

# Изменения органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Д.И. Трухан<sup>✉</sup>, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

## Аннотация

Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать изменение органов и тканей полости рта, что связано с широким распространением ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа в ротовой полости, главным образом в эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта, деснах и фибробластах пародонтальной связки. Таким образом, слизистая оболочка полости рта восприимчива к инфекции SARS-CoV-2 и может являться входными воротами для вируса, а также выполнять функцию резервуара для SARS-CoV-2. Нами проведен поиск литературы за период с начала пандемии до 30 мая 2022 г., посвященной изучению изменений органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в электронных поисковых системах PubMed/MEDLINE и Scopus. Особое место в рамках изучения изменений органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) занимает патология пародонта. В заключении ряда обзоров и клинических исследований отмечается важность соблюдения надлежащей гигиены полости рта и поддержания здоровья пародонта в качестве одного из важных аспектов профилактики и лечения COVID-19. В качестве перспективного направления для коррекции изменений органов и тканей полости рта при COVID-19 можно рассматривать оральные пробиотики.

**Ключевые слова:** полость рта, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, патология пародонта, пародонтит, клиническая ассоциация, оральные пробиотики, *Streptococcus salivarius*

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Изменения органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Consilium Medicum. 2022;24(5):349–357. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201755

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## REVIEW

## Changes in the organs and tissues of the oral cavity in the new coronavirus infection (COVID-19): A review

Dmitry I. Trukhan<sup>✉</sup>, Anatoly F. Sulimov, Larissa Yu. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

## Abstract

SARS-CoV-2 infection can cause changes in the organs and tissues of the oral cavity, which is associated with a wide distribution of angiotensin-converting enzyme type 2 in the oral cavity, mainly epithelial cells of the oral mucosa, gums and fibroblasts of the periodontal ligament. Thus, the oral mucosa is susceptible to SARS-CoV-2 infection and may act as a gateway for the virus, as well as a reservoir for SARS-CoV-2. We searched the literature for the period from the beginning of the pandemic until May 30, 2022, devoted to the study of changes in the organs and tissues of the oral cavity with a new coronavirus infection (COVID-19) in the electronic search engines PubMed/MEDLINE and Scopus. A special place in the study of changes in the organs and tissues of the oral cavity with a new coronavirus infection (COVID-19) is occupied by periodontal pathology. A number of reviews and clinical studies conclude the importance of good oral hygiene and periodontal health as an important aspect of COVID-19 prevention and management. Oral probiotics can be considered as a promising direction for correcting changes in organs and tissues of the oral cavity in COVID-19.

**Keywords:** oral cavity, novel coronavirus infection, COVID-19, periodontal pathology, periodontitis, clinical association, oral probiotics, *Streptococcus salivarius*

**For citation:** Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LY. Changes in the organs and tissues of the oral cavity in the new coronavirus infection (COVID-19): A review. Consilium Medicum. 2022;24(5):349–357. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201755

Главной мишенью новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемой вирусом SARS-CoV-2, является дыхательная система. Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) [1].

Ротовая полость является начальным отделом пищеварительного тракта. Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать изменение органов и тканей полости рта, что связано

с широким распространением АПФ2 в ротовой полости, главным образом в эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта, деснах и фибробластах пародонтальной связки [2, 3]. Таким образом, слизистая оболочка полости рта восприимчива к инфекции SARS-CoV-2 и может являться входными воротами для вируса [2, 4–8], а также выполнять функцию резервуара для SARS-CoV-2 [9].

В систематическом обзоре французских авторов [7] отмечается, что ряд молекул (АПФ2, фурин, катепсин L, фермент трансмембранной протеазы S2 – TMPRSS2 и некоторые другие), высокое содержание которых отмечается в

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Сулимов Анатолий Филиппович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Трухан Лариса Юрьевна – канд. мед. наук, врач-стоматолог ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: larissa\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4721-6605

<sup>✉</sup>Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Anatoly F. Sulimov – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Larissa Yu. Trukhan – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: larissa\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4721-6605

тканях пародонта, особенно у пациентов с его хронической патологией, может участвовать в механизме проникновения SARS-CoV-2 в клетки. В ряде исследований [4, 7] указывается на возможное участие в проникновении вируса в организм провоспалительных молекул (фурина и катепсина L), которые высвобождаются в процессе развития пародонтита.

Исследователи из Мексики в систематическом обзоре проанализировали наличие SARS-CoV-2 и его факторов проникновения (АПФ2, трансмембранные сериновые протеазы – TMPRSS и фурин), и полученные ими результаты показывают, что SARS-CoV-2 может инфицировать широкий спектр тканей и клеток полости рта [10].

Индийские исследователи обнаружили SARS-CoV-2 в десневой жидкости и установили, что его уровень коррелирует с выделением вируса из образцов слюны и мазков из носоглотки [11]. В другом индийском исследовании [12] указывается, что чувствительность десневой жидкости для обнаружения SARS-CoV-2 (63,64%) сопоставима с чувствительностью слюны (64,52%). Кроме этого, итальянскими [13] и бразильскими [14] исследователями SARS-CoV-2 идентифицирован в образцах зубного камня и зубного налета. Таким образом, можно предполагать кумулятивную вирусную нагрузку в полости рта [12, 15].

Нами проведен поиск литературы за период с начала пандемии до 30 мая 2022 г., посвященной изучению изменений органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в электронных поисковых системах PubMed/MEDLINE и Scopus.

Бразильские и американские исследователи [16] обобщили в своем обзоре основные признаки и симптомы COVID-19 в полости рта, его возможную связь с заболеваниями полости рта и вероятные основные механизмы гиперергического воспаления, отражающие взаимосвязь между COVID-19 и заболеваниями полости рта.

В систематическом обзоре [16] отмечено, что к наиболее часто встречающимся клиническим проявлениям в полости рта у пациентов с COVID-19 относятся нарушения вкуса, язвы, волдыри, некротизирующий гингивит, оппортунистические коинфекции, изменения слюнных желез, белые и эритематозные бляшки. Как правило, поражения со стороны полости рта появляются одновременно с потерей обоняния и вкуса. Многочисленные сообщения свидетельствуют о некротических/язвенных деснах, волдырях в полости рта и гиперпросте условно-патогенных микроорганизмов полости рта.

SARS-CoV-2 проявляет тропизм к эндотелиальным клеткам, а эндотелиит, опосредованный COVID-19, может не только способствовать воспалению в тканях полости рта, но и способствовать распространению вируса. Кроме того, повышенные уровни провоспалительных медиаторов у пациентов с COVID-19 и оральными инфекционными заболеваниями могут нарушать гомеостаз тканей и вызывать отсроченное разрешение болезни. Это предполагает потенциальное взаимодействие иммуноопосредованных путей, лежащих в основе патогенеза изменений со стороны органов и тканей полости рта.

Несколько сообщений отмечают рецидивирующие герпетические поражения и более высокий рост бактерий у пациентов с COVID-19, что указывает на взаимодействие SARS-CoV-2 и орального вируса/бактерии [16].

В обзорной статье иранских авторов [17] отмечается, что дисгевзия является первым признанным оральным симптомом новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Авторы провели поиск опубликованной литературы в библиотеке PubMed и Google Scholar с декабря 2019 по сентябрь 2020 г.

Оральные проявления COVID-19 включали язвы, эрозии, буллы, везикулы, пустулы, язык с трещинами или без сосочков, макулы, папулы, бляшки, пигментацию, дурной запах изо рта, беловатые участки, геморрагические корки, некроз, петехии, отек, эритему и спонтанное кровотечение. Наиболее частыми местами поражения в порядке убывания стали язык (38%), слизистая оболочка губ (26%) и небо (22%).

К числу наиболее часто установленных диагнозов относятся афтозный стоматит, герпетические поражения, кандидоз, васкулит, Кавасаки-подобный синдром, мукозит, лекарственная сыпь, некротический пародонтит, ангулярный хейлит, атипичный синдром Свита и синдром Мелькерсона-Розенталя.

Поражения полости рта являлись симптоматическими в 68% случаев, почти одинаковыми у обоих полов (49% женщин и 51% мужчин). У пациентов пожилого возраста и с более высокой степенью тяжести заболевания COVID-19 поражение полости рта оказалось более распространенным и тяжелым.

По мнению иранских авторов [17], отсутствие гигиены полости рта, оппортунистические инфекции, стресс, иммуносупрессия, васкулит и гипервоспалительная реакция, вторичная по отношению к COVID-19, являются наиболее важными предрасполагающими факторами для возникновения поражений полости рта у пациентов с COVID-19.

Американские исследователи [18] отмечают, что прямое воздействие COVID-19 на здоровье полости рта включает агевзию (официальный симптом COVID-19), которая носит преходящий характер, а также везикуло-буллезные поражения слизистой и некротический пародонтит. На высокую частоту везикуло-буллезных поражений слизистой полости рта, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, указывают и испанские ученые [19].

В систематическом обзоре ученых из Мексики [20] показано, что начальными признаками/симптомами после заражения SARS-CoV-2 стали дисгевзия, сухость во рту и жжение во рту, а основными признаками/симптомами – наличие язвенных поражений, дисгевзия и инфекции *Candida albicans*.

В обзоре ученых из Пакистана [21] обсуждаются различные оральные проявления COVID-19, которые включали нарушение вкуса, изменения слизистой оболочки полости рта (петехии, язвы, бляшки, реактивация вируса простого герпеса 1-го типа, географический язык и десквамативный гингивит) и сухость во рту. Наиболее характерными местами поражения слизистой оболочки являются язык, небо и слизистая оболочка губ.

Еще в одном иранском обзоре [22] отмечается, что наиболее частым проявлением в полости рта при COVID-19 стала сухость во рту, за которой следовали дисгевзия и псевдомембранозный кандидоз полости рта. К числу других распространенных симптомов относились изменение чувствительности языка и изъязвление, боль в мышцах во время жевания, отек ротовой полости и герпетические поражения.

В обзоре индонезийских авторов [23] указывается, что оральные симптомы, связанные с инфекцией SARS-CoV-2, включали дисгевзию, агевзию, ощущение жжения во рту, сухость во рту и тяжелый неприятный запах изо рта. Поражения слизистой оболочки полости рта варьировали от изъязвлений и депапиляции до псевдомембранозных пятен, узелков и бляшек. Поражения слизистой оболочки, связанные с поражениями кожи, наблюдались в виде покрытых коркой губ, множественных изъязвлений и сыпи, точечных поражений, волдырей и везикуло-буллезных поражений. Авторы отмечают, что возникающие поражения слизистой оболочки полости рта имитируют инфекцию, вызванную вирусом опоясывающего герпеса, инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса, ветряную оспу и ящур, а также поражения слизистой оболочки полости рта с кожными проявлениями (например, многоформную эритему).

В систематическом обзоре бразильских ученых [24] обобщены данные о распространенности оральных признаков и симптомов у пациентов с COVID-19. После двухэтапного отбора включены 40 исследований: 33 поперечных и 7 клинических случаев. Всего обследованы 10 228 пациентов (4288 мужчин, 5770 женщин и 170 неизвестных) из 19 стран. Нарушение вкуса стало наиболее частым проявлением в

полости рта с распространенностью 45% (95% доверительный интервал – ДИ, от 34 до 55%;  $I^2=99\%$ ). Объединенные приемлемые данные для различных расстройств вкуса составили 38% для дисгевзии и 35% для гипогевзии, в то время как агевзия имела распространенность 24%. Нарушения вкуса связаны с COVID-19 (относительный риск – ОР 12,68; 95% ДИ 6,41–25,10;  $I^2=63\%$ ,  $p<0,00001$ ). Поражения слизистой оболочки полости рта представляли собой множественные клинические проявления, включая белые и эритематозные бляшки, язвы неправильной формы, небольшие волдыри, петехии и десквамативный гингивит. В патологический процесс вовлекались язык, небо, губы, десна и слизистая оболочка щек. В легких случаях поражения слизистой оболочки полости рта развивались до начальных респираторных симптомов или одновременно с ними; однако у тех, кто нуждался в лекарствах и госпитализации, поражения развивались примерно через 7–24 дня после появления симптомов. Таким образом, нарушения вкуса могут быть частыми симптомами у пациентов с COVID-19 и их следует рассматривать в контексте начала и прогрессирования заболевания. Поражения слизистой оболочки полости рта чаще проявляются в виде коинфекций и вторичных проявлений с множественными клиническими проявлениями.

Греческими исследователями [25] проведен скрининг в различных базах данных (PubMed/MEDLINE, Google Scholar и Embase) для выявления релевантных статей с акцентом на здоровье полости рта пациентов с COVID-19, опубликованных до ноября 2021 г. Авторами выявлено 5194 статьи, из которых 29 соответствовали критериям включения. Авторами также отмечено, что пациенты с более тяжелыми пародонтальными или стоматологическими заболеваниями подвергались повышенному риску развития осложнений COVID-19 и госпитализированы в отделения интенсивной терапии. Наиболее частыми поражениями, оцениваемыми в ротовой полости пациентов с COVID-19, являются U-образный папиллит языка и афтозные язвы на языке, при этом ранним диагностическим симптомом COVID-19 является ксеростомия.

Международной исследовательской группой [26] рассмотрено 169 случаев (75 женщин, 94 мужчины) из 15 стран с различной степенью тяжести COVID-19. Вкусные расстройства преобладали более чем у 70%. Слизисто-кожные проявления зарегистрированы преимущественно на языке, небе, слизистой оболочке щек, деснах и губах и включали язвы, волдыри, эрозии, папиллярную гиперплазию, пятна, глоссит и мукозит. Язвенные поражения, присутствовавшие более чем у 50%, стали наиболее частым проявлением в полости рта. Поражения, напоминающие кандидозные инфекции, с жжением во рту преобладали в 19%. Петехии и буллезная ангина обычно наблюдались после терапии COVID-19 у 11%. Изъязвленные, некротические десны зарегистрированы у тяжелобольных с плохой гигиеной полости рта. Эти проявления, присутствующие во всем спектре заболеваний COVID-19, обычно связаны с иммуносупрессивным состоянием и/или одновременной антимикробной/стероидной терапией.

В рамках еще одного систематического обзора, выполненного в Бразилии [27], из 5179 исследований выбрано 39 подходящих работ из 19 стран, всего 116 случаев. Проявления поражений полости рта оказались в основном одиночными (69,8%), обычно на языке, губах и небе, при этом основной клинической картиной стали язвы. По индексу тяжести течения COVID-19 чаще регистрировались пациенты с легкой и средней степенью тяжести заболевания, составляя 75,8% в острой фазе.

Появление поражений полости рта описано и при пост-COVID-синдроме [27], через 14 дней – 2 мес после выздоровления пациентов. Гистологически описаны также кератиноциты с перинуклеарной вакуолизацией, тромбозом и мононуклеарным воспалительным инфильтратом с

наличием вируса в кератиноцитах, эндотелиальных клетках и малых слюнных железах.

Исследование турецких ученых [28] направлено на выявление взаимосвязи между стадией повреждения зубов (DD Stg) и тяжестью заболевания COVID-19. Авторами в исследование включены 137 пациентов (20–65 лет) на основании протоколов осмотра ротовой полости и панорамных рентгенограмм 1516 пациентов с COVID-19, у которых диагноз диагностирован с помощью тестов с использованием метода полимеразной цепной реакции в реальном времени.

DD Stg определяли в соответствии с данными шкалы оценки апикального периодонтита, радиологической потери альвеолярной кости и патофизиологического процесса кариеса зубов, полученными из рентгенологических изображений зубов. DD Stg определяли в зависимости от тяжести стоматологической патологии и сравнивали по возрасту, полу, количеству кариеса зубов (NDC), дентальных имплантатов (NDI), лечению корневых каналов (NRCT), пломбированию зубов (NTF), отсутствию зубов (NMT) и госпитализации по поводу COVID-19 (NHC), наличию хронического заболевания (CD) и симптомов, связанных с COVID-19 (SAC).

У пациентов с DD Stg 3 значимо повышена смертность, и они значительно старше других пациентов. Значения CD, NDC и NHC выше при DD Stg 2 и 3, чем при DD Stg 0 и 1. Госпитализация по поводу COVID-19 (NHC) выше при DD Stg 3, чем при DD Stg 2. NMT выше при DD Stg 3, чем на других стадиях. Клинические симптомы, связанные с COVID-19 (SAC), значительно менее выражены при DD Stg 0, чем при DD Stg 1, 2 и 3 [28].

В систематическом обзоре [29] международной группы авторов проведен поиск статей в электронных базах данных за период от начала пандемии до 1 марта 2021 г., в которых сообщалось о состоянии полости рта у участников с COVID-19 и/или изучались связи между здоровьем полости рта и COVID-19. Авторами найдено 15 источников, охватывающих 5377 участников с COVID-19 из 10 стран, которые и включены в систематический обзор. Наиболее распространенным симптомом при COVID-19 стала сухость во рту (41,0%), за ней следовали поражения слизистых полости рта (38,8%), орофациальная боль (18,3%) и пародонтальные симптомы (11,7%). Наличие последних связано с тяжестью течения COVID-19 (ОР 3,18; 95% ДИ 1,81–5,58) [29].

Особое место в рамках изучения изменений органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) занимает патология пародонта. Как нет однозначного ответа на вопрос «Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке?» [30], так остается пока неясным и ответ на вопрос о возможном влиянии наличия сопутствующей патологии пародонта, прежде всего хронического пародонтита, на частоту инфицирования SARS-CoV-2, тяжесть течения и исходы COVID-19.

Прежде всего, болезни пародонта тесно связаны с коморбидной патологией: сердечно-сосудистыми заболеваниями, дислипидемией, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом [30–38]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) пациенты с коморбидной патологией являются наиболее уязвимой группой, у которой риск инфицирования и неблагоприятных исходов особенно высок [1, 39].

В ряде обзоров [2, 7–9, 40] авторами отмечается, что повышенная выработка провоспалительных цитокинов, характерная для пародонтита, может играть определенную роль в ассоциации между патологией пародонта и COVID-19, в особенности с учетом сходного с COVID-19 профиля экспрессии цитокинов [41].

Вялотекущее воспаление при хроническом пародонтите характеризуется гиперэкспрессией интерлейкинов (ИЛ)-6 и -17. В настоящее время установлено, что ИЛ-6 также сверхэкспрессируется вместе с ИЛ-1, когда SARS-CoV-2 заражает дыхательные пути [3, 42]. Предполагается,

что цитокины, вырабатываемые при пародонтите, могут усиливать цитокиновый шторм, развивающийся при тяжелых формах COVID-19 [1, 41, 43]. Известно, что при COVID-19 летальность от сопутствующей пневмонии связана с перепроизводством ИЛ-6 и других ИЛ [3, 35]. В исследовании, проведенном международной группой ученых, в котором приняли участие 568 пациентов, отмечается, что ряд параметров крови, имеющих отношение к течению COVID-19 (концентрация D-димера, гликированного гемоглобина, витамин D, лейкоциты и лимфоциты), также повышен у пациентов с пародонтитом [42].

Вероятная связь между тяжестью течения COVID-19 и наличием пародонтита может быть объяснена прямой ролью микробиоты полости рта в усугублении легочных инфекций, а также, возможно, косвенным влиянием на индукцию системного воспаления и развития респираторного дистресс-синдрома [43]. Китайские исследователи [44] отмечают, что при инфекции COVID-19 зарегистрировано большое количество случаев коинфицирования другими бактериями, вирусами, грибами, часть из которых имеет оральное происхождение. Так, в промывных водах бронхов у пациентов с COVID-19 обнаружены *Veillonella*, *Campylobacter* и другие оральные условно-патогенные микроорганизмы. К факторам риска коинфицирования относятся плохая гигиена полости рта, кашель, учащенное дыхание, а также механическая вентиляция. Гипоксия легких, типичные симптомы COVID-19 способствуют росту анаэробов и факультативных анаэробов, происходящих из микробиоты полости рта [44].

Американские ученые [45] в систематическом обзоре отмечают, что диссеминация оральных бактерий в нижние дыхательные пути, посредством аспирации и/или эндотрахеальной интубации может создать благоприятные условия для тяжелой легочной инфекции COVID-19. Японские ученые [46] указывают на наличие ассоциации нескольких оральных патогенов с началом и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Госпитализация по поводу COVID-19 пациентов с патологией пародонта способствует ухудшению состояния их полости рта ввиду отсутствия гигиены полости рта у госпитализированных больных, что приводит к увеличению бактериального налета, интубации полости рта пациентов, последующему парентеральному питанию, общему отсутствию стимуляции слюнных желез, сухости во рту и соответствующему изменению микробиоты [11, 42, 47–52].

О наличии определенных ассоциаций между патологией пародонта и COVID-19 свидетельствуют результаты ряда клинических исследований.

Так, в ретроспективном продольном исследовании, в котором приняли участие свыше 58 тыс. участников британского Биобанка, отмечено, что ожирение связано с более высокими показателями госпитализации и смертности при COVID-19, а наличие патологии пародонта (кровоточивость десен, болезненные десны и расшатанные зубы) усугубляет это влияние [53].

Международной научной группой проведено исследование «случай–контроль», включавшее 568 пациентов, показавшее, что пародонтит связан с более высоким риском госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОР 3,54, 95% ДИ 1,39–9,05), потребностью во вспомогательной вентиляции легких (ОР 4,57, 95% ДИ 1,19–17,4) и смертью пациентов с COVID-19 (ОР 8,81, 95% ДИ 1,00–77,7), а также с повышенным уровнем биомаркеров в крови, связанным с неблагоприятными исходами заболевания [42].

В бразильском проспективном обсервационном исследовании [54], в которое включены 128 пациентов с диагнозом COVID-19, установлено, что неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта широко распространено и ассоциировалось с критическими симптомами COVID-19 (ОР 2,56, 95% ДИ 1,44–4,55;  $p=0,001$ ), повышенным риском

госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОР 1,44, 95% ДИ 1,07–1,95;  $p=0,017$ ) и летальным исходом (ОР 2,05, 95% ДИ 1,12–3,76;  $p=0,020$ ).

В исследовании, проведенном международной исследовательской группой, направленном на клиническую оценку связи между пародонтитом и исходами, связанными с COVID-19 [15], отмечено, что высокая тяжесть пародонтита привела к 7,45 вероятности того, что потребуется вспомогательная вентиляция легких, 36,52 вероятности госпитализации, 14,58 вероятности смерти и 4,42 вероятности пневмонии, связанной с COVID-19.

В индийском исследовании «случай–контроль» [55] с целью определения связи пародонтита и плохой гигиены полости рта с COVID-19 установлено, что у пациентов с COVID-19 чаще встречаются кровоточивость десен и накопление зубного налета.

Вне зависимости от характера ассоциации патологии пародонта с COVID-19 улучшение здоровья полости рта может уменьшить тяжесть симптомов COVID-19 и снизить связанную с ними заболеваемость [56]. В систематическом обзоре ученых из США [57] указывается, что результаты нескольких исследований позволяют предполагать возможный положительный эффект терапии патологии полости рта, прежде всего хронического пародонтита, в улучшении функции легких с уменьшением частоты заболеваний, обострений сопутствующей бронхолегочной патологии и снижением риска неблагоприятных респираторных событий. В заключении ряда обзоров и клинических исследований отмечается важность соблюдения надлежащей гигиены полости рта и поддержания здоровья пародонта в качестве одного из важных аспектов профилактики и лечения COVID-19 [7–9, 44, 55, 58].

В исследованиях последних лет показано, что микробиота кишечника влияет на здоровье легких посредством жизненно важного перекрестного взаимодействия между микробиотой кишечника и легких, называемого осью «кишечник–легкие» [59]. Установлена связь микробиоты кишечника и дыхательных путей при вирусных инфекциях дыхательных путей, включая SARS-CoV-2 [60]. В качестве одного из возможных направлений неспецифической профилактики COVID-19 рассматриваются пробиотики. При литературном поиске в базе данных PubMed на 11.06.2022 по запросу «probiotic COVID-19» нами найдено 312 источников.

Большинство применяемых в клинической практике пробиотиков используют для коррекции нарушений кишечного микробиоценоза, вместе с тем разработаны новые пробиотические штаммы для других биотопов организма человека (кожи, верхних дыхательных путей, мочеполовой системы), в том числе и полости рта.

Представителями данной группы пробиотиков являются *Streptococcus salivarius* K12 (SsK12; *Bacteriocin-Like Inhibitory Substances* K12 – BLIS K12) и *Streptococcus salivarius* M18 (SsM18; BLIS M18).

Отмечено, что применение пробиотика для слизистой оболочки полости рта *S. salivarius* K12 улучшает статус микробиоты полости рта, глотки, через них улучшая статус микробиоты бронхолегочной системы и, соответственно, может снизить частоту заражения SARS-CoV-2 [61, 62].

Штамм K12 пробиотика *S. salivarius*, первоначально введенный для борьбы с инфекциями, вызванными *Streptococcus pyogenes*, в настоящее время имеет доказанную эффективность и в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, являющихся одними из основных этиологических факторов бактериальных инфекций респираторного тракта у детей и взрослых [63].

В ротовой полости *S. salivarius* K12 конкурирует с патогенными микроорганизмами за ту или иную экологическую нишу и способен препятствовать адгезии/прикреплению патогенных микроорганизмов к слизистым оболочкам и,

как следствие, внедрению/инфицированию возбудителя в эпителий. *S. salivarius* K12 вырабатывают саливарицины A2 и B – антибактериальные вещества местного действия (лантибиотики), которые способны подавлять рост патогенных бактерий, например *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*. Саливарицин A2 обладает бактериостатическим действием, в то время как саливарицин B обеспечивает бактерицидное действие *S. salivarius* K12 [64, 65].

Комменсальное и пробиотическое действие *S. salivarius* K12 связано с тем, что в ответ на его введение в организме не вызывается провоспалительный ответ, стимулируется противовоспалительный ответ и терапевтическая модуляция генов, связанных с адгезией к эпителию, апоптозом и гомеостазом. Таким образом, *S. salivarius* K12 хорошо переносится организмом-хозяином и сохраняется на поверхности эпителия, при этом активно защищая от воспаления и апоптоза, вызванных патогенами [66, 67].

В многочисленных исследованиях подтверждено отсутствие у *S. salivarius* K12 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. Результаты этих исследований позволили Управлению по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) присвоить штамму *S. salivarius* K12 GRAS-статус (Generally Regarded As Safe – общепризнан как безопасный) [68–70].

Исследование антимикробной активности *S. salivarius* K12 в отношении оральных патогенов демонстрирует многообещающие результаты не только в подавлении роста патогенов, но и в устранении образования биопленок [71].

К настоящему времени проведено значительное количество клинических исследований по безопасности и эффективности применения штамма *S. salivarius* K12. Так, в ряде клинических исследований показана эффективность и безопасность *S. salivarius* K12 в профилактике [63, 72–75] и лечении [76] острых респираторных инфекций у детей и взрослых пациентов. Применение *S. salivarius* K12 оказалось эффективным и в профилактике острых, рекуррентных/рецидивирующих и хронических заболеваний лор-органов: тонзиллита [65, 75–77], фарингита [78, 79], тонзиллофарингитов [70, 72, 80, 81], среднего отита [63, 78, 82].

Успешно используется *S. salivarius* K12 и для профилактики/лечения заболеваний полости рта [83], протекающих с поражением слизистой, – стоматита [76, 84], красного плоского лишая [85], кандидозе полости рта [63, 86, 87], а также способствует коррекции галитоза [63, 78, 88–90].

Безопасность использования *S. salivarius* K12 у детей и взрослых отмечалась во всех приведенных исследованиях и особо подчеркивается еще в ряде обзоров и исследований [68, 69, 90–92].

Штамм M18 пробиотика *S. salivarius* можно специфически отличить от других *S. salivarius* с помощью различных молекулярных и фенотипических методик, у него также отсутствуют какие-либо соответствующие детерминанты устойчивости к антибиотикам или вирулентности. Прямое сравнение профиля безопасности штамма M18 с профилем безопасности пробиотика *S. salivarius*, штамма *S. salivarius* K12, подтверждает безопасность штамма M18 для применения пробиотиков у людей [93]. *S. salivarius* M18 аналогично *S. salivarius* K12 имеет GRAS-статус [93].

*S. salivarius* M18 – один из основных представителей здоровой микрофлоры ротовой полости. Эффективно колонизирует полость рта, вырабатывает саливарицины, включая саливарицин M, которые способны подавлять рост возбудителей инфекций полости рта (например, *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Porphyromonas* spp., *Aggregatibacter* spp.); вырабатывают ферменты, помогающие разрушить зубной налет (дектраназы) и уменьшить/снизить кислотность полости рта (уреазы) [93–95].

Наряду с инфекциями, вызванными оральными патогенами, *S. salivarius* M18 обладает потенциалом для предотвращения или облегчения инфекций, вызванных различными патогенами, в частности уменьшал рост двух наиболее распространенных патогенов человека – *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* – и повышал чувствительность этих патогенных бактерий к антибиотикам [96, 97].

В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность и безопасность *S. salivarius* M18 в профилактике кариеса [94, 98–101], устранении галитоза [102], лечении пародонтита [103].

В ряде исследований изучались оба штамма *S. salivarius* K12 и M18 [104–108]. В исследовании, проведенном международной научной группой, показано, что пробиотики *S. salivarius* K12 и M18 могут ингибировать адгезию/прикрепление *S. pneumoniae* к эпителиальным клеткам глотки и могут помочь в разработке новых стратегий предотвращения пневмококковой колонизации в будущем [104]. *S. salivarius* K12 и M18 обладают сходной антимикробной активностью в отношении *Porphyromonas gingivalis* и *Treponema denticola* [105].

В экспериментальном исследовании канадских ученых [106] первичные фибробласты десны человека подвергали заражению *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Fusobacterium nucleatum*, а также их комбинацией. Все протестированные патогены индуцировали значительный ответ ИЛ-6 и ИЛ-8. При совместном введении любого из пробиотических штаммов, K12 или M18, с патогенами наблюдалось значительное снижение высвобождения как ИЛ-6, так и ИЛ-8. *S. salivarius* K12 и M18 предотвращали иммунную активацию, вызванную возбудителями заболеваний пародонта.

В рандомизированном контролируемом исследовании индийских ученых [107] применение пробиотиков *S. salivarius* K12 и M18 в течение 3 мес привело к значительному снижению риска развития кариеса. В сравнительном исследовании различных пробиотиков *S. salivarius* [108] штамм M18 обладал наиболее постоянным ингибирующим потенциалом в отношении пародонтопатогенных бактерий, за ним следовал штамм K12.

На российском фармацевтическом рынке пробиотики *S. salivarius* K12 и M18 представлены биологически активными добавками БактоБЛИС и ДентоБЛИС компании MEDICO DOMUS, d.o.o. (Сербия). В составе 1 таблетки для рассасывания БактоБЛИС содержится *S. salivarius* K12  $\geq 1 \times 10^9$  КОЕ, а в составе 1 таблетки для рассасывания ДентоБЛИС содержится *S. salivarius* M18  $\geq 5 \times 10^8$  КОЕ и холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>) – 320 МЕ (8 мкг).

Витамин D<sub>3</sub> кроме своих классических эффектов относительно влияния на уровень кальция и гомеостаз костной ткани имеет важное значение в функционировании организма в целом. Так, низкий уровень обеспечения витамином D<sub>3</sub> ассоциируется с риском развития инфекционных, хронических воспалительных, аллергических, аутоиммунных и других заболеваний. Активные метаболиты витамина D<sub>3</sub> в организме человека имеют ряд плейотропных эффектов. Они играют важную роль в реализации многочисленных физиологических процессов, в частности в ходе защитных неспецифических и адаптивных механизмов, повышая эффективность эрадикации инфекционного возбудителя и определяя характер воспалительного или аутоиммунного процессов. В ряде метаанализов [109–111] показано, что низкий уровень витамина D<sub>3</sub> коррелирует с тяжестью новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2.

Прием БактоБЛИС рекомендован в качестве биологически активной добавки к пище – источника живых пробиотических бактерий (*S. salivarius* K12), поддерживающих здоровый баланс микрофлоры ротовой полости у детей старше 3 лет и взрослых. К числу основных факторов, способных нарушить нормальный микробиоценоз ротовой полости и верхних дыхательных путей, относятся наличие очагов хронической

инфекции (тонзиллит, фарингит, воспаление среднего уха); любой острый воспалительный процесс в рото- или носоглотке; прием антибактериальных препаратов.

Прием ДентоБЛИС рекомендован в качестве биологически активной добавки – источника живых пробиотических бактерий (*S. salivarius* M18), способствующих уменьшению зубного налета, профилактике кариеса и заболеваний пародонта, восстановлению щелочной среды ротовой полости у детей старше 3 лет и взрослых.

## Заключение

В последних обзорах отмечается, что пробиотики рассматриваются в качестве безопасных средств для борьбы с хроническими заболеваниями и вирусными инфекциями благодаря их пользе для здоровья и биотерапевтическим эффектам [59, 112, 113], и показания к назначению пробиотиков постоянно расширяются [59]. В этой связи *S. salivarius*, его штаммы K12 и M18 можно рассматривать не только в качестве средства неспецифической профилактики новой коронавирусной инфекции, но и в качестве профилактического и лечебного средства при изменениях органов и тканей полости рта при COVID-19.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Временные методические рекомендации Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (15-я версия от 22.02.2022). Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf). Ссылка активна на 26.05.2022 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava RF "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)" (15-ia versia ot 22.02.2022). Available: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf). Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
2. Casillas Santana MA, Arreguin Cano JA, Dib Kanán A, et al. Should We Be Concerned about the Association of Diabetes Mellitus and Periodontal Disease in the Risk of Infection by SARS-CoV-2? A Systematic Review and Hypothesis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5):493. DOI:10.3390/medicina57050493
3. Silvestre FJ, Márquez-Arriero CF. COVID-19 and Periodontitis: A Dangerous Association? *Front Pharmacol*. 2022;12:789681. DOI:10.3389/fphar.2021.789681
4. Jafer MA, Hazazi MA, Mashi MH, et al. COVID-19 and Periodontitis: A Reality to Live with. *J Contemp Dent Pract*. 2020;21(12):1398-403.
5. Campisi G, Bizzoca ME, Lo Muzio L. COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. *Head Face Med*. 2021;17(1):16. DOI:10.1186/s13005-021-00267-1
6. Kusiak A, Cichońska D, Tubaja M, et al. COVID-19 manifestation in the oral cavity – a narrative literature review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021;41(5):395-400. DOI:10.14639/0392-100X-N1584
7. Basso L, Chacun D, Sy K, et al. Periodontal Diseases and COVID-19: A Scoping Review. *Eur J Dent*. 2021;15(4):768-75. DOI:10.1055/s-0041-1729139
8. Grigoriadis A, Räisänen IT, Päämänen P, et al. Is There a Link between COVID-19 and Periodontal Disease? A Narrative Review. *Eur J Dent*. 2022;16(3):514-20. DOI:10.1055/s-0041-1740223
9. Brock M, Bahammam S, Sima C. The Relationships Among Periodontitis, Pneumonia and COVID-19. *Front Oral Health*. 2022;2:801815. DOI:10.3389/froh.2021.801815
10. Salas Orozco MF, Niño-Martínez N, Martínez-Castañón GA, et al. Presence of SARS-CoV-2 and Its Entry Factors in Oral Tissues and Cells: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):523. DOI:10.3390/medicina57060523
11. Gupta S, Mohindra R, Chauhan PK, et al. SARS-CoV-2 detection in gingival crevicular fluid. *J Dent Res*. 2021;100(2):187-93. DOI:10.1177/0022034520970536
12. Sahni V. SARS CoV-2 load in periodontal disease. *J Am Dent Assoc*. 2022;153(1):14. DOI:10.1016/j.adaj.2021.10.010
13. Berton F, Rupel K, Florian F, et al. Dental calculus: a reservoir for detection of past SARS-CoV-2 infection. *Clin Oral Investig*. 2021;25(8):5113-4. DOI:10.1007/s00784-021-04001-8
14. Gomes SC, Fachin S, da Fonseca JG, et al. Dental biofilm of symptomatic COVID-19 patients harbours SARS-CoV-2. *J Clin Periodontol*. 2021;48(7):880-5. DOI:10.1111/jcpe.13471
15. Gupta S, Mohindra R, Singla M, et al. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. *Clin Oral Investig*. 2022;26(2):1361-74. DOI:10.1007/s00784-021-04111-3
16. Brandini DA, Takamiya AS, Thakkar P, et al. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? *Rev Med Virol*. 2021;31(6):e2226. DOI:10.1002/rmv.2226
17. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, et al. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14578. DOI:10.1111/dth.14578
18. Daly J, Black EAM. The impact of COVID-19 on population oral health. *Community Dent Health*. 2020;37(4):236-8. DOI:10.1922/CDH\_Dec20editorialDalyBlack03
19. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, et al. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*. 2021;27(Suppl. 3):710-2. DOI:10.1111/odi.13382
20. Cuevas-Gonzalez MV, Espinosa-Cristóbal LF, Donohue-Cornejo A, et al. COVID-19 and its manifestations in the oral cavity: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(51):e28327. DOI:10.1097/MD.00000000000028327
21. Farid H, Khan M, Jamal S, Ghafoor R. Oral manifestations of Covid-19-A literature review. *Rev Med Virol*. 2022;32(1):e2248. DOI:10.1002/rmv.2248
22. Eghbali Zarch R, Hosseinzadeh P. COVID-19 from the perspective of dentists: A case report and brief review of more than 170 cases. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14717. DOI:10.1111/dth.14717
23. Surboyo MD, Ernawati DS, Budi HS. Oral mucosal lesions and oral symptoms of the SARS-CoV-2 infection. *Minerva Dent Oral Sci*. 2021;70(4):161-8. DOI:10.23736/S2724-6329.21.04493-9
24. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A 6-Month Update. *J Dent Res*. 2021;100(2):141-54. DOI:10.1177/0022034520957289
25. Doceda MV, Gavriiloglou M, Petit C, Huck O. Oral Health Implications of SARS-CoV-2/COVID-19: A Systematic Review. *Oral Health Prev Dent*. 2022;20(1):207-18. DOI:10.3290/j.ohpd.b2960801
26. Fakhruddin KS, Samaranyake LP, Buranawat B, Ngo H. Oro-facial mucocutaneous manifestations of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A systematic review. *PLoS One*. 2022;17(6):e0265531. DOI:10.1371/journal.pone.0265531
27. Santana LADM, Vieira WA, Gonçalves RIC, et al. Oral mucosa lesions in confirmed and non-vaccinated cases for COVID-19: A systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2022;123(5):e241-50. DOI:10.1016/j.jormas.2022.05.005
28. Sirin DA, Özcelik F. The relationship between COVID-19 and the dental damage stage determined by radiological examination. *Oral Radiol*. 2021;37(4):600-9. DOI:10.1007/s11282-020-00497-0
29. Qi X, Northridge ME, Hu M, Wu B. Oral health conditions and COVID-19: A systematic review and meta-analysis of the current evidence. *Aging Health Res*. 2022;2(1):100064. DOI:10.1016/j.jahr.2022.100064
30. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? *Consilium Medicum*. 2015;17(5):73-9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Trukhan DI, Trukhan LYU. Periodontal and cardiovascular diseases: in parallel or in a bundle? *Consilium Medicum*. 2015;17(5):73-9. Available: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
31. Гришечкина И.А., Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Коншу Н.В. Оценка состояния гигиены полости рта и тканей пародонта у больных сахарным диабетом II типа. *Dental Forum*. 2014;3:45-50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21615957>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Grishchekina IA, Trukhan DI, Trukhan LYU, Konshu NV. Evaluation of oral hygiene and periodontal status in patients with type ii diabetes. *Dental Forum*. 2014;3:45-50. Available: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21615957>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
32. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(1):31-5. DOI:10.1016/j.medcli.2014.07.019
33. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015;17:12-6. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/419>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Trukhan DI, Trukhan LYU. Some aspects of periodontal disease and comorbid cardiovascular diseases. *Medical advice*. 2015;17:12-6. Available: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/419>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
34. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов и возможные пути их решения. *Медицинский совет*. 2016;19:134-7. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1641>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Trukhan DI, Trukhan LYU. Stomatological problems of gastroenterological patients and their possible solutions. *Medical advice*. 2016;19:134-7. Available: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1641>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].

35. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;4(11):15-24. Режим доступа: [http://heart-vdj.com/files/2016,%2011/t4n11\\_4.pdf](http://heart-vdj.com/files/2016,%2011/t4n11_4.pdf). Ссылка активна на 26.05.2022 [Trukhan DI, Trukhan LYu. Relationship between periodontal and cardiovascular diseases. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2016;4(11):15-24. Available: [http://heart-vdj.com/files/2016,%2011/t4n11\\_4.pdf](http://heart-vdj.com/files/2016,%2011/t4n11_4.pdf). Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
36. Borgnakke WS. IDF Diabetes Atlas: Diabetes and oral health – A two-way relationship of clinical importance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107839. DOI:10.1016/j.diabres.2019.107839.
37. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю., Иванова Д.С. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;3:6-17 [Trukhan DI, Trukhan LYu, Ivanova DS. Comorbidity of diseases of the cardiovascular system and diseases of the digestive organs with changes in organs and tissue of the oral cavity. *Clinical review for general practice*. 2021;3:6-17 (in Russian)]. DOI:10.47407/kr2021.2.3.00044
38. Трухан Д.И., Иванова Д.С., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические проблемы пациентов с сахарным диабетом. *Focus Эндокринология*. 2021;3:52-61 [Trukhan DI, Ivanova DS, Trukhan LYu. Gastroenterological problems of patients with diabetes mellitus. *Focus Endokrinologija*. 2021;3:52-61 (in Russian)]. DOI:10.47407/ef2021.2.3.0035
39. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630 [Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-88002020-2630
40. Ghosh A, Joseph B, Anil S. Does periodontitis influence the risk of COVID-19? A scoping review. *Clin Exp Dent Res*. 2022. DOI:10.1002/cre2.584
41. Sahni V, Gupta S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Med Hypotheses*. 2020;144:109908. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109908
42. Marouf N, Cai W, Said KN, et al. Association between Periodontitis and Severity of COVID-19 Infection: A Case-Control Study. *J Clin Periodontol*. 2021;48(4):483-91. DOI:10.1111/jcpe.13435
43. Sukumar K, Tadeppalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *J Int Med Res*. 2021;49(3):3000605211002695. DOI:10.1177/03000605211002695
44. Bao L, Zhang C, Dong J, et al. Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection. *Front Microbiol*. 2020;11:1840. DOI:10.3389/fmicb.2020.01840
45. Aquino-Martinez R, Hernández-Viguera S. Severe COVID-19 Lung Infection in Older People and Periodontitis. *J Clin Med*. 2021;10(2):279. DOI:10.3390/jcm10020279
46. Imai K, Iinuma T, Sato S. Relationship between the oral cavity and respiratory diseases: Aspiration of oral bacteria possibly contributes to the progression of lower airway inflammation. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021;57:224-30. DOI:10.1016/j.jdsr.2021.10.003
47. Magán-Fernández A, O'Valle F, Abadía-Molina F, et al. Characterization and Comparison of Neutrophil Extracellular Traps in Gingival Samples of Periodontitis and Gingivitis: A Pilot Study. *J Periodontol Res*. 2019;54(3):218-24. DOI:10.1111/jre.12621
48. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8829674. DOI:10.1155/2020/8829674
49. Gupta S, Sahni V. The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. *Med Hypotheses*. 2020;144:109968. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109968
50. Magán-Fernández A, Rasheed Al-Bakri SM, O'Valle F, et al. Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis. *Cells*. 2020;9(6):1494. DOI:10.3390/cells9061494
51. Larvin H, Wilmott S, Wu J, Kang J. The impact of periodontal disease on hospital admission and mortality during COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:604980. DOI:10.3389/fmed.2020.604980
52. Boyapati R, Dhulipalla R, Kolaparthi LK, Bodduru R. COVID-19 and oral implications: An updated review. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2021;25(3):400-3. DOI:10.4103/jomfp.jomfp\_198\_21
53. Larvin H, Wilmott S, Kang J, et al. Additive Effect of Periodontal Disease and Obesity on COVID-19 Outcomes. *J Dent Res*. 2021;100(11):1228-35. DOI:10.1177/00220345211029638
54. Costa CA, Vilela ACS, Oliveira SA, et al. Poor oral health status and adverse COVID-19 outcomes: a preliminary study in hospitalized patients. *J Periodontol*. 2022;10.1002/JPER.21-0624. DOI:10.1002/JPER.21-0624
55. Anand PS, Jadhav P, Kamath KP, et al. A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). *J Periodontol*. 2022;93(4):584-90. DOI:10.1002/JPER.21-0272
56. Botros N, Iyer P, Ojcius DM. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomed J*. 2020;43(4):325-7. DOI:10.1016/j.bj.2020.05.016
57. Kouanda B, Sattar Z, Geraghty P. Periodontal Diseases: Major Exacerbators of Pulmonary Diseases? *Pulm Med*. 2021;2021:4712406. DOI:10.1155/2021/4712406
58. Wang Y, Deng H, Pan Y, et al. Periodontal disease increases the host susceptibility to COVID-19 and its severity: a Mendelian randomization study. *J Transl Med*. 2021;19(1):528. DOI:10.1186/s12967-021-03198-2
59. Трухан Д.И. Нарушения кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков. *Медицинский совет*. 2022;16(7):132-43 [Trukhan DI. Disorders of intestinal microbiocenosis: expanding the application of probiotics. *Meditsinskiy sovet*. 2022;16(7):132-43 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143
60. Khan AA, Singh H, Bilal M, Ashraf MT. Microbiota, probiotics and respiratory infections: the three musketeers can tip off potential management of COVID-19. *Am J Transl Res*. 2021;13(10):10977-93.
61. Di Pierro F. A possible probiotic (*S. salivarius* K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SAR S-CoV-2. *Minerva Med*. 2020;111(3):281-3. DOI:10.23736/S0026-4806.20.06570-2
62. Di Pierro F, Colombo M. The administration of *S. salivarius* K12 to children may reduce the rate of SARS-CoV-2 infection. *Minerva Med*. 2021;112(4):514-6. DOI:10.23736/S0026-4806.21.07487-5
63. Wescombe PA, Hale JD, Heng NC, Tagg JR. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future Microbiol*. 2012;7(12):1355-71. DOI:10.2217/fmb.12.113
64. Horz HP, Meinelt A, Houben B, Conrads G. Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol*. 2007;22(2):126-30. DOI:10.1111/j.1399-302X.2007.00334.x
65. Di Pierro F, Adami T, Rapacioli G, et al. Clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in adults. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(3):339-43. DOI:10.1517/14712598.2013.758711
66. Cosseau C, Devine DA, Dullaghan E, et al. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infect Immun*. 2008;76(9):4163-75. DOI:10.1128/IAI.00188-08
67. Laws GL, Hale JDF, Kemp RA. Human Systemic Immune Response to Ingestion of the Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* BLIS K12. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021;13(6):1521-9. DOI:10.1007/s12602-021-09822-3
68. Burton JP, Chilcott CN, Wescombe PA, Tagg JR. Extended Safety Data for the Oral Cavity Probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2010;2(3):135-44. DOI:10.1007/s12602-010-9045-4
69. Burton JP, Cowley S, Simon RR, 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(9):2356-64. DOI:10.1016/j.fct.2011.06.038
70. Di Pierro F, Rizzo P, Poggi E, et al. Use of *Streptococcus salivarius* K12 to reduce the incidence of pharyngotonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects. *Minerva Pediatr*. 2018;70(3):240-5. DOI:10.23736/S0026-4946.18.05182
71. Stašková A, Sondorová M, Nemcová R, et al. Antimicrobial and Antibiofilm Activity of the Probiotic Strain *Streptococcus salivarius* K12 against Oral Potential Pathogens. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(7):793. DOI:10.3390/antibiotics10070793
72. Крючко Т.А., Ткаченко О.Я. Клинический опыт применения *Streptococcus salivarius* K12 в профилактике фарингитов и респираторных инфекций у детей. *Здоровье ребенка*. 2018;7:629-34 [Kryuchko TO, Tkachenko OYa. Clinical experience of *Streptococcus salivarius* K12 use for the prevention of pharyngotonsillitis and respiratory infections in children. *Zdorove rebenka*. 2018;7:629-34 (in Russian)]. DOI:10.22141/2224-0551.13.7.2018.148915
73. Ильченко С.И., Фиалковская А.А., Можейко Т.В. О профилактике рекуррентных респираторных заболеваний у детей с микроаспирационным синдромом. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2019;4:680-7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41411891>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Ilchenko SI, Fialkovskaia AA, Mozeiko TV. Prevention of recurrent respiratory diseases in children with microaspiration syndrome. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2019;4:680-7. Available: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41411891>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
74. Крамарев С.А., Евтушенко В.В. Бактоблис® (*Streptococcus salivarius* K12) – инновационная терапия и профилактика острых респираторных инфекций и их осложнений. *Актуальная инфектология*. 2020;1:50-3 [Kramarev SA, Yevtushenko VV. Bactoblis® (*Streptococcus salivarius* K12) – innovative therapy and prevention of acute respiratory infections and their complications. *Aktualnaia infektologija*. 2020;1:50-3 (in Russian)]. DOI:10.22141/2312-413x.8.1.2020.196172
75. Ильченко С.И., Фиалковская А.А., Можейко Т.В. О профилактике рекуррентных респираторных заболеваний у детей с микроаспирационным синдромом. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2020;3:278-85 [Ilchenko SI, Fialkovskaia AA, Mozeiko TV. Prevention of recurrent respiratory diseases in children with microaspiration syndrome. *Otorinolaringologija. Vostochnaia Evropa*. 2020;3:278-85 (in Russian)]. DOI:10.34883/PI.2020.10.3.051
76. Крючко Т.А., Ткаченко О.Я., Несина И.Н., и др. Пути оптимизации лечения детей с заболеваниями дыхательных путей и лор-органов. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2021;3:482-91 [Kryuchko TA, Tkachenko OYa, Nesina IN, et al. Ways to Optimize the Treatment of Children with Diseases of the Respiratory Tract. *Pediatrics. Vostochnaia Evropa*. 2021;3:482-91 (in Russian)]. DOI:10.34883/PI.2021.9.3.015
77. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Егиян С.С., Акопян Л.В. Возможности пробиотической терапии при хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;4:24-8 [Ovchinnikov AYu, Miroshnichenko NA, Egian SS, Akopyan LV. Possibilities of Probiotic Therapy in Chronic Inflammatory Diseases of the Oropharynx. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2022;4:24-8 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-4-24-28
78. Zupancic K, Kriksic V, Kovacevic I, Kovacevic D. Influence of Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on Ear and Oral Cavity Health in Humans: Systematic Review. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017;9(2):102-10. DOI:10.1007/s12602-017-9261-2
79. Wilcox CR, 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):673-80. DOI:10.1016/j.cmi.2018.12.031

80. Marini G, Sitzia E, Panatta ML, De Vincentiis GC. Pilot study to explore the prophylactic efficacy of oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngo-tonsillar episodes in pediatric patients. *Int J Gen Med*. 2019;12:213-7. DOI:10.2147/IJGM.S168209
81. Крамарев С.А., Евтушенко В.В., Серякова И.Ю., Каминская Т.Н. Применение пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* K12 в лечении острых тонзиллофарингитов у детей. *Актуальная инфектология*. 2020;3-4:29-34 [Kramarov SO, Yevtuschenko VV, Seryakova IYu, Kaminskaya TN. Application of *Streptococcus salivarius* K12 probiotic strain in the treatment of acute tonsillopharyngitis in children. *Actual infectology*. 2020;3-4:29-34 (in Russian)]. DOI:10.22141/2312-413x.8.3-4.2020.212657
82. Chen TY, Hale JDF, Tagg JR, et al. In vitro Inhibition of Clinical Isolates of Otitis Media Pathogens by the Probiotic *Streptococcus salivarius* BLIS K12. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021;13(3):734-8. DOI:10.1007/s12602-020-09719-7
83. Ковалева А.Ю., Эйдельштейн И.А., Ковалева Н.С. Эффективность применения пробиотика бифидобактерий для профилактики заболеваний полости рта. В сборнике: Актуальные проблемы детской стоматологии и ортодонтии. Сборник научных статей XI международной научно-практической конференции по детской стоматологии в рамках IV Дальневосточного Стоматологического конгресса. Хабаровск, 2021; с. 101-4. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48267079>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Kovaleva AYu, Eidel'shtein IA, Kovaleva NS. Effektivnost' primeneniia probiotika bifikobakterii dlia profilaktiki zabolevaniy polosti rta. V sbornike: Aktual'nye problemy detskoj stomatologii i ortodontii. Sbornik nauchnykh statei XI mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoi konferentsii po detskoj stomatologii v ramkakh IV Dal'nevostochnogo Stomatologicheskogo kongressa. Khabarovsk, 2021; p. 101-4. Available: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48267079>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
84. Караков К.Г., Власова Т.Н., Оганян А.В., и др. Критерии выбора метода коррекции дисбактериоза органов полости рта. *Проблемы стоматологии*. 2020;2:17-21 [Karakov KG, Vlasova TN, Oganyan AV, et al. Criteria for choosing the method of correction of disbacteriosis of authorities oral cavity. *Problemy stomatologii*. 2020;2:17-21 (in Russian)]. DOI:10.18481/2077-7566-20-16-2-17-21
85. Li Y, Shao F, Zheng S, et al. Alteration of *Streptococcus salivarius* in Buccal Mucosa of Oral Lichen Planus and Controlled Clinical Trial in OLP Treatment. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020;12(4):1340-8. DOI:10.1007/s12602-020-09664-5
86. He L, Yang H, Chen Z, Ouyang X. The Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on Halitosis: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020;12(4):1321-9. DOI:10.1007/s12602-020-09646-7
87. Mokhtar M, Rismayuddin NAR, Mat Yassim AS, et al. *Streptococcus salivarius* K12 inhibits *Candida albicans* aggregation, biofilm formation and dimorphism. *Biofouling*. 2021;37(7):767-76. DOI:10.1080/08927014.2021.1967334
88. Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR. The rationale and potential for the reduction of oral malodour using *Streptococcus salivarius* probiotics. *Oral Dis*. 2005;11(Suppl. 1):29-31. DOI:10.1111/j.1601-0825.2005.01084.x
89. Masdea L, Kulik EM, Hauser-Gerspach I, et al. Antimicrobial activity of *Streptococcus salivarius* K12 on bacteria involved in oral malodour. *Arch Oral Biol*. 2012;57(8):1041-7. DOI:10.1016/j.archoralbio.2012.02.011
90. Савлевич Е.Л., Дорошенко Н.Э., Жарких М.А., и др. Коррекция галитоза при хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки у взрослых. *Вестник оториноларингологии*. 2021;6:41-6 [Savlevich EL, Doroshchenko NE, Zharkikh MA, et al. Correction of halitosis in chronic inflammatory diseases of the oropharynx in adults. 2021;6:41-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorinol20218606141
91. Burton JP, Wescombe PA, Moore CJ, et al. Safety assessment of the oral cavity probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(4):3050-3. DOI:10.1128/AEM.72.4.3050-3053.2006
92. Sarlin S, Tejesvi MV, Turunen J, et al. Impact of *Streptococcus salivarius* K12 on Nasopharyngeal and Saliva Microbiome: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(5):394-402. DOI:10.1097/INF.0000000000003016
93. Hale JDF, Jain R, Wescombe PA, et al. Safety assessment of *Streptococcus salivarius* M18 a probiotic for oral health. *Benef Microbes*. 2022;13(1):47-60. DOI:10.3920/BM2021.0107
94. Di Pierro F, Zanvit A, Nobili P, et al. 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. DOI:10.2147/CCIDE.S93066
95. 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 слюварных стрептококков. *Клиническая стоматология*. 2021;4:24-9 [Kisel'nikova LP, Tsarev VN, Toma EI, Podporin MS. Kliniko-mikrobiologicheskaja kharakteristika mikrobiotsenoza polosti rta detei i vozmozhnosti ego korrektsii s primeneniem probiotikov na osnove salivarnykh streptokokkov. *Klinicheskaia stomatologija*. 2021;4:24-9 (in Russian)]. DOI:10.37988/1811-153X\_2021\_4\_24
96. Tunçer S, Karaçam S. Cell-free supernatant of *Streptococcus salivarius* M18 impairs the pathogenic properties of *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*. *Arch Microbiol*. 2020;202(10):2825-40. DOI:10.1007/s00203-020-02005-8
97. Karaçam S, Tunçer S. Exploiting the Acidic Extracellular pH: Evaluation of *Streptococcus salivarius* M18 Postbiotics to Target Cancer Cells. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021. DOI:10.1007/s12602-021-09806-3
98. Burton JP, Drummond BK, Chilcott CN, et al. 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):875-84. DOI:10.1099/jmm.0.056663-0
99. Bardellini E, Amadori F, Gobbi E, et al. Does *Streptococcus Salivarius* Strain M18 Assumption Make Black Stains Disappear in Children? *Oral Health Prev Dent*. 2020;18(1):161-4. DOI:10.3290/j.ohpd.a43359
100. Gobbi E, De Francesco MA, Piccinelli G, et al. In vitro inhibitory effect of two commercial probiotics on chromogenic actinomycetes. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2020;21(6):673-7. DOI:10.1007/s40368-020-00512-2
101. Гажва С.И., Белоусова Е.Ю. Особенности лечения стоматологических заболеваний у детей с расстройствами аутистического спектра на фоне дисбиозов. В сборнике: Стоматологическая весна в Белгороде – 2021. Сборник трудов Международной научной конференции молодых ученых, работающих в области стоматологии, приуроченная к году науки и технологий. Белгород, 2021; с. 36-7. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48509394>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Gazhva SI, Belousova EYu. Features of the treatment of dental diseases in children with autism spectrum disorders against the background of dysbiosis. In the collection: Dental Spring in Belgorod – 2021. Proceedings of the International Scientific Conference of Young Scientists Working in the Field of Dentistry, dedicated to the year of science and technology. Belgorod, 2021; p. 36-7. Available: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48509394>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
102. Benic GZ, Farella M, Morgan XC, et al. Oral probiotics reduce halitosis in patients wearing orthodontic braces: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *J Breath Res*. 2019;13(3):036010. DOI:10.1088/1752-7163/ab1c81
103. Кравец О.Н., Дерябина Л.В. Клиническая оценка эффективности применения пробиотика на основе *Streptococcus salivarius* M18 при лечении хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести. *Проблемы медицинской микологии*. 2021;23(2):96. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46212960>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Kravets ON, Deryabina LV. Clinical evaluation of the effectiveness of probiotics based on *Streptococcus salivarius* M18 in treatment of periodontal diseases. *Problems of medical mycology*. 2021;23(2):96. Available: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46212960>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
104. Manning J, Dunne EM, Wescombe PA, et al. Investigation of *Streptococcus salivarius*-mediated inhibition of pneumococcal adherence to pharyngeal epithelial cells. *BMC Microbiol*. 2016;16(1):225. DOI:10.1186/s12866-016-0843-z
105. Yoo HJ, Jwa SK, Kim DH, Ji YJ. Inhibitory effect of *Streptococcus salivarius* K12 and M18 on halitosis in vitro. *Clin Exp Dent Res*. 2020;6(2):207-14. DOI:10.1002/cre2.269
106. MacDonald KW, Chanyi RM, Macklaim JM, et al. *Streptococcus salivarius* inhibits immune activation by periodontal disease pathogens. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):245. DOI:10.1186/s12903-021-01606-z
107. Poorni S, Nivedhitha MS, Srinivasan M, Balasubramanian A. Effect of Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 and M18 Lozenges on the Cariogram Parameters of Patients With High Caries Risk: A Randomised Control Trial. *Cureus*. 2022;14(3):e23282. DOI:10.7759/cureus.23282
108. Jansen PM, Abdelbary MMH, Conrads G. A concerted probiotic activity to inhibit periodontitis-associated bacteria. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248308. DOI:10.1371/journal.pone.0248308
109. Borsche L, Glauner B, von Mendel J. COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(10):3596. DOI:10.3390/nu13103596
110. Varikasuvu SR, Thangappazham B, Vykunta A, et al. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022;20(6):907-13. DOI:10.1080/14787210.2022.2035217
111. Cui X, Zhai Y, Wang S, et al. Effect of the COVID-19 Pandemic on Serum Vitamin D Levels in People Under Age 18 Years: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2022;28:e935823. DOI:10.12659/MSM.935823
112. Youssef M, Ahmed HY, Zongo A, et al. Probiotic Supplements: Their Strategies in the Therapeutic and Prophylactic of Human Life-Threatening Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):11290. DOI:10.3390/ijms222011290
113. Cunningham M, Azcarate-Peril MA, Barnard A, et al. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. *Trends Microbiol*. 2021;29(8):667-85. DOI:10.1016/j.tim.2021.01.003

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2022  
Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022



OMNIDOCTOR.RU