

EFECTUL POLIFENOLILOR DE ORIGINE VEGETALĂ ASUPRA BIOFILMULUI DENTAR: SINTEZĂ DE LITERATURĂ

Rezumat

Biofilmul oral are un rol determinant în apariția cariei dentare și este una din cauzele principale ale eșecului în prevenirea și tratamentul acesteia. **Obiectivul** lucrării a constituit analiza literaturii de specialitate și prezentarea unei sinteze privind efectul extractelor de polifenoli de origine vegetală asupra biofilmului dentar. **Materiale și metode.** Pentru realizarea obiectivului trasat în motorul de căutare al bazei de date online PubMed a fost efectuată căutarea publicațiilor științifice cu referire la acțiunea extractelor de polifenoli asupra biofilmului dentar. **Rezultate.** În bibliografia finală au fost incluse 113 surse necesare pentru formularea ideilor prezentului articol. Analiza datelor literaturii relevă efectul antibacterian al polifenolilor asupra streptococilor cariogeni, sugerând: reducerea ratei de creștere a tulpinilor de *Streptococcus Mutans*, interacțiunea cu proteinele membranare microbiene, inhibarea aderenței celulelor bacteriene la suprafața dintelui, precum și inhibarea glucoziltransferazei și amilazei. **Concluzii:** studiile efectuate în ultimele decenii au confirmat rolul antibacterian al polifenolilor în condiții *in vitro*, *in vivo* și *in situ*, cu toate acestea, este necesar de a întreprinde cercetări suplimentare pentru a stabili dovezi concludente a eficienței aplicațiilor clinice ale acestor compuși în prevenirea cariei dentare.

Cuvintele-cheie: polifenoli, acțiune antimicrobiană, biofilm oral, placa bacteriană dentară.

Summary

EFFECT OF PLANT POLYPHENOLS ON DENTAL BIOFILM: LITERATURE OVERVIEW

Oral biofilm plays a decisive role in occurrence of tooth decay and is one of the main causes of prevention and treatment failure. **Objective:** To analyze literature review and to perform a synthesis of the effect of plant polyphenol extracts on dental biofilm. **Material and methods.** To achieve the objectives, the online search engine of PubMed database was used, searching for scientific publications on action of polyphenol extracts on dental biofilm. **Results.** The final bibliography includes 113 sources necessary to produce the ideas of this article. Literature review revealed the antibacterial effect of polyphenols on cariogenic streptococci, suggesting: decreasing rate of *Streptococcus Mutans* growth, interaction with the microbial membrane proteins, inhibiting adherence of bacterial cells to the surface of the tooth, as well as the inhibition of glucosyltransferase and amylase. **Conclusion:** Studies performed in recent decades have confirmed the antibacterial role of polyphenols *in vitro*, *in vivo* and *in situ*, however, it is necessary to further perform researches to determine conclusive evidence of effectiveness of clinical applications of these compounds to prevent dental caries.

Key words: polyphenols, antimicrobial activity, oral biofilm, dental plaque.

Introducere

În prezent, polifenolii ocupă un loc deosebit în biologie și medicină, constituind una dintre cele mai numeroase grupe de substanțe ce se conțin în plantele vegetative, precum în flori și fructe. Actualmente sunt cunoscuți circa 8000 mii de compuși polifenolici de origine vegetală, aceștia cuprind o mare varietate de molecule ce conțin cel puțin un inel aromatic cu unul sau mai multe grupe hidroxilice în plus față de alți substituenți.

Caracteristicile biologice ale polifenolilor includ proprietățile antioxidante [25, 29, 52, 59, 100, 106], anticancerigene [8, 24, 28, 36, 106] și efectele antiinflamatorii

Aurelia Spinei,
conferențiar universitar

Catedra Chirurgie OMF
pediatrică, Pedodonție
și Ortodonție, USMF
„Nicolae Testemițanu“

[40, 45, 51, 56, 76, 106]. Rezultatele unor studii emergente sugerează o varietate de potențiale mecanisme de acțiune prin care polifenolii pot preveni diferite maladii, cum ar fi: inhibarea enzimelor bacteriene replicabile, inducerea apoptozei în celulele tumorale, stimularea monocitelor/macrofagelor pentru a produce citokine precum și stimularea iodurării neutrofilelor dependente de mieloperoxidază [34, 53, 56, 58, 98]. De asemenea, s-au relatat efectele antimicrobiene ale polifenolilor, datorită capacității acestora de a neutraliza toxinele bacteriene. În literatura medicală există un interes sporit pentru acest subiect, deoarece polifenolii de origine vegetală ar putea reprezenta o sursă nouă de substanțe antimicrobiene eficiente împotriva agenților patogeni rezistenți la antibiotice.

Rezistența microorganismelor din biofilm la tratamentul antimicrobian și efectele adverse frecvente ale acestuia impulsionează elaborarea unor terapii antibacteriene alternative, la care, bacteriile nu vor putea să dezvolte rezistență. Luând în considerație că factorul microbial are un rol primordial și esențial în inițierea și evoluția procesului carios, actualitatea cercetării oportunităților de utilizare a produselor naturale bioactive cu efect antimicrobian este indiscutabilă. În această lucrare ne-am propus, în baza analizei datelor literare, să reliefăm avantajele utilizării extractelor de polifenoli de origine vegetală în controlul biofilmului dentar în raport cu aplicarea terapiei antibacteriene.

Obiectivul lucrării a constituit analiza datelor literaturii de specialitate și prezentarea unei sinteze privind efectul extractelor de polifenoli de origine vegetală asupra biofilmului dentar.

Materiale și metode

Pentru realizarea obiectivului trasat, în motorul de căutare al bazei de date online PubMed (serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite; US National Library of Medicine, National Institute of Health), a fost efectuată căutarea publicațiilor științifice după cuvintele-cheie „effects of polyphenols „(efectele polifenolilor) și „Antimicrobial effects of polyphenols“ (efectele antimicrobiene ale polifenolilor) și „Biofilms“, „oral biofilm“ (biofilmul oral) sau „Dental Plaque“ (placa bacteriană dentară).

După examinarea titlurilor articolelor găsite, au fost selectate doar lucrările care, eventual, ar putea include relatări ale concepțiilor actuale vizând acțiunea polifenolilor asupra microorganismelor cavității orale. Pentru selectarea avansată a surselor literare au fost aplicate următoarele filtre: lucrările publicate până în mai 2015, articole de limbă engleză, română, franceză și rusă. Au fost selectate articole originale de cercetare (efectuate în condiții clinice, experimentale și *in vitro*), de tip meta-analiză și reviste sistematizate de literatură. Bibliografia articolelor selectate a fost, de asemenea, studiată, cu intenția de a găsi alte articole relevante scopului propus. Rezultatele studiilor recente au avut prioritate față de ipotezele mai vechi. Rezultatele obținute în cadrul mai multor studii au avut prioritate

față de studiile neconfirmate sau contradictorii. Concluziile revistelor de literatură existente au fost examinate critic. Ulterior, informația a fost sistematizată cu prezentarea principalelor aspecte ale viziunii contemporane cu referire la mecanism de acțiune a polifenolilor asupra microorganismelor procesului de aderare a acestora la suprafețele dentare. Din lista de publicații generată de motorul de căutare au fost excluse publicațiile care nu au fost accesibile pentru vizualizare.

Rezultate

În rezultatul prelucrării informației în baza de date PubMed conform criteriilor căutării, au fost găsite 6951 articole publicate până în mai 2015, 3232 din ele fiind publicate în ultimii 5 ani, care abordează tematica efectelor benefice ale polifenolilor asupra organismului uman. Efectele antimicrobiene ale polifenolilor au fost relatate în 264 lucrări, în 98 articole fiind specificată acțiunea polifenolilor asupra biofilmului cavității orale și în 56 articole — efectul cariostatic al polifenolilor. După analiza titlurilor, 154 articole au fost calificate eventual relevante pentru tema review-ului dat, la necesitate (pentru a clarifica unele aspecte) a fost consultată literatura adițională. În rezultat, au fost selectate 131 publicații care sunt consacrate studiului efectelor polifenolilor de origine vegetală asupra biofilmului dentar, din care doar 13 relatează rezultatele studiilor clinice și 20 sunt lucrări de tip „review“, majoritatea articolelor prezentând rezultatele cercetărilor efectuate în condiții *in vitro* și experimentale. Din numărul total de publicații selectate, sunt accesibile rezumatele a 111 articole, accesul la textul integral (full text) a fost posibil la 37 articole [114]. Astfel, în bibliografia finală au fost incluse 113 surse necesare pentru formularea ideilor textului dat.

Definiția, structura chimică și clasificarea polifenolilor

Compușii polifenolici sunt o clasă mare și complexă de principii active, existenți frecvent în multe plante medicinale, fructe și legume. Polifenolii fac parte din grupa fenolilor, sunt compuși chimici anorganici formați din grupări hidroxilice atașate direct unui nucleu aromatic. Clasificarea empirică a polifenolilor de origine vegetală ca molecule cu acțiune de „tăbăcire“ a condus la denumirea lor în literatura de specialitate timpurie drept „taninuri vegetale“. Conform primei definiții, „polifenolii“ sunt compuși chimici anorganici, solubili în apă, care au masele moleculare între 500 și 3000-4000 Da și includ 12-16 grupe hidroxilice fenolice și 5-7 inele aromatice. Definiția inițială de „polifenol“ s-a lărgit considerabil de-a lungul anilor pentru a include mai multe structuri fenolice mult mai simple. Ele cuprind mai multe clase de entități structural diverse, care sunt în esență, toate generate biologic din fenilpropanoide sau prin căile metabolice secundare de „policetidă“ acetat/malonat [6, 13, 15, 16, 18, 24, 47].

Astfel, semnificația termenul chimic „fenol“ include atât inelul aren, cât și substituenții săi hidroxi-

lici, iar termenul „polifenol“ ar trebui să se limiteze, într-un sens strict chimic, la structuri ce au în componența lor cel puțin doi radicali fenolici, independent de numărul de grupe hidroxilice pe care fiecare îl are în componența sa. Mai mult decât atât, multe produse naturale de diverse origini biosintetice nu conțin mai mult de o unitate fenolică. Este, de exemplu, cazul multor alcaloizi derivați din aminoacizi, fenilalaninei și tirozinei. Termenul „polifenol“ ar trebui să fie utilizat pentru a defini în exclusivitate compușii derivați din shikimat/fenilpropanoid și/sau căile de polichetide, care conțin mai mult de o unitate fenolică și nu au funcții bazate pe azot [13, 14, 47, 48].

Polifenolii reprezintă structuri foarte diverse cu grade diferite de complexitate. Ocupă un loc deosebit în viața plantelor apărând în metabolismul acestora, de la cei mai simpli compuși ca de exemplu hidrochinona sau pirocatechina, până la unele macromolecule cu greutatea moleculară mari, care trec de câteva mii de daltoni cum sunt ligninele superioare. Compușii polifenolici diferă nu numai în funcție de greutatea moleculară ci și prin structură. Astfel, compușii polifenolici pot să fie formați din unul sau mai multe nuclee benzenice libere sau condensate (derivații antracenului) sau din cicluri mixte benzenice și heterocicli. Compușii fenolici se pot diferenția și după numărul de grupări hidroxil, grefate pe nucleu sau după alte categorii funcționale ca: aldehide, cetone, etc [2, 5, 7, 13, 15, 28].

Polifenolii sunt clasificați în flavonoizi și non-flavonoizi. Flavonoizii includ catechine, izoflavoni, flavoni, flavanoni, flavanoli (flavani și proantocianidine), antociani ș.a., în timp ce non-flavonoidele includ acizii fenolici și stilbene (Figura 1) [7, 14, 25, 32, 34, 76, 98].

Importanța compușilor polifenolici a fost evidențiată încă din anul 1964 de către Ribéreau-Gayon, un mare oenolog francez. De aici au evoluat numeroase studii privind domeniul medical și alimentar care pun în evidență caracterul antioxidant al polifenolilor. În urma cercetărilor s-a demonstrat că polifenolii reduc stresul oxidativ, au calități antiinflamatorii, anticancerigene și imunoprotectoare ș.a. (Figura 2) [106]. În literatura medicală există un interes sporit pentru studiul proprietăților antibacteriene a polifenolilor de origine vegetală, care ar putea reprezenta o sursă nouă de substanțe eficiente împotriva agenților patogeni rezistenți la antibiotice [37, 56, 72, 76].

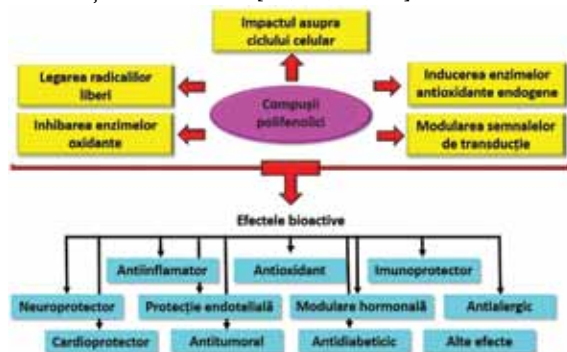


Fig. 1. Clasificarea compușilor polifenolici adaptată după Bode J.C., 1999 [7]

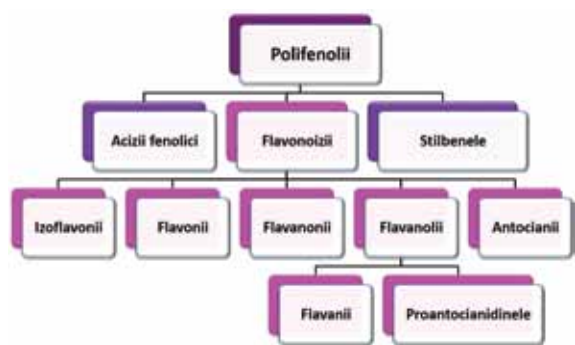


Fig. 2. Efectele bioactive ale polifenolilor, adaptată după Xiuzhen H. și coaut, 2007 [106]

Activitatea antibacteriană a polifenolilor în plante

Compușii fenolici de origine vegetală posedă diverse proprietăți defensive, cum ar fi consolidarea peretelui celular, acțiune antimicrobiană și antifungică [41, 45, 65, 76]. Unii polifenoli sunt fitoanticipini, fiind compuși cu rol defensiv care nu sunt sintetizați ca răspuns la un atac patogen, dar sunt prezenți în mod constitutiv în fracțiunea citoplasmatică a celulelor vegetale și acționează nociv asupra agenților patogeni [34, 36]. Vice-versa, fitoalexinele fenolice sunt secretate de plantele lezate sau ca răspuns la patogenii incompatibili [45]. Răspunsul de apărare indus, include moartea celulelor și formarea unei leziuni care limitează creșterea agentului patogen. Celulele din jurul leziunii acumulează polifenoli și alți compuși antimicrobieni [12, 48, 51]. Polifenolii, în particular catechinele acționează asupra unei varietăți mari de bacterii ce aparțin diferitor specii (*Escherichia coli*, *Bordetella bronchiseptica*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella choleraesuis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, și *Bacillus subtilis*), prin generarea peroxidului de hidrogen [1, 43] și prin modificarea permeabilității membranei microbiene [22]. Mai mult decât atât, s-a raportat că polifenolii intervin în detectarea moleculelor cu semnal redus produse de: *Escherichia coli*, *Pseudomonas putida* și *Burkholderia cepacia* care declanșează creșterea exponențială a unei populații bacteriene aflate în componența biofilmelor [37].

A fost dovedit efectul bactericid al plantelor care fac parte din mai mult de 20 de familii diferite, inclusiv: *Asteraceae*, *Fabaceae*, *Poaceae*, *Lythraceae*, *Onagraceae*, *Polygonaceae*, *Primulaceae* și *Verbenaceae* [47]. S-a relatat că acțiunea antimicrobiană a extractelor de plante din familiile Geraniaceae și Rosaceae se datorează conținutului mare de compuși polifenolici [58], iar *Cydonia oblonga* Miller s-a dovedit a fi o sursă importantă de polifenoli care reduce creșterea bacteriilor [41]. Taguri T. și col., 2004 au izolat castalaginele și protodelfinidinele care fac parte din grupul de flavenoide și sunt pigmenți care se conțin în florile și fructele speciilor *Castanea crenata* Siebold, *Zucc (Fagaceae)* și *Elaeocarpus sylvestris* Poir. var. *ellipticus (Elaeocarpaceae)* și exercită o acțiune bacteriostatică cu spectru larg de acțiune [94].

Acțiunea anti-cariogenă a polifenolilor

Conform opiniei unui număr mare de autori, caria dentară este o boală infecțioasă, guvernată de o complexitate de factori etiologici, la originea procesului carios fiind interacțiunea a trei factori, după Krichevsky și Keyes, 1969: susceptibilitatea dintelui (terenul) și mediul bucal; biofilmul cavității orale și substratul alimentar fermentabil. Carbohidrații, în principal mono- și dizaharidele, sunt absorbiți în placa dentară și scindați în acizi organici de către microorganismele. Câteva specii de streptococi orali prezente în biofilm sunt capabile să inițieze formarea plăcii dentare, care joacă un rol decisiv în dezvoltarea cariei dentare. Cei mai importanți factori etiologici sunt considerați a fi doi streptococi α -hemolitici, *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus*, care sunt agenți cariogeni puternici, deși, de asemenea, în inițierea procesului carios pot fi implicate și alte tipuri de bacterii (în special lactobacili și Actinomyces) [9-11, 23, 55, 96].

Este cunoscut faptul că biofilmul dentar este o comunitate complexă de bacterii, compoziția căreia este condiționată de un șir de factori cum ar fi aderența celulară, agregarea, creșterea și supraviețuirea în mediu înconjurător [3, 4, 26, 83]. *Streptococcus mutans* produce trei tipuri de glucoziltransferaze (GTFB, GTFC și GTFD), care polimerizează fragmentul glucozil din sucroză și amidon în glucani α 1,3- și α 1,6- [9-11, 96]. Aderența bacteriilor la suprafețele dinților, adeziunea inter-bacteriană și acumularea biofilmelor sunt asigurate de glucanii extracelulari adezivi, legarea glucanilor de proteinele (GbpA, -B, -C și -D) și de glucoziltransferaze [3, 4, 26, 55]. Astfel, glucoziltransferazele, împreună cu glucanii extracelulari adezivi, constituie pentru *Streptococcus mutans* mijlocul (dependent de zaharoză) de aderență la suprafața dinților și sunt de o importanță centrală în constituirea biofilmelor cariogene [17, 33, 55], în care acumularea de acizi duce la decalcifierea localizată a suprafeței smalțului. Substraturile carbohidraților pot deveni disponibile, fie direct (glucide ingerate din alimente sau băuturi), sau pot fi derivate din amidonul alimentar prin acțiunea amilazei bacteriene sau salivare, sau prin ambele căi. În multe studii s-a dovedit că polifenolii atât la animale, cât și la oameni influențează în mod specific fiecare dintre procesele descrise mai sus [2, 39, 45, 93].

O varietate mare de compuși polifenolici capabili să controleze cariile dentare au fost studiați minuțios, cu toate acestea, doar un număr limitat de compuși din produsele naturale sunt disponibile, preponderent din cauza eficacității, stabilității, mirosului, gustului și fezabilității economice [2, 6]. Efectele polifenolilor au fost testate prin studii *in vitro* ce au investigat efectul polifenolilor împotriva streptococilor mutans [35, 77-79, 99, 106, 109, 110] și în studiile *in vivo* la animale și la oameni [60, 62, 93, 112].

Studiile *in vitro*

Studiile privind activitatea compușilor fenolici asupra bacteriilor cariogene pot fi împărțite în funcție de structura chimică a compusului studiat (Tabelul 1). Cî-

teva studii se referă la acțiunea polifenolilor simpli de suprimare a streptococilor. S-a raportat că Xanthorhizolul (XTZ), izolat din *Curcuma xanthorrhiza* Roxb., posedă acțiune antibacteriană asupra mai multor agenți patogeni prezenți în cavitatea orală și în particular - exercită efect bactericid rapid asupra tulpinilor de *Streptococcus mutans* [74]. Activitatea XTZ în anihilarea tulpinilor de *Streptococcus mutans* a fost condiționată de timpul de expunere sau de concentrație, precum și de faza de creștere a biofilmului. O concentrație de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de XTZ a inhibat complet capacitatea de formare a biofilmului a *Streptococcus mutans* în fazele de aderență de creștere, iar 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de XTZ a eliminat 76% din biofilm în faza de acumulare, după o expunere de 60 de minute [74]. Un alt fenol simplu, bakuchiol, izolat din *Psoralea corylifolia* L., inhibă creșterea *Streptococcus mutans* în condiții *in vitro* [43, 107]. Yanti R. și colab., 2008 au raportat activitatea bactericidă a macelignanului, extras din nucșoară (*Myristica fragrans* Houtt) împotriva bacteriilor orale, inclusiv asupra tulpinilor de *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis* și *Actinomyces viscosus*. Acest studiu a demonstrat că activitatea extractului de macelignan, 10 $\mu\text{g/mL}$ pentru un timp de expunere de 30 de minute ar putea îndepărta mai mult de 50% din biofilmele orale formate de: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis* și *Actinomyces viscosus* aflați în faza de acumulare pe cutia Petri în decurs de 24 ore [111].

Tabelul 1.

Activitatea compușilor fenolici asupra *Streptococcus mutans*

Compu-sul	Masa Mol.	Denumirea plantei	Partea plantei	Activitatea asupra <i>Streptococcus mutans</i>	Referințe
Xanthorhizol	218,3	<i>Curcuma Xanthorrhiza</i> Roxb	rizom	5 mmol L ⁻¹ inhibă formarea biofilmului	[74]
Bakuchiol	256,4	<i>Psoralea Corylifolia</i> L.	semințe	20 $\mu\text{g/mL}$ previne creșterea culturilor	[43]
Macelignan	328,4	<i>Myristica fragrans</i> Houtt.	semințe	10 $\mu\text{g/mL}$ expoziția 30' a îndepărtat > 50% din biofilmul format de S. mutans, S. Sanguinis și A. viscosus	[108]
Malvin	655,2	<i>Alcea longipedicellata</i> L. Riedl	flori	M.I.C. 0,16 mg/mL pentru S. mutans	[21]
Kuwanon G	692,7	<i>Morus alba</i> L.	rădăcini	M.I.C. 8 $\mu\text{g/mL}$	[67]
(-)-Cubebin	356,4	<i>Piper cubeba</i> L.	semințe	M.I.C. 0,32 mM	[84]
Guaijaverin		<i>Psidium guaiava</i> L.	frunze	M.I.C. 4 mg/mL	[71]
Magnolol	266,3	<i>Magnolia officinalis</i>	scoarță	0,32 mg/mL reduce cu 87,3% activitatea GTF	[57]
Honokiol	266,3	<i>Magnolia officinalis</i>	scoarță	0,32 mg/mL reduce cu 58,1% activitatea GTF	[57]
Dihydrobiochanin A	286,3	<i>Swartzia polyphylla</i> DC	măduva lemnului	M.I.C. 50 $\mu\text{g/mL}$	[64]

Ferreirin	302,3	<i>Swartzia polyphylla</i> DC	măduva lemnu-lui	M.I.C. 50 µg/mL	[64]
Dihydrocajanin	302,3	<i>Swartzia polyphylla</i> DC	măduva lemnu-lui	M.I.C. 100 µg/mL	[64]
Dalbergioidin	288,3	<i>Swartzia polyphylla</i> DC	măduva lemnu-lui	M.I.C. 100 µg/mL	[64]
Lavandulyflavone	438,5	<i>Sophora exigua</i> Craigg	măduva lemnu-lui	Inhibarea creşterii în concentraţia 1,56-6,25 µg/mL	[94]
Artocarpin	436,5	<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.	măduva lemnu-lui	M.I.C. 6,25 µg/mL	[94]
Artocarpesin	354,4	<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.	măduva lemnu-lui	M.I.C. 6,25 µg/mL	[94]
Erycristagallin	392,5	<i>Erythrina variegata</i> L.	rădăcini	M.I.C. 6,25 µg/mL	[80]
Luteolin	286,2	<i>Perilla frutescens</i> Britton var. <i>japonica</i> Hara	seminţe	M.I.C. 50-100 µg/mL (diferite tulpini <i>S. mutans</i>)	[108]
Quercetin	302,2	<i>surse comerciale</i>	-	Inhibarea formării glucanilor adezivi în limitele 1,5-50 µg/mL	[86]
Proanthocyanidins		<i>Humulus lupulus</i> L.	bractee	0,01%, Hop bractee Polifenolii (HBP) care conţin 35% proantocianidine cauzează inhibarea 80% din GTF	[47, 93, 103]
Tannins		<i>Areca catechu</i> L.	nuci	Inhibă creşterea cu 50% în concentraţie 15%	[92]
Quercetin-3-arabinofuranoside	434,3	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Ait.	fructe	500 mmol L ⁻¹ inhibă activitatea GTF cu 21-41%	[102]
Myricetin	318,0	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Ait.	fructe	500 mmol L ⁻¹ inhibă activitatea GTF cu 15-28%	[102]
Procyandin A2	576,1	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Ait.	fructe	500 mmol L ⁻¹ inhibă activitatea GTF cu 21-41%	[102]
Theaflavin	564,1	<i>Camellia sinensis</i> L.	frunze	Inhibă activitatea GTF în limitele 1-10 mM	[75]
Theaphlavin monogalate A	716,3	<i>Camellia sinensis</i> L.	frunze	Inhibă activitatea GTF în limitele 1-10 mM	[75]
Theaphlavin monogalate B	716,3	<i>Camellia sinensis</i> L.	frunze	Inhibă activitatea GTF în limitele 1-10 mM	[75]
Theaphlavin digalate	868,1	<i>Camellia sinensis</i> L.	frunze	Inhibă activitatea GTF în limitele 1-10 mM	[75]
Epigallocatechin gallate	458,4	<i>Camellia sinensis</i> L.	frunze	167 mg/L cauzează inhibarea creşterii cu 91%	[75]

Din extractul de *Alcea longipedicellata* (*Malvaceae*) a fost identificată malvidina-3,5-diglucozid (malvină) având activitate antibacteriană importantă. Astfel, extractul 0,1% de Malvină inhibă capacitatea *Streptococcus mutans* de a produce acizi organici, eficienţa inhibării aderenţei bacteriilor constituind 60% [21]. Park K. și coaut., 2003 au izolat un extract de metanol din scoarță de rădăcină de *Morus alba* L. care conține Kuwanon G și au demonstrat acțiunea bactericidă al acestui extract în concentrație de 20 µg/mL în decurs de 1 min asupra tulpinilor de *Streptococcus mutans* și alte bacterii cariogene ca *Streptococcus sobrinus* și *Streptococcus sanguinis* [67].

Silva M. și coaut., 2007 au testat activitatea extractului din semințe de *Piper cubeba*, care conține compuși purificați de cubebin și derivați semisintetici asupra bacteriilor prezente în biofilmul dentar. În rezultatul studiilor s-a demonstrat că extractul din semințe de *Piper cubeba* a redus semnificativ numărul *Streptococcus salivarium* (concentrația 80 µg/mL), iar compușii purificați și derivații semisintetici în concentrație de 0,20 mM au manifestat efect bactericid asupra tulpinilor de *Streptococcus mitis*, iar la majorarea concentrației până la 0,32 mM - s-a înregistrat anihilarea tulpinilor *Streptococcus mutans* [84].

A fost demonstrat că compusul flavonoid activ, quercetin-3-O-α-L-arabino-piranozidă (guaijaverin) izolat din *Psidium guajava* L. este un agent antiplacă cu un potențial înalt prin inhibarea creșterii a *Streptococcus mutans* [71]. S-a constatat că magnololul și honokiol-ul extrase din scoarță de *Magnolia sp.* în concentrația de 6,3 mg/mL anihilează creșterea *in vitro* a tulpinilor *Streptococcus mutans* [57].

Există un număr mare de dovezi ce susțin inhibarea bacteriilor cariogene de către compușii fenolici cu structură complexă. Cercetările efectuate în acest domeniu pot fi divizate în două grupe: 1 - studii privind fracțiunile de extracte din plante care conțin concentrații mari de polifenoli, fără identificarea compușilor individuali din extractele testate și 2 - studiile care au evaluat activitatea antibacteriană a polifenolilor specifici.

Primul grup de lucrări relatează rezultatele studiilor timpurii, precum cel efectuat de Ooshima T. și colab, 2000 care au evaluat în condiții *in vitro* și experimentale efectele inhibitoare ale extractului de coajă de boabe de cacao asupra proprietăților tulpinilor de *Streptococcus mutans*, demonstrând astfel, reducerea considerabilă a ratei de creștere a tuturor streptococilor orali examinați, ceea ce a dus ulterior la diminuarea producerii de acizi organici [63]. Ulterior a fost sugerat că compușii polifenolici sunt responsabili pentru efectul anti-cariogen al pudrei de cacao [3, 5, 38], probabil datorită faptului că ele inhibă sinteza glucanilor insolubili în apă [68]. A fost raportat că extractele de ceapă acționează asupra *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus* [44]. Deși nu au fost identificate componentele active ale extractelor obținute, Slimestad R. și colab., 2007 relatează că ceapa este una dintre cele mai bogate surse de flavonoide

și contribuie semnificativ la aportul alimentar general de flavonoide [85]. Un studiu efectuat în condiții *in vitro* a demonstrat că polifenolii care se conțin în ceaiul verde nu au nici un efect asupra proceselor de de- și remineralizare a pieselor de smalț dentar, dar exercită un efect carioprotector prin acțiunea antimicrobiană [12, 49, 50]. Smullen și colab. [86] au arătat că extractele nefermentate de cacao, ceai verde și semințele de struguri roșii, toate având un conținut sporit de polifenoli, sunt eficiente împotriva *Streptococcus mutans* și reduc aderența sa la lamelele de sticlă. Mai mult decât atât, extractele de semințe de struguri inhibă creșterea bacteriilor anaerobe, cum ar fi *Porphyromonas gingivalis* și *Fusobacterium nucleatum*, asociate cu afecțiunea parodontală [27, 97].

Un număr impunător de studii au elucidat efectul antimicrobian al flavonoidelor, în particular - asupra streptococilor. A fost demonstrat un efect puternic de anihilare a bacteriilor cariogene exercitat de trei izo-flavononi cunoscuți: dihidrobiocanina A, ferreirina și darlbergioidina, precum și un compus izoflavanon mai puțin studiat până în prezent - 5,2', 4'-trihidroxi-7-metoxi-izoflavanon (dihidrocajanina), care a fost izolat din lemnul *Swartzia polyphylla* DC [64]. Lavanduliflavon-ul izolat din *Sophora exigua* Craig, testat în concentrațiile care variau de la 1,56 până la 6,25 mg/ml, a inhibat complet creșterea bacteriilor preluate din cavitatea orală, inclusiv a streptococilor, actinomicetelor și lactobacililor, la [94]. Un efect antibacterian similar a erycristagallinei extrasă din *Erythrina variegata* a fost observat de Sato M. și colab., 1996 [80].

Izoprenilflavonii extrași din *Artocarpus heterophyllus* au exercitat o acțiune antibacteriană asupra bacteriilor cariogene [94]. În ultimii ani, cercetătorii din domeniul tehnologiei producerii alimentelor au supoziționat că polifenolii care se conțin în produsele alimentare vegetale ar putea fi utilizați ca surse de agenți capabili să controleze formarea, creșterea și compoziția biofilmelor orale. Astfel, s-a demonstrat activitatea inhibitorie împotriva streptococilor orali cariogeni și *Porphyromonas gingivalis* a extractului din semințele de *Perilla frutescens japonica*. Din semințele de *Perilla* au fost izolați mai mulți compuși polifenolici și activitatea lor a fost testată în laborator, cele mai eficiente în inhibarea creșterii bacteriilor cariogene fiind flavonoidele de luteolină [105].

Sunfenon-ul este un amestec de flavonoli izolați din frunzele de *Camellia sinensis*. Componentele principale ale acestui amestec sunt: (+) — catechină, (+) — galocatehina, (-) — epicatehina, (-) — galat epicatehina, (-) — epigalocatehina și (-) — galat epigalocatehina [70]. Incubarea tulpinilor de *Streptococcus mutans* JC-2 (c) cu Sunphenon a avut drept rezultat reducerea semnificativă a viabilității bacteriilor, aplicațiile repetate de Sunphenon au provocat moartea celulelor, iar efectul maxim a fost observat la tratamentul culturilor bacteriene cu Sunphenon timp de 60 și 90 minute [72].

Inhibarea aderenței bacteriilor

Aderența celulelor bacteriene între ele și la suprafața smalțului este momentul cheie în constituirea biofilmului dentar și ulterior în inițierea procesului carios, iar interferența cu unele dintre mecanismele de adeziune poate preveni formarea leziunilor carioase [3, 4, 26]. Polifenolii sunt capabili să interacționeze cu proteinele membranare microbiene, enzimele și lipidele, modificând astfel permeabilitatea celulară și permițând pierderea de protoni, ioni și macromolecule [45, 86]. Unul dintre primele studii în acest domeniu a elucidat că quercetina în concentrație 12,5 — 50 mg/ml, stopează procesul de formare a glucanului adeziv de către tulpinile de *Streptococcus mutans* [35].

Polifenolii izolați cromatografic din ceaiul Oolong (OTF6) pot inhiba aderența bacteriilor la suprafața smalțului prin reducerea proprietăților hidrofobe ale streptococilor mutans [54, 60-62]. Un studiu efectuat în condiții *in vitro* a demonstrat că, atunci când *Streptococcus mutans* JC-2 (c) a fost pretratată cu Sunphenon, s-a redus semnificativ atașamentul acestor bacterii la o suprafață de hidroxiapatită tratată cu salivă [37].

Cafeaua de orz influențează adsorbția *Streptococcus mutans* la hidroxiapatită. O fracție de polifenoli cu masă moleculară redusă (<1000 Da) fortificată cu zinc și ioni de fluor, precum și o fracție melanoidină cu masă moleculară mare (> 1000 kDa) au manifestat un efect anti-adeziv puternic asupra tulpinilor de *Streptococcus mutans* [89]. Un pentamer de polifenoli de cacao a redus semnificativ formarea biofilmului și producerea de acid de către *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sanguinis* [38].

Inhibarea glucoziltransferazei și amilazei

Activitatea enzimatică a glucoziltransferazei produsă de *Streptococcus mutans* este inhibată de polifenolii vegetali [29, 42, 45]. Polifenolii, extrași din fructele imature de mere, au redus semnificativ sinteza glucanilor solubili în apă de glicoziltransferazele (GTF) produse de *Streptococcus mutans* și *Streptococcus Sobrinus*, dar nu au inhibat activitatea α -amilazei salivare. Inhibitorii GTF din mere sunt polifenoli cu greutate moleculară mare, cu o structură chimică similară cu formele oligomerice ale catechinelor și/sau compușilor de galat-esteri [93]. Proantocianidinele extrase din nucile de betel (fructele palmierului *Areca catechu* L.) au fost cei mai importanți inhibitori ai glucoziltransferazei produse de *Streptococcus mutans* [94]. Un polifenol cu greutate moleculară mare extras din *Humulus lupulus* L. (HBP) a inhibat aderența celulară a *Streptococcus mutans* MT8148 (serotipul c) și *Streptococcus sobrinus* ATCC 33478 (serotipul g) în concentrații mult mai reduse decât cele necesare pentru polifenolii extrași din ceaiul de oolong sau frunzele de ceai verde. Mai mult decât atât, extractul din HBP a inhibat de asemenea acțiunea GTF, implicată în sinteza glucanului insolubil în apă, dar nu a suprimat creșterea producerii de acizi organici de către bacterii [47]. Polifenolii din HBP au redus sem-

nificativ creșterea *S. mutans*, comparativ cu grupul de control. După o incubare pe o perioadă de 18 de ore, HBP în concentrația 0,1% și 0,5% a redus semnificativ producerea de acid lactic, iar HBP în concentrația 0,01%, 0,1% și 0,5% a suprimat producerea glucanului insolubil în apă [76]. Polifenolii din HBP au fost purificați prin cromatografie în contracurent (CCC), fapt care a elucidat că cel mai puternic efect cario-prevenitiv a exercitat fracțiunea hidrofilă, ale cărei componente majore au fost substanțele cu greutate moleculară mare, probabil proantocianidinele, constând din aproximativ 22 de unități de catechine în structurile lor [110].

Extractele polifenolice de struguri și tescovină în concentrații de 62,55 μL/mL au inhibat GTF produse de *Streptococcus mutans*. Aceste extracte au diferențe calitative și cantitative în conținutul lor fenolic, dar exercită o activitate similară asupra tulpinilor de *Streptococcus mutans* GTF [97]. Extractele de flavonoli (FLAV) și proantocianidinele (PAC) din afinile americane (*Vaccinium macrocarpon* Ait.), utilizate separat sau în combinație, au inhibat glucoziltransferaza adsorbită de suprafață și activitatea F-ATF-azei, precum și producerea de acid de *Streptococcus mutans* [46]. Flavonolii și proantocianidinele au inhibat moderat activitatea GTF adsorbită de suprafață și au perturbat producția de acid de către celulele *Streptococcus mutans* fără a le distruge. Combinația din trei flavonoide – quercetin-3-arabinofuranozid, miricetină și procianidină au manifestat efecte biologice accentuate asupra tulpinilor de *Streptococcus mutans*, sugerând că activitatea bactericidă ar putea fi rezultatul unor efecte sinergice ale flavonoidelor extrase din afine [19, 31, 109]. Un studiu ulterior efectuat de Yarnanaka-Omada și col., 2008 a confirmat faptul că polifenolii extrași din afine exercită un efect de reducere a proprietăților hidrofobe, de formare a biofilmelor și creștere a *Streptococcus mutans* [109].

Extractele de ceai de Oolong și compusul său polifenolic izolat cromatografic au inhibat sinteza glucanilor insolubili din zaharoză de GTFază produsă de *Streptococcus mutans* MT8148R și *Streptococcus sobrinus* 6715 [54]. Mai mult decât atât, ambele extracte au determinat o scădere a proprietăților hidrofobe a suprafeței celulare și de agregare a mai multor streptococi: *S. mutans*, *S. oralis*, *S. sanguinis*, și *S. gordonii* [94]. Printre flavonoidele izolate din infuziile de ceai, teaflavina, mono- și digalatele acesteia (catechină și epicatechină) au fost inhibitori puternici ai sintezei glucanilor aderenți insolubili în apă din zaharoză catalizată de glucoziltransferază, enantiomerii lor au fost moderat activi, iar esteri acidului galic (epicatechina, epigalocatechina și galocatechina) au exercitat activități sporite de inhibare a sintezei glucanilor insolubili [41, 95].

Studiile *in vivo*

Cercetarea în domeniul cariologiei cu implicarea subiecților umani a fost restricționată de un șir de motive:

1. progresia, relativ lentă, a procesului carios la persoanele adulte; s-a estimat că o nouă leziune într-un dinte permanent se formează în decurs de 18-60 luni, astfel, este nevoie de o perioadă îndelungată de observație ca leziunea să devină detectabilă clinic [23, 66];
2. odată formată leziunea carioasă este ireversibilă (cu excepția cariilor incipiente), astfel modelarea experimentală a cariei dentare la subiecții umani este totalmente lipsită de etică;
3. durata îndelungată a perioadei de studiu face mai puțin posibil controlul aportului alimentar;
4. multitudinea și complexitatea factorilor favorizanți în apariția cariei dentare, un șir de factori individuali rămân neidentificați, mai mult decât atât, mulți factori până la momentul actual sunt încă necunoscuți [3, 4, 23, 66, 73, 83, 96].

Din aceste motive, studiile consacrate rolului factorilor alimentari în declanșarea procesului carios au fost efectuate pe animale de laborator, modelarea cariei dentare la șobolani fiind cea mai frecventă. Totodată, evaluarea rezultatelor studiilor experimentale trebuie efectuată cu mare precauție. În mod evident, toate motivele expuse mai sus au redus esențial progresul în elaborarea strategiilor și metodelor de prevenire a cariei dentare, inclusiv a remediilor de igienizare a cavității orale.

Majoritatea agenților și produselor antiplacă comercializate la momentul actual sunt compuși cu efect antimicrobian, totodată substanțele chimice cu acțiune bactericidă sau antibioticele utilizate în prezent pentru a preveni invazia biofilmelor bacteriene influențează ecosistemul cavității orale și a tractului digestiv [33]. Conform datelor prezentate de Eley B., 1999 [20], apele de gură comercializate pot fi grupate în trei categorii:

1. apele de gură cu un spectru antibacterian larg și anti-placă suficient. Din acest grup fac parte biguanidele ca clorhexidina; efectul gelului de clorhexidină în concentrația de 1% în reducerea numărului total de bacterii în biofilm și salivă poate fi observat chiar după câteva aplicații, dar utilizarea acestor ape de gură se va face conform indicațiilor individuale bine stabilite și necesită supraveghere profesională [17];
2. apele de gură cu un spectru antibacterian suficient, efecte inhibitoare asupra plăcii, dar care nu asigură un efecte adevărat anti-placă. În această categorie sunt incluse: clorura de cetil piridiniu, un compus de amoniu cuaternar, Listerina, care conține ulei esențial și fenoli (mentol, timol și eucalipt) și triclozanul, un eter triclora-2'hidroxidifenil;
3. apele de gură care s-a dovedit că au efecte antibacteriene în condiții *in vitro*, iar în studiile clinice exercită efecte reduse/neglijabile de inhibare a plăcii bacteriene. În acest grup sunt incluși: Hexetidina (Oraldene), iod povidonă, agenții de oxigenare, produsul natural de sanguinarină și un alcaloid benzofenantridinic.

Administrarea unui compus polifenolic izolat din extractul de ceai Oolong a condus la reducerea semnificativă a vitezei de acumulare a plăcii bacteriene și a gradului de afectare prin caria dentară (în raport cu lotul de control) la șobolanii infectați în prealabil cu *streptococii mutans* [60, 62]. Linke H. și col., 2003 au întreprins un studiu caz-control în vederea stabilirii efectului carioprotector al ceaiului negru la animalele de laborator hrăniți cu diete clasică și cariogenă. Aportul frecvent de ceai negru a redus în mod semnificativ formarea cariei dentare: cu 56,6% la hamsterii alimentați regulat cu dieta clasică a vivariului și cu 63,7% la hamsterii alimentați cu dietă cariogenă [112].

În prezent, nici unul din compușii polifenolici nu a fost inclus în formula apelor de gură sau a pastelor de dinți. Cu toate acestea, în ultimul deceniu efectele protectoare ale polifenolilor au fost investigate în cadrul unui număr redus de studii clinice, efectuate pe subiecții umani.

Un studiu clinic a evaluat efectul extractului din bractee de *Humulus lupulus L.* (HBP) care conține 0,1% polifenoli asupra vitezei de acumulare a plăcii bacteriene (VAPB) în decurs de trei zile, astfel încât VAPB s-a redus cu 25,4% (comparativ cu placebo), concomitent cu reducerea numărului streptococilor mutans, fiind demonstrată eficiența acestui extract [103].

În plus, în cadrul unui studiu clinic efectuat pe un lot de copii în vârstă de 14 ani s-a observat reducerea semnificativă a indicelui de placă la 35 de voluntari care au efectuat gargarisme timp de o săptămână cu o soluție care conține polifenoli polimerizați extrași din ceaiul de Oolong [61]. Reducerea semnificativă a indicelui de intensitate a cariei dentare a fost estimat la subiecții care consumă zilnic ceai (cu adaos de zahăr sau nu) în comparație cu persoanele consumatoare de cafea [104].

Zhang J. și Kashket S., 1998 au raportat, că extractele de ceai verde inhibă amilaza salivară umană și poate reduce potențialul cariogen al produselor alimentare care conțin amidon, cum ar fi biscuiții și prăjiturile, deoarece compușii polifenolici care se conțin în ceaiul verde pot reduce capacitatea acestor alimente de a servi surse care eliberează lent carbohidrații fermentabili [113].

O atenție sporită se acordă studiului efectului cario-protector al pulberii de boabe de cacao, totodată, datele publicate anterior privind efectele anticariogene ale constituenților de ciocolată sunt contradictorii. Un studiu timpuriu a indicat că o dietă bogată în zaharoză a avut un efect cariogen similar în prezența sau absența pulberii de boabe de cacao [105], în timp ce un alt studiu a raportat că includerea pudrei de cacao sau ciocolată în dietele hamsterilor reduce semnificativ rata cariei dentare [88]. Un alt studiu efectuat *in vivo* a arătat că potențialul indicilor cariogenic al ciocolatei cu un conținut ridicat de cacao a fost mai mic cu 40%, comparativ cu cel al zaharozei (10%) și, de asemenea, mai mic decât cel al ciocolatei cu un conținut redus de cacao [102]. Efectele anticariogene ale polifenolilor izolați din cacao nu au fost încă

studiate suficient. Recent, cojile măcinate de boabe de cacao, care sunt un produs de cacao cu un conținut ridicat de polifenoli, au fost utilizate pentru a prepara o apă de gură pentru copii. Utilizarea regulată a acestei ape de gură a redus cu 20,9% numărul de *streptococii mutans*, fiind eficientă în reducerea indicelui de placă bacteriană [87].

Discuții

Polifenolii sunt compuși fitochimici care se găsesc în cantități importante în fructe, legume, semințe și flori. Caracteristicile biologice ale polifenolilor includ proprietățile antioxidante [25, 29, 52, 59, 100], anticancerigene [8, 24, 28, 36] și efectele antiinflamatorii [40, 45, 51, 56, 76]. Mecanismele de acțiune ale polifenolilor sunt complexe și puțin cunoscute. Cele mai remarcabile aspecte se referă la activitatea antioxidantă prin reducerea producției de radicali liberi și a proceselor de peroxidare lipidică, în special la nivelul membranelor celulare, ceea ce oferă protecție întregii celule. Un alt mecanism de acțiune a polifenolilor este blocarea toxinelor și a radicalilor liberi prin inhibiție competitivă pentru unii receptori din membrana celulară. În literatura medicală există un interes sporit pentru studiul acestor compuși, deoarece polifenolii de origine vegetală ar putea reprezenta o sursă nouă de substanțe antimicrobiene eficiente împotriva agenților patogeni rezistenți la antibiotice.

Rezistența microorganismelor din biofilm la tratamentul antimicrobian și efectele adverse frecvente ale acestuia impulsionează elaborarea unor terapii antibacteriene alternative, la care, bacteriile nu vor putea să dezvolte rezistență. Luând în considerație că factorul microbial are un rol primordial și esențial în inițierea și evoluția procesului carios, actualitatea cercetării oportunităților de utilizare a produselor naturale bioactive cu efect antimicrobian este indiscutabilă și indubitabilă.

Analiza datelor literaturii relevă efectul antibacterian al polifenolilor asupra streptococilor cariogeni, sugerând: reducerea ratei de creștere a tulpinilor de *Streptococcus Mutans* și *Streptococcus Sobrinus*, interacțiunea cu proteinele membranare microbiene, inhibarea aderenței celulelor bacteriene la suprafața dintelui, precum și inhibarea glucoziltransferazei și amilazei. Avantajele incontestabile a utilizării extractelor de polifenoli de origine vegetală în controlul biofilmului dentar în raport cu aplicarea terapiei antibacteriene sunt:

1. eficiența efectului antimicrobian nu este influențat de sensibilitatea microorganismelor biofilmului dentar la preparatele chimice antibacteriene, fiind distruse inclusiv tulpinile microbiene antibioretistente;
2. spectru larg de acțiune;
3. este exclusă posibilitatea dezvoltării tulpinilor microbiene rezistente;
4. nu exercită acțiune mutagenă, fapt care exclude probabilitatea selectării tulpinilor microbiene rezistente;

5. efectul antibacterian nu se reduce în timp, în cazul aplicării ședințelor repetate.

Totodată, majoritatea studiilor care au demonstrat efectul cario-preventiv al compușilor polifenolici au fost efectuate în condiții *in vitro* sau experimentale, fiind necesară efectuarea cercetărilor suplimentare pentru a stabili dovezi concludente a eficienței aplicațiilor clinice ale acestor compuși în prevenirea cariei dentare.

O varietate mare de compuși polifenolici capabili să controleze cariile dentare au fost studiați minuțios, cu toate acestea, doar un număr limitat de compuși din produsele naturale ar fi disponibili pentru aplicațiile clinice, preponderent din cauza stabilității limitate, mirosului și gustului neplăcut și a fezabilității economice limitate [2, 6]. Din această cauză, până în prezent, nici unul din compușii polifenolici nu a fost inclus în formula apelor de gură sau a pastelor de dinți. Un compus polifenolic eligibil ar trebui să combine retenția la nivelul biofilmului dentar cu activitatea antibacteriană, asigurând astfel un efect anticariogen prelungit.

Produsele vinicole reprezintă o bogăție a Republicii Moldova, fiind totodată o sursă ieftină de compuși polifenolici. Strugurii conțin cantități importante de polifenoli, inclusiv resveratrol (stilben), catechine, flavonoide, flavonoli și antociani [30, 69, 70, 90, 91]. În ultimii ani, un interes deosebit pentru cercetătorii din țara noastră prezintă pielea și semințele de struguri, din care se pot obține mai multe produse naturale bioactive non-toxice, non-poluante cu efecte benefice polivalente, care ar putea reprezenta o sursă nouă de substanțe antimicrobiene eficiente de control al biofilmului dentar. Astfel, polifenolii de origine vegetală ar putea fi utilizați la un cost rezonabil pentru prepararea remediilor de igienizare a cavității orale.

Concluzii

Studiile efectuate în ultimele decenii au confirmat rolul antibacterian al polifenolilor: reducerea ratei de creștere a bacteriilor și aderarea acestora la suprafața dintelui, și, de asemenea, pot exercita efecte inhibitoare asupra activității enzimatică a glucoziltransferazei și amilazei.

Majoritatea studiilor care au demonstrat efectul cario-preventiv al compușilor polifenolici au fost efectuate în condiții *in vitro* sau experimentale, fiind necesară efectuarea cercetărilor suplimentare pentru a stabili dovezi concludente a eficienței aplicațiilor clinice ale acestor compuși în prevenirea cariei dentare.

Polifenolii se conțin în mare parte în plante și ar putea fi utilizați la un cost rezonabil pentru prepararea remediilor pentru igienizarea cavității orale.

Bibliografie

1. Arakawa H., Maeda, M., Okubo S., Shimamura T. Role of hydrogen peroxide in bactericidal action of catechin. *Biol. Pharm. Bull.* nr.27/2004, pp. 277-281.
2. Badria F.A., Zidan O.A. Natural products for dental caries prevention. *J. Med. Food.* nr.7/2004, pp. 381-384.
3. Banas J.A., Vickerman M.M. Glucan-binding proteins of the oral

- streptococci. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* nr.14/2003, pp. 89-99.
4. Banas J.A. Virulence properties of *Streptococcus mutans*. *Front. Biosci.* nr.9/2004, pp. 1267-1277.
5. Bernaert H., Allegaert L. Topical Skin Cosmetics Comprising a Cocoa Polyphenol Extract Combination with SUS-Rich Fat. U.S. Patent 2009/0233518 A1, October 22, 2009.
6. Bhattacharya A., Sood P., Citovsky V. The roles of plant phenolics in defence and communication during *Agrobacterium* and *Rhizobium* infection. *Mol. Plant Pathol.* nr.11/2010, pp. 705-719.
7. Bode J.C. et al. Silymarin for the therapy of liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* nr.94/1999, pp. 545-546.
8. Borchardt J.R., Wyse D.L., Sheaffer C.C., Kauppi K.L., Fulcher R.G., Ehlke N.J., Biesboer D.D., Bey R.F. Antioxidant and antimicrobial activity of seed from plants of the Mississippi river basin. *J. Med. Plants Res.* nr.2/2008, pp. 81-93.
9. Bowden G.H. Controlled environment model for accumulation of biofilms of oral bacteria. *Methods Enzymol.* nr.310/1999, pp. 216-224.
10. Bowen W.H. Nature of plaque. *Oral Sci. Rev.* nr.9/1976, pp. 3-21.
11. Burne R.A. Oral streptococci products of their environment. *J. Dent. Res.* nr.77/1998, pp. 445-452.
12. Cho Y.S., Schiller N.L., Kahng H.Y., Oh K.H. Cellular responses and proteomic analysis of *Escherichia coli* exposed to green tea polyphenols. *Curr. Microbiol.* nr.55/2007, pp. 501-506.
13. Corcoran M.P., McKay D.L., Blumberg J.B. Flavonoid basics: chemistry, sources, mechanisms of action, and safety. *J Nutr Gerontol Geriatr.* nr.31(3)/2012, pp.176-89.
14. Cutillo F., D'Abrosca B., DellaGreca M., Fiorentino A., Zarrelli A. Terpenoids and phenol derivatives from *Malva silvestris*. *Phytochemistry* nr.67/2006, pp. 481-485.
15. Cutillo F., DellaGreca M., Gionti M., Previtera L., Zarrelli A. Phenols and lignans from *Chenopodium album*. *Phytochem. Analysis*, nr.17/2006, pp. 344-349.
16. D'Abrosca B., DellaGreca M., Fiorentino A., Monaco P., Zarrelli A. Low molecular weight phenols from the bioactive aqueous fraction of *Cestrum parqui*. *J. Agr. Food Chem.* nr.52/2004, pp. 4101-4108.
17. Decker E.M., Maier G., Axmann D., Brex M., von Ohle C. Effect of xylitol/chlorhexidine versus xylitol or chlorhexidine as single rinses on initial biofilm formation of cariogenic streptococci. *Quintessence Int.* nr.39/2008, pp. 17-22.
18. DellaGreca M., Previtera L., Temussi F., Zarrelli A. Low-molecular-weight components of olive oil mill waste-waters. *Phytochem. Analysis*, nr.15/2004, pp. 184-188.
19. Duarte S., Gregoire S., Singh A.P., Vorsa N., Schaich K., Bowen W., Koo H. Inhibitory effects of cranberry polyphenols on formation and acidogenicity of *Streptococcus mutans* biofilms. *FEMS Microbiol. Lett.* nr.257/2006, pp. 50-56.
20. Eley B.M. Antibacterial agents in the control of supragingival plaque—a review. *Br. Dental J.* nr.186/1999, pp. 286-296.
21. Esmeliani B., Kamrani Y.Y., Amoozegar M.A., Rahamani S., Rahimi M., Amanlou M. Anticariogenic properties of malvidin-3,5-diglucoside isolated from *Alcea longipedicellata* against oral bacteria. *Int. J. Pharmacol.* nr.3/2007, pp. 468-474.
22. Fattouch S., Caboni P., Coroneo V., Tuberoso C.I.G., Angioini A., Dessi S., Marzouki N., Cabras P. Antimicrobial activity of Tunisian quince (*Cydonia oblonga* Miller) pulp and peel polyphenolic extracts. *J. Agric. Food Chem.* nr.5/2007, pp. 963-969.
23. Featherstone J.D. The science and practice of caries prevention. *J. Am. Dent. Assoc.* nr.131/2000, pp. 887-899.
24. Figueira L. Resveratrol: Role in cardiovascular disease and cancer. *Informe Medico (Caracas, Venezuela)*, nr.12/2010, pp.73-83.
25. Fiorentino A., DellaGreca M., D'Abrosca B. Lignans, neolignans and sesquignans from *Cestrum parqui* l'Her. *Biochem. Syst. Ecol.* nr.35/2007, pp. 392-396.
26. Freedman M.L., Tanzer J.M. Dissociation of plaque formation from glucan-induced agglutination in mutants of *Streptococcus mutans*. *Infect. Immun.* nr. 10/1974, pp. 189-196.
27. Furiga A., Lonvaud-Funel A., Badet C. In vitro study of antioxidant capacity and antibacterial activity on oral anaerobes of a grape seed extract. *Food Chem.* nr.113/2009, pp. 1037-1040.

28. Geissman T.A., Hinreiner E. Theories of the biogenesis of flavonoid compounds. *Botan. Rev.* nr.18/1952, pp. 77-164.
29. Giovannini C., Filesi C., D'Archivio M., Scazzocchio B., Santangelo C., Masella R. Polyphenols and endogenous antioxidant defences: effects on glutathione and glutathione related enzymes. *Ann Ist Super Sanita.* nr.42(3)/ 2006, pp. 336-347.
30. Ghicavii V., Gavriluță V. Ulei de viță de vie — substanță cu proprietăți regenerative și citoprotectoare. Materialele conferinței științifice a colaboratorilor și studenților „Zilele Universității de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu“. 21-22 octombrie 1998, Chișinău, 1998, p. 72.
31. Gregoire S., Singh A.P., Vorsa N., Koo H. Influence of cranberry phenolics on glucan synthesis by glucosyltransferases and *Streptococcus mutans* acidogenicity. *J. Appl. Microbiol.* nr.103/2007, pp. 1960-1968.
32. Grollier J.F., Garnier L., Boussoira B. Cosmetic treatment process based on fruit or vegetable polyphenols. *PCT Int. Appl. WO 2009109946*, 2009.
33. Gunsolley J.C. A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. *Am. Dent. Assoc.* nr.137/2006, pp. 1649-1657.
34. Haslam E., Lilley T.H., Warminski E., Liao H., Cai Y., Martin R., Gaffney S.H., Goulding P.N., Luck G. Polyphenol complexation. A study in molecular recognition. *ACS Symp. Ser.* nr.506/1992, pp. 8-50.
35. Hattori M., Kusumoto I.T., Namba T., Ishigami T., Hara Y. Effect of tea polyphenols on glucan synthesis by glucosyltransferase from *Streptococcus mutans*. *Chem. Pharm. Bull.* nr.38/1990, pp. 717-720.
36. Hu L., Wang H., Pei J., Liu Y. Research progress of antitumor effects of resveratrol and its mechanism. *Shandong Yiyao*, nr.50/2010, pp. 111-112.
37. Hubert B., Eberl L., Feucht W., Polster J. Influence of polyphenols on bacterial biofilm formation and quorum-sensing. *Z. Naturforsch.* nr.58/2003, pp. 879-884.
38. Ito K., Nakamura Y., Tokunaga T., Iijima D., Fukushima K. Anti-cariogenic properties of a water-soluble extract from cacao. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* nr.67/2003, pp. 2567-2573.
39. Ito M., Uyeda M., Iwanami T., Nagakawa Y. Flavonoids as a possible preventive of dental caries. *Agric. Biol. Chem.* nr.48/1984, pp. 2143-2145.
40. Jiang N. Medicinal composition of plant active components for antiaging and antianaphylaxis. *Faming Zhuanyi Shenqing Gongkai Shuomingshu CN 101496772 August 5, 2009.*
41. Juneia R.L., Okubo T., Hung K. Catechins. In *Natural Food Antimicrobial*; Naidu, A.S., Ed.; 2000, pp. 381-398.
42. Kashket S., Paolino V.J., Lewis D.A., van Houte J. In-vitro inhibition of glucosyltransferase from the dental plaque bacterium *Streptococcus mutans* by common beverages and food extracts. *Arch. Oral Biol.* nr.30/1985, pp. 821-826.
43. Katsura H., Tsukiyama R.I., Suzuki A., Kobayashi M. In vitro Antimicrobial Activities of Bakuchiol against Oral Microorganisms. *Antimicrob. Agents Chem.* nr.45/2001, pp. 3009-3013.
44. Kim J.H. Anti-bacterial action of onion (*Allium cepa* L.) extracts against oral pathogenic bacteria. *J. Nihon Univ. Sch. Dent.* nr.9/1997, pp. 136-141.
45. Korkina L.G., Mikhailchik E., Suprun M.V., Pastore S., Dal Toso R. Molecular mechanisms underlying wound healing and anti-inflammatory properties of naturally occurring biotechnologically produced phenylpropanoid glycosides. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. nr.53/2007, pp. 84-91.
46. Krishnan R., Maru G.B. Inhibitory effect(s) of polymeric black tea polyphenol fractions on the formation of [(3)H]-B(a)P-derived DNA adducts. *J. Agric. Food Chem.* nr.52/2004, pp. 4261-4269.
47. Kurumatani M., Fujita R., Tagashira M., Shoji T., Kanda T., Ikeda M., Shoji A., Yanagida A., Shibusawa Y., Shindo H., Ito Y. Analysis of polyphenols from hop bract region using CCC. *Liq. Chromatogr.* nr.28/2005, pp. 1971-1983.
48. Lattanzio V. Some physiological and ecological role of plant phenolics. *Polyphénols Actualités.* nr.24/2006, pp. 5-9.
49. Lee M.J., Lambert J.D., Prabhu S., Meng X., Lu H., Maliakal P., Ho C.T., Yang C.S. Delivery of tea polyphenols to the oral cavity by green tea leaves and black tea extract. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* nr.13/2004, pp. 132-137.
50. Li J.Y., Zhan L., Barlow J., Lynch R.J., Zhou X.D., Liu T.J. Effect of tea polyphenol on the demineralization and remineralization of enamel in vitro. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* nr.35/2004, pp. 364-366.
51. Llorach R., Urpi-Sarda M., Rotches-Ribalta M., Rabassa M., Andres-Lacueva C. Resveratrol: From dietary intake to promising therapeutic molecule. *Agro Food Ind. Hi-Tech.* nr.21/2010, pp. 42-44.
52. Luczaj W., Skrzydlewska E. Antioxidative properties of black tea. *Prev. Med.* nr.40/2005, pp. 910-918.
53. Manitto P. *Biosynthesis of Natural Products*; Ellis Horwood Ltd.: Chichester and New York, UK, 1981.
54. Matsumoto M., Minami T., Sasaki H., Sobue S., Hamada S., Ooshima T. Inhibitory effects of oolong tea extract on caries-inducing properties of mutans streptococci. *Caries Res.* nr.33/1999, pp. 441-445.
55. Milgrom P., Riedy C.A., Weinstein P., Tanner A.C., Manibusan L., Bruss, J. Dental caries and its relationship to bacterial infection, hypoplasia, diet, and oral hygiene in 6- to 36-month-old children. *Community Dent. Oral Epidemiol.* nr.28/2000, pp. 295-306.
56. Murphy C.M. Plant products as antimicrobial agents. *Clin. Microbiol.* nr.12/1999, pp. 564-582.
57. Namba T., Tsumezuka M., Hattori M. Dental caries by traditional Chinese medicines (part II), potent antibacterial action of *Magnoliae Cortex* extracts against *Streptococcus mutans*. *Planta Med.* nr.44/1982, pp. 100-106.
58. Nikitina V.S., Kuzmina Y.L., Melentiev A.I., Shendel G.V. Antibacterial activity of polyphenolic compounds, isolated from plants of Geraniaceae and Rosaceae families. *Appl. Biochem. Microbiol.* 43/2007, pp. 629-634.
59. Oniga I., Oniga O., Popescu H. Studii asupra unor polifenoli din plante medicinale. *Clujul Med.* LXXII, nr.4/1999, pp.560-564.
60. Ooshima T., Minami T., Aono W., Izumitani A., Sobue S., Fujiwara T., Kawabata S., Hamada S. Oolong tea polyphenols inhibit experimental dental caries in SPF rats infected with mutans streptococci. *Caries Res.* nr.27/1993, pp. 124-129.
61. Ooshima T., Minami T., Aono W., Tamura Y., Hamada S. Reduction of dental plaque deposition in humans by oolong tea extract. *Caries Res.* nr.28/1994, pp. 146-149.
62. Ooshima T., Minami T., Matsumoto M., Fujiwara T., Sobue S., Hamada S. Comparison of the cariostatic effects between regimens to administer oolong tea polyphenols in SPF rats. *Caries Res.* nr.32/1998, pp. 75-80.
63. Ooshima T., Osaka Y.; Sasaki H.; Osawa K.; Yasuda H.; Matsumura M.; Sobue S.; Matsumoto M. Caries inhibitory activity of cacao bean husk extract in in-vitro and animal experiments. *Arch. Oral Biol.* nr.45/2000, pp. 639-645.
64. Osawa K., Yasuda H., Maruyama T., Morita H., Takeya K., Itokawa H. Isoflavanones from the heartwood of *Swartzia polyphylla* and their antibacterial activity against cariogenic bacteria. *Chem. Pharm. Bull.* nr.40/1992, pp. 2970-2974.
65. Osbourn A.E. Preformed antimicrobial compounds and plant defense against fungal attack. *Plant Cell*, nr.10/1996, pp. 1821-1831.
66. Parfitt G.J. The speed of development of the carious cavity. *Br. Dent. J.* nr.100/1956, pp. 204-207.
67. Park K.M., You J.S., Lee H.Y., Baek N.I., Hwang J.K. Kuwanon G: an antibacterial agent from the root bark of *Morus alba* against oral pathogens. *J. Ethnopharmacol.* nr.84/2003, pp. 181-185.
68. Percival R.S., Devine D.A., Duggal M.S., Chartron S., Marsh P.D. The effect of cocoa polyphenols on the growth, metabolism, and biofilm formation by *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis*. *Eur. J. Oral. Sci.* nr.114/2006, pp. 343-348.
69. Podgurschi L. Influența uleiului din semințe de struguri asupra dinamicii sistemului oxidativ în mucoasa duodenală. *Anale științifice, Volumul I, Chișinău*, 2004, p. 261
70. Podgurschi L., Ghicavii V., Dumbrava V-T., Serbeniuc L. Modificările POL și a sistemului antioxidant la utilizarea uleiului din semințe de struguri în tratamentul complex al ulcerului duodenal. *Anale științifice. Ediția VI. Volumul I, Chișinău*, 2005, pp. 362-367.

71. Prabu G.R., Gnanamani A., Sadulla S. Guajaverin - a plant flavonoid as potential antiplaque agent against *Streptococcus mutans*. *J. Appl. Microbiol.* nr.101/2006, pp. 487-495.
72. Rao S., Gruber J.V., Brooks G.J. Personal care composition containing yeast/ polyphenol ferment extract. US Pat. Appl. Pub. US 20100021532 A1, January 28, 2010.
73. Reynolds E.C., Black C.L. Cariogenicity of a confection supplemented with sodium caseinate at a palatable level. *Caries Res.* nr.23/1989, pp. 368-370.
74. Rukayadi Y., Hwang J.K. In vitro activity of xanthorrhizol against *Streptococcus mutans* biofilms. *Lett. Appl. Microbiol.* nr.42/2006, pp.400-404.
75. Saito N. Anti-caries effects of polyphenol compound from *Camellia sinensis*. *Nichidai Koko Kagaku.* nr.16/1990, pp. 154-163.
76. Sakagami H., Oi T., Satoh K. Prevention of oral diseases by polyphenols. In vivo, nr.13/1999, pp. 155-171.
77. Sampaio F.C., Pereira M.S., Dias C.S., Costa V.C., Conde N.C., Buzalaf M.A. In vitro antimicrobial activity of *Caesalpinia ferrea* Martius fruits against oral pathogens. *J. Ethnopharmacol.* nr.15/2009, pp. 289-294.
78. Sang S., Lambert J.D., Tian S., Hong J., Hou Z., Ryu J.H., Stark R.E., Rosen R.T., Huang M.T., Yang C.S., Ho C.T. Enzymatic synthesis of tea theaflavin derivatives and their antiinflammatory and cytotoxic activities. *Bioorg. Med. Chem.* nr.12/2004, pp. 459-467.
79. Sato M., Fujiwara S., Tsuchiya H., Fujii T., Tinuma M., Tosa H., Ohkawa Y. Flavones with antibacterial activity against cariogenic bacteria. *J. Ethnopharmacol.* nr.54/1996, pp. 171-176.
80. Sato M., Tanaka H., Fujiwara S., Hirata M., Yamaguchi R., Etoh H., Tokuda C. Antibacterial property of isoflavonoids isolated from *Erythrina variegata* against cariogenic oral bacteria. *Phytochemistry*, nr.10/2003, pp. 427-433.
81. Serbeniuc L., Gavriluța V. Utilizarea uleiului din semințe de struguri în combustii experimentale. Stresul oxidativ în procese fiziologice și patologice. *Rezumat.* Editura Medicală Universitară „Juliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2002, pp.79-80.
82. Serbeniuc L. Uleiul din semințe de struguri — remediu nou cu proprietăți gastroprotectoare. *Info-med revista științifică — practică.* N1/2003, pp. 37-39.
83. Signoretto C., Burlacchini G., Bianchi F., Cavalleri G., Canevari P. Differences in microbiological composition of saliva and dental plaque in subjects with different drinking habits. *New Microbiol.* nr.29/2006, pp. 293-302.
84. Silva M.L.A., Coimbra H.S., Pereira A.C., Almeida V.A., Lima T.C., Costa E.S., Vinholis A.H.C., Royo V.A., Silva R., Filho A.A.S., Cunha W.R., Furtado N.A.J.C., Martins C.H.G., Carvalho T.C., Bastos J.K. Evaluation of Piper cubeba extract, (-)-cubebin and its semisynthetic derivatives against oral pathogens. *Phytother. Res.* nr.21/2007, pp. 420-422.
85. Slimestad R., Fossen T., Vagen I.M. Onions: a source of unique dietary flavonoids. *J. Agric. Food Chem.* nr.5/2007, pp. 10067-10080.
86. Smullen J., Koutsou G.A., Foster H.A., Zumbé A., Storey D.M. The antibacterial activity of plant extracts containing polyphenols against *Streptococcus mutans*. *Caries Res.* nr.41/2007, pp. 342-349.
87. Srikanth R.K., Shashikiran N.D., Subba Reddy V.V. Chocolate mouth rinse: Effect on plaque accumulation and mutans streptococci counts when used by children. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* nr.26/2008, pp. 67-70.
88. Stralfors A. Inhibition of hamster caries by substances in chocolate. *Arch. Oral Biol.* nr.12/1967, pp. 959-962.
89. Stauder M., Papetti A., Daglia M., Vezzulli L., Gazzani G., Valardo P.E., Pruzzo C. Inhibitory activity by barley coffee components towards *Streptococcus mutans* biofilm. *Curr. Microbiol.* nr.55/2010, pp. 1-5.
90. Sturza A. Sweet products with grape anthocyanins extracts use as a natural food colorant. *Journal of Food and Packaging Science, Technique and Technologies, Plovdiv, Bulgaria,* №1/2012, pp. 37-41.
91. Sturza R. Principii moderne de analiză a alimentelor. Chișinău: UTM, 2006. 310 p.
92. Surarit R., Koontongkaew S. Inhibitory effect of betel-nut constituents on acid production of oral *Streptococcus mutans*. In Conference on Science and Technology of Thailand, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, 1988; pp. 378-379.
93. Tagashira M., Uchiyama K., Yoshimura T., Shiota M., Uemitsu N. Inhibition by hop bract polyphenols of cellular adherence and waterinsoluble glucan synthesis of mutans streptococci. *Biosci. Biotech. Biochem.* nr.61/1997, pp. 332-335.
94. Taguri T., Tanaka T., Kouno I. Antimicrobial activity of 10 different plant polyphenols against bacteria causing food-borne disease. *Biol. Pharm. Bull.* nr.27/2004, pp. 1965-1969.
95. Tamba Y., Ohba S., Kubota M., Yoshioka H., Yoshioka H., Yamazaki M. Single GUV method reveals interaction of tea catechin (-)-epigallocatechin gallate with lipid membranes. *Biophys. J.* nr.92/2007, pp. 3178-3194.
96. Tanzer J.M., Livingston J., Thompson A.M. The microbiology of primary dental caries in humans. *J. Dent. Educ.* nr.65/2001, pp. 1028-1037.
97. Thimothe J., Bonsi I.A., Padilla-Zakour O.I., Koo H. Chemical characterization of red wine grape (*Vitis vinifera* and *Vitis interspecific hybrids*) and pomace phenolic extracts and their biological activity against *Streptococcus mutans*. *J. Agric. Food Chem.* nr.55/2007, pp. 10200-10207.
98. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients.* nr.2(12)/2010, pp.1231-1246.
99. Tsuchiya H., Sato M., Tinuma M., Yokoyama J., Ohyama M., Tanaka T., Takase I., Namikawa I. Inhibition of the growth of cariogenic bacteria in vitro by plant flavanones. *Experientia.* nr.50/1994, pp.846-849.
100. Urquiaga I., Leighton F. Plant polyphenol antioxidants and oxidative stress. *Biol Res.* nr.33(2)/2000, pp. 55-64.
101. Verakaki E., Duggal M.S. A comparison of different kinds of European chocolates on human plaque pH. *Eur. J. Paediatr. Dent.* nr.4/2003, pp. 203-210.
102. Vercauteren J. Compositions of stilbenic polyphenolic derivatives, their preparation, and their use in the treatment of disease and aging. *Fr. Demande 2923717 A1*, 2009.
103. Watanabe H., Sopapornamorn P., Kanayama A., Kanda T., Ikeda M., Kawaguchi Y. Hop bract polyphenols reduced three-day dental plaque regrowth. *J. Dent. Res.* nr.86/2007, pp. 848-851.
104. Woods K., Whittle G., Worthington H., Taylor G. Sugar, drinks, deprivation and dental caries in 14-year-old children in the north west of England in 1995. *Commu. Dent. Health.* nr.16/1999, pp. 68-71.
105. Wynn W., Haldi J., Law M.L. Influence of the ash of the cacao bean on the cariogenicity of a high-sucrose diet. *J. Dent. Res.* nr.39/1960, pp. 153-157.
106. Xiuzhen H., Tao Sh., Hongxiang L. Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. *International Journal of Molecular Sciences.* nr.8/ 2007, p. 950-988.
107. Yaegaki K., Tanaka T., Sato T., Murata T., Imai T., Tagashira M., Akazome Y., Hirai N., Ohtake Y. Hop polyphenols suppress production of water-insoluble glucan by *Streptococcus mutans* and dental plaque growth in vivo. *J. Clin. Dent.* nr.19/2008, pp. 74-78.
108. Yamamoto H., Ogawa T. Antimicrobial activity of Perilla seed polyphenols against oral pathogenic bacteria. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* nr.66/2002, pp. 921-924.
109. Yamanaka-Okada A., Sato E., Kouchi T., Kimizuka R., Kato T. Inhibitory effect of cranberry polyphenol on cariogenic bacteria. *Bull. Tokyo Dental Coll.* nr.49/2008, pp. 107-112.
110. Yanagida A., Kanda T., Oliveira Cordeiro J.G. Inhibitory effects of apple polyphenols and related compounds on cariogenic factors of mutans streptococci. *J. Agric. Food Chem.* nr.48/2000, pp. 5666-5671.
111. Yanti A., Rukayadi Y., Kim K.H., Hwang J.K. In vitro anti-biofilm activity of macelignan isolated from *Myristica fragrans* Houtt. against oral primary colonizer bacteria. *Phytother. Res.* nr.22/2008, pp. 308-312.
112. Yang CS, Maliakal P, Meng X. Inhibition of carcinogenesis by tea. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* Nr.42/2002, pp. 25-54.
113. Zhang J., Kashket S. Inhibition of salivary amylase by black and green teas and their effects on the intraoral hydrolysis of starch. *Caries Res.* nr.32/1998, pp. 233-238.
114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=polyphenols+dental>.

Data prezentării: 22.06.2015
Recenzent: Ion Lupan