

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ КАНДИДОЗА ПОЛОСТИ РТА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Мирзаходжаева Нигина Фирдавсовна

Ташкентский государственный стоматологический институт

E-mail: nigina.mf@mail.ru

Каххарова Дилоро Джамолиддиновна

Ташкентский государственный стоматологический институт

АННОТАЦИЯ

Кандидоз полости рта представляет собой растущую проблему для здоровья из-за появления новых лекарств, старения населения и увеличения распространенности хронических заболеваний. В этом исследовании систематически рассматривается влияние перорального приема пробиотиков на грибы рода *Candida*. Был проведен литературный поиск, который показал, что эффект лечения оказался более выраженным у тех, кто носил зубные протезы. Наши результаты показывают, что прием пробиотиков может оказывать благотворное влияние при оральном кандидозе и что эффекты могут варьироваться в зависимости от характеристик пациентов. В связи с наличием исследований со средним и высоким риском, результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Ключевые слова: кандидоз полости рта, пробиотики, оральная кандидоз, *Candida*, зубные протезы.

ABSTRACT

Oral candidiasis is a growing health problem due to the emergence of new drugs, an aging population, and an increase in the prevalence of chronic diseases. This study systematically examines the effects of oral probiotics on *Candida*. A literature search was conducted, which showed that the treatment effect was more pronounced in those who wore dentures. Our results indicate that taking probiotics may have a beneficial effect on oral candidiasis and that the effects may vary depending on patient characteristics. Due to the presence of studies with medium and high risk, the results should be interpreted with caution.

Key words: oral candidiasis, probiotics, oral candidiasis, *Candida*, dentures.

ВВЕДЕНИЕ

Грибы рода *Candida* представляют собой комменсальные дрожжи, принадлежащие к нормальной микрофлоре, локализующиеся на поверхности различных участков тела (кожи, полости рта, желудочно-кишечного, мочеполового и респираторного трактов) человека [1]. Колонизация этих грибов на поверхности слизистых оболочек происходит очень рано, обычно при рождении [2]. В определенных условиях грибок может переходить из безвредной формы в патогенную, что может приводить к инфекциям [3].

Около 75% здоровых взрослых являются носителями *Candida* spp. во рту; при обнаружении в слюне *Candida* spp. >400 колониеобразующих единиц (КОЕ) на мл возникает инфекция, называемая «кандидоз полости рта» [4]. Оральный кандидоз преимущественно вызывается *Candida albicans* и другими видами, такими как *Candida parapsilosis*, *Candida metapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida khmerensis* [5], *Candida glabrata* [6] и *Candida dubliniensis* [7]. Используя клиническую оценку, мы можем идентифицировать различные виды *Candida* spp. Фенотипы инфекции: псевдомембранозный, эритематозный, гиперпластический, угловой хейлит, срединный ромбовидный глоссит [8,9], зубной стоматит [10] и линейная эритема десен [11]. Все эти состояния могут определять широко распространенный спектр симптомов от бессимптомных до очень тяжелых (таких как ощущение жжения, боль, повреждения и кровотечения), приводящих к дискомфорту при жевании, тем самым ограничивая прием пищи.

Заболеваемость растет в последние несколько десятилетий из-за роста некоторых иммунокоррелированных хронических заболеваний (диабет, рак, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и интенсивного использования некоторых лекарств, таких как антибиотики, химиотерапия и иммунодепрессанты [12].

Иногда поверхностная инфекция может распространяться в организм, в кровоток, вызывая глубокий и инвазивный кандидоз, что связано с высокой частотой госпитализаций и даже смертностью [13]. Доступные фармакологические методы лечения (например, противогрибковые препараты) очень эффективны, но имеют некоторые критические моменты, такие как частые побочные эффекты и, в частности, устойчивость к противогрибковым препаратам [1]. Поэтому представляется критически важным разработать новые профилактические и дополнительные терапевтические стратегии.

Прием пробиотиков представляется многообещающим методом для достижения этих целей. Фактически, они могут модулировать микробиоту кишечника и ее взаимодействие с иммунным ответом, с локальными (кишечными) и системными рецидивами [25–29]. Пробиотики, которые были идентифицированы и изучены в конце 19 века различными учеными, такими как Мечников, Тиссье, Григоров и Широга, определяются как «живые микроорганизмы, которые при введении в достаточном количестве приносят пользу здоровью хозяина» [30]. Наиболее часто используемые пробиотики относятся к *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. и, в меньшей степени, к *Saccharomyces* spp., *Bacillus* spp. и *Escherichia* spp. [31]. Полезные свойства пробиотиков подтверждаются различными исследованиями *in vitro* и *in vivo*, в которых использовались разные бактериальные штаммы (по отдельности или в комбинации) в разных дозировках [31,32].

Различные исследования доказали профилактические и терапевтические эффекты полезных бактерий, некоторые из которых связаны с метаболическими функциями, такими как ферментация неперевариваемых волокон [33], производство короткоцепочечных жирных кислот [34], толерантность к лактозе [35], производство витаминов [36] и снижение уровня холестерина [37]. Кроме того, хорошие бактерии обладают антимикробной активностью (например, конкурентным ингибированием патогенов [38]), продуцируют бактериоцины [39], обладают антитоксичным действием [40] и усиливают барьерную функцию кишечника [41] (например, повышенная продукция муцинов, белки плотных контактов, бокаловидные клетки и клетки Панета [42]).

Наконец, комменсальные бактерии осуществляют иммунную модуляцию (такую как стимуляция продукции иммуноглобулина А (IgA), повышенная продукция противовоспалительных цитокинов и индукция регуляторных Т-клеток [42]). Свойства этих пробиотиков предполагают их использование для лечения и профилактики многих заболеваний (диареи, запоров, воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника, аллергических заболеваний), иногда с отличными результатами [31]. Кроме того, пробиотики также проявляли противогрибковое действие и успешно применялись при кандидозе слизистых оболочек, как сообщалось в исследовании Вагнера *in vivo* в 1997 г. [43].

Sookkhee et al. в 2001 г. изучали влияние на рост *Candida albicans* различных молочнокислых бактерий, выделенных из ротовой полости добровольцев, и обнаружили, что два штамма, *Lactobacillus paracasei* и

Lactobacillus rhamnosus, оказывали наиболее сильное воздействие на дрожжи [44]. *Lactobacillus reuteri* является многообещающей бактерией (особенно DSM 17938 и ATCC PTA 5289) из-за ее антикандидозных свойств, подтвержденных несколькими исследованиями. В одном из них была продемонстрирована способность *Lactobacillus reuteri* снижать нагрузку *Candida in vivo* за счет совместной агрегации, изменения pH полости рта с образованием молочной кислоты и других органических кислот, которые ингибируют вирулентность клеток *Candida*, и производством H₂O₂ [45].

В недавнем исследовании *in vitro* Coman et al. (2014), штаммы *Lactobacillus rhamnosus* IMC 501 и *Lactobacillus paracasei* IMC 502, по отдельности или в комбинации, продемонстрировали ингибирующее действие на *Candida spp.* роста [46]. *Lactobacillus delbrueckii* подвид. *bulgaricus* B1 и *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* TAB2 борется с *Candida*, выделяя большое количество молочной кислоты [47]. Недавно было обнаружено, что *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 модулируют вирулентность *Candida glabrata* посредством полного ингибирования грибковых биопленок [48].

Кроме того, в экспериментах *in vitro* было обнаружено, что *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 ингибирует образование биопленки грибка [49]. Образование биопленки, вероятно, уменьшается за счет выработки пробиотиками веществ, называемых «бактериоцинами». Ваннун и др. сообщили о выделении бактериоцина, называемого «ферменцин SD11», из *Lactobacillus fermentum* SD11, пероральной *Lactobacillus* человека, который оказывает сильное ингибирующее действие на клетки *Candida* ротовой полости [50]. В 1997 г. Вагнер и соавт. показали, что введение пробиотиков может быть профилактической и терапевтической стратегией кандидоза слизистых оболочек [43]. Они продемонстрировали, что присутствие четырех штаммов бактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei* GG и *Bifidobacterium animalis*) в желудочно-кишечном тракте мышей с иммунодефицитом снижает количество клеток *Candida albicans*, а также частоту и тяжесть заболевания. слизистых и системный кандидоз, что продлевает их выживаемость [43]. В мышинной модели Matsubara et al. инокулировали *Candida albicans* в полость рта, а затем вводили противогрибковый препарат (нистатин) или пробиотики (*Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus rhamnosus*). В конце эксперимента колонизация дрожжевыми клетками была ниже в группе, получавшей пробиотики (особенно *L. rhamnosus*), чем в группе, получавшей нистатин [51].

В заключение, даже если механизм противогрибкового действия пробиотиков еще полностью не выяснен, некоторые авторы исследовали его в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, показав, что эти бактерии могут контрастировать с *Candida spp.* инфекции через различные и синергетические механизмы действия. В этой статье мы провели систематический обзор и метаанализ клинических исследований, рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) и исследований до вмешательства с целью изучения эффективности пробиотиков (по сравнению с контрольным лечением или плацебо) в отношении *Candida*.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этот систематический обзор был выполнен в соответствии с рекомендациями Предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [28]. Мы провели поиск статей, опубликованных с момента их создания до 1 января 2023 г., в следующих электронных базах данных: PubMed и Web of Science. Следующие термины были найдены в комбинации: («пробиотики» или «пробиотик») и («оральный кандидоз» или «молочница»). В качестве дополнения также проводился ручной поиск ссылок и цитирований выявленных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество включенных клинических исследований составило 5, в которых приняли участие в общей сложности 456 субъектов.

Во многих исследованиях изучалось влияние пробиотиков на кандидоз полости рта, особенно у пациентов с повышенным риском инфекции, таких как пожилые люди. Хатакка и др. исследовали, влияет ли потребление сыра, содержащего *L. rhamnosus* и *Propionibacterium freudenreichii*, у пожилых пациентов в возрасте 70–100 лет на количество слюнных дрожжей. Результаты показали, что потребление пробиотиков значительно снижает распространенность высокого количества слюнных дрожжей ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) и гипосаливации [52].

Точно так же Крафт-Боди обнаружил, что введение леденцов, содержащих *L. reuteri*, пожилым пациентам в домах престарелых значительно снижает распространенность *Candida* в слюне [54]. Напротив, в исследовании с участием пациентов в возрасте 20–40 лет потребление йогурта с *Lactobacillus bulgaricus* и *S. thermophilus* не оказывало существенного влияния на количество *Candida* в слюне по сравнению с контрольной группой [56].

Исследования пробиотиков у пациентов с зубными протезами, которые также подвержены повышенному риску кандидоза, также показали многообещающие результаты. Исикава и др. обнаружили, что нанесение *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* и *B. bifidum* на небную область зубных протезов было связано со значительно более высокой вероятностью неопределяемых уровней *Candida* в слизистой оболочке неба, независимо от исходных уровней *Candida* [57].

Миязима и др. аналогичным образом было обнаружено снижение уровня *Candida* в ротовой полости у пациентов, которые носили зубные протезы и употребляли сыр с *L. acidophilus* или *L. rhamnosus* по сравнению с контрольной группой через 8 недель. Однако разница была значимой только через 4 недели для потребителей *L. acidophilus* [55]. Это открытие демонстрирует, как разные штаммы пробиотиков могут по-разному влиять на колонизацию *Candida*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя эти исследования показали, что пробиотическая терапия у пожилых людей и людей, носящих зубные протезы, полезна для снижения количества *Candida*, пробиотики могут не давать дополнительных преимуществ по сравнению с обычными методами лечения, используемыми при оральных инфекциях *Candida*.

Ли и др. исследовали, уменьшают ли пробиотические леденцы, содержащие *L. bulgaricus*, *B. longum* и *S. thermophilus*, используемые с нистатином у пациентов с кандидозным стоматитом, клинические симптомы и количество *Candida*. Как в контрольной группе, так и в группе пробиотиков наблюдалось значительное снижение частоты обнаружения *Candida* через 4 недели, и хотя пробиотики имели значительно более низкую частоту обнаружения по сравнению с контрольной группой, эта разница не приводила к клиническому эффекту; не было существенной разницы в баллах по визуальной аналоговой шкале или гиперемии между двумя группами через 4 недели [53].

Аналогичным образом, после традиционного лечения красного плоского лишая ротовой полости гелем флуоцинолона ацетонида или кандидоза полости рта нистатином не было выявлено существенной разницы в частоте рецидивов кандидоза ротовой полости или потребности в симптоматическом лечении у пациентов, получавших таблетки для рассасывания, содержащие *L. reuteri*, по сравнению с контрольной группой [58].

Эти исследования продемонстрировали, как пробиотики могут снизить количество *Candida* в слюне у пациентов с риском оральной инфекции, но, по-

видимому, не приносят существенной пользы пациентам, уже проходящим лечение от инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные данные указывают на то, что пробиотики более полезны для профилактики, чем для лечения кандидоза полости рта. Однако количество исследований ограничено, и необходимы дополнительные исследования, прежде чем делать обоснованные выводы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ: (REFERENCES)

1. Sardi, J.; Scorzoni, L.; Bernardi, T.; Fusco-Almeida, A.; Mendes Giannini, M.J. *Candida species: Current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options.* J. Med. Microbiol. 2013, 62, 10–24. [CrossRef]
2. Waggoner-Fountain, L.A.; Walker, M.W.; Hollis, R.J.; Pfaller, M.A.; Ferguson, J.E., 2nd; Wenzel, R.P.; Donowitz, L.G. Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. Clin. Infect. Dis. 1996, 22, 803–808. [CrossRef] [PubMed]
3. Mayer, F.L.; Wilson, D.; Hube, B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. Virulence J. 2013, 4, 119–128. [CrossRef] [PubMed]
4. Epstein, J.B.; Pearsall, N.N.; Truelove, E.L. Quantitative relationships between *Candida albicans* in saliva and the clinical status of human subjects. J. Clin. Microbiol. 1980, 12, 475–476. [PubMed]
5. Ghannoum, M.A.; Jurevic, R.J.; Mukherjee, P.K.; Cui, F.; Sikaroodi, M.; Naqvi, A.; Gillevet, P.M. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. PLoS Pathog. 2010, 6, e1000713. [CrossRef]
6. Fidel, P.L.; Vazquez, J.A.; Sobel, J.D. *Candida glabrata*: Review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. Clin. Microbiol. Rev. 1999, 12, 80–96. [CrossRef]
7. Tintelnot, K.; Haase, G.; Seibold, M.; Bergmann, F.; Staemmler, M.; Franz, T.; Naumann, D. Evaluation of phenotypic markers for selection and identification of *Candida dubliniensis*. J. Clin. Microbiol. 2000, 38, 1599–1608.
8. Greenberg, M.S.; Glick, M.; Ship, J.A. *Burket Oral Medicine*, 11th ed.; BC Decker: Hamilton, ON, Canada, 2008; pp. 79–84.
9. Williams, D.; Lewis, M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis. J. Oral Microbiol. 2011, 3, 5771. [CrossRef]

10. Webb, B.C.; Thomas, C.J.; Willcox, M.D.; Harty, D.W.; Knox, K.W. Candida-associated denture stomatitis. Aetiology and management: A review. Part 3. Treatment of oral candidosis. *Aust. Dent. J.* 1998, 43, 244–249. [CrossRef]
11. Portela, M.B.; Souza, I.P.R.; Abreu, C.M.; Bertolini, M.; Holandino, C.; Alviano, C.S.; Santos, A.L.S.; Soares, R.M.A. Effect of serine-type protease of *Candida* spp. isolated from linear gingival erythema of HIV-positive children: Critical factors in the colonization. *J. Oral Pathol. Med.* 2010, 39, 753–760.
12. Farah, C.S.; Lynch, N.; McCullough, M.J. Oral fungal infections: An update for the general practitioner. *Aust. Dent. J.* 2010, 55, 48–54. [CrossRef] [PubMed]
13. Akpan, A.; Morgan, R. Oral candidiasis. *Postgrad. Med. J.* 2002, 78, 455–459. [CrossRef] [PubMed]
14. Van Boven, J.F.; De Jong-van den Berg, L.T.W.; Vegter, S. Inhaled Corticosteroids and the Occurrence of Oral Candidiasis: A Prescription Sequence Symmetry Analysis. *Drug Saf.* 2013, 36, 231–236. [CrossRef] [PubMed]
15. Daya, A.M.; Anderson, I.; Portnof, J. Mandibular osteomyelitis associated with *Candida albicans* in marijuana and heroin abusers. *Ann. Maxillofac. Surg.* 2018, 8, 355. [CrossRef]
16. Keten, H.S.; Keten, D.; Ucer, H.; Yildirim, F.; Hakkoymaz, H.; Isik, O. Prevalence of oral *Candida* carriage and *Candida* species among cigarette and maras powder users. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015, 8, 9847–9854.
17. Nishimaki, F.; Yamada, S.; Kawamoto, M.; Sakurai, A.; Hayashi, K.; Kurita, H. Relationship Between the Quantity of Oral *Candida* spp. and Systemic Condition/Diseases of the Host: Oral *Candida* Increases with Advancing Age and Anemia. *Mycopathologia* 2019. [CrossRef]
18. Santos, S.B.D.; Sabadin, C.E.S.; Mario, D.N.; Rigo, L.; Barbosa, D.A. Presence of *Candida* spp. and candidiasis in liver transplant patients. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2018, 93, 356–361.
19. Nadig, S.; Ashwathappa, D.; Manjunath, M.; Krishna, S.; Annaji, A.; Shivaprakash, P. A relationship between salivary flow rates and *Candida* counts in patients with xerostomia. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2017, 21, 316. [CrossRef]
20. Mothibe, J.V.; Patel, M. Pathogenic characteristics of *Candida albicans* isolated from oral cavities of denture wearers and cancer patients wearing oral prostheses. *Microb. Pathog.* 2017, 110, 128–134. [CrossRef]
21. Lalla, R.V.; Patton, L.L.; Dongari-Bagtzoglou, A. Oral candidiasis: Pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. *J. Calif. Dent. Assoc.* 2013, 41, 263–268.

22. Al-Maskari, A.Y.; Al-Maskari, M.Y.; Al-Sudairy, S. Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus: A review. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2011, 11, 179–186. [PubMed] *Nutrients* 2019, 11, 2449 17 of 19
23. Mushi, M.F.; Bader, O.; Taverne-Ghadwal, L.; Bii, C.; Groß, U.; Mshana, S.E. Oral candidiasis among African human immunodeficiency virus-infected individuals: 10 years of systematic review and meta-analysis from sub-Saharan Africa. *J. Oral Microbiol.* 2017, 9, 1317579. [CrossRef] [PubMed]
24. Bett, J.V.S.; Batistella, E.Â.; Melo, G.; Munhoz, E.A.; Silva, C.A.B.; Guerra, E.N.D.S.; Porporatti, A.L.; De Luca Canto, G. Prevalence of oral mucosal disorders during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J. Oral. Pathol. Med.* 2019, 48, 270–277. [CrossRef] [PubMed]
25. Russo, E.; Bacci, G.; Chiellini, C.; Fagorzi, C.; Niccolai, E.; Taddei, A.; Ricci, F.; Ringressi, M.N.; Borrelli, R.; Melli, F.; et al. Preliminary Comparison of Oral and Intestinal Human Microbiota in Patients with Colorectal Cancer: A Pilot Study. *Front Microbiol.* 2018, 8, 2699. [CrossRef]
26. Amedei, A.; Boem, F. I've Gut A Feeling: Microbiota Impacting the Conceptual and Experimental Perspectives of Personalized Medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3756. [CrossRef]
27. Niccolai, E.; Boem, F.; Russo, E.; Amedei, A. The Gut-Brain Axis in the Neuropsychological Disease Model of Obesity: A Classical Movie Revised by the Emerging Director "Microbiome". *Nutrients* 2019, 11, 156. [CrossRef]
28. Milosevic, I.; Vujovic, A.; Barac, A.; Djelic, M.; Korac, M.; Spurnic, A.R.; Gmizic, I.; Stevanovic, O.; Djordjevic, V.; Lekic, N.; et al. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 395. [CrossRef]
29. De Almeida, C.V.; De Camargo, M.R.; Russo, E.; Amedei, A. Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation. *World J. Gastroenterol.* 2019, 25, 151–162. [CrossRef]
30. Hill, C.; Guarner, F.; Reid, G.; Gibson, G.R.; Merenstein, D.J.; Pot, B.; Morelli, L.; Canani, R.B.; Flint, H.J.; Salminen, S.; et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, 11, 506–514. [CrossRef]
31. Guarner, F.; Sanders, M.E.; Eliakim, R.; Gangl, A.; Thomson, A.; Krabshuis, J.; Lemair, T.; Kaufmann, P.; de Paula, J.A.; Fedorak, R.; et al. *World Gastroenterology*

- Organisation; Global Guidelines Probiotics and Prebiotics. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012, 46, 468–481. [CrossRef]
32. Fuller, R. Probiotics in human medicine. *Gut* 1991, 32, 439–442. [CrossRef] [PubMed]
33. Blaut, M. Relationship of prebiotics and food to intestinal microflora. *Eur. J. Nutr.* 2002, 41, i11–i16. [CrossRef] [PubMed]
34. Nagpal, R.; Wang, S.; Ahmadi, S.; Hayes, J.; Gagliano, J.; Subashchandrabose, S.; Kitzman, D.W.; Becton, T.; Read, R.; Yadav, H. Human-origin probiotic cocktail increases short-chain fatty acid production via modulation of mice and human gut microbiome. *Sci. Rep.* 2018, 8, 12649. [CrossRef] [PubMed]
35. Almeida, C.C.; Lorena, S.L.; Pavan, C.R.; Akasaka, H.M.; Mesquita, M.A. Beneficial effects of long-term consumption of a probiotic combination of *Lactobacillus casei* Shirota and *Bifidobacterium breve* Yakult may persist after suspension of therapy in lactose-intolerant patients. *Nutr. Clin. Pract.* 2012, 27, 247–251. [CrossRef] [PubMed]
36. LeBlanc, J.G.; Milani, C.; de Giori, G.S.; Sesma, F.; van Sinderen, D.; Ventura, M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2013, 24, 160–168. [CrossRef] [PubMed]
37. Cho, Y.A.; Kim, J. Effect of Probiotics on Blood Lipid Concentrations: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine* 2015, 94, 1714. [CrossRef]
38. Collado, M.C.; Jalonen, L.; Meriluoto, J.; Salminen, S. Protection mechanism of probiotic combination against human pathogens: In vitro adhesion to human intestinal mucus. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2006, 15, 570–575.
39. Oldak, A.; Zielinska, D. Bacteriocins from lactic acid bacteria as an alternative to antibiotics. *Postepy higieny i medycyny doswiadczonej* 2017, 71, 328–338.
40. Castagliuolo, I.; LaMont, J.T.; Nikulasson, S.T.; Pothoulakis, C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect. Immun.* 1996, 64, 5225–5232.
41. Guo, S.; Gillingham, T.; Guo, Y.; Meng, D.; Zhu, W.; Walker, W.A.; Ganguli, K. Secretions of *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus acidophilus* Protect Intestinal Epithelial Barrier Function. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017, 64, 404–412. [CrossRef]
42. Maldonado Galdeano, C.; Cazorla, S.I.; Lemme Dumit, J.M.; Velez, E.; Perdigon, G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann. Nutr. Metab.* 2019, 74, 115–124. [CrossRef] [PubMed]

43. Wagner, R.D.; Pierson, C.; Warner, T.; Dohnalek, M.; Farmer, J.; Roberts, L.; Hilty, M.; Balish, E. Biotherapeutic effects of probiotic bacteria on candidiasis in immunodeficient mice. *Infect. Immun.* 1997, 65, 4165–4172. [PubMed] *Nutrients* 2019, 11, 2449 18 of 19
44. Sookkhee, S.; Chulasiri, M.; Prachyabrued, W. Lactic acid bacteria from healthy oral cavity of Thai volunteers: Inhibition of oral pathogens. *J. Appl. Microbiol.* 2001, 90, 172–179. [CrossRef] [PubMed]
45. Jørgensen, M.R.; Kragelund, C.; Jensen, P.Ø.; Keller, M.K.; Twetman, S. Probiotic *Lactobacillus reuteri* has antifungal effects on oral *Candida* species in vitro. *J. Oral Microbiol.* 2017, 9, 1274582. [CrossRef] [PubMed]
46. Coman, M.M.; Verdenelli, M.C.; Cecchini, C.; Silvi, S.; Orpianesi, C.; Boyko, N.; Cresci, A. In vitro evaluation of antimicrobial activity of *Lactobacillus rhamnosus* IMC 501(®), *Lactobacillus paracasei* IMC 502(®) and SYNBIO(®) against pathogens. *J. Appl. Microbiol.* 2014, 117, 518–527. [CrossRef] [PubMed]
47. Denkova, R.; Yanakieva, V.; Denkova, Z.; Nikolova, V.; Radeva, V. In vitro inhibitory activity of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* strains against *Candida Albicans*. *Bulg. J. Vet. Med.* 2013, 16, 186–197.
48. Chew, S.Y.; Cheah, Y.K.; Seow, H.F.; Sandai, D.; Than, L.T.L. In vitro modulation of probiotic bacteria on the biofilm of *Candida glabrata*. *Anaerobe* 2015, 34, 132–138. [CrossRef]
49. Vilela, S.F.; Barbosa, J.O.; Rossoni, R.D.; Santos, J.D.; Prata, M.C.; Anbinder, A.L.; Jorge, A.O.; Junqueira, J.C. *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 inhibits biofilm formation by *C. albicans* and attenuates the experimental candidiasis in *Galleria mellonella*. *Virulence* 2015, 6, 29–39.
50. Wannun, P.; Piwat, S.; Teanpaisan, R. Purification, Characterization, and Optimum Conditions of Fermencin SD11, a Bacteriocin Produced by Human Orally *Lactobacillus fermentum* SD11. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2016, 179, 572–582. [CrossRef]
51. Matsubara, V.H.; Silva, E.G.; Paula, C.R.; Ishikawa, K.H.; Nakamae, A.E. Treatment with probiotics in experimental oral colonization by *Candida albicans* in murine model (DBA/2). *Oral Dis.* 2012, 18, 260–264. [CrossRef]
52. Hatakka, K., Ahola, A. J., Yli-Knuuttila, H., Richardson, M., Poussa, T., Meurman, J. H., & Korpela, R. (2007). Probiotics reduce the prevalence of oral candida in the elderly—A randomized controlled trial. *Journal of Dental Research*, 86(2), 125–130.

53. Li, D., Li, Q., Liu, C., Lin, M., Li, X., Xiao, X., ... Zhou, H. (2014). Efficacy and safety of probiotics in the treatment of Candida-associated stomatitis. *Mycoses*, 57(3), 141–146
54. Kraft-Bodi, E., Jorgensen, M. R., Keller, M. K., Kragelund, C., & Twetman, S. (2015). Effect of probiotic bacteria on oral Candida in frail elderly. *Journal of Dental Research*, 94(Suppl. 9), 181S–186S.
55. Miyazima, T. Y., Ishikawa, K. H., Mayer, M., Saad, S., & Nakamae, A. (2017). Cheese supplemented with probiotics reduced the Candida levels in denture wearers-RCT. *Oral Diseases*, 23(7), 919–925.
56. Petti, S., Tarsitani, G., & D'Arca, A. S. (2001). A randomized clinical trial of the effect of yoghurt on the human salivary microflora. *Archives of Oral Biology*, 46(8), 705–712.
57. Ishikawa, K. H., Mayer, M. P., Miyazima, T. Y., Matsubara, V. H., Silva, E. G., Paula, C. R., ... Nakamae, A. E. (2015). A multispecies probiotic reduces oral Candida colonization in denture wearers. *Journal of Prosthodontics*, 24(3), 194–199.
58. Keller, M. K., & Kragelund, C. (2018). Randomized pilot study on probiotic effects on recurrent candidiasis in oral lichen planus patients. *Oral Diseases*, 24(6), 1107–1114. ËËË2