

Received: 2015.03.30
Accepted: 2016.05.05
Published: 2016.08.17

Rola probiotyków w zapobieganiu chorobom jamy ustnej

The role of probiotics in prevention of oral diseases

Magdalena Janczarek¹, Teresa Bachanek¹, Elżbieta Mazur², Renata Chałas¹

¹ Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej z Endodoncją Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

² Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Dynamiczny rozwój wiedzy na temat probiotyków rozpoczął się na początku XX w. Od tego czasu opracowano wiele sposobów ich wykorzystania w medycynie. Probiotyki zgodnie z definicją WHO „są żywymi mikroorganizmami, które po zaaplikowaniu w odpowiednich dawkach mogą wywierać pozytywny wpływ na organizm gospodarza”. Wśród probiotyków wyróżnia się bakterie i grzyby, a mechanizmy ich funkcjonowania w jamie ustnej i jelitach są analogiczne. Zastosowanie probiotyków w stomatologii, w profilaktyce i leczeniu chorób jamy ustnej jest wciąż mało poznane. Najczęściej wykorzystywanymi bakteriami są *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* GG oraz *Bifidobacterium*.

W artykule zebrano i usystematyzowano najnowsze doniesienia na temat probiotyków i ich roli w patomechanizmie próchnicy zębów, zapaleniu dziąseł i przyzębia, grzybicy i halitozie. Na podstawie analizowanego piśmiennictwa można stwierdzić, że mechanizmy inhibicji patogenów próchnicotwórczych z zastosowaniem probiotyków są wciąż mało poznane. Nowym kierunkiem badań jest wykorzystanie probiotyków, które mogą w naturalny sposób wyprzeć bakterie próchnicotwórcze jamy ustnej oraz wpłynąć na poprawę zdrowia jamy ustnej dorosłych i dzieci. Wyniki badań potwierdziły również korzystne działanie probiotyków w redukcji populacji bakteryjnych w przebiegu chorób przyzębia i halitozie. Długotrwała obserwacja i prawidłowo zaplanowane badania pozwolą w przyszłości odpowiedzieć na wiele pytań dotyczących zastępowania jednych szczepów drugimi.

Słowa kluczowe:

probiotyki • bakterie • choroby jamy ustnej • *Lactobacillus reuteri* • *Lactobacillus rhamnosus* GG

Summary

The dynamic development of knowledge in the field of probiotics was commenced at the beginning of the 20th century. Since then, many ways of their possible usage in medicine have been established. In accordance with the WHO, probiotics are live microorganisms, which if applied in adequate amounts may benefit the host. Among probiotics, fungi and bacteria are distinguished, and mechanisms of action of these organisms in the oral cavity and gut are parallel. Application in dentistry, in prophylaxis and treatment of oral diseases is still not well known. Most commonly, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium* are applied. The aim of the study was to collect and systematize the latest information about probiotics and their role in pathomechanisms of dental caries, gingivitis and periodontitis, candidiasis, and malodour. Based on the analyzed literature, it can be concluded that mechanisms of cariogenic pathogen inhibition using probiotics are still not well understood. The new research trend is based on application of probiotics which can naturally displace cariogenic bacteria in the oral cavity and influence oral health in adults and children. The results of studies also confirmed the beneficial role of probiotics in reduction of the bacterial



Key words:	population in periodontitis and halitosis. Long-term observation and a properly designed study protocol will allow us to answer many questions concerning substitution of one strain of bacteria by another. probiotics • bacteria • oral diseases • <i>Lactobacillus reuteri</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i>
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1214381
Word count:	3127
Tables:	–
Figures:	–
References:	84

Adres autorki: dr hab. n. med. Renata Chałas, Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej z Endodocją Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Karmelicka 7, 20-081 Lublin; e-mail: renata.chalas@umlub.pl

WSTĘP

Probiotyki według definicji WHO to „żywe mikroorganizmy, które mogą wywierać pozytywny wpływ na organizm gospodarza, kiedy są zaaplikowane w odpowiednich dawkach” [27]. Pierwsza bakteria probiotyczna – *Lactobacillus bulgaricus* została odkryta i opisana na początku XX w. przez „ojca immunologii” Elie Metchnikoffa, a po raz pierwszy terminu „probiotyk” użyli Lilly i Stillwell [49]. Prebiotyki są sfermentowanymi substancjami, które wspomagają wzrost bakterii probiotycznych. Obecnie, jako prebiotyki sklasyfikowane są jedynie oligosacharydy nieulegające trawieniu, zwłaszcza inulina. Natomiast synbiotyki to połączenie probiotyków i prebiotyków, o działaniu synergistycznym lub addycyjnym na organizm gospodarza [21,55]. Przeprowadzone badania potwierdzają, że przewlekłe przyjmowanie lub przedawkowanie probiotyków nie wykazuje działania szkodliwego na organizm człowieka ze sprawnym układem odpornościowym [21]. Według skali GRAS (Generally Regarded As Safe) obecnie osiem probiotyków zostało sklasyfikowanych jako bezpieczne [27]: *Lactobacillus reuteri* szczep DSM 17938, *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* szczep GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* szczep Bb12, *Bifidobacterium longum* BB536, *Saccharomyces cerevisiae* szczep ECMo01 ze wzmocnioną ekspresją ureamidolazy, *S. cerevisiae* szczep ML01, *Carnobacterium maltaromaticum* szczep CB1. Wśród mikroorganizmów probiotycznych wyróżnia się: bakteryjne (zwłaszcza z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*) oraz grzybicze (*Saccharomyces boulardii*). Klasyfikacja obejmuje także część szczepów z rodzaju *Streptococcus*: *S. thermophilus*, *S. salivarius*. W większości bakterie wyizolowano od zdrowych osób i nie były modyfikowane genetycznie. Ich cechą charakterystyczną jest to, że wykazują odporność na działanie kwasów, co umożliwia im przedostanie się przez górną część układu pokarmowego (przez żołądek) do jelit. Wśród nich występuje zjawisko kolonizacji rodzinnej [55,77].

Obecnie znane są trzy główne mechanizmy działania bakterii probiotycznych:

- Współzawodnictwo o składniki odżywcze i niszę ekologiczną z innymi bakteriami.
- Hamowanie wzrostu innych bakterii przez bakteriocyny.
- Stymulacja swoistej i nieswoistej odpowiedzi immunologicznej poprzez aktywację limfocytów T i wytwarzanie cytokin [71].

Dotychczas probiotyki znalazły zastosowanie w medycynie w schorzeniach jelit (*Lactobacillus acidophilus*) [52], inhibicji wzrostu patogenów układu pokarmowego (*Lactobacillus plantarum*) [42], leczeniu otyłości (*Lactobacillus rhamnosus*) [40], przeciwdziałaniu kolonizacji *Helicobacter pylori* oraz *Salmonella enterica* (*Lactobacillus paracasei*) [14,31,54], eliminacji nosicielstwa enterokoków wankomycynoopornych u osób z zaburzeniami funkcji nerek (*Lactobacillus rhamnosus*) [40,56], supresji wytwarzania niektórych cytokin, np. TNF (czynn timer martwicy nowotworów) (*Lactobacillus reuteri*) [10,18,38,59,70], zwiększeniu tolerancji laktozy, zapobieganiu biegunkom, alergiom pokarmowym oraz zmniejszeniu kolonizacji przez patogeny (bakterie z grupy *Bifidobacterium*) [25,28,50,66,67], leczeniu biegunek związanych z przyjmowaniem antybiotyków, ale także występujących u chorych z HIV/AIDS, nawracającemu zakażeniu *Clostridium difficile* [36] oraz zespołowi jelita wrażliwego (*Saccharomyces boulardii*) [63].

Od niedawna badana jest możliwość zastosowania probiotyków w profilaktyce chorób jamy ustnej: próchnicy zębów, grzybic, halitozie [81] czy chorobach przyzębia [75].

ROLA PROBIOTYKÓW W PROCESIE INHIBICJI BAKTERII PRÓCHNICOTWÓRCZYCH

Próchnica zębów to choroba infekcyjna i transmisyjna. Jest procesem patologicznym wywołanym przez czyn-

niki zewnątrzustrojowe – działaniem drobnoustrojów na ulegające fermentacji węglowodany dostarczane z diety. Obejmuje zmineralizowane tkanki zęba – szkliwo, zębinę i cement, powodując odwapnienie i rozpad zawartych w nich substancji organicznych [37]. Początek próchnicy poprzedza osadzenie się na powierzchni zębów i dziąseł błonki nabytej (*pellicle*). Jest to bezkomórkowa warstwa zaadsorbowanych białek ślinowych oraz innych makrocząsteczek na powierzchni szkliwa, o grubości około 10 μm [5], a tworzą ją głównie glikoproteiny znajdujące się w ślinie [34,35]. Między glikoproteinami, innymi komponentami śliny i powierzchnią zębów zachodzą liczne interakcje związane z obecnością sił o dalekim zasięgu (50-100 nm) – wiązania van der Waalsa, wiązania Coulomba i dipole, sił o średnim zasięgu (10-50 nm) – wiązania hydrofobowe oraz sił o małym zasięgu (mniej niż 5 nm) – wiązania kowalencyjne, elektrostatyczne, jonowe, wodorowe. Siły te umożliwiają wiązanie protein i adhezję bakteryjną [22]. Część bakterii planktonicznych rozpoznaje białka, takie jak α -amylaza i bogate w prolinę glikoproteiny odpowiadające za wiązanie na powierzchni błonki nabytej. Białka początkowo łączą się z błonką na zasadzie oddziaływania elektrostatycznego oraz mechanicznego umocowania, z czasem dołączają się wiązania chemiczne [12,35]. W ciągu 4 godzin od początku jej formowania na powierzchni *pellicle* osiedlają się pierwsze bakterie pionierskie [22]. Adhezja bakterii na wczesnych etapach jest odwracalna [34,43]. Z czasem dochodzi do osiedlenia się kolejnych bakterii pionierskich (*Actinomyces* spp., *Streptococcus* spp., *Haemophilus* spp., *Capnocytophaga* spp., *Veillonella* spp., *Neisseria*) i powstania mikrokolonii. Fimbrie i fibryle umożliwiają adhezję bakterii do powierzchni błonki nabytej. Tworzenie biofilmu bakteryjnego płytki nazębnej jest cechą charakterystyczną bytowania mikroflory stałej błony śluzowej jamy ustnej. Udowodniono, że nadmierna ilość biofilmu bakteryjnego o nieprawidłowym składzie jest przyczyną powstawania próchnicy [61]. W jamie ustnej zidentyfikowano 700-800 gatunków bakterii, co sprawia, że jest to najbardziej złożony mikrobiom w całym organizmie człowieka [46]. Skład bakterii wchodzących w skład biofilmu ulega z czasem zmianie: zmniejsza się liczba bakterii *Streptococcus mutans* i *Neisseria*, wzrasta liczba organizmów z gatunku *Corynebacterium*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [35,61]. Bakterie łączą się rozpoznając polisacharydy i receptory białkowe na powierzchni ścian komórkowych bakterii pionierskich [22]. Sukcesja drobnoustrojów i przyleganie zwiększają różnorodność gatunków z towarzyszącym stałym wzrostem mikrokolonii. Do kulminacji wspólnoty bakteryjnej i utworzenia dojrzałej płytki dochodzi w okresie około 2 tygodni.

Podaż produktów spożywczych zawierających dużą ilość węglowodanów powoduje szybki spadek pH płytki nazębnej. Niskie pH (<5,5 tzw. „krytyczne”) utrzymuje się przez około 30-60 min. Po tym czasie odczyn jej wzrasta, co jest związane z działaniem buforowym śliny. Do syntezy zewnątrzkomórkowych polisacharydów dochodzi najszybciej po podażu sacharozy, która

jest najlepszym substratem dla bakterii kwasotwórczych i kwasoodpornych [5,22]. Niskie pH ułatwia proliferację bakterii, szczególnie streptokoków z grupy *mutans* oraz pałeczek kwasu mlekowego. Stan równowagi przesuwa się w kierunku demineralizacji. Większa liczba bakterii, to zwiększone wytwarzanie kwasów, zjawisko to opisuje tzw. hipoteza ekologicznej płytki. Według tej teorii próchnica jest skutkiem zachwiania naturalnej, stałej równowagi mikroflory płytki spowodowanej przez okresowe obniżenie pH i wysoką podaż węglowodanów [57].

Głównymi bakteriami bezpośrednio odpowiedzialnymi za rozwój choroby próchnicowej u ludzi są *Lactobacillus* oraz *Streptococcus mutans*. *S. mutans* jest bakterią Gram-dodatnią obecną w ślinie i złogach nazębnych, należy do paciorkowców hemolizujących i jest zaliczana do grupy *Streptococcus viridans*. Po raz pierwszy bakterię opisał Clarke w 1924 roku [17]; jej rolą jest inicjowanie oraz rozwój choroby próchnicowej. Współuczestniczy również w rozwoju infekcyjnego zapalenia wosierdzia, które może wystąpić u pacjentów z tzw. podwyższonej grupy ryzyka, czyli obciążonych chorobami serca oraz osób cierpiących z powodu niedoborów odporności. Wraz z bakteriami z grupy *Streptococcus sobrinus* wykazuje bardzo silne działanie demineralizacyjne na twarde tkanki zębów [45]. Głównym miejscem jej bytowania w organizmie człowieka jest jama ustna, gardło oraz jelita. *S. mutans* oraz *S. sobrinus* odgrywają główną rolę w patomechanizmie próchnicy ze względu na możliwość adhezji bezpośrednio do błonki nabytej formującej się na powierzchni szkliwa oraz pośrednio do bakterii bytujących na powierzchni zębów [23]. Obecność tych gatunków w warunkach korzystnych do ich działania w jamie ustnej powoduje rozwój próchnicy w ciągu 6-24 miesięcy [3]. Bakterie *S. mutans* i *S. sobrinus* mają zdolność formowania zewnątrzkomórkowych polisacharydów (EPS) w obecności węglowodanów. EPS są polimerami o dużej masie i długich łańcuchach [84]. Wytwarzanie dużej ilości EPS jest ważnym czynnikiem kariogennym bakterii. Polisacharydy są rezerwuarem substratów i wspomagają adhezję bakterii. EPS nie rozpuszczają się w wodzie i pozwalają na utrzymanie kwasów w bezpośrednim sąsiedztwie szkliwa zębów. Wpływają także na grubość płytki nazębnej [68,84]. Hata i Mayanagi zwrócili uwagę na szczególną rolę glukanów i fruktanów w rozwoju próchnicy. Zgodnie z ich badaniami glukany stanowią rezerwuwar substratów ulegających fermentacji [32]. Brak dostępu do tlenu i metabolizm ukierunkowany na fermentację, powoduje wzrost bakterii na podłożu z sacharozy doprowadzając do tworzenia kwasów organicznych. Mimo że nie są wytwarzane w znacznych ilościach, redukują pH środowiska bakterii. *S. mutans* ma możliwość bezpośredniej adhezji do matrix hydroksyapatytów szkliwa, a gdy pH powierzchni szkliwa zostaje zredukowane poniżej krytycznej wartości pH<5,5, rozpoczyna się demineralizacja szkliwa, a tym samym proces próchnicowy [23].

Bakterie z rodzaju *Lactobacillus* są największą grupą mikroorganizmów wytwarzających kwas mlekowy [80],



które powiązano z rozwojem próchnicy [13]. Dowiedziano, że *Lactobacillus* występuje w dużej ilości zarówno w próchnicy powierzchniowej, jak i głębokiej, choć uznaje się, że nie wpływa na inicjowanie procesu próchnicowego, ale jej dalszy rozwój [29]. Kolonizuje jamę ustną dziecka w pierwszym roku życia. Bytuje na części grzbietowej języka, błonach śluzowych oraz podniebieniu twardym, w mniejszym stopniu na powierzchni zębów [72]. Obecność *Lactobacillus* w jamie ustnej zależy od kilku czynników, takich jak: odpowiednia nisza ekologiczna, tzn. nierówności na powierzchni zębów [53], częściowo wyrzynające zęby mądrości i uzupełnienia ortodontyczne [11]. Zdolność adhezji do powierzchni kolonii bakteryjnych nie jest znaczna, jednak organizmy te wykształciły swoiste mechanizmy pozwalające na przyłączanie się do nich. Na powierzchni ściany komórkowej bakterii *Lactobacillus* znajduje się warstwa S. Zbudowana z białek, ma budowę krystaliczną, która odpowiada za hydrofobowy charakter komórek. Dzięki temu, mikroorganizmy te mogą się adaptować do zmian pH oraz jonowych sił wiązania [79]. Wytwarzanie egzopolisacharydów jest najważniejszym czynnikiem mocowania do powierzchni biofilmu [51]. Kariogenny charakter *Lactobacillus* opiera się na zdolności wzrostu w środowisku o niskim pH. Bakterie te wykazują fermentacyjny metabolizm: pierwsza grupa wytwarza jedynie kwas mlekowy, druga kwas mlekowy, dwutlenek węgla, kwas octowy i etanol. Obie grupy doprowadzają do zakwaszenia środowiska i demineralizacji szkliwa [2].

ROLA PROBIOTYKÓW W PROFILAKTYCE PRÓCHNICY

Po raz pierwszy hamujący wpływ *L. acidophilus* na streptokoki *in vitro* wykazano w 1950 r. [62]. Liczne badania prowadzone dotąd wykazały, że u pacjentów przyjmujących suplementy zawierające probiotyki, następuje redukcja bakterii *S. mutans*, a także zahamowanie namnażania bakterii z rodzaju *Lactobacillus* [48,71].

Mechanizm działania bakterii probiotycznych w jamie ustnej jest analogiczny do działania w jelitach [33]. Polega głównie na wytwarzaniu bakteriocyn, stymulacji lokalnej odporności, modulowaniu odpowiedzi zapalną, modulowaniu niszy ekologicznej oraz konkutowaniu z patogenem o miejsce wiązania i składniki odżywcze [16]. Kekkonen i wsp. oraz Paineau i wsp. stwierdzili, że stężenie IgA w ślinie ludzkiej nie zmienia się po suplementacji probiotykami [41,60]. Ważna wydaje się obecność bakterii probiotycznych w mleku matek, które w okresie ciąży przyjmowały produkty zawierające bakterie probiotyczne [64].

Badania nad rolą probiotyków w patomechanizmie próchnicy prowadzone są od niedawna. W celu wykorzystania bakterii probiotycznych w profilaktyce próchnicy Caglar i wsp. przeprowadzili badania z użyciem *L. reuteri* ATCC 55730 aplikowanego ochotnikom przez 14 dni w postaci tabletek do żucia zawierających 10^8 CFU (kolonii tworzących jednostki) [10]. W badaniu założono trzy dwutygodniowe okresy oceny *L. reuteri* w ślinie badanych: w okresie usuwania bakterii z jamy ustnej, w okre-

sie aplikacji tabletek oraz w obserwacji poekspozycyjnej. Zaobserwowano, że w próbkach śliny liczba *L. reuteri* znacząco spadała po zakończeniu aplikacji bakterii tak, że po tygodniu jedynie 8% ochotników miało w ślinie *L. reuteri*. Po 5 tygodniach nie stwierdzono już tych mikroorganizmów u badanych, co wskazuje, że krótkotrwała aplikacja nie jest wystarczająca do zasiedlenia bakterii w jamie ustnej. W kolejnym badaniu przeprowadzonym także przez Caglara i wsp. aplikowano tabletki zawierające *L. reuteri* ATCC 55730/*L. reuteri* ATCC PTA 5289 ($1,1 \times 10^8$ CFU) jeden raz dziennie przez 10 dni w grupie młodych kobiet w wieku 20 lat. Liczbę *S. mutans* i *Lactobacillus* badano gotowymi zestawami diagnostycznymi w dniu rozpoczęcia suplementacji oraz jeden dzień po zakończeniu terapii. Liczba *S. mutans* w ślinie w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo znacząco spadła ($p < 0,05$) [9]. Lee i Kim [48] wykorzystując technikę RT-PCR wykazali, że wśród probiotyków bakterie *Lactobacillus* wyraźnie hamowały wzrost streptokoków. Ponadto, bakterie probiotyczne ograniczały rozwój biofilmu umiejscowionego na powierzchni zębów. Ekspresja glukozylotransferaz została znacząco zmniejszona przez *Lactobacillus rhamnosus*. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdziły również, że *L. rhamnosus* może zahamować formowanie się biofilmu przez obniżanie wytwarzania glukanów przez *S. mutans*. Inne stanowisko przedstawiają Hasslöf i wsp. [31], którzy nie wykazali wpływu na redukcję próchnicy suplementacji *Lactobacillus paracasei* LF19 u dzieci w 3, 6 i 9 roku życia w czasie 8-letniej obserwacji. Burton i wsp. przez 3 miesiące obserwowali 100 uczniów w wieku 5-10 lat, u których stwierdzili obecność przynajmniej 3 wypełnień, (ostatnie wypełnienie nie starsze niż 12 miesięcy), którzy przyjmowali preparat zawierający probiotyk *Streptococcus salivarius* przez 3 miesiące. Autorzy wykazali zmniejszenie liczby patogennych *S. mutans* w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną [7].

S. salivarius jest jedną z pierwszych bakterii kolonizujących jamę ustną oraz jelita i dlatego uczestniczy w określeniu homeostazy, a także odpowiedzi immunologicznej gospodarza [39]. Jego liczbę w ślinie szacuje się na około 1×10^7 CFU/ml. *S. salivarius* BLIS mają szeroki zakres i wpływają na stabilizację mikrobiomu jamy ustnej oraz inhibicję wzrostu patogenów [81]. Pierwsze doniesienia dotyczące wpływu *S. salivarius* na streptokoki próchnicowotwórcze ogłosili Tanzer i wsp. w 1985 r. [74]. Badania dotyczyły kolonizacji jamy ustnej szczurów szczepem TOVE-R *S. salivarius*, co zabezpieczało je przed infekcją *S. mutans* 10449S i *Streptococcus sobrinus* 6715-13WT. TOVE-R natomiast nie wpływał na rozwój i przenoszenie próchnicy. W innym doświadczeniu Tanzer i wsp. wykazali, że TOVE-R kolonizował płytkę nazębną szczurów, która zawierała już bakterie *S. mutans* i *S. sobrinus*, i pozostał jednym z głównych szczepów mikrobiomu badanych zwierząt. Ponadto, kolonizacja TOVE-R zmniejszyła populację *S. mutans* i *S. sobrinus* o około 50% [73].

Zarejestrowanie patentu w 2007 r. przez Blis Technologies Ltd. zakończyło badania nad szczepem M18 (pier-

wotnie nazywanym Mia), podczas których okazało się, że szczep M18 wykazuje szeroki zakres działania na wszystkie testowane kolonie *S. mutans* i *S. sobrinus*. Inne gatunki, na które również wpływa hamująco to: *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus saprophyticus* i *Staphylococcus cohnii* [15]. Blis M18 wytwarza ureazę – enzym neutralizujący kwasy znajdujące się w jamie ustnej oraz dekstranazę zdolną do niszczenia biofilmu wytwarzanego przez *S. mutans* [4]. Ponadto wydziela BLIS – inhibitory bakteryjne umożliwiające konkurowanie o miejsce i składniki odżywcze ze szczepami patogennymi. Saliwarycyny: A2 [15], M, MPS [4] i 9 [82] działają szczególnie aktywnie przeciwko streptokokom. Inne szczepy z grupy *Streptococcus salivarius* to: K12, ST3, 24SMB, T30, TOVE-R, K58 [8,39,73,81]. Znalazły zastosowanie w leczeniu zapalenia migdałków, ucha środkowego, zwalczaniu *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, etc. Szczep K12 został zakwalifikowany jako bezpieczny zgodnie ze skalą GRAS [17]. Jedyne dostępne dane dotyczące toksyczności bakterii *S. salivarius* informują o przenikaniu tego szczepu w sposób jatrogenny lub po urazie do CSF (płynu mózgowo-rdzeniowego) [83].

ROLA PROBIOTYKÓW W ZAPOBIEGANIU CHOROBY PRZYŻĘBIA

Zapalenie przyzębia (periodontitis) jest przewlekłą chorobą o charakterze zapalnym, wywołaną obecnością biofilmu bakteryjnego, atakującą tkanki otaczające zęby, takie jak dziąsło i kość. Biofilm i obecność płytki nazębnej są ważnymi, ale nie jedynymi czynnikami decydującymi o rozwoju tej choroby. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami decydujące znaczenie ma odpowiedź immunologiczna gospodarza na atak patogenów. Jednym z najważniejszych oznak periodontitis jest akumulacja neutrofilów w przyczepie dziąsłowym, nabłonku i kieszonce dziąsłowej [19]. Ich obecność świadczy o aktywnym procesie obronnym organizmu gospodarza. Przypuszcza się, że neutrofile uczestniczą w rozwoju choroby przyzębia przez uwalnianie enzymów, takich jak metaloproteinazy lub substancji cytotoksycznych.

Głównym mikroorganizmem odpowiedzialnym za rozwój choroby przyzębia jest *Porphyromonas gingivalis*. Ta Gram-ujemna bakteria może wpływać na odpowiedź immunologiczną gospodarza, chociaż nie stanowi potencjalnego źródła rozwoju zapalenia. *P. gingivalis* opóźnia odpowiedź mikrobiologiczną gospodarza przez wpływ na wzrost i rozwój innych bakterii występujących w jamie ustnej człowieka [20]. Ponadto drobnoustroj inicjuje wywołaną stanem zapalnym utratę kości, szczególnie w wyniku osłabiania wrodzonej odporności przez zaburzenie połączenia z receptorami Toll-like [26]. Możliwość wzbudzenia rozległego stanu zapalnego przez niewielką liczbę *P. gingivalis* doprowadziła do zakwalifikowania tej bakterii do tzw. bakterii podstawowych. Mikroorganizmy te mają zdolność wywoływania lub uczestniczenia w procesie uszkodzenia homeostazy

gospodarza. Inne bakterie współuczestniczące w periodontitis to *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [30]. *T. denticola* wchodzi w skład biofilmu poddziąsłowego, w stanach zapalnych przyzębia znacząco wzrasta jej liczebność w kieszonkach przyzębnych [24].

Pierwsze próby badające wpływ bakterii probiotycznych na stan jamy ustnej określały wpływ drobnoustrojów na rozwój chorób przyzębia. Pacjentom cierpiącym z powodu schorzeń przyzębia, takich jak periodontitis, gingivitis, ciężowego periodontitis etc., aplikowano miejscowo bakterie z gatunku *L. acidophilus*. U wszystkich pacjentów stwierdzono znaczącą poprawę [44]. Obecnie najczęściej stosowanymi w leczeniu chorób przyzębia mikroorganizmami są *L. reuteri*, *L. brevis* (CD2), *L. casei* Shirota, *L. salivarius* WB21, a także *Bacillus subtilis*. Podaż *L. reuteri* oraz *L. brevis* spowodowała zauważalne zmniejszenie krwawienia dziąseł [14]. W badaniach Tvetmana i wsp. aplikowano szczep *L. reuteri* ATCC 55730 oraz ATCC PTA 5289 w postaci gum do żucia pacjentom cierpiącym z powodu umiarkowanego zapalenia przyzębia. Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy: pierwsza otrzymywała jedną dawkę probiotyku i jedną dawkę placebo dziennie, w pozostałych dwóch grupach pacjenci przyjmowali odpowiednio dwie tabletki probiotyku lub dwie tabletki placebo na dobę. Osoby biorące udział w badaniu miały za zadanie żuć gumę przez 10 minut przez dwa tygodnie. Autorzy badań zauważyli, że zastosowane szczepy wpływają na zmniejszenie poziomu zapalnych cytokin w płynie kieszonki dziąsłowej (GCF), a bakteria *L. brevis* ogranicza działalność kolagenazy i innych markerów zapalnych w ślinie. Jednak współczynnik krwawienia z kieszonek dziąsłowych zmienił się znacząco jedynie w grupach pacjentów, którzy otrzymywali tabletki probiotyczne [78]. Bezpośredni wpływ *L. brevis* na choroby przyzębia wykazali Riccia i wsp. Próbę przeprowadzono u pacjentów cierpiących z powodu przewlekłego periodontitis. Badania wykazały, że suplementacja probiotykiem zawierającym szczep *L. brevis* doprowadziła do całkowitego wyeliminowania lub wyraźnej poprawy parametrów choroby przyzębia. Autorzy zwrócili uwagę na wyraźne jednocześnie przebiegające obniżanie stężenia nitrytów/nitratów, PGE2, metaloproteinaz oraz IFN- γ [65]. Inne badanie w grupie pacjentów z chorobą przyzębia przeprowadzili Tsubura i wsp. aplikując ochotnikom szczep *Bacillus subtilis* w postaci płukanki. Autorzy oceniali wskaźnik BANA (test opierający się na detekcji swoistej aktywności enzymatycznej mikroorganizmów wywołujących rozwój choroby przyzębia) oraz zgłębnikowali kieszonki przyzębne u wszystkich pacjentów. Wyniki badań potwierdziły poprawę wskaźnika BANA oraz zmniejszenie krwawienia, a także znaczącą redukcję patogenów wywołujących choroby przyzębia [76]. Badanie potwierdzające korzystne działanie probiotyków w chorobie przyzębia przeprowadzili Shimauchi i wsp. wykazując, że suplementacja w postaci tabletek szczepem *L. salivarius* WB21 wpływa na redukcję głębokości kieszonek dziąsłowych, szczególnie u chorych z grupy wysokiego ryzyka – palaczy. Obecność bakte-



rii z tego szczepu zmniejsza liczbę mikroorganizmów wywołujących periodontitis. W badaniach wykorzystano tabletki *Lactobacillus salivarius* WB21 (WB21) ($6,7 \times 10^8$ CFU) zawierające ksylitol. Parametry chorób przyzębia: krwawienie z kieszeni przyzębnych oraz wartości Plaque Index znacznie się poprawiły po 8-tygodniowej suplementacji wśród pacjentów palących papierosy w stosunku do grupy kontrolnej, która otrzymywała tylko ksylitol [69].

ROLA PROBIOTYKÓW W ROZWOJU GRZYBICY JAMY USTNEJ I HALITOZY

Wpływ bakterii probiotycznych na kolonizację jamy ustnej przez grzyby z rodzaju *Candida* nie jest dobrze poznany. Jedną z pierwszych prób przeprowadzono w grupie starszych pacjentów. Szczepy GG oraz LC705 *L. rhamnosus* oraz *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* zawarte w serze podawane były seniorom przez 16 tygodni. Wyniki badań wykazały znaczący spadek liczby drożdżaków bytujących w jamie ustnej, jednak nie nastąpiła wyraźna poprawa zmian grzybiczych. Podobne badania przeprowadzono w grupie młodszych chorych, nie zauważono jednak znaczących różnic między grupą badaną i kontrolną [1].

Leczenie halitozy opiera się głównie na redukcji populacji bakteryjnych bytujących na powierzchni języka z użyciem metod chemicznych i mechanicznego oczyszczania. W badaniach prowadzonych przez Burtona i wsp. zastosowano chlorheksydyne – substancję o szerokim działaniu przeciwbakteryjnym, a następnie zasiedlano

jamę ustną bakteriami probiotycznymi *Streptococcus salivarius* K12. Celem badania było zapobieganie ponownemu zasiedlaniu jamy ustnej przez bakterie wywołujące halitozę. Wstępne badania wykazały redukcję lotnych związków siarki przez dwa tygodnie u 8 na 13 pacjentów [6].

PODSUMOWANIE

Choroba próchnicowa jest wynikiem zaburzenia równowagi między demineralizacją i remineralizacją twardych tkanek zębów. Kwasy organiczne wytwarzane przez streptokoki i bakterie z rodzaju *Lactobacillus* spp., a także podatność gospodarza i odpowiedni czas trwania tych szkodliwych czynników są uznane za podstawowe w rozwoju procesu próchnicowego [47]. Obecnie stosowane działania mające na celu ograniczenie demineralizacji szkliwa zakładają odpowiednią dietę, utrzymywanie higieny jamy ustnej, a także wzmocnienie odporności gospodarza. Nowym kierunkiem badań jest wykorzystanie probiotyków, które mogą w naturalny sposób wyprzeć bakterie próchnicotwórcze jamy ustnej [58]. Wyniki badań potwierdziły również korzystne działanie probiotyków w chorobach przyzębia i halitozie.

Mechanizmy inhibicji patogenów próchnicotwórczych z zastosowaniem probiotyków są wciąż mało poznane [33]. Długotrwała obserwacja i prawidłowo zaplanowane badania pozwolą odpowiedzieć na wiele pytań dotyczących zastępowania jednych szczepów przez drugie.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ahola A.J., Yli-Knuutti H., Suomalainen T., Poussa T., Ahlström A., Meurman J.H., Korpela R.: Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Arch. Oral Biol.*, 2002; 47: 799-804
- [2] Badet C., Thebaud N.B.: Ecology of lactobacilli in the oral cavity: a review of literature. *Open Microbiol. J.*, 2008; 2: 38-48
- [3] Balakrishnan M., Simmonds R.S., Tagg J.R.: Dental caries is a preventable infectious disease. *Aust. Dent. J.*, 2000; 45: 235-245
- [4] Barretto C., Alvarez-Martin P., Foata F., Renault P., Berger B.: Genome sequence of the lantibiotic bacteriocin producer *Streptococcus salivarius* strain K12. *J. Bacteriol.*, 2012; 194: 5959-5960
- [5] Bayrak S., Okte Z., Fidanci U.R.: Relationship between caries and dental plaque composition. *Am. J. Dent.*, 2011; 24: 45-48
- [6] Burton J.P., Chilcott C.N., Tagg J.R.: The rationale and potential for the reduction of oral malodour using *Streptococcus salivarius* probiotics. *Oral Dis.*, 2005; 11: S29-S31
- [7] Burton J.P., Drummond B.K., Chilcott C.N., Tagg J.R., Thomson W.M., Hale J.D., Wescombe P.A.: Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J. Med. Microbiol.*, 2013; 62: 875-884
- [8] Burton J.P., Wescombe P.A., Macklaim J.M., Chai M.H., MacDonald K., Hale J.D., Tagg J.R., Reid G., Gloor G.B., Cadieux P.A.: Persistence of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* M18 is dose dependent and megaplasmid transfer can augment their bacteriocin production and adhesion characteristics. *PLoS One*, 2013; 8: e65991
- [9] Caglar E., Kuscu O.O., Cildir S.K., Kuvvetli S.S., Sandalli N.: A probiotic lozenge administered medical device and its effect on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Int. J. Paediatr. Dent.*, 2008; 18: 35-39
- [10] Caglar E., Topcuoglu N., Cildir S.K., Sandalli N., Kulekci G.: Oral colonization by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 after exposure to probiotics. *Int. J. Paediatr. Dent.*, 2009; 19: 377-381
- [11] Chang H.S., Walsh L.J., Freer T.J.: The effect of orthodontic treatment on salivary flow, pH, buffer capacity, and levels of mutans streptococci and lactobacilli. *Aust. Orthod. J.*, 1999; 15: 229-234
- [12] Characklis W.G., Marshall K.C. (eds.): *Biofilms*, John Wiley & Sons, Inc. New York 1990
- [13] Chhour K.L., Nadkarni M.A., Byun R., Martin F.E., Jacques N.A., Hunter N.: Molecular analysis of microbial diversity in advanced caries. *J. Clin. Microbiol.*, 2005; 43: 843-849
- [14] Chiang S.S., Pan T.M.: Beneficial effects of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101 and its fermented products. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2012; 93: 903-916
- [15] Chilcott C.N., Tagg J.R.: Antimicrobial composition. Patent No. WO2003070919 (2007)
- [16] Choudhari S., Mopagar V.: Probiotic way of dental caries prevention. *Int. J. Contemp. Dent.*, 2011; 2: 59-64
- [17] Clarke J.K.: On the bacterial factor in the aetiology of dental

- caries. *Br. J. Exp. Pathol.*, 1924; 5: 141-147
- [18] Czerwionka-Szaflarska M., Łoś-Rycharska E.: Co należy wiedzieć o *Lactobacillus reuteri*. *Pediatr. Pol.*, 2011; 86: 410-420
- [19] Darveau R.P.: Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2010; 8: 481-490
- [20] Darveau R.P., Hajshengallis G., Curtis M.A.: *Porphyromonas gingivalis* as a potential community activist for disease. *J. Dent. Res.*, 2012; 91: 816-820
- [21] de Vrese M., Schrezenmeir J.: Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, 2008; 111: 1-66
- [22] Fejerskov O., Kidd E.: *Dental Caries. The disease and its clinical management*, Blackwell Munksgaard, 2008
- [23] Forssten S.D., Björklund M., Ouwehand A.C.: *Streptococcus mutans*, caries and simulation models. *Nutrients*, 2010; 2: 290-298
- [24] Frederick J.R., Sarkar J., McDowell J.V., Marconi R.T.: Molecular signaling mechanisms of the periopathogen, *Treponema denticola*. *J. Dent. Res.*, 2011; 90: 1155-1163
- [25] Garrido D., Ruiz-Moyano S., Jimenez-Espinoza R., Eom H.J., Block D.E., Mills D.A.: Utilization of galactooligosaccharides by *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* isolates. *Food Microbiol.*, 2013; 33: 262-270
- [26] Graves D.T., Oates T., Garlet G.P.: Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *J. Oral Microbiol.*, 2011; 3: 5304
- [27] Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO Working Group. London Ontario, Canada 2002; April 30 and May 1
- [28] Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P., Picard C., Mouret M., Mercier C.H., Matuchansky C.: Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007; 26: 475-486
- [29] Hahn C.L., Falkler W.A. Jr., Minah G.E.: Microbiological studies of carious dentine from human teeth with irreversible pulpitis. *Arch. Oral Biol.*, 1991; 36: 147-153
- [30] Hajshengallis G., Lambris J.D.: Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011; 11: 187-200
- [31] Hasslöf P., West C.E., Videhult F.K., Brandelius C., Stecksén-Blicks C.: Early intervention with probiotic *Lactobacillus paracasei* F19 has no long-term effect on caries experience. *Caries Res.*, 2013; 47: 559-565
- [32] Hata S., Mayanagi H.: Acid diffusion through extracellular polysaccharides produced by various mutants of *Streptococcus mutans*. *Arch. Oral Biol.*, 2003; 48: 431-438
- [33] Haukioja A.: Probiotics and oral health. *Eur. J. Dent.*, 2010; 4: 348-355
- [34] Hojo K., Nagaoka S., Ohshima T., Maeda N.: Bacterial interactions in dental biofilm development. *J. Dent. Res.*, 2009; 88: 982-990
- [35] Huang R., Li M., Gregory R.L.: Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence*, 2011; 2: 435-444
- [36] Isselbacher K.J.: Irritable bowel syndrome: the possible benefits of probiotics. *Postgrad. Med.*, 2005; 117: 7
- [37] Jańczuk Z.: *Stomatologia zachowawcza. Zarys kliniczny*. PZWL, Warszawa 2007
- [38] Jones S.E., Versalovic J.: Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiol.*, 2009; 9: 35
- [39] Kaci G., Goudercourt D., Dennin V., Pot B., Doré J., Ehrlich S.D., Renault P., Blottiere H.M., Daniel C., Delorme C.: Anti-inflammatory properties of *Streptococcus salivarius*, a commensal bacterium of the oral cavity and digestive tract. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2014; 80: 928-934
- [40] Kankainen M., Paulin L., Tynkkynen S., von Ossowski I., Reunanen J., Partanen P., Satokari R., Vesterlund S., Hendrickx A.P., Lebeer S., De Keersmaecker S.C., Vanderleyden J., Hämäläinen T., Laukkanen S., Salovuori N. i wsp.: Comparative genomic analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG reveals pili containing a human-mucus binding protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 17193-17198
- [41] Kekkonen R.A., Lummela N., Karjalainen H., Latvala S., Tynkkynen S., Jarvenpää S., Kautiainen H., Julkunen I., Vapaatalo H., Korpela R.: Probiotic intervention has strain-specific anti-inflammatory effects in healthy adults. *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14: 2029-2036
- [42] Kleerebezem M., Boekhorst J., van Kranenburg R., Molenaar D., Kuipers O.P., Leer R., Turchini R., Peters S.A., Sandbrink H.M., Fiers M.W., Stiekema W., Lankhorst R.M., Bron P.A., Hoffer S.M., Groot M.N. i wsp.: Complete genome sequence of *Lactobacillus plantarum* WCFS1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 1990-1995
- [43] Kolenbrander P.E., Andersen R.N., Blehert D.S., Eglund P.G., Foster J.S., Palmer R.J. Jr.: Communication among oral bacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2002; 66: 486-505
- [44] Kragen H.: The treatment of inflammatory affections of the oral mucosa with a lactic acid bacterial culture preparation. *Zahnärztl. Welt.*, 1954; 9: 306-308
- [45] Krawczyk D.: Permanent tooth caries and the bacterial count in saliva and dental plaque. *Dent. Med. Probl.*, 2009; 46: 202-207
- [46] Kutsch V.K., Young D.A.: New directions in the etiology of dental caries disease. *J. Calif. Dent. Assoc.*, 2011; 39: 716-721
- [47] Laleman I., Detailleur V., Slot D.E., Slomka V., Quirynen M., Teughels W.: Probiotics reduce mutans streptococci counts in humans: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Investig.*, 2014; 18: 1539-1552
- [48] Lee S.H., Kim Y.J.: A comparative study of the effect of probiotics on cariogenic biofilm model for preventing dental caries. *Arch. Microbiol.*, 2014; 196: 601-609
- [49] Lilly D.M., Stillwell R.H.: Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 1965; 147: 747-748
- [50] Lin M.Y., Chang F.J.: Antioxidative effect of intestinal bacteria *Bifidobacterium longum* ATCC 15708 and *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356. *Dig. Dis. Sci.*, 2000; 45: 1617-1622
- [51] Lipiński T., Jones C., Lemercinier X., Korzeniowska-Kowal A., Strus M., Rybka J., Gamian A., Heczko P.B.: Structural analysis of the *Lactobacillus rhamnosus* strain KL37C exopolysaccharide. *Carbohydr. Res.*, 2003; 338: 605-609
- [52] Ljungh A., Wadström T.: Lactic acid bacteria as probiotics. *Curr. Issues Intest. Microbiol.*, 2006; 7: 73-89
- [53] Loesche W.J., Eklund S., Earnest R., Burt B.: Longitudinal investigation of bacteriology of human fissure decay: epidemiological studies in molars shortly after eruption. *Infect. Immun.*, 1984; 46: 765-772
- [54] Makras L., Van Acker G., De Vuyst L.: *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* 8700:2 degrades inulin-type fructans exhibiting different degrees of polymerization. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2005; 71: 6531-6537
- [55] Mandell G., Bennett J., Dolin R.: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th Edition. Churchill Livingstone Elsevier 2010
- [56] Manley K.J., Fraenkel M.B., Mayall B.C., Power D.A.: Probiotic treatment of vancomycin-resistant enterococci: a randomised controlled trial. *Med. J. Aust.*, 2007; 186: 454-457



- [57] Marsh P.D.: Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv. Dent. Res.*, 1994; 8: 263-271
- [58] Meurman J.H.: Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry? *Eur. J. Oral Sci.*, 2005; 113: 188-196
- [59] Oh P.L., Benson A.K., Peterson D.A., Patil P.B., Moriyama E.N., Roos S., Walter J.: Diversification of the gut symbiont *Lactobacillus reuteri* as a result of host-driven evolution. *ISME J.*, 2010; 4: 377-387
- [60] Paineau D., Carcano D., Leyer G., Darquy S., Alyanakian M.A., Simoneau G., Bergmann J.F., Brassart D., Bornet F., Ouwehand A.C.: Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2008; 53: 107-113
- [61] Pasich E., Walczewska M., Pasich A., Marcinkiewicz J.: Mechanism and risk factors of oral biofilm formation. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 736-741
- [62] Polonskaya M.S.: Antibiotic from acidophilus. *Microbiologiya* 1952; 21: 303-310
- [63] Rajkowska K., Kunicka-Styczyńska A., Rygała A.: Probiotic activity of *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* against human pathogens. *Food Technol. Biotechnol.*, 2012; 50: 230-236
- [64] Rautava S., Kalliomäki M., Isolauri E.: Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002; 109: 119-121
- [65] Riccia DN., Bizzini F., Perilli M.G., Polimeni A., Trinchieri V., Amicosante G., Cifone MG.: Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. *Oral Dis.*, 2007; 13: 376-385
- [66] Ridwan B.U., Koning C.J., Besselink M.G., Timmerman H.M., Brouwer E.C., Verhoef J., Gooszen H.G., Akkermans L.M.: Antimicrobial activity of a multispecies probiotic (Ecologic 641) against pathogens isolated from infected pancreatic necrosis. *Lett. Appl. Microbiol.*, 2008; 46: 61-67
- [67] Schell M.A., Karmirantzou M., Snel B., Vilanova D., Berger B., Pessi G., Zwahlen M.C., Desiere F., Bork P., Delley M., Pridmore R.D., Arigoni F.: The genome sequence of *Bifidobacterium longum* reflects its adaptation to the human gastrointestinal tract. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 14422-14427
- [68] Shellis R.P., Dibdin G.H.: Analysis of the buffering systems in dental plaque. *J. Dent. Res.*, 1988; 67: 438-446
- [69] Shimauchi H., Mayanagi G., Nakaya S., Minamibuchi M., Ito Y., Yamaki K., Hirata H.: Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Periodontol.*, 2008; 35: 897-905
- [70] Sinkiewicz G., Ljunggren L.: Occurrence of *Lactobacillus reuteri* in human breast milk. *Microb. Ecol. Health Dis.*, 2008; 20: 122-126
- [71] Socol C.R., Vandenbergh L.P., Spier M.R., Medeiros A.B., Yamagishi C.T., Lindner J.D., Pandey A., Thomaz-Socol V.: The potential of probiotics: a review. *Food Technol. Biotechnol.*, 2010; 48: 413-434
- [72] Straetemans M.M., van Loveren C., de Soet J.J., de Graaff J., ten Cate J.M.: Colonization with mutans streptococci and lactobacilli and the caries experience of children after the age of five. *J. Dent. Res.*, 1998; 77: 1851-1855
- [73] Tanzer J.M., Kurasz A.B., Clive J.: Competitive displacement of mutans streptococci and inhibition of tooth decay by *Streptococcus salivarius* TOVE-R. *Infect. Immun.*, 1985; 48: 44-50
- [74] Tanzer J.M., Kurasz A.B., Clive J.: Inhibition of ecological emergence of mutans streptococci naturally transmitted between rats and consequent caries inhibition by *Streptococcus salivarius* TOVE-R infection. *Infect. Immun.*, 1985; 49: 76-83
- [75] Teughels W., Loozen G., Quirynen M.: Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J. Clin. Periodontol.*, 2011; 38: 159-177
- [76] Tsubura S., Mizunuma H., Ishikawa S., Oyake I., Okabayashi M., Katoh K., Shibata M., Iizuka T., Toda T., Iizuka T.: The effect of *Bacillus subtilis* mouth rinsing in patients with periodontitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2009; 28: 1353-1356
- [77] Twetman S.: Treatment protocols: nonfluoride management of the caries disease process and available diagnostics. *Dent. Clin. North Am.*, 2010; 54: 527-540
- [78] Twetman S., Derawi B., Keller M., Ekstrand K., Yucel-Lindberg T., Stecksén-Blicks C.: Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontol. Scand.*, 2009; 67: 19-24
- [79] Vadillo-Rodríguez V., Busscher H.J., van der Mei H.C., de Vries J., Norde W.: Role of lactobacillus cell surface hydrophobicity as probed by AFM in adhesion to surfaces at low and high ionic strength. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.*, 2005; 41: 33-41
- [80] Walter J.: Ecological role of lactobacilli in the gastrointestinal tract: implications for fundamental and biomedical research. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2008; 74: 4985-4996
- [81] Wescombe P.A., Hale J.D., Heng N.C., Tagg J.R.: Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future Microbiol.*, 2012; 7: 1355-1371
- [82] Wescombe P.A., Upton M., Renault P., Wirawan R.E., Power D., Burton J.P., Chilcott C.N., Tagg J.R.: Salivaricin 9, a new lantibiotic produced by *Streptococcus salivarius*. *Microbiology*, 2011; 157: 1290-1299
- [83] Wilson M., Martin R., Walk S.T., Young C., Grossman S., McKean E.L., Aronoff D.M.: Clinical and laboratory features of *Streptococcus salivarius* meningitis: a case report and literature review. *Clin. Med. Res.*, 2012; 10: 15-25
- [84] Zisu B., Shah N.P.: Effects of pH, temperature, supplementation with whey protein concentrate, and adjunct cultures on the production of exopolysaccharides by *Streptococcus thermophilus* 1275. *J. Dairy Sci.*, 2003; 86: 3405-3415

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.