

NOWE SPOJRZENIE NA  
OCHRONĘ ZDROWIA  
JAMY USTNEJ:  
**ANALIZA ODPORNOŚCI  
NA ZABURZENIA ORAZ  
MODULACJI MIKROBIOMU  
JAMY USTNEJ**

Niniejsza biała księga przedstawia, w jaki sposób specjaliści zajmujący się higieną jamy ustnej mogą wspierać zarówno zdrowie jamy ustnej, jak i zdrowie ogólnoustrojowe, promując zrównoważoną mikrobiotę jamy ustnej poprzez bardziej holistyczne strategie przyjazne dla mikrobiomu.

# NOWE SPOJRZENIE NA OCHRONĘ ZDROWIA JAMY USTNEJ:

# ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ



## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE</b>	<b>3</b>
<b>ZNACZENIE MIKROBIOTY JAMY USTNEJ</b>	<b>4</b>
Mikrobiota jamy ustnej to złożony i dynamiczny ekosystem	4
Mikrobiota jamy ustnej ewoluuje przez całe życie	5
Mikrobiota jamy ustnej wpływa na zdrowie jamy ustnej i zdrowie ogólnoustrojowe	6
<b>ODPORNOŚĆ NA ZABURZENIA MIKROBIOTY JAMY USTNEJ</b>	<b>7</b>
Czym jest odporność na zaburzenia mikrobioty i dlaczego jest istotna?	7
<b>KLUCZOWE CZYNNIKI KSZTAŁTUJĄCE ODPORNOŚĆ NA ZABURZENIA MIKROBIOTY</b>	<b>8</b>
Podwójna rola biofilmu jamy ustnej	8
Ślina jako kluczowy regulator równowagi mikrobiologicznej i zdrowia jamy ustnej	10
Układ odpornościowy kształtuje podatność na dysbiozę i choroby jamy ustnej	11
<b>MODULACJA MIKROBIOTY JAMY USTNEJ</b>	<b>12</b>
Przywracanie równowagi mikrobioty	12
Modulacja mechaniczna: rozbijanie szkodliwego biofilmu	13
Modulacja chemiczna: rola pasty do zębów i płynu do płukania jamy ustnej	13
Modulacja biologiczna: wspieranie pożytecznych bakterii	14
<b>PRZYSZŁE KIERUNKI</b>	<b>18</b>
Rozszerzenie roli specjalistów w dziedzinie zdrowia jamy ustnej	18
Rozwój badań i innowacji	18
<b>WNIOSKI</b>	<b>19</b>
<b>SŁOWNICZEK POJĘĆ</b>	<b>20</b>
<b>ODNOŚNIKI</b>	<b>21</b>



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

### STRESZCZENIE

Nasze **rozumienie mikrobioty jamy ustnej** i jej roli zarówno w zdrowiu jamy ustnej, jak i ogólnoustrojowym **wciąż ewoluuje**. **Tradycyjne praktyki pielęgnacji jamy ustnej** choć skuteczne w zmniejszaniu płytki nazębnej i chorób, **mogą nie uwzględniać w pełni złożoność ekosystemu jamy ustnej**. W rezultacie mogą one w sposób niezamierzony zaburzać równowagę mikrobiologiczną, co może wpływać na zdrowie jamy ustnej i zdrowie ogólnoustrojowe.

Większość drobnoustrojów jamy ustnej nie jest patogenna i w rzeczywistości jest niezbędna do utrzymania zdrowia tego obszaru. Próba wyeliminowania wszystkich drobnoustrojów nie jest ani wykonalna, ani pozbawiona ryzyka. **Bardziej skuteczne podejście wspiera zrównoważoną mikrobiotę jamy ustnej** – taką, która sprzyja korzystnym drobnoustrojom, jednocześnie ograniczając wzrost drobnoustrojów chorobotwórczych.

Zakłócenia tej równowagi, szczególnie u osób podatnych, mogą prowadzić nie tylko do próchnicy i zapalenia przyzębia, ale mogą również zwiększać ryzyko i nasilenie chorób ogólnoustrojowych, takich jak cukrzyca i otyłość<sup>2</sup>. **Przywrócenie równowagi mikrobiologicznej jest zatem kluczowe, nie tylko dla zdrowia jamy ustnej, ale dla zdrowia ogólnoustrojowego.**

**Pojawiające się strategie wspomagające** w tym modulacja biologiczna poprzez dietę, styl życia, prebiotyki, probiotyki i synbiotyki, **stanowią obiecujące uzupełnienie tradycyjnej higieny jamy ustnej**. Metody te mogą wspierać odporność mikrobioty na zaburzenia i pomagać w przesunięciu mikrobioty jamy ustnej w kierunku zdrowszego, bardziej stabilnego stanu – minimalizując ryzyko chorób zarówno na poziomie jamy ustnej, jak i schorzeń ogólnoustrojowych.

**Niniejsza biała księga przedstawia naukowe podstawy stojące za równowagą mikrobioty jamy ustnej i przedstawia drogę do bardziej holistycznej, przyjaznej dla mikrobiomu pielęgnacji jamy ustnej.**

Niniejsza biała księga została opracowana przez markę GUM® przy uprzejmej współpracy prof. Egiji Zaury, profesora ekologii drobnoustrojów jamy ustnej w Akademickim Centrum Stomatologii w Amsterdamie (ACTA – Holandia) i prof. dr Wima Teughelsa, profesora periodontologii i mikrobiomu jamy ustnej na Wydziale Nauk o Zdrowiu Jamy Ustnej w KU Leuven (Belgia).

**Marka GUM®** angażuje się w transformację rutynowych czynności związanych z pielęgnacją jamy ustnej w **świadome i przyjemne rytuały samoopieki**, które zapewniają zdrowsze życie na dłużej.



# ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

## ZNACZENIE MIKROBIOTY JAMY USTNEJ

### MIKROBIOTA JAMY USTNEJ JEST ZŁOŻONYM I DYNAMICZNYM EKOSYSTEMEM

Zdrowe środowisko jamy ustnej zależy od bytującej w niej mikrobioty<sup>2</sup>. Ta społeczność drobnoustrojów (znana również jako mikrobiom jamy ustnej, gdy rozważa się ją w jej naturalnym środowisku<sup>3</sup>) obejmuje bakterie, grzyby, wirusy, pierwotniaki i archeony. Chociaż mikrobiom jamy ustnej składa się z dynamicznej populacji, jest zazwyczaj wyjątkowo stabilny. Jest on jednak stale narażony na różne bodźce środowiskowe, w tym dietę, praktyki higieny jamy ustnej, palenie tytoniu, przepływ śliny i leki<sup>4</sup>. Najczęściej badanymi drobnoustrojami jamy ustnej są bakterie. Obecnie w mikrobiocie jamy ustnej zidentyfikowano ponad 700 różnych gatunków bakterii<sup>5</sup>. Niemniej jednak nie wszystkie gatunki są obecne w tej samej jamie ustnej w tym samym czasie. W jamie ustnej zdrowego człowieka występuje średnio ponad 200 gatunków bakterii<sup>6</sup>, w szczególności należących do rodzajów *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Neisseria*, *Rothia* i *Veillonella*<sup>7,8</sup>.

W zdrowej jamie ustnej mikrobiota pełni wiele korzystnych funkcji. Na przykład, niektóre szczepy bakterii:

- **Utrzymują równowagę mikrobioty**, pomagając kontrolować szkodliwe bakterie i ograniczać ich nadmierne namnażanie, które może prowadzić do próchnicy, chorób przyzębia, kandydozy jamy ustnej i nieświeżego oddechu<sup>9</sup>.
- **Wspierają zdrowie przyzębia**, pomagając regulować stan zapalny i odpowiedź immunologiczną, pomagając w ten sposób zapobiegać zapaleniu dziąseł i przyzębia<sup>10</sup>.
- **Neutralizują kwasy**, utrzymując zdrową równowagę pH w jamie ustnej (przy pomocy śliny), zapobiegając nadmiernemu gromadzeniu się kwasów, które mogą demineralizować szkliwo<sup>11</sup>.

### MIKROBIOM JAMY USTNEJ I RÓWNOWAGA MIKROBIOLOGICZNA W ZDROWIU JAMY USTNEJ

**Funkcje mikrobioty jamy ustnej, które pomagają utrzymać dobry stan zdrowia jamy ustnej<sup>1,7</sup>**

**Wspomaga równowagę immunologiczną** – reguluje procesy pro- i przeciwzapalne

**Chroni przed infekcjami** – pomaga zapobiegać rozwojowi chorób

**Detoksykuje związki chemiczne** – przetwarza toksyny ze środowiska

**Wzmacnia bariery** – wspiera mechanizmy obronne błony śluzowej jamy ustnej

**Wspomaga trawienie** – wspomaga rozkład składników odżywczych

**Blokuje szkodliwe drobnoustroje** – zapobiega przerostowi patogenów

**Na zdrowie jamy ustnej wpływa równowaga szczepów drobnoustrojów w mikrobiocie jamy ustnej** – niektóre są korzystne, pomagając chronić przed stanami zapalnymi, podczas gdy inne przyczyniają się do chorób przyzębia lub rozwoju próchnicy. Utrzymywanie dynamicznej równowagi w mikrobiocie jamy ustnej, tak aby oportunistyczne patogeny nie przejęły przewagi oraz równowagi między mikrobiotą a organizmem gospodarza jest kluczowe dla zdrowia jamy ustnej.<sup>12,13</sup>



Rysunek 1: Mikrobiom jamy ustnej i równowaga mikrobiologiczna w zdrowiu jamy ustnej



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

### MIKROBIOTA JAMY USTNEJ EWOLUUJE PRZEZ CAŁE ŻYCIE

Mikrobiota jamy ustnej jest nabywana po urodzeniu poprzez transmisję od matki i rozwija się oraz różnicuje od pierwszego karmienia<sup>14-16</sup>. Zmiany w mikrobiocie trwają przez całe życie, w zależności od wyrzynania się zębów i leczenia stomatologicznego, takiego jak aparaty ortodontyczne<sup>7</sup>, ale także pod wpływem różnic związanych z dietą, stylem życia, środowiskiem, wiekiem, stosowaniem leków, zmianami hormonalnymi oraz nawykami higieny jamy ustnej (rysunek 3)<sup>14-16</sup>. Twarde i miękkie powierzchnie jamy ustnej (takie jak zęby, dziąsła i język) zawierają inną mikrobiotę, z własnymi odrębnymi cechami<sup>1,4,18,19</sup>. Ponadto każda osoba ma własną, niepowtarzalną tożsamość mikrobiologiczną<sup>13</sup>.

Większość bakterii jamy ustnej może przetrwać bez tlenu. Szczepy tolerujące tlen rozwijają się na powierzchniach naddziąsłowych i odsłoniętych obszarach błony śluzowej jamy ustnej, gdzie polegają na ślinie jako głównym źródle składników odżywczych. Natomiast bakterie nietolerujące tlenu gromadzą się w bruzdzie

### REZYDENCJA BAKTERII



Rysunek 2: Zasiedlenie bakteriami

dziąsłowej i niszach poddziąsłowych, gdzie są nastawione na działanie płynu szczeliny dziąsłowej, a także w głębokich rowkach języka<sup>20,21</sup>.

### MIKROBIOTA JAMY USTNEJ EWOLUUJE PRZEZ CAŁE ŻYCIE - I MOŻE ZNACZĄCO ZMIEŃĆ SIĘ WRAZ Z WIEKIEM



Zmiany hormonalne (okres dojrzewania, ciąża, menopauza) oraz proces starzenia się mogą wpływać na równowagę mikrobiologiczną, co wymaga proaktywnej pielęgnacji.

Rysunek 3: Ewolucja mikrobioty jamy ustnej w zależności od wieku

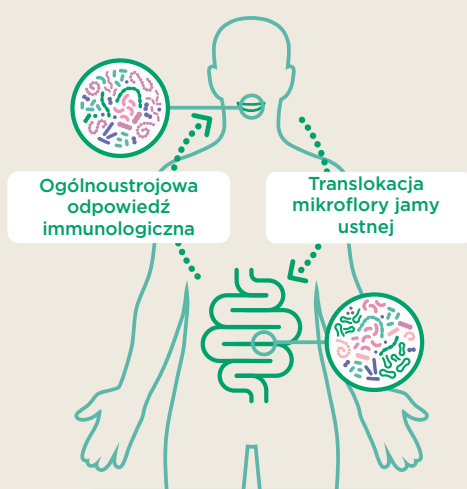


## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

### MIKROBIOTA JAMY USTNEJ WPŁYWA NA ZDROWIE JAMY USTNEJ I ZDROWIE OGÓLNOUSTROJOWE

Między mikrobiotą jamy ustnej a funkcjami fizjologicznymi, metabolicznymi i immunologicznymi zachodzącymi w obrębie jamy ustnej występuje dynamiczna, dwukierunkowa relacja<sup>17</sup>. Na równowagę tę mogą wpływać liczne czynniki wewnętrzne i zewnętrzne<sup>24</sup>.

#### POŁĄCZENIE JAMA USTNA-JELITA: DWUKIERUNKOWA RELACJA MIĘDZY DROBNOUSTROJAMI



Mikrobiota jamy ustnej jest drugą pod względem różnorodności po mikrobiocie jelitowej.<sup>4</sup> Istnieje bowiem bezpośredni związek między mikrobiotą jamy ustnej a mikrobiotą jelitową. Czynniki korzystne lub szkodliwe, które wpływają na mikrobiotę jamy ustnej, wiążą się z odpowiednimi zmianami w mikrobiocie jelitowej.<sup>22,23</sup>

Rysunek 4: Połączenie jama ustna-jelita

#### Czynniki korzystne.

Wystarczająca ilość wysokiej jakości śliny, skuteczna higiena jamy ustnej i silna funkcja odpornościowa sprzyjają zrównoważonej mikrobiocie jamy ustnej, która jest w stanie utrzymać dobry stan zdrowia jamy ustnej i jest korzystna dla gospodarza – mikrobiota jest w stanie eubiozy<sup>25</sup>.

#### Czynniki szkodliwe.

Zakłócenia spowodowane niewłaściwą higieną jamy ustnej, przewlekłym stresem, przyjmowaniem leków, paleniem tytoniu, niewłaściwym odżywianiem, suchością w jamie ustnej itp. zaburzają równowagę mikrobiologiczną, co jest szkodliwe dla gospodarza – mikrobiota zostaje doprowadzona do dysbiozy. Ten brak równowagi osłabia ekosystem jamy ustnej, zwiększając ryzyko chorób jamy ustnej, takich jak próchnica i zapalenie przyzębia. Dysbioza wywołuje miejscowy stan zapalny w jamie ustnej, który może przyczynić się do przewlekłego, ogólnoustrojowego stanu zapalnego o niskim stopniu nasilenia. Ten ogólnoustrojowy stan zapalny został powiązany z takimi schorzeniami jak cukrzyca, choroby układu krążenia i otyłość<sup>26</sup>.

#### EUBIOZA I DYSBIOZA



Rysunek 5: Eubioza i dysbioza

- **Równowaga mikrobioty jamy ustnej ma wpływ na zdrowie.**
- **To, czy mikrobiota jamy ustnej pozostaje w stanie eubiozy, czy staje się dysbiotyczna, zależy od jej odporności na zaburzenia.**



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

### ODPORNOŚĆ NA ZABURZENIA MIKROBIOTY JAMY USTNEJ

#### CZYM JEST ODPORNOŚĆ NA ZABURZENIA MIKROBIOTY I DLACZEGO JEST ONA WAŻNA?

Odporność na zaburzenia w każdym systemie biologicznym odnosi się do jego zdolności do regeneracji po wystąpieniu czynników stresowych i powrotu do stanu sprzed ich wystąpienia, co może mieć zarówno pozytywne, jak i negatywne konsekwencje. W idealnym przypadku odporność na zaburzenia służy jako czynnik ochronny, umożliwiając systemowi utrzymanie zdrowego środowiska. Niemniej jednak odporność na zaburzenia może również podtrzymywać stany patologiczne, utrudniając przywrócenie równowagi po jej zakłóceniu.

Na przykład:

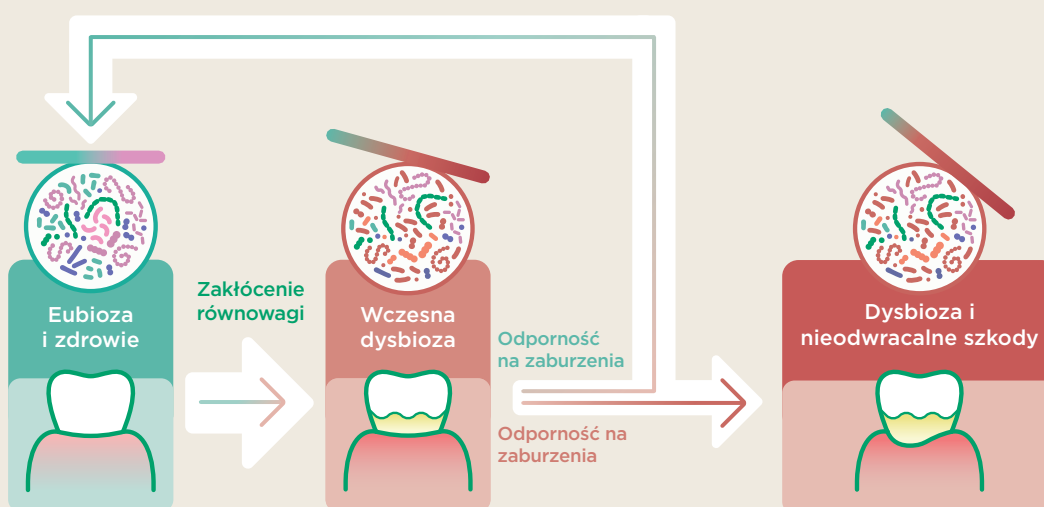
- Ludzka mikrobiota jamy ustnej ewoluowała wraz ze swoim gospodarzem, aby móc rozwijać się w niepowtarzalnym środowisku jamy ustnej. Chociaż jej głównym celem jest wzrost i odtwarzalność, rozwinęła ona wzajemnie korzystne mechanizmy, które wspierają zarówno jej własne przetrwanie, jak i zdrowie jamy ustnej i układowe gospodarza – np. poprzez modulowanie stanu zapalnego i ochronę przed chorobami<sup>4</sup>. W związku z tym mikrobiota rozwinęła również niezwykłą odporność na zaburzenia, aby poradzić sobie z napływem czynników, które mogą potencjalnie wpływać

na jej złożony, różnorodny skład i funkcje, a tym samym utrzymać eubiozę<sup>19</sup>.

- Jednak odporność na zaburzenia dotyczy również stanów patogennych, w których słaba higiena jamy ustnej i inne czynniki zaburzą równowagę mikrobioty jamy ustnej, umożliwiając potencjalnie patogennym bakteriom zdominowanie społeczności drobnoustrojów (tj. dysbioza) – co prowadzi do powstania stabilnej społeczności drobnoustrojów, która jest odporna na powrót do dobrego stanu zdrowia<sup>19</sup>. W przypadku próchnicy dysbioza sprzyja rozwojowi drobnoustrojów kwasotwórczych (produkujących kwasy) oraz kwasolubnych (tolerujących kwaśne środowisko), które dobrze rozwijają się przy niskim pH, co prowadzi do demineralizacji szkliwa. W przypadku chorób przewlekłych przyzębia dysbioza charakteryzuje się wzrostem liczby organizmów beztlenowych i proteolitycznych, które mogą unikać lub osłabiać odpowiedzi immunologiczne gospodarza, powodując niszczenie tkanek i przewlekły stan zapalny. Te różne zmiany mikrobiologiczne podkreślają złożoność dysbiozy i jej rolę w różnych chorobach jamy ustnej<sup>19,28,29</sup>

**Aby utrzymać zdrowie jamy ustnej i całego organizmu, ważne jest, aby mikrobiota jamy ustnej znajdowała się w zrównoważonym, stabilnym stanie (tj. eubiozie), który jest odporny na niekorzystne zmiany w środowisku lokalnym, takie jak stres kwasowy lub stan zapalny.**

#### OBSIECZNY MIECZ ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA



**Rysunek 6: Odporność na zaburzenia pozwala mikrobiocie odzyskać równowagę po zakłóceniach. Odporność na zaburzenia może również podtrzymywać stany chorobowe, utrudniając powrót do zdrowia**



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

### KLUCZOWE CZYNNIKI KSZTAŁTUJĄCE ODPORNOŚĆ MIKROBIOTY NA ZABURZENIA

Na odporność mikrobioty na zaburzenia może wpływać kilka kluczowych czynników:

- biofilm
- ślina
- status immunologiczny gospodarza

#### CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA ODPORNOŚĆ NA ZABURZENIA



Rysunek 7: Kluczowe czynniki wpływające na odporność mikrobioty na zaburzenia

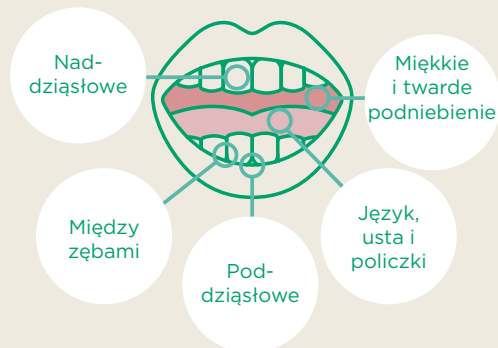
### PODWÓJNA ROLA BIOFILMU JAMY USTNEJ: NIEZBĘDNY DLA RÓWNOWAGI I RYZYKOWNY, KIEDY WYMKNIE SIĘ SPOD KONTROLI

Biofilm jamy ustnej pomaga utrzymać stabilność mikrobioty, ale może też być źródłem problemów.

Liczne drobnoustroje w jamie ustnej nie żyją jako pojedyncze komórki, ale zamiast tego tworzą złożone, funkcjonalnie zorganizowane społeczności w pozakomórkowej macierzy biologicznej znanej jako biofilmy (takie jak płytka nazębna). Tworzą się one na różnych etapach, jak przedstawiono na rysunku 9.

Biofilm przylega do powierzchni jamy ustnej, w tym do zębów, powierzchni nad- i poddziąsłowych, języka, policzków, warg oraz podniebienia twardego i miękkiego, a także gromadzi się w bruzdach dziąsłowych<sup>1,31</sup>. Szczególnie istotne jest to, że powierzchnia zębów nie ulega złuszczeniu, dzięki czemu stanowi stabilne środowisko, w którym społeczności mikroorganizmów mogą utrzymywać się, rozwijać i tworzyć grube biofilmy<sup>1</sup>. Zróżnicowane warunki w każdym środowisku jamy ustnej (takie jak kwasowość, dostępność składników odżywczych i tlenu, mechanizmy obronne gospodarza, higiena jamy ustnej itp.) będą determinować wynikowy typ mikrobioty, która będzie rezydować w tym miejscu<sup>4</sup>.

#### NISZE BIOFILMU



Rysunek 8: Nisze biofilmu

Biofilmy stanowią fizyczną barierę, która **chroni drobnoustroje** przed atakami zewnętrznymi i utrzymuje **optymalne środowisko** dla zamieszkujących je komórek drobnoustrojów.

- Chociaż biofilm stanowi środowisko ochronne dla mikrobioty jamy ustnej, jego **nadmierne nagromadzenie** na zębach i między nimi **może być problematyczne**. Takie nagromadzenie zwiększa liczbę drobnoustrojów, promując dojrzewanie biofilmu i umożliwiając rozwój potencjalnie patogennych bakterii, które mogą wywoływać zapalenie dziąseł<sup>31,32</sup>.
- W miarę dojrzewania biofilmu jego skład może zmieniać się w kierunku stanu niezrównoważonego – dysbiozy. W tym stanie **zmniejszona ilość pożytecznych drobnoustrojów stwarza warunki sprzyjające namnażaniu się potencjalnie patogennych bakterii, ostatecznie przyczyniając się do chorób jamy ustnej, takich jak zapalenie dziąseł i przyzębia**.



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

### Quorum sensing: Jak bakterie komunikują się, współpracują i konkurują

W obrębie biofilmu bakterie różnych gatunków komunikują się ze sobą i koordynują swoje zachowanie i funkcje w procesie znanym jako **quorum sensing**. Pozwala to na:<sup>16,33,34</sup>

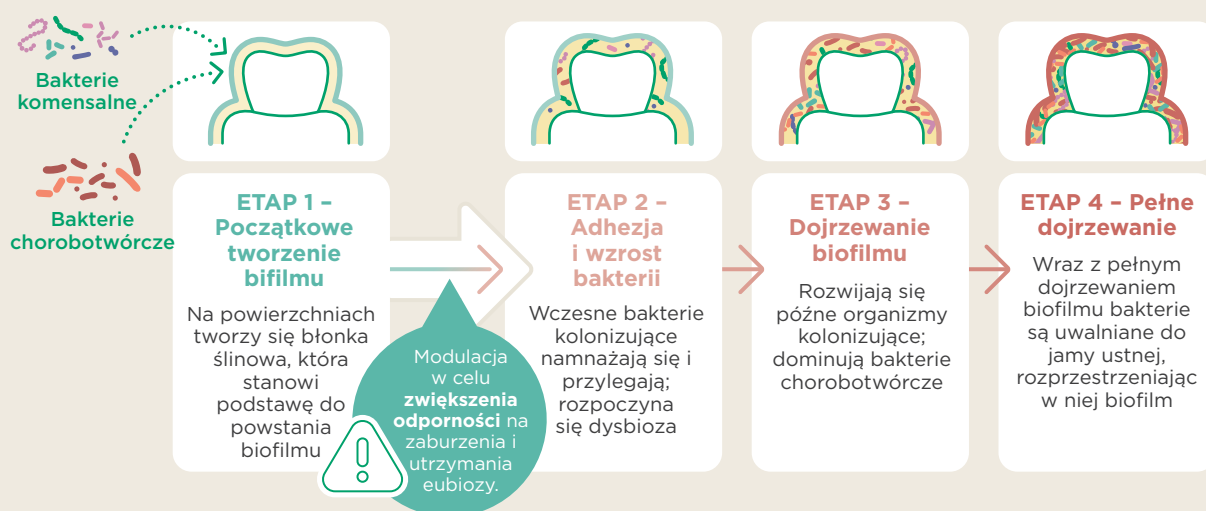
- Kolonizację i interakcję z organizmem gospodarza.
- Regulację tworzenia się biofilmu.
- Szybką adaptację do zmian w środowisku (np. dostępność składników odżywczych, obecność toksycznych związków, zbyt suche warunki itp.)
- Odporność na kolonizację przez konkurencyjne bakterie poprzez różne mechanizmy (takie jak zapobieganie ich przyleganiu i rozmnażaniu).

Ta komunikacja między komórkami pozwala na **funkcjonalną redundancję** w biofilmie – tj. gdy wiele gatunków bakterii pełni podobne role, jeden gatunek może zastąpić inny bez wpływu na ogólną funkcję biofilmu. **Tak więc redundancja funkcjonalna pozwala biofilmowi być silniejszym niż każdy gatunek z osobna – co jest ważnym czynnikiem w odporności mikrobioty na zaburzenia**<sup>19</sup>.

Niemniej jednak quorum sensing umożliwia również patogenym bakteriom konkurowanie z drobnoustrojami komensalnymi i stawanie się bardziej tolerancyjnymi na mechanizmy obronne organizmu gospodarza i środki przeciwdrobnoustrojowe. Na przykład, bakterie chorobotwórcze wykorzystują quorum sensing do opóźniania produkcji niszczących tkanki czynników wirulencji do czasu, gdy zgromadzą się w liczbie wystarczającej do przełamania mechanizmów obronnych gospodarza. Wykorzystują je również do tworzenia własnych biofilmów w celu ochrony przed antybiotykami i komórkami odpornościowymi, dostosowują swój metabolizm do korzystania z zasobów bakterii komensalnych i aktywują geny, które czynią je bardziej odpornymi na antybiotyki.<sup>33,35,36</sup>

**Co ważne, jeśli biofilm dojrzeje (rysunek 9), dysbiotyczne społeczności drobnoustrojów mogą charakteryzować się odpornością na zaburzenia – może to przyczynić się do stanu zapalnego i chorób przyzębia, które z kolei mogą przyczynić się do poważniejszych chorób ogólnoustrojowych.<sup>37-39</sup> Dlatego ważne jest, aby stale utrzymywać biofilm na niedojrzałym, bardziej zrównoważonym etapie.**

### DOJRZEWANIE BIOFILMU I DYSBIOZA

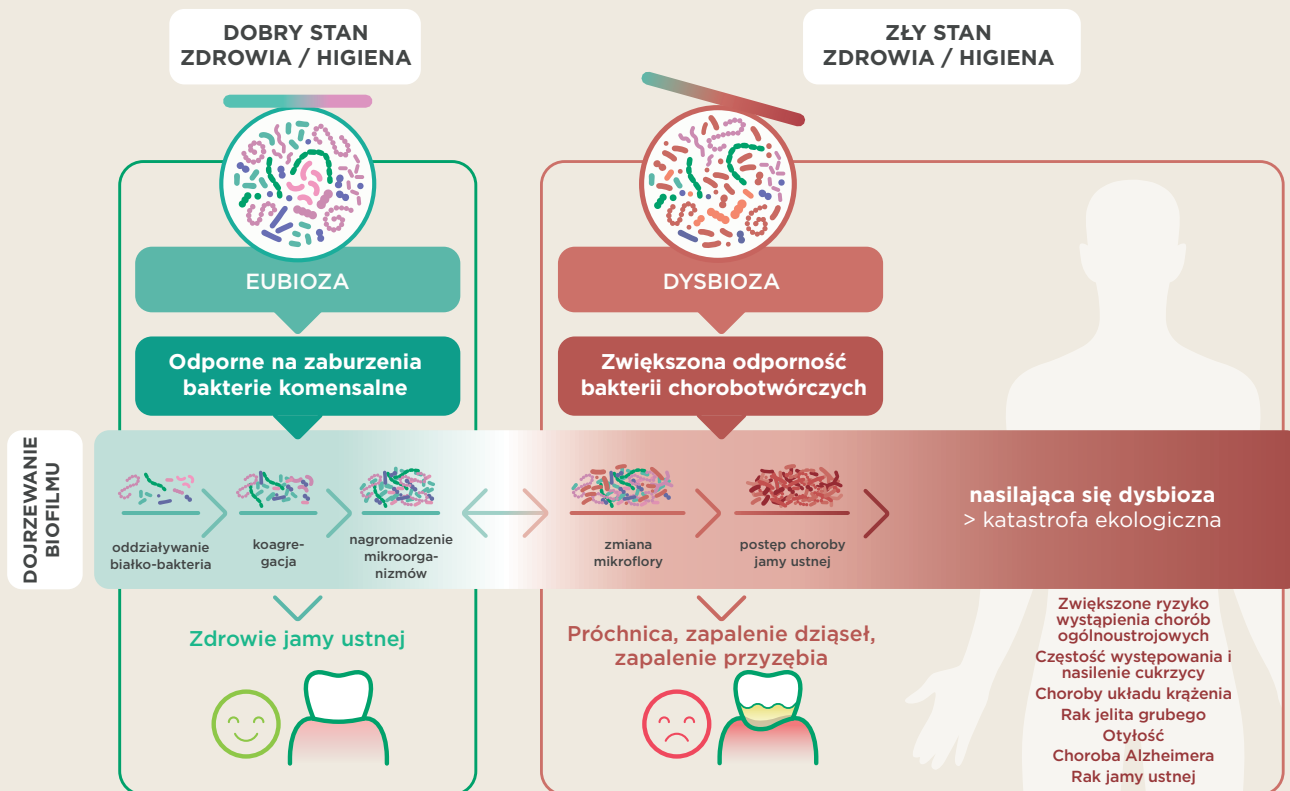


**Rysunek 9: Etapy powstawania biofilmu na zębach. Aby zapobiec dysbiozie i zamiast tego utrzymać eubiozę, ważne jest, aby przerwać dojrzewanie biofilmu na wczesnym etapie jego formowania (przed etapem 2)<sup>30</sup>.**



# ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

DOJRZEWANIE BIOFILMU WPŁYWA NA ZDROWIE JAMY USTNEJ I ZDROWIE OGÓLNOUSTROJOWE



**Rys. 10. Odporność na zaburzenia w przypadku bakterii w biofilmie jamy ustnej może być korzystna dla mikrobioty jamy ustnej i gospodarza – lub korzystna dla dysbiotycznej mikrobioty jamy ustnej i szkodliwa dla gospodarza<sup>1,4,15,16,21</sup>**

## ŚLINA JAKO KLUCZOWY REGULATOR RÓWNOWAGI MIKROBIOLOGICZNEJ I ZDROWIA JAMY USTNEJ

Aby utrzymać zrównoważoną mikrobiotę jamy ustnej, drobnoustroje muszą być utrzymywane w ciepłej, wilgotnej i dobrze odżywionej<sup>19</sup> ślinie. Ślina odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu zdrowia społeczności drobnoustrojów:

- Zapewnia wilgoć, aby zapobiec wysuszeniu bakterii, a także składniki odżywcze, takie jak witaminy, glikoproteiny, aminokwasy, mocznik i wodorowęglan, które zapewniają wzrost i stabilność drobnoustrojów<sup>19,24</sup>. Niektóre z tych składników odżywczych występują w złożonych formach polimerowych. Rozkład tych składników śliny na proste źródła energii wymaga skoordynowanych interakcji między wieloma różnymi gatunkami drobnoustrojów. Dostarczając złożonych zamiast prostych źródeł energii, ślina przyczynia się

do utrzymania stabilnej społeczności drobnoustrojów, w której różne gatunki potrzebują siebie nawzajem i muszą współpracować. Zapobiega to sytuacji, w której jeden gatunek ma przewagę i dominuje nad pozostałymi.

- Ciągły przepływ śliny usuwa węglowodany i mikroorganizmy z jamy ustnej, dostarcza szereg czynników odpornościowych (w tym przeciwciała, białka przeciwdrobnoustrojowe i peptydy), które pomagają zapobiegać infekcjom, ułatwiają transport i rozpraszanie drobnoustrojów w różnych niszach jamy ustnej oraz zapobiega nadmiernemu gromadzeniu się drobnoustrojów<sup>40,41</sup>.
- Ślina zawiera składniki przeciwdrobnoustrojowe, takie jak lizozym, laktoferyna i peroksydazy, które pomagają regulować populację drobnoustrojów i hamują rozwój patogenów<sup>40,41</sup>.



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

### ROLA ŚLINY W UTRZYMANIU ZDROWIA SPOŁECZNOŚCI DROBNOUSTROJÓW



**Rysunek 11. Rola śliny w utrzymaniu zdrowia społeczności drobnoustrojów**

- Płyn ślinowy utrzymuje neutralne pH w jamie ustnej, aby a) zapobiegać kwaśnym warunkom, które prowadzą do dominacji bakterii kwasolubnych<sup>42</sup> i b) przeciwdziałać kwasom wytwarzanym przez bakteryjną fermentację węglowodanów, zmniejszając w ten sposób ryzyko demineralizacji zębów. Zdolność ta (znana jako pojemność buforowa) jest zapewniana przez układy wodorowęglanowe, fosforanowe i białkowe, które pozwalają ślinie oprzeć się zmianom pH<sup>19,41</sup>.
- Ślina tworzy ochronną osłonkę na twardych i miękkich powierzchniach jamy ustnej – osłonka ta zawiera receptory, które umożliwiają przyleganie i kolonizację bakterii, ale także białka, które zapobiegają przyleganiu mikroorganizmów spoza jamy ustnej do powierzchni jamy ustnej<sup>41</sup>.

**Dynamiczna interakcja między śliną a mikrobiotą jamy ustnej pomaga zachować eubiozę i odporność na stres środowiskowy.**

Jeśli produkcja lub jakość śliny jest zmniejszona (np. z powodu niepicia wystarczającej ilości płynów lub regularnego spożywania słonych i słodkich pokarmów, lub z powodu

leków, choroby lub lęku i stresu), jama ustna może się wysuszyć (niedobór śliny). Zwiększa to liczbę niektórych mikroorganizmów w społecznościach drobnoustrojów jamy ustnej i zmienia skład mikrobioty – w tym kolonizację przez bakterie inne niż bakterie jamy ustnej (takie jak bakterie z grupy coli i *Staphylococcus aureus*)<sup>43</sup> i grzyby. Niedobór śliny może prowadzić do infekcji grzybiczych jamy ustnej, nieświeżego oddechu, próchnicy, zapalenia przyzębia i infekcji ogólnoustrojowych<sup>44</sup>. Istniejące choroby ogólnoustrojowe mogą również mieć niekorzystny wpływ na jakość lub ilość śliny; np. cukrzyca podnosi poziom glukozy w ślinie (i tkankach jamy ustnej) i zwiększa ryzyko niedoboru śliny, wpływając na odżywianie bakterii i późniejszy skład biofilmu jamy ustnej<sup>24</sup>.

**Ślina jest jednym z głównych czynników wpływających na odporność mikrobioty jamy ustnej na zaburzenia<sup>19</sup>.**

### DZIAŁANIE UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO KSZTAŁTUJE PODATNOŚĆ NA DYSBIOZĘ I CHOROBY JAMY USTNEJ

Aktywność pro- i przeciwzapalna rezydentnych bakterii ma kluczowe znaczenie dla utrzymania zdrowia jamy ustnej<sup>1</sup>. W obszarach, w których biofilm nie był regularnie usuwany, dojrzewa i staje się dysbiotyczny. W rezultacie odporne dysbiotyczne społeczności drobnoustrojów nagromadzone w bruzdach dziąsłowych, powierzchniach nad- i poddziąsłowych oraz na zębach wywołują patologiczną i dysfunkcyjną odpowiedź zapalną, która może wywołać samonakręcający się cykl eskalacji dysbiozy – „katastrofę ekologiczną”<sup>45,46</sup>. Na przykład, reakcje zapalne wywołane dysbiozą mogą prowadzić do<sup>46</sup>:

- Zwiększona ilość płynu szczeliny dziąsłowej może dostarczać składników odżywczych sprzyjających wzrostowi bakterii patogennych oraz czynników immunologicznych nasilających stan zapalny. Może również zmieniać lokalne pH na korzyść bakterii patogennych i blokować mechanizmy quorum sensing hamujące wzrost niektórych gatunków, co prowadzi do tworzenia grubszych i bardziej stabilnych biofilmów.



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

- Zwiększona przepuszczalność naczyń włosowatych umożliwia przedostawanie się płynu powstającego w przebiegu stanu zapalnego do objętych zapaleniem kieszonek, dostarczając patogennym bakteriom niezbędnych składników odżywczych. Ułatwia także bakteriom oraz ich produktom przemiany materii dostęp do krążenia ogólnoustrojowego i przemieszczanie się do odległych części organizmu, przyczyniając się do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego o niskim nasileniu.
- Zmniejszona dostępność tlenu, co sprzyja rozwojowi beztlenowych, często patogennych bakterii.

od statusu immunologicznego danej osoby<sup>19,28</sup>. Jeśli „sprawność immunologiczna” gospodarza (tj. odpowiednie funkcjonowanie układu odpornościowego) jest nieoptymalna (np. u osób z cukrzycą lub otyłością), pogorszy to jego zdolność do rozwiązywania trwającego stanu zapalnego wywołanego dysbiozą w biofilmie i zwiększy ryzyko chorób ogólnoustrojowych<sup>45,47</sup>.

**Różnice w nasileniu próchnicy i chorób przyzębia mogą występować nawet w identycznych warunkach środowiskowych ze względu na różnice we wrodzonych mechanizmach obrony immunologicznej, które również wpływają na stan zapalny przyzębia.**



**Rys. 12. Samonasilający się cykl eskalacji dysbiozy**

Ta nasilająca się reakcja zapalna powoduje uszkodzenie tkanek, przyczynia się do chorób jamy ustnej, takich jak zapalenie przyzębia, i może zwiększać ryzyko wystąpienia przewlekłych chorób ogólnoustrojowych (np. cukrzycy, otyłości, chorób układu krążenia, nieswoistego zapalenia jelit)<sup>15,38,45</sup>. Oprócz wpływu na reakcję zapalną, dysbioza mikrobioty jamy ustnej zaburza wiele innych mechanizmów odpornościowych w całym organizmie, co może prowadzić do poważniejszych problemów ogólnoustrojowych, jeśli nie uda się przywrócić eubiozy<sup>24,38,45</sup>.

Podatność na choroby jamy ustnej i ogólnoustrojowe jest w dużym stopniu zależna

## MODULACJA MIKROBIOTY JAMY USTNEJ

### PRZESUNIĘCIE MIKROBIOTY W KIERUNKU RÓWNOWAGI

Niezbędne jest modulowanie mikrobioty jamy ustnej w kierunku stanu eubiozy i dobrego zdrowia, przy jednoczesnej poprawie jej odporności na zaburzenia w tym stanie. Można podjąć kilka działań, aby zapewnić, że społeczności drobnoustrojów wzmacniają zdrowie gospodarza i nie powodują chorób:

1) Zapobieganie dojrzewaniu biofilmu nazębnego i jego dysbiozy<sup>19</sup>.

2) Utrzymanie dobrego poziomu i jakości śliny oraz zapobieganie suchości w ustach (np. poprzez regularne nawadnianie, unikanie słodkich pokarmów i napojów, unikanie oddychania przez usta, ograniczenie stresu<sup>48</sup>).

3) Wspieranie sprawności układu odpornościowego (np. poprzez dobre odżywianie, regularne ćwiczenia fizyczne, zdrowy sen, unikanie palenia tytoniu i minimalizowanie stresu).

4) Podobnie jak w przypadku jelit, korzystne może być wsparcie mikrobioty jamy ustnej poprzez przywrócenie równowagi mikrobiologicznej (np. poprzez stosowanie pre- lub probiotyków).

**Razem te działania modulujące pomogą kontrolować czynniki sprzyjające dysbiozie i zamiast tego skierują mikrobiotę jamy ustnej w kierunku stabilnej eubiozy<sup>24</sup>.**



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

### MODULACJA MECHANICZNA: ROZBIJANIE SZKODLIWYCH BIOFILMÓW

#### Regularne szczotkowanie i czyszczenie przestrzeni międzyzębowych zapobiega dojrzewaniu biofilmu.

Właściwa higiena jamy ustnej jest niezbędna, aby zapobiec dojrzewaniu biofilmu. Ważne jest, aby regularnie zaburzać wzrost biofilmu na wczesnym etapie, zanim biofilm dojrzeje i stanie się dysbiotyczny dla gospodarza (*etap 2, rysunek 9*), w którym dominować będzie bardziej odporna i potencjalnie patogenna mikrobiota (*etapy 3-4*)<sup>50</sup>.

Mechaniczne rozbijanie biofilmu płytki nazębnej ma zasadnicze znaczenie dla zdrowia jamy ustnej. Pomaga utrzymać biofilm w niedojrzałym stanie, zdominowanym przez wczesne bakterie tworzące płytkę nazębną (szczególnie paciorkowce)<sup>19</sup>. Mikroorganizmy te pomagają utrzymać zdrowie jamy ustnej poprzez:

- Zapobieganie kolonizacji przez szkodliwe bakterie
- Modulowanie układu odpornościowego w celu umożliwienia przetrwania bakterii

Jeśli jednak nie zostanie naruszony, **biofilm dojrzeje i może przyczynić się do próchnicy, chorób przyzębia, nieświeżego oddechu i ogólnoustrojowych stanów zapalnych**<sup>49</sup>.

**Techniki czyszczenia powinny być ukierunkowane na trudno dostępne obszary, aby zapobiec dysbiozie.**

Ważne jest szczotkowanie zębów co najmniej dwa razy dziennie przez dwie minuty. Dobra technika przy użyciu szczoteczki o odpowiedniej konstrukcji (np. z dopasowanym włosiem zaprojektowanym tak, aby dotrzeć do obszarów nad- i poddziąsłowych) jest potrzebna do rozbicia biofilmu (język, który zawiera własny biofilm, powinien być również czyszczony w regularnych odstępach czasu)<sup>31,50,51</sup>. Jednak samo szczotkowanie ma ograniczoną skuteczność w usuwaniu biofilmu z przestrzeni międzyzębowych. Wykazano, że stosowanie gumowych czyścików międzyzębowych, szczoteczek międzyzębowych lub nici dentystrycznych w połączeniu ze szczotkowaniem zębów jest bardziej korzystne w zmniejszaniu stanu zapalnego dziąseł niż samo szczotkowanie zębów i jest istotnym elementem praktyk higieny jamy ustnej<sup>52-54</sup>. Jednak te techniki czyszczenia nie zawsze są wykonywane prawidłowo; mogą być wymagane

CZYSZCZENIE TRUDNO DOSTĘPNYCH MIEJSC JEST KLUCZOWE



dotkowe metody, aby zapewnić przerwanie biofilmu, zanim zdąży on dojrzeć<sup>24</sup>.

### MODULACJA CHEMICZNA: ROLA PASTY DO ZĘBÓW I PŁYNU DO PŁUKANIA JAMY USTNEJ

#### Fluor pomaga wzmocnić szkliwo i regulować aktywność drobnoustrojów.

Aby uzyskać większą kontrolę nad tworzeniem się biofilmu, szczotkowanie zębów powinno być połączone z pastą do zębów zawierającą fluor. Fluor pomaga wzmocnić szkliwo zębów, czyniąc je bardziej odpornym na demineralizację przez kwasy i ma właściwości antibakteryjne, które bezpośrednio zmniejszają produkcję kwasu przez bakterie, zmniejszają tolerancję na kwas (poprzez zwiększenie przepuszczalności błon komórkowych) i hamują aktywność enzymów<sup>19</sup>.

**Przeciwbakteryjne płyny do płukania jamy ustnej mogą redukować płytkę nazębną, ale muszą być stosowane strategicznie.**

Inną strategią jest chemiczne zakłócanie dojrzewania biofilmu, szczególnie w trudno dostępnych obszarach, poprzez stosowanie płynów do płukania jamy ustnej – mogą one zawierać różne środki przeciwdrobnoustrojowe (np. glukonian chlorheksydyny, chlorek cetylopirydyniowy, olejki eteryczne) zaprojektowane w celu zniszczenia lub zahamowania wzrostu bakterii (*etap 1, rysunek 9*)<sup>55</sup>. Płynów do płukania ust nie należy jednak używać bezpośrednio po szczotkowaniu, aby uniknąć zmywania stężonego fluoru pozostawionego przez pastę do zębów na zębach. Badania wykazały, że płyny do płukania jamy ustnej mogą znacznie zmniejszyć ilość płytki nazębnej i stan zapalny dziąseł, a także mogą być skutecznymi środkami przeciw biofilmowi i zapaleniu dziąseł<sup>55</sup>. Warto również zaznaczyć, że przeciwdrobnoustrojowe płyny do płukania jamy ustnej, takie jak chlorheksydyna, powinny być stosowane głównie krótkotrwale



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

W ostatnich latach coraz wyraźniej dostrzega się potrzebę bardziej skutecznego i holistycznego podejścia do higieny jamy ustnej, aby osiągnąć dwa kluczowe cele:

- **Zmniejszenie adhezji bakterii na powierzchniach zębów i utrzymywanie biofilmu bakteryjnego we wczesnym stadium rozwoju** oraz
- **Utrzymanie eubiozy i zapobieganie zmianom dysbiotycznym w biofilmach jamy ustnej.**

Istnieje możliwość, że cel ten można osiągnąć dzięki modulacji biologicznej stosowanej jako uzupełnienie obecnych metod poprawy zdrowia jamy ustnej – podejściu, które mogłoby stanowić istotny czynnik sprzyjający osiągnięciu eubiozy jamy ustnej, a tym samym lepszemu wspieraniu zdrowia jamy ustnej i ogólnoustrojowego.

– w ostrych sytuacjach, np. po zabiegach chirurgicznych – aby ograniczyć tworzenie biofilmu i obciążenie bakteryjne, a tym samym zmniejszyć ryzyko powikłań.

Quorum sensing w biofilmie jamy ustnej oznacza, że bakterie mogą stać się tolerancyjne na środki przeciwdrobnoustrojowe stosowane w płynach do płukania jamy ustnej<sup>33,35,36</sup>. Obecność martwych bakterii w biofilmie jamy ustnej po użyciu płynu do płukania jamy ustnej może również zwiększać zjadliwość bakterii beztlenowych, które przyczyniają się do zapalenia przyzębia<sup>56</sup>. Płyny do płukania jamy ustnej mogą być również nieskuteczne wobec biofilmu, który już dojrzał<sup>19</sup>. Ponadto, płyny do płukania jamy ustnej mogą hamować lub niszczyć gatunki komensalne, odbierając im korzystne role i zapewniając nisze dla kolonizacji drobnoustrojów innych niż jamy ustnej lub osiedlenia się gatunków patogennych.

Biorąc pod uwagę te zalety i wady, przeciwbakteryjne płyny do płukania jamy ustnej: (a) generalnie powinny być stosowane wyłącznie w celach krótkotrwałych, (b) powinny zawsze służyć jako uzupełnienie mechanicznego czyszczenia, (c) powinny być przepisywane w przypadku konkretnych wskazań określonych przez specjalistę ds. zdrowia jamy ustnej (tj. nie są konieczne u osób ze zdrową jamą ustną) oraz (d) powinny być podawane po dokładnym, profesjonalnym czyszczeniu<sup>57</sup>.

**Należy zauważyć, że przeciwbakteryjne płyny do płukania jamy ustnej mogą być konieczne po operacji, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań chirurgicznych i/lub słabego gojenia się ran<sup>58</sup>.**

### MODULACJA BIOLOGICZNA: WSPIERANIE POŻYTECZNYCH BAKTERII

Pomimo różnych mechanicznych i chemicznych metod, które można zastosować w celu rozbicia biofilmu jamy ustnej, biofilm odrasta w ciągu kilku godzin po oczyszczeniu<sup>24,39</sup>.

W przypadku mikrobioty, która przetrwała oczyszczanie mechaniczne i chemiczne, niezbędne są określone procesy umożliwiające odbudowę i reorganizację biofilmu, w tym adhezja bakteryjna, odżywianie oraz koagregacja i komunikacja między bakteriami. Modulowanie któregokolwiek z tych procesów może pomóc skierować mikrobiotę w stronę bardziej zrównoważonego składu. Poniżej przedstawiono przykłady sposobów osiągnięcia tego efektu oraz modulacji mikrobioty jamy ustnej.

#### Dieta i styl życia: budowanie środowiska przyjaznego mikrobiocie

Zarówno dieta, jak i środowisko jamy ustnej wpływają na równowagę, funkcje i zjadliwość społeczności drobnoustrojów jamy ustnej<sup>59,60</sup>, wpływając jednocześnie na gospodarza. Modulowanie tych aspektów może mieć pozytywny wpływ na ustanowienie eubiozy. Na przykład:

- Mikrobiota odżywia się śliną i płynem śluzowym i wykorzystuje wszelkie cukry i białka obecne w tych płynach. Wyższy poziom cukru po spożyciu np. żywności bogatej w sacharozę i skrobię lub napojów zawierających cukier fermentowany, zwiększy wzrost biofilmu, a zwłaszcza przeżywalność mikrobioty kwasotwórczej i kwasolubnej – prowadząc do wyższego ryzyka zapalenia dziąseł i rozwoju próchnicy<sup>48,60,61</sup>. Zmniejszenie spożycia cukru może pomóc w zmniejszeniu tego ryzyka<sup>60</sup>.
- Zdrowa, bogata w witaminy i błonnik żywność może również wspierać zdrowszy ekosystem jamy ustnej. Wywołują one mniej stanów zapalnych, a tym



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

samym mają ogólnie korzystny wpływ ogólnoustrojowy<sup>60</sup>.

- Wiadomo, że palenie zmienia ekologię mikrobioty jamy ustnej w dysbiozę poprzez zwiększenie kwasowości śliny, zubożenie tlenu, wpływ na przyleganie bakterii do powierzchni błony śluzowej i osłabienie odporności gospodarza<sup>62</sup>. Ponieważ związane z paleniem zmiany w mikrobiocie jamy ustnej nie są trwałe, zaprzestanie palenia może pomóc w przywróceniu eubiozy.

### Prebiotyki: odżywianie właściwych drobnoustrojów

Prebiotyk definiuje się jako „substrat, który jest selektywnie wykorzystywany przez mikroorganizmy gospodarza, przynosząc korzyści zdrowotne”, tj. substancję, która służy jako składnik odżywczy dla pożytecznych mikroorganizmów<sup>63</sup>.

**W ekosystemie jamy ustnej prebiotyki mogą poprawiać środowisko mikrobiologiczne, stymulować wzrost korzystnej mikrobioty i hamować adhezję drobnoustrojów lub mieć właściwości przeciwdrobnoustrojowe, które zapobiegają osiedlaniu się drobnoustrojów chorobotwórczych<sup>64</sup>.**

### Prebiotyki dostosowane do zdrowia jamy ustnej są mniej powszechne niż te dla zdrowia jelit.

Prebiotyki specyficzne dla zdrowia jamy ustnej są rzadkie, a skuteczny prebiotyk w jednym miejscu ciała (takim jak jelita) może nie mieć wpływu w innym miejscu ciała (takim jak jama ustna)<sup>63</sup>. Te, które wykazały potencjał w utrzymaniu zrównoważonej mikrobioty jamy ustnej, obejmują alkohole cukrowe (np. ksylitol, sorbitol), argininę (aminokwas) i azotan (naturalnie występujący związek występujący w wielu owocach i warzywach, takich jak czerwone buraki lub szpinak).

### Wybrane prebiotyki, takie jak ksylitol, arginina i azotan, mogą sprzyjać eubiozie jamy ustnej.

**Ksylitol może obniżyć ryzyko próchnicy** poprzez kilka mechanizmów. Obejmują one zwiększenie remineralizacji szkliwa zębów, zmniejszenie poziomu bakterii *Streptococcus mutans* związanych z próchnicą w ślinie oraz podniesienie pH płytki nazębnej (tj. zmniejszenie kwasowości) poprzez zwiększenie produkcji śliny i zmniejszenie liczby bakterii wytwarzających kwas<sup>65</sup>. Jednak ksylitol traci swoje działanie w obecności fruktozy, która jest wysoka w owocach lub sacharozy (obie są również często dodawane do przetworzonej żywności)<sup>64</sup>.

**Arginina** jest aktywnie metabolizowana przez układ deiminazy argininowej – kompleks enzymów w niektórych bakteriach jamy ustnej – co prowadzi do produkcji amoniaku, co z kolei prowadzi do wzrostu pH. Przywrócenie neutralnego pH usuwa selektywną presję na mikroorganizmy tolerujące kwasy, a tym samym **łagodzi demineralizację szkliwa zębów<sup>64</sup>**.

**Arginina może również działać w synergii z fluorem, aby pomóc w zapobieganiu próchnicy<sup>66</sup>.**

**Gdy azotan napotyka bakterie jamy ustnej,** szczególnie w warunkach kwaśnych, jest redukowany do azotynów i tlenu azotu – gazu o wielu właściwościach fizjologicznych, w tym działaniu przeciwdrobnoustrojowym przeciwko bakteriom beztlenowym, które są związane z zapaleniem przyzębia; działanie to może być korzystne, gdy pH spada z powodu fermentacji cukru. Azotany są również rozkładane do amoniaku w obecności bakterii, co może zwiększyć pH. Podobnie mocznik jest metabolizowany przez niektóre bakterie jamy ustnej w celu wytworzenia amoniaku, a następnie

### SUPLEMENTY MIKROBIOTY



#### PREBIOTYKI

Substrat wykorzystywany selektywnie przez mikroorganizmy gospodarza, przynoszący korzyści zdrowotne



#### PROBIOTYKI

Żywe mikroorganizmy, które po podaniu w odpowiednich ilościach wywierają korzystny wpływ na zdrowie organizmu gospodarza



#### POSTBIOTYKI

Nieożywione mikroorganizmy i/lub ich składniki, które przynoszą korzyści zdrowotne gospodarzowi



#### SYNBIOTYKI

Prebiotyki można łączyć z probiotykami, aby wzmocnić działanie probiotyków

Rys. 13. Suplementy mikrobioty



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

zmniejszenia kwasowości w biofilmie. Działania te poprawiają środowisko jamy ustnej i sprzyjają kolonizacji przez drobnoustroje związane ze zdrowiem jamy ustnej oraz ograniczają wzrost patogennych bakterii związanych z próchnicą zębów i zapaleniem przyzębia<sup>64,66,67</sup>. W związku z tym **zwiększenie spożycia azotanów może modulować skład i aktywność mikrobioty jamy ustnej, pomagając zapobiegać lub zmniejszać dysbiozę bakteryjną i stymulując eubiozę**. Oprócz modulowania mikrobioty jamy ustnej, kolejną zaletą azotanów jest kluczowa rola, jaką redukcja azotanów bakteryjnych odgrywa w utrzymaniu zdrowia układu sercowo-naczyniowego: tlenek azotu bierze udział w rozszerzaniu naczyń krwionośnych, a tym samym może obniżać ciśnienie krwi<sup>19</sup>.

### Probiotyki: Przywracanie równowagi mikrobioty

Probiotyki to „żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach przynoszą gospodarzowi korzyści zdrowotne”<sup>68</sup>. Mimo że ich korzyści dla mikrobioty jelitowej są dobrze znane, wykorzystanie probiotyków w celu poprawy zdrowia jamy ustnej może być dla większości ludzi nową ideą. Niemniej jednak od ponad 20 lat<sup>66</sup> probiotyki są szeroko testowane w zapobieganiu lub leczeniu chorób jamy ustnej, a zainteresowanie badaniami znacznie wzrosło w ciągu ostatnich 5-10 lat.

W jamie ustnej probiotyki mają kilka potencjalnych działań, z których każde ma swoje własne złożone mechanizmy (*rysunek 14*)<sup>24,64,69,70</sup>:

**Probiotyki mogą modulować odpowiedzi immunologiczne, wzmacniać barierę jamy ustnej i hamować patogeny.**

#### 1) Modulacja odpowiedzi immunologicznej gospodarza:

probiotyki uczestniczą w kształtowaniu wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej poprzez modulowanie komórek odpornościowych, takich jak komórki dendrytyczne, makrofagi oraz limfocyty B i T, a także wspieranie ich funkcji, a tym samym funkcjonowania całego układu odpornościowego<sup>71</sup>.

#### 2) Innym sposobem działania probiotyków jest **wzmocnienie funkcji bariery śluzówkowej**

poprzez promowanie produkcji białek połączeń ścisłych między komórkami nabłonka<sup>72</sup>, co chroni przed wnikaniem bakterii, takich jak *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) i ich toksyn<sup>73</sup>.

#### 3) Zmniejszenie stanu zapalnego:

Unicestwiając mediatory prozapalne (takie jak TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ )<sup>74</sup>, probiotyki mogą zmniejszać odpowiedź zapalną.

#### 4) Bezpośrednie hamowanie i niszczenie patogenów

(np. poprzez produkcję substancji przeciwdrobnoustrojowych oraz aktywację komórek odpornościowych typu „atakującego”) oraz ich produktów, takich jak gingipainy (wytwarzane przez *P. gingivalis*; gingipainy to grupa enzymów proteolitycznych zaangażowanych w choroby przyzębia, odgrywających kluczową rolę w niszczeniu tkanek oraz unikaniu odpowiedzi immunologicznej)<sup>75</sup>.

### MECHANIZMY DZIAŁANIA PROBIOTYKÓW W MIKROBIOCIE JAMY USTNEJ



Rys. 14. Mechanizmy działania probiotyków w mikrobiocie jamy ustnej



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

**5) Konkurencja drobnoustrojów o adhezję i kolonizację oraz zapobieganie koagregacji** (poprzez rywalizację o składniki odżywcze i miejsca wiązania na powierzchniach komórek gospodarza), co prowadzi do pośredniego eliminowania patogenów i hamowania powstawania patogennego biofilmu.

**Nie wszystkie szczepy probiotyczne są równie skuteczne – szczepy specyficzne dla jamy ustnej są najbardziej obiecujące.**

Chociaż mechanizmy te dotyczą jamy ustnej, należy również spodziewać się korzystnych ogólnoustrojowych efektów działania probiotyków, takich jak ogólnoustrojowe zmniejszenie stanu zapalnego.

Ważne jest, aby pamiętać, że specyficzne mechanizmy działania różnią się między bakteryjnymi szczepami probiotycznymi<sup>76</sup>. W kontekście zdrowia jamy ustnej większość ocenianych szczepów bakteryjnych należy do rodzajów *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Bacillus*<sup>69,76</sup>. Najlepiej opisanym probiotykiem jest *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*).

**Stosowanie szczepów bakteryjnych, które są specyficzne dla jamy ustnej, a nawet dla każdego odrębnego siedliska drobnoustrojów w jamie ustnej, prawdopodobnie będzie miało bardziej ukierunkowany i skuteczny efekt terapeutyczny niż te, które zostały dobrze zbadane, ale mogą być bardziej specyficzne dla jelit (np. niektóre szczepy *Lactobacillus*)<sup>19,66,70</sup>.**

Sprzeczne wyniki obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących probiotyków w kontekście zdrowia jamy ustnej można w dużej mierze przypisać stosowaniu różnych szczepów bakterii. Dodatkowo czynniki mogą również odgrywać rolę, takie jak niewystarczająca dawka, jakość produktu (np. nieżywotne bakterie), nieprawidłowe metody aplikacji (np. czas w stosunku do szczotkowania, jedzenia lub picia) lub brak mechanicznej supresji mikrobioty jamy ustnej<sup>76-78</sup>.

Pomimo tych ograniczeń w projektowaniu badań, istniejące badania wykazały, że ukierunkowanie biofilmu jamy ustnej za pomocą probiotyków może<sup>64,70,76,77</sup>:

- Modulować równowagę mikrobioty jamy ustnej.
- Tworzyć biofilm, który zmniejsza poziom i/lub hamuje funkcje patogenów jamy ustnej.
- Zmniejszać częstość występowania *Candida albicans*.
- Zmniejszać liczby bakterii powodujących halitozę (nieświeży oddech). A co być może najważniejsze, zapobiegają demineralizacji szkliwa, hamują powstawanie próchnicy, zmniejszają ryzyko zapalenia przyzębia i poprawiają wyniki niechirurgicznego leczenia przyzębia<sup>79</sup> oraz leczenia zapalenia błony śluzowej wokół implantu<sup>80</sup>.

### Synbiotyki: synergiczne podejście

Aby uzyskać lepsze efekty terapeutyczne, prebiotyki można łączyć z probiotykami, tworząc synbiotyki<sup>64</sup>. W jamie ustnej **prebiotyki** (takie jak ksylitol, arginina i azotan) mogą **zwiększać zdolność probiotyków do zmniejszania mikrobioty związanej z próchnicą**, utrzymywania wysokiego pH lub regulowania odpowiedzi zapalnej<sup>22,64,67,69,81</sup>. Glicerol w połączeniu z probiotykiem *L. reuteri* jest przykładem synbiotyku, który może poprawić skuteczność *L. reuteri*<sup>81</sup>.

**To nowe, synergiczne podejście do zdrowia jamy ustnej jest jeszcze na wczesnym etapie rozwoju, ale może doprowadzić do powstania innowacyjnych i skutecznych produktów mikrobiologicznych, które mogłyby skuteczniej zwalczać dysbiozę<sup>2,64</sup>.**



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

### PRZYSZŁE KIERUNKI

#### ROZSZERZENIE ROLI SPECJALISTÓW W DZIEDZINIE ZDROWIA JAMY USTNEJ

Ważne jest, aby specjaliści zajmujący się higieną jamy ustnej byli w stanie wyjaśnić pacjentom, w jaki sposób odporność na zaburzenia mikrobioty może mieć pozytywny lub negatywny wpływ na ich zdrowie jamy ustnej i ogólne zdrowie. Udzielanie porad dotyczących dobrych technik higieny jamy ustnej oraz zdrowej diety i stylu życia – oraz tego, w jaki sposób będą one modulować mikrobiotę jamy ustnej w kierunku eubiozy – to pierwsze niezbędne kroki w kierunku samoopieki. Wytyczne dotyczące dodatkowego stosowania pre-, pro- i synbiotyków mogą dodatkowo poprawić zdrowie jamy ustnej pacjentów.

#### ROZWÓJ BADAŃ I INNOWACJI

Dalsze badania będą napędzać rozwój nowych produktów, wraz z protokołami leczenia i profilaktyki, które selektywnie celują w bakterie chorobotwórcze, wykorzystują szczepy drobnoustrojów specyficzne dla jamy ustnej zamiast szczepów jelitowych i promują eubiozę jamy ustnej w celu wspierania ogólnego stanu zdrowia.

Wymaga to głębszego zrozumienia cech i wzajemnych powiązań między różnymi korzystnymi i dysbiotycznymi populacjami drobnoustrojów oraz tego, w jaki sposób ich odporność na zaburzenia może wpływać na mechanizmy fizjologiczne, które utrzymują organizm w równowadze (homeostazie)<sup>24,64,69,76-78</sup>. Jest również prawdopodobne, że zastosowana metoda dostarczania (w pastylkach do ssania, płynach do płukania jamy ustnej lub pastach do zębów) będzie miała wpływ na skuteczność<sup>82</sup>.

Oprócz zapobiegania chorobom konieczne są dalsze badania nad możliwościami leczenia, np. stosowanie pre- i/lub probiotyków w celu zmniejszenia utraty kości wyrostka zębodołowego i utraty przyczepu w zapaleniu przyzębia<sup>74,83</sup>. Korzystne może być również uzupełnianie

probiotyków mikroelementami; np. w jelitach wykazano, że witaminy z grupy B poprawiają kolonizację probiotyków<sup>84</sup>, podczas gdy witamina D może pomóc w regulacji ich działania przeciwzapalnego, immunomodulującego i przeciwwakazyjnego<sup>85</sup>. Możliwe jest, że badania w jamie ustnej mogą ujawnić podobne korzyści.

Coraz większego znaczenia będzie nabierać także potrzeba tworzenia indywidualnych planów leczenia, co może pomóc w uwzględnieniu różnic między pacjentami w zakresie zachowań, wieku, stosowania leków, stanu zdrowia, genetyki oraz związanego z nimi ryzyka rozwoju próchnicy i chorób przyzębia. Wszystkie te czynniki, w tym ocena punktów końcowych klinicznych i mikrobiologicznych, powinny zostać uwzględnione w przyszłych badaniach, aby w pełni ocenić ich wpływ na zdrowie jamy ustnej i ogólnoustrojowe<sup>78</sup>.



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

### WNIOSKI

#### Dysbioza w obrębie mikrobioty jamy ustnej może prowadzić do próchnicy zębów, zapalenia dziąseł i zapalenia przyzębia

– chyba że system można modulować w kierunku eubiozy. Jeśli dysbiotyczne społeczności mikroorganizmów uzyskają zdolność do utrzymywania odporności na zaburzenia, ich dalszy wpływ na funkcje immunologiczne i metaboliczne może przyczyniać się nie tylko do chorób jamy ustnej, ale także do chorób ogólnoustrojowych.

#### Wzmacnianie samodzielnej opieki dla trwałego zdrowia

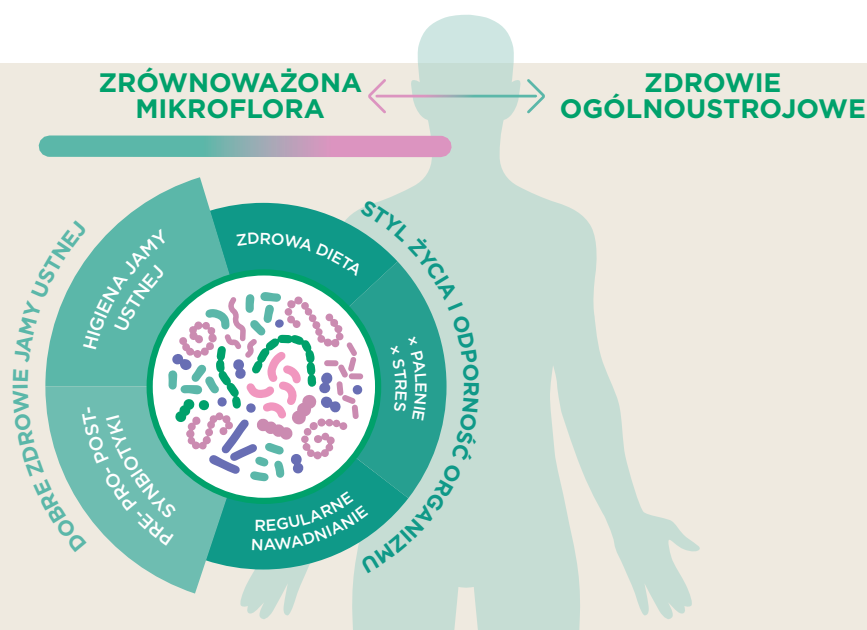
Podstawową zasadą modulowania mikrobioty jamy ustnej jest samoopieka. Pozornie proste instrukcje dotyczące higieny jamy ustnej przekazywane pacjentom mogą przynieść znaczące korzyści na poziomie mikrobiologicznym, potencjalnie wpływając nawet na zdrowie ogólnoustrojowe. Oprócz profesjonalnego oczyszczania, specjaliści w zakresie zdrowia jamy ustnej odgrywają kluczową rolę w edukowaniu pacjentów na temat następujących zagadnień:

**1)** Pozytywne i potencjalnie negatywne skutki mikrobioty jamy ustnej oraz dlatego zapewnienie warunków wspierających eubiozę jest ważne dla zdrowia jamy ustnej i zdrowia ogólnoustrojowego.

**2)** Korzyści wynikające z utrzymania zrównoważonej mikrobioty oraz poprawy stanu układu odpornościowego przy zastosowaniu holistycznego podejścia, obejmującego:

- prawidłowe techniki higieny jamy ustnej,
- zdrową dietę z ograniczeniem cukrów i dużą zawartością warzyw oraz owoców,
- ograniczenie palenia tytoniu i stresu,
- zapewnienie odpowiedniego nawodnienia.

**3)** Potencjał prebiotyków, probiotyków i synbiotyków w przywracaniu lub utrzymywaniu równowagi mikrobioty jamy ustnej stanowi obiecującą perspektywę terapeutyczną w dążeniu do dalszej poprawy zdrowia jamy ustnej i ogólnoustrojowego, mogącą wspierać kontrolę czynników sprzyjających dysbiozie.





## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

### SŁOWNICZEK

**Archeony:** grupa jednokomórkowych mikroorganizmów prokariotycznych, które są podobne do bakterii, ale ewolucyjnie się od nich różnią.

**Beztlenowe:** nietolerujące tlenu, niezdolne do wzrostu w środowiskach, w których występuje tlen.

**Czynniki wirulencji:** cząsteczki i właściwości cząsteczek, które pomagają bakteriom i innym mikroorganizmom wywoływać choroby, np. poprzez przyłączanie się do komórek gospodarza, unikanie układu odpornościowego i konkutowanie o składniki odżywcze.

**Dysbioza:** stan, w którym równowaga w mikrobiocie oraz między mikrobiotą a gospodarzem jest zaburzona – potencjalnie prowadząc do szkód i przyczyniając się do chorób.

**Eubioza:** stan korzystnej równowagi w obrębie mikrobioty oraz między mikrobiotą a jej gospodarzem.

**Kwasolubne:** zdolne do wzrostu w środowisku kwaśnym.

**Kwasotwórcze:** wytwarzające kwas (bakterie).

**Mikrobiota jamy ustnej:** społeczność mikroorganizmów żyjących w jamie ustnej.

**Postbiotyki:** nieożywione mikroorganizmy i/lub ich składniki, które przynoszą korzyści zdrowotne gospodarzowi.

**Prebiotyki:** substrat, który jest selektywnie wykorzystywany przez mikroorganizmy gospodarza, przynosząc korzyści zdrowotne. Prebiotyki doustne, mniej popularne, mogą działać inaczej w jamie ustnej.

**Probiotyki:** żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach przynoszą gospodarzowi korzyści zdrowotne.

**Proteolityczne:** bakterie proteolityczne wytwarzające enzymy rozkładające białka.

**Quorum sensing:** proces komunikacji między komórkami bakterii, który umożliwia im koordynację zachowań i funkcji (w zależności od liczby bakterii w populacji), a tym samym adaptację do lokalnego środowiska.

**Redundancja funkcjonalna:** w tym przypadku, gdy wiele gatunków bakterii w ekosystemie (biofilmie) pełni podobne role, jeden gatunek jest w stanie zastąpić inny bez wpływu na funkcję biofilmu.

**Substrat:** substancja, którą (w tym przypadku) bakterie wykorzystują jako składniki odżywcze do produkcji energii i wzrostu.

**Symbioza:** harmonijne współistnienie mikrobioty jamy ustnej i gospodarza, przy czym mikroorganizmy zapewniają gospodarzowi korzyści zdrowotne.

**Synbiotyki:** połączenie prebiotyków i probiotyków, które współpracują ze sobą w celu promowania wzrostu i aktywności pożytecznych bakterii, poprawiając ogólny stan zdrowia.

**Tlenowe:** mogą przetrwać i rozwijać się w natlenionym środowisku.



# ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

## BIBLIOGRAFIA

- 1** Kilian M, Chapple ILC, Hannig M, *et al.* The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *British Dental Journal* 2016;221(10):657-666. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.865.
- 2** Giordano-Kelhoffer B, Lorca C, March Llanes J, *et al.* Oral Microbiota, Its Equilibrium and Implications in the Pathophysiology of Human Diseases: A Systematic Review. *Biomedicines* 2022;10(8). doi: 10.3390/biomedicines10081803.
- 3** National Human Genome Research Institute (2025). Microbiome. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Microbiome>, accessed: 4 Feb 2025.
- 4** Baker JL, Mark Welch JL, Kauffman KM, *et al.* The oral microbiome: diversity, biogeography and human health. *Nat Rev Microbiol* 2024;22(2):89-104. doi: 10.1038/s41579-023-00963-6.
- 5** eHOMD (2024). Expanded Human Oral Microbiome Database V3.1. <https://www.homd.org/>, accessed: 25 Nov 2024.
- 6** Campbell K. Oral microbiome findings challenge dentistry dogma. *Nature* 2021. doi: 10.1038/d41586-021-02920-w.
- 7** Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol* 2019;23(1):122-128. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP\_304\_18.
- 8** Lu M, Xuan S, Wang Z. Oral microbiota: A new view of body health. *Food Science and Human Wellness* 2019;8(1):8-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2018.12.001>.
- 9** Baty JJ, Stoner SN, Scofield JA. Oral Commensal Streptococci: Gatekeepers of the Oral Cavity. *J Bacteriol* 2022;204(11):e0025722. doi: 10.1128/jb.00257-22.
- 10** Moreno CM, Boeree E, Freitas CMT, *et al.* Immunomodulatory role of oral microbiota in inflammatory diseases and allergic conditions. *Front Allergy* 2023;4:1067483. doi: 10.3389/falgy.2023.1067483.
- 11** Burne RA, Marquis RE. Alkali production by oral bacteria and protection against dental caries. *FEMS Microbiol Lett* 2000;193(1):1-6. doi: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09393.x.
- 12** Hu W, Chen S, Zou X, *et al.* Oral microbiome, periodontal disease and systemic bone-related diseases in the era of homeostatic medicine. *Journal of Advanced Research* 2024. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.08.019>.
- 13** Bostanghadiri N, Kouhzad M, Taki E, *et al.* Oral microbiota and metabolites: key players in oral health and disorder, and microbiota-based therapies. *Frontiers in Microbiology* 2024;15. doi: 10.3389/fmicb.2024.1431785.
- 14** Kaan AMM, Kahharova D, Zaura E. Acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontol* 2000 2021;86(1):123-141. doi: 10.1111/prd.12366.
- 15** Joseph S, Curtis MA. Microbial transitions from health to disease. *Periodontology* 2000 2021;86(1):201-209. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12377>.
- 16** Sedghi L, DiMassa V, Harrington A, *et al.* The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontology* 2000 2021;87(1):107-131. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12393>.
- 17** Contaldo M, Lucchese A, Lajolo C, *et al.* The Oral Microbiota Changes in Orthodontic Patients and Effects on Oral Health: An Overview. *J Clin Med* 2021;10(4). doi: 10.3390/jcm10040780.
- 18** Marsh PD, Head DA, Devine DA. Dental plaque as a biofilm and a microbial community – Implications for treatment. *Journal of Oral Biosciences* 2015;57(4):185-191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.job.2015.08.002>.
- 19** Wade WG. Resilience of the oral microbiome. *Periodontology* 2000 2021;86(1):113-122. doi: 10.1111/prd.12365.
- 20** Valm AM. The Structure of Dental Plaque Microbial Communities in the Transition from Health to Dental Caries and Periodontal Disease. *Journal of Molecular Biology* 2019;431(16):2957-2969. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.05.016>.
- 21** Li X, Liu Y, Yang X, *et al.* The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions. *Frontiers in Microbiology* 2022;13. doi: 10.3389/fmicb.2022.895537.
- 22** Van Holm W, Zayed N, Lauwens K, *et al.* Oral Biofilm Composition, Dissemination to Keratinocytes, and Inflammatory Attenuation Depend on Probiotic and Synbiotic Strain Specificity. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 2024. doi: 10.1007/s12602-024-10253-z.



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

- 23** Maki KA, Kazmi N, Barb JJ, *et al.* The Oral and Gut Bacterial Microbiomes: Similarities, Differences, and Connections. *Biol Res Nurs* 2021;23(1):7-20. doi: 10.1177/1099800420941606.
- 24** Hernández P, Sánchez MC, Llama-Palacios A, *et al.* Strategies to Combat Caries by Maintaining the Integrity of Biofilm and Homeostasis during the Rapid Phase of Supragingival Plaque Formation. *Antibiotics (Basel)* 2022;11(7). doi: 10.3390/antibiotics11070880.
- 25** Santacroce L, Passarelli PC, Azzolino D, *et al.* Oral microbiota in human health and disease: A perspective. *Exp Biol Med (Maywood)* 2023;248(15):1288-1301. doi: 10.1177/15353702231187645.
- 26** Thomas C, Minty M, Vinel A, *et al.* Oral Microbiota: A Major Player in the Diagnosis of Systemic Diseases. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(8). doi: 10.3390/diagnostics11081376.
- 27** Zemouri C, Ofiteru ID, Jakubovics NS. Future directions for studying resilience of the oral ecosystem. *British Dental Journal* 2020;229(12):769-773. doi: 10.1038/s41415-020-2407-8.
- 28** Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the oral microbiota in health: mechanisms that prevent dysbiosis. *J Dent Res* 2018;97(4):371-380. doi: 10.1177/0022034517742139.
- 29** Esberg A, Haworth S, Kuja-Halkola R, *et al.* Heritability of oral microbiota and immune responses to oral bacteria. *Microorganisms* 2020;8(8):1126. doi: 10.3390/microorganisms8081126.
- 30** Rath S, Bal SCB, Dubey D. Oral Biofilm: Development Mechanism, Multidrug Resistance, and Their Effective Management with Novel Techniques. *Rambam Maimonides Med J* 2021;12(1). doi: 10.5041/rmmj.10428.
- 31** Jakubovics NS, Goodman SD, Mashburn-Warren L, *et al.* The dental plaque biofilm matrix. *Periodontology* 2000 2021;86(1):32-56. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12361>.
- 32** Berger D, Rakhimimova A, Pollack A, *et al.* Oral biofilms: development, control, and analysis. *High Throughput* 2018;7(3). doi: 10.3390/ht7030024.
- 33** Li Y-H, Tian X. Quorum Sensing and Bacterial Social Interactions in Biofilms. *Sensors* 2012;12(3):2519-2538. doi: 10.3390/s12032519.
- 34** Akimbekov NS, Digel I, Yerezhepov AY, *et al.* Nutritional factors influencing microbiota-mediated colonization resistance of the oral cavity: A literature review. *Frontiers in Nutrition* 2022;9. doi: 10.3389/fnut.2022.1029324.
- 35** Deep A, Chaudhary U, Gupta V. Quorum sensing and Bacterial Pathogenicity: From Molecules to Disease. *J Lab Physicians* 2011;3(1):4-11. doi: 10.4103/0974-2727.78553.
- 36** Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, *et al.* Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *Journal of Fungi* 2020;6(1):15. doi: 10.3390/jof601015.
- 37** Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, *et al.* Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal* 2019;42(1):27-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>.
- 38** Jia G, Zhi A, Lai PFH, *et al.* The oral microbiota – a mechanistic role for systemic diseases. *British Dental Journal* 2018;224(6):447-455. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.217.
- 39** Kurtzman GM, Horowitz RA, Johnson R, *et al.* The systemic oral health connection: Biofilms. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(46):e30517. doi: 10.1097/md.00000000000030517.
- 40** Vila T, Rizk AM, Sultan AS, *et al.* The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLoS Pathog* 2019;15(11):e1008058. doi: 10.1371/journal.ppat.1008058.
- 41** Lyng Pedersen AM, Belstrøm D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent* 2019;80 Suppl 1:S3-s12. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010.
- 42** Zhu J, Chu W, Luo J, *et al.* Dental Materials for Oral Microbiota Dysbiosis: An Update. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:900918. doi: 10.3389/fcimb.2022.900918.
- 43** Hayashi Y, Saito T, Ohshima T, *et al.* Alterations of the oral microbiota and oral clinical findings in dry mouth. *Journal of Oral Biosciences* 2015;57(4):171-174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.job.2015.07.001>.
- 44** Kozak M, Pawlik A. The Role of the Oral Microbiome in the Development of Diseases. *Int J Mol Sci* 2023;24(6). doi: 10.3390/ijms24065231.
- 45** Liu Y, Qv W, Ma Y, *et al.* The interplay between oral microbes and immune responses. *Frontiers in Microbiology* 2022;13:895458. doi: 10.3389/fmicb.2022.895458.



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

- 2022;13. doi: 10.3389/fmicb.2022.1009018.
- 46** Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000* 2020;83(1):26-39. doi: 10.1111/prd.12297.
- 47** Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, *et al.* Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000* 2014;64(1):57-80. doi: 10.1111/prd.12002.
- 48** Angarita-Díaz MdP, Fong C, Bedoya-Correa CM, *et al.* Does high sugar intake really alter the oral microbiota?: A systematic review. *Clinical and Experimental Dental Research* 2022;8(6):1376-1390. doi: <https://doi.org/10.1002/cre2.640>.
- 49** Bloch S, Hager-Mair FF, Andrukhov O, *et al.* Oral streptococci: modulators of health and disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2024;14:1357631. doi: 10.3389/fcimb.2024.1357631.
- 50** Glennly A-M, Walsh T, Iwasaki M, *et al.* Development of Tooth Brushing Recommendations Through Professional Consensus. *International Dental Journal* 2024;74(3):526-535. doi: <https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.10.018>.
- 51** Axe A, Mueller WD, Rafferty H, *et al.* Impact of manual toothbrush design on plaque removal efficacy. *BMC Oral Health* 2023;23(1):796. doi: 10.1186/s12903-023-03518-6.
- 52** Worthington HV, MacDonald L, Poklepovic Pericic T, *et al.* Home use of interdental cleaning devices, in addition to toothbrushing, for preventing and controlling periodontal diseases and dental caries. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;(4). doi: 10.1002/14651858.CD012018.pub2.
- 53** Graziani F, Palazzolo A, Gennai S, *et al.* Interdental plaque reduction after use of different devices in young subjects with intact papilla: A randomized clinical trial. *Int J Dent Hyg* 2018;16(3):389-396. doi: 10.1111/idh.12318.
- 54** Ng E, Lim LP. An Overview of Different Interdental Cleaning Aids and Their Effectiveness. *Dentistry Journal* 2019;7(2):56. doi: 10.1111/idh.12318.
- 55** Takenaka S, Ohsumi T, Noiri Y. Evidence-based strategy for dental biofilms: Current evidence of mouthwashes on dental biofilm and gingivitis. *Jpn Dent Sci Rev* 2019;55(1):33-40. doi: 10.1016/j.jdsr.2018.07.001.
- 56** Rodriguez Herrero E, Boon N, Pauwels M, *et al.* Necrotrophic growth of periodontopathogens is a novel virulence factor in oral biofilms. *Scientific Reports* 2017;7(1):1107. doi: 10.1038/s41598-017-01239-9.
- 57** Brookes ZLS, McCullough M, Kumar P, *et al.* Mouthwashes: Implications for Practice. *Int Dent J* 2023;73 Suppl 2(Suppl 2):S98-s101. doi: 10.1016/j.identj.2023.08.013.
- 58** Romero-Olid MN, Bucataru E, Ramos-García P, *et al.* Efficacy of Chlorhexidine after Oral Surgery Procedures on Wound Healing: Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)* 2023;12(10). doi: 10.3390/antibiotics12101552.
- 59** Buduneli N. Environmental factors and periodontal microbiome. *Periodontol 2000* 2021;85(1):112-125. doi: 10.1111/prd.12355.
- 60** Santonocito S, Giudice A, Polizzi A, *et al.* A Cross-Talk between Diet and the Oral Microbiome: Balance of Nutrition on Inflammation and Immune System's Response during Periodontitis. *Nutrients* 2022;14(12). doi: 10.3390/nu14122426.
- 61** Lundtorp Olsen C, Markvart M, Vendius VFD, *et al.* Short-term sugar stress induces compositional changes and loss of diversity of the supragingival microbiota. *J Oral Microbiol* 2023;15(1):2189770. doi: 10.1080/20002297.2023.2189770.
- 62** Wu J, Peters BA, Dominianni C, *et al.* Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults. *The ISME Journal* 2016;10(10):2435-2446. doi: 10.1038/ismej.2016.37.
- 63** Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
- 64** Luo S-C, Wei S-M, Luo X-T, *et al.* How probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics prevent dental caries: an oral microbiota perspective. *npj Biofilms and Microbiomes* 2024;10(1):14. doi: 10.1038/s41522-024-00488-7.
- 65** Nayak PA, Nayak UA, Khandelwal V. The effect of xylitol on dental caries and oral flora. *Clin Cosmet Investig Dent* 2014;6:89-94. doi: 10.2147/ccide.S55761.



## ANALIZA ODPORNOŚCI NA ZABURZENIA ORAZ MODULACJI MIKROBIOMU JAMY USTNEJ

- 66** Yu X, Devine DA, Vernon JJ. Manipulating the diseased oral microbiome: the power of probiotics and prebiotics. *J Oral Microbiol* 2024;16(1):2307416. doi: 10.1080/20002297.2024.2307416.
- 67** Rosier BT, Buetas E, Moya-Gonzalvez EM, *et al.* Nitrate as a potential prebiotic for the oral microbiome. *Sci Rep* 2020;10(1):12895. doi: 10.1038/s41598-020-69931-x.
- 68** Hill C, Guarner F, Reid G, *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(8):506-514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- 69** Amargianitakis M, Antoniadou M, Rahiotis C, *et al.* Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Dental Caries. *New Perspectives, Suggestions, and Patient Coaching Approach for a Cavity-Free Mouth.* *Applied Sciences* 2021;11(12):5472. doi: 10.3390/app11125472.
- 70** Chugh P, Dutt R, Sharma A, *et al.* A critical appraisal of the effects of probiotics on oral health. *Journal of Functional Foods* 2020;70:103985. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103985>.
- 71** Mazziotta C, Tognon M, Martini F, *et al.* Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells* 2023;12(1). doi: 10.3390/cells12010184.
- 72** Takeuchi H, Sasaki N, Yamaga S, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* induces penetration of lipopolysaccharide and peptidoglycan through the gingival epithelium via degradation of junctional adhesion molecule 1. *PLoS Pathog* 2019;15(11):e1008124. doi: 10.1371/journal.ppat.1008124.
- 73** Albuquerque-Souza E, Balzarini D, Ando-Suguimoto ES, *et al.* Probiotics alter the immune response of gingival epithelial cells challenged by *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res* 2019;54(2):115-127. doi: 10.1111/jre.12608.
- 74** Nguyen T, Brody H, Radaic A, *et al.* Probiotics for periodontal health – Current molecular findings. *Periodontology* 2000 2021;87(1):254-267. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12382>.
- 75** Park JA, Lee GR, Lee JY, *et al.* Oral Probiotics, *Streptococcus salivarius* K12 and M18, Suppress the Release of Volatile Sulfur Compounds and a Virulent Protease from Oral Bacteria: An In-Vitro Study. *Oral Health Prev Dent* 2023;21:259-270. doi: 10.3290/j.ohpd.b4328987.
- 76** Beattie RE. Probiotics for oral health: a critical evaluation of bacterial strains. *Frontiers in Microbiology* 2024;15. doi: 10.3389/fmicb.2024.1430810.
- 77** Lundtorp-Olsen C, Markvart M, Twetman S, *et al.* Effect of Probiotic Supplements on the Oral Microbiota – A Narrative Review. *Pathogens* 2024;13(5):419. doi: 10.3390/pathogens13050419.
- 78** Inchingolo F, Inchingolo AM, Malcangi G, *et al.* The Benefits of Probiotics on Oral Health: Systematic Review of the Literature. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023;16(9). doi: 10.3390/ph16091313.
- 79** Li J, Zhao G, Zhang HM, *et al.* Probiotic adjuvant treatment in combination with scaling and root planing in chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Benef Microbes* 2023;14(2):95-108. doi: 10.3920/bm2022.0056.
- 80** Herrera D, Berglundh T, Schwarz F, *et al.* Prevention and treatment of peri-implant diseases-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2023;50 Suppl 26:4-76. doi: 10.1111/jcpe.13823.
- 81** Van Holm W, Verspecht T, Carvalho R, *et al.* Glycerol strengthens probiotic effect of *Limosilactobacillus reuteri* in oral biofilms: A synergistic synbiotic approach. *Molecular Oral Microbiology* 2022;37(6):266-275. doi: <https://doi.org/10.1111/omi.12386>.
- 82** Duane B, Yap T, Neelakantan P, *et al.* Mouthwashes: Alternatives and Future Directions. *International Dental Journal* 2023;73:S89-S97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.08.011>.
- 83** Hathaway-Schrader JD, Novince CM. Maintaining homeostatic control of periodontal bone tissue. *Periodontology* 2000 2021;86(1):157-187. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12368>.
- 84** Sang L, Yang S, Zhu Y, *et al.* The combined use of B vitamins and probiotics promotes B vitamin absorption and increases *Akkermansia* abundance. *Food & function* 2024. doi: 10.1039/d3fo00000a.
- 85** Abboud M, Rizk R, AlAnouti F, *et al.* The Health Effects of Vitamin D and Probiotic Co-Supplementation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2020;13(1). doi: 10.3390/nu13010111.