреции антигенов непатогенных микроорганизмов на примере *Lactococcus lactis*/ Киселева Е.П., Езубец А.П., Михайлопуло Е.И., Новик Г.И.// Вестник национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук.-2016.-№4.-С.72-80
32. Климова Т.Н. Биокоррекция в комплексном лечении стоматологических заболеваний. / Климова Т.Н., Крамарь В.С., Крамарь В.О., Добренков В.С., Степанов В.А.// Современные проблемы науки и образования.-2015.-№4;
33. Комарова К.В. Определение факторов риска развития ксеростомии у пациентов амбулаторного стоматологического приема./ Комарова К.В., Раткина Н.Н., Поленичкин В.К., Карманов Е.П. //Казанский медицинский журнал.- 2015.- Т.96, №2.- С.174-177
34. Корневская Н.А. Механизмы повышения йодсодержащими тиреоидными гормонами устойчивости пародонта и эмали зубов к хроническому стрессовому воздействию./ Корневская Н.А. //Вестник ВГМУ.- 2015.- Т.14, №5.- С.100-107
35. Котов С.В. Полиневропатия при первичном гипотиреозе./ Котов С.В., Волченкова Т.В., Бородин А.В., Кхир Бек М. // Лечение и профилактика.- 2016.-№3(19).- С. 60-64
36. Лукичев М.М. Использование бактериофагов и пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта./ Лукичев М.М., Ермолаева Л.А.// Институт стоматологии.-2018.-№1.-С.84-87
37. Мануйлова Ю. А. Гипотиреоз: типичные ошибки в практике врача-интерниста./ Мануйлова Ю. А., Фадеев В. В.//Терапия.- 2015.- №4(4) -С.63-70
38. Мадиярова М.Ш. Лечение первичного гипотиреоза:нерешенные вопросы. /Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеева В.В.//Клиническая и экспериментальная тиреоидология.-2015.-Т.11,№1.-С.22-34
39. Масюк Н.Ю. Изменение щелочной фосфатазы в слюне при гипотиреозе на фоне применения кариезогенной диеты, стресса и их комбинации./ Масюк Н.Ю.// Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 73-ей научной сессии ВГМУ.-2018.-С.287-289.
40. Масюк Н.Ю. Тиреоидный статус и структурно-функциональная устойчивость твердых тканей зуба. /Масюк Н.Ю., Городецкая И.В. //Вестник ВГМУ.- 2017.- Т. 16, №2.- С.97-104
41. Масюк Н.Ю. Зависимость кариезрезистентности твердых тканей зуба от уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы./ Масюк Н.Ю., Городецкая И.В.// Вестник Смоленской государственной медицинской академии.-2017.-Т.16,№3.-С.18-25
42. Модина Т.Н. Нарушения микробиоценоза рта у детей на фоне острого герпетического стоматита. Роль пробиотиков в комплексном лечении./ Модина Т.Н., Мамаева Е.В., Гилязиева Т.А.//Стоматология детского возраста и профилактика.-2015.-№2.-С.30-35
43. Моргунова Т.Б. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения./ Моргунова Т.Б., Фадеев В.В.// Медицинский совет.- 2016.-№03.- С.79-81
44. Моргунова Т.Б. Гипотиреоз: начало заместительной терапии./ Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. // Терапия.- 2016.- №6(10).- С.68-70
45. Мохначева С.Б. Изменения функции малых слюнных желез при гипотиреозе./ Мохначева С.Б., Шабунова А.А.//Здоровье, демография, экология финно-угорских народов.- 2015.- №3.- С.51-53
46. Мустафаева А.Г. Связь гормонов щитовидной железы и параметров углеводного обмена у пациентов с метаболическим синдромом в разных возрастных группах.- Мустафаева А.Г. // Сибирский медицинский журнал.- 2017.- №1.- С.14-17
47. Назаров П.А. Альтернативы антибиотикам: литические ферменты бактериофагов и фаговая терапия./ Назаров П.А.//Вестник РГМУ.-2018.-№1.-С.5-15
48. Николаева А.В. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с первичным гипотиреозом и сопутствующей артериальной гипертензией./ Николаева А.В.// Артериальная гипертензия.- 2015.-№24(4).- С.403-408
49. Несчислаев В.А. К вопросу разработки высокоэффективных метаболитных пробиотиков./ Несчислаев В.А., Мокин П.А., Федорова Т.В.// Актуальные направления научных исследований: от теории к практике.- 2016.-№2-1(8).-С.15-17
50. Панькив И.В. Роль полиморфизма гена рецептора витамина D в формировании нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с гипотиреозом./ Панькив И.В.//Лечебное дело.-2017.-№1(53) ю.-С.35-39
51. Петунина Н.А. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе./ Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С., Петунина В.В. // Эффективная фармакотерапия.- 2016.- №4.- С.40-44
52. Петунина Н.А. Гипотиреоз в практике врача-терапевта: подходы к диагностике и лечению./ Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. //Терапия.- 2017.- №3(13).- С.84-88
53. Пиксин И.Н. Состояние костного метаболизма при заболевании щитовидной железы./ Пиксин И.Н., Давыдкин В.И., Московченко Ф.С., Вилков А.В., Кечайкин А.Н.// Медицинский альманах.-2016.-№4(44).-С.154-157Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы. / Платонова Н.М. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология.- 2015.- Т.11, №1.- С.12-21
54. Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы./ Платонова Н.М.//Клиническая и экспериментальная тиреоидология.-2015.- Т.11,№1.-С.12-21
55. Попеску Д.Г. Применение пробиотиков в комплексе

- лечения стоматологических заболеваний у детей./ Попеску Д.Г., Мороз А.В., Годованец О.И.// ВГНЗУ. Инновации в медицине и формации.- Материалы научно-практической конференции студентов и молодых ученых.-2015.-С.334-338
56. Ральченко И.В. Нарушения функции щитовидной железы и функциональная активность тромбоцитов./ Ральченко И.В., Чепис М.В., Ральченко Е.С., Клименова А.А. // Академический журнал Западной Сибири.-2015.- Т.11, №5(60).- С.69-71
 57. Рединова Т.Л. Эффективность пробиотиков в лечении и профилактике стоматологических заболеваний./ Рединова Т.Л., Зорин А.Ю., Биктимерова О.О., Тимофеева А.А., Третьякова О.В.//Проблемы стоматологии.- 2016.-Т.12, №1.-С.50-55
 58. Рогожников Г.И. Комплексная стоматологическая реабилитация пациентов с заболеваниями пародонта на фоне йододефицита./ Рогожников Г.И., Караваева Е.М., Мартышова М.В., Горвиц Э.С., Карпунина Т.И.//Стоматология для всех.-2017.-№2.-С.24-29
 59. Романенко И.Г. Влияние пробиотика «Линекс форте» на оральный дисбиоз у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне аутоиммунного тиреоидита./ Романенко И.Г., Кекош Е.А.//Крымский терапевтический журнал.-2018.-№4.-С.57-60
 60. Романенкова Ю.С. Дифференциальная диагностика неврологического дефицита при гипотиреозе./ Романенкова Ю.С., Кузьминова Т.И., Кызымко М.И. // Международный научно-исследовательский журнал №8(62) .- С. 143-148
 61. Сабанов В.И. Активность перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и состояния миокарда при экспериментальном гипер- и гипотиреозе./ Сабанов В.И., Джиоев И.Г., Лолаева А.Т.//Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.- 2017.-№6.-С. 241-244
 62. Самигуллина А.Э. Потребность организма в йоде и йододефицитные состояния./ Самигуллина А.Э., Шеримбекова С.Т. // Известия ВУЗов Кыргызстана.- 2017.- №8 .- С.31-33
 63. Свирин В.В. Динамика микробиоценоза полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта и оценка возможности его коррекции / Свирин В.В., Богданова В.О., Ардатская М.Д.//Медицинский алфавит.-2018.-№8, Т.2.-С.14-20
 64. Синдирева А.В. Категориально-системный подход при решении проблемы йододефицита. /Синдирева А.В., Степанова О. В. //Вестн. Ом. Ун-та.-2015.- С. 112-114
 65. Синецкая Ю.В. Особенности качеств жизни пациентов с гипотиреозом./ Синецкая Ю.В., Котова С.М., Точилов В.А. // Международный научно-исследовательский журнал.-2016.- №11(53) С.162-166
 66. Спирин Н.Н. Полинейропатия у пациентов с заболеваниями щитовидной железы./ Спирин Н.Н., Никанорова Т.Ю. //Вестник Ивановской медицинской академии.- 2016.- Т.21, №4.-С.26-30
 67. Теплова Л.В. Ревматические проявления гипотиреоза./ Теплова Л.В., Еремеева А.В., Байкова О.А., Суворов Н.А. // Современная ревматология.- 2017.-№2.- С.47-53
 68. Терезулов Ю.Э. Определение дифференцированных типов гемодинамики на основе оценки интегральных показателей кровообращения у здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией./Терезулов Ю.Э., Маянская С.Д., Терезулова Е.Т // Казанский медицинский журнал.- 2015 .-Т.96, №6.- С911-917
 69. Феськова А.А. Особенности нарушения обмена липидов при субклинической гипофункции щитовидной железы./ Феськова А.А.//Евразийский Союз Ученых.- 2015.-№4(13).- С.97-100
 70. Чауркин И.Н. Роль минерализации окружающей среды в развитии тиреоидной патологии./ Чауркин И.Н., Калмин О.В., Калмин О.О //Морфологические ведомости.- 2016.- №3.- С.64-68
 71. Чепис М.В. Различия агрегационной активности тромбоцитов в зависимости от патологии щитовидной железы./ Чепис М.В., Ральченко Е.С., Русакова О.А., Герберт И.Я., Григорьева Л.М., Ральченко И.В. // Медицинская наука и образование Урала.- 2016.-№2 .- С.71-73
 72. Чепис М.В. Сравнительная характеристика коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов при дисфункции щитовидной железы./ Чепис М.В., Ральченко Е.С., Ральченко И.В. // Университетская медицина Урала.- 2016.-№20.- С.64-65
 73. Чепис М.В. Агрегационная активность тромбоцитов при гипотиреозе и диффузном токсическом зобе./ Чепис М.В., Ральченко Е.С., Клименова А.А., Ральченко И.В. // Казанский медицинский журнал.- 2015.- Т. 96, №5.- С.742-744
 74. Чухрай И.Г. Оценка клинической эффективности комплексного метода сочетанного лечения хронического генерализованного периодонтита у пациентов с соматической патологией./ Чухрай И.Г., Марченко Е.И., Бобкова И.Л.//Инновационные технологии в медицине.-2015.-№1(4).-С.29-42
 75. Шестакова Т.П. Субклинический гипотиреоз- современный взгляд на проблему./ Шестакова Т.П.//РМЖ Общая эндокринология.-2016.-№1.-С.6-8
 76. Юнусов А.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у женщин с гипотиреозом./ Юнусов А.А., Галиуллина Е.В. //Вестник КРСУ.- 2015.- Т.15, №4.- С.191-193
 77. Allaker R.P. Use of Probiotics and Oral Health/ R.P. Allaker, Stephen A.S.//Curr Oral Health Rep.-2017.- N.4:P.309-318
 78. Belstrom D. Salivary bacterial fingerprints of established oral disease revealed by the Human Oral Microbe Identification using Next Generation Sequencing (HOMINGS) technique./ Belstrom D., Paster B.J., Fiehn N.E. et al.//J Oral Microbiol.-2016.-№8.-С.30170
 79. Beriashvili S. Change in tooth hard tissue mineralization and blood rheology in healthy adolescents and those with thyroid dysfunction/ S. Beriashvili[at al.]/ Georgian Med. News.-2016.-Vol.260,N.11.-P.28-34

80. Baca-Costanon M.L. Antimicrobial Effect of *Lactobacillus reuteri* on Cariogenic Bacteria *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans*, and Periodontal Diseases *Actinomyces naeslundii* and *Tannerella forsythia*/ M.L.Baca-Costanon[at al.]// *Probiotics and Antimicro. Prot.*-2015.-N.7.-P.1-8
81. Bustamante M. Probiotics as an Adjunct Therapy for the Treatment of Halitosis, Dental Caries and Periodontitis./ M.Bustamante[at al.]// *Probiotics and Antimicrobial Proteins.*-2019.- <https://doi.org/10.1007/s12602-019-9521-4>
82. Czaplewski L. Alternatives to antibiotics – a pipeline portfolio review./ Czaplewski L., Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H., Fischetti VA et al.// *Lancet Infect Dis.*-2016.-N.16(2).-P.239-251
83. Chervinets Y. Adaptation and Probiotic Potential of *Lactobacilli*, Isolated from the Oral Cavity and Intestines of Healthy People.// Y. Chervinets [at al.]// *Probiotics and Antimicrobial Proteins.*-2018.-N.10.-P.22-33
84. Cheserek M.J., Wu G.R., Ntazinda A., Shi Y.H., Shen L.Y., Le G.W. Association Hormones, Lipids and Oxidative Stress Markers in Subclinical Hypothyroidism// *J Med Biochem.*-2015.-Vol.34, Iss.3 – P.323-331
85. Coqueiro A.Y. Probiotic supplementation in dental caries: is it possible to replace conventional treatment?/ A.Y.Coqueiro[at al.]// *Nutrire.*-2018.-43:16
86. Gibson, G. R. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics./ Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders.// *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.*-2017.-14(8).-P.491-502
87. Feldt-Rasmussen U. Klose M. Central hypothyroidism and its role for cardiovascular risk factors in hypopituitary patients.// *Endocrine.*-2016.- Oct.54(1).- P. 15-23
88. Jena S. Effect of persistent and transient hypothyroidism on histoarchitecture and antioxidant defence system in rat brain./ S. Jena// *Neurol.Sci.*-2015.-Vol.36,N.6.-P.953-959
89. Mihor A. Skin microvascular reactivity in patient with hypothyroidism/ A.Mihor[at al.]// *Clin. Hemorheol. Microcirc.*-2016.-Vol.64, N.1.-P.105-114
90. Oka Shunya Potential synergistic effects of a mixture of mineral trioxide aggregate (MTA) cement and *Bacillus subtilis* in dental caries treatment/Shunya Oka// *Odontology.*-2017. DOI 10.1007/s10266-017-0305-6
91. Seifi, M. The Effect of Thyroid Hormone, Prostaglandin E2, and Calcium Gluconate on Orthodontic Tooth Movement and Root Resorption in Rats/ M.Seifi, R Hamed, Z.Khavandegar// *J.Dent.(Shiraz).*-2015.-Vol.16,N.1 suppl.-P.35-42
92. Seminario-Amez M. Probiotics and oral health: A systematic review./ Seminario-Amez M., Lopez-Lopez J., Estrugo-Devesa A., Ayuso-Montero R., Jane-Salas E.// *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*-2017.-N.22(3).-P.282-288
93. Tzu-Hsing Lin The implication of probiotics in the prevention of dental caries/ Tzu-Hsing Lin, Chih-Hui Lin, Tzu-Ming Pan// *Applied Microbiology and Biotechnology.*-2017.- <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8664-z>.- Accepted: 17 November 2017
94. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnant women in Europe/Zimmermann MB., Gizak M., Abbot K.// *Lancet Diabetes Endocrinol.*-2015.-N.3(9).-P.672-674