Levitsky A. P., Ostafiichuk M. A., Uspenskii O. E., Boris G. Z., Furdychko A. I., Ginzhul I. V., Vasiuk V. L., Stepan V. T., Iarynich M. F., Stupak E. P. The influence of different pathogens on the lysozyme activity into tissues of rat oral cavity. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(8):1070-1081. eISSN 2391-8306. DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1000947
http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4938

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7
© The Authors 2017;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 05.08.2017. Revised: 10.08.2017. Accepted: 31.08.2017.

UDC 616.153.1:577.152:616.633:012:31

THE INFLUENCE OF DIFFERENT PATHOGENS ON THE LYSOZYME ACTIVITY INTO TISSUES OF RAT ORAL CAVITY

A. P. Levitsky[1], M. A. Ostafiichuk[2], O. E. Uspenskii[3], G. Z. Boris[4], A. I. Furdychko[4], I. V. Ginzhul[1], V. L. Vasiuk[2], V. T. Stepan[2], M. F. Iarynich[2], E. P. Stupak[5]

[1]State Etablishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery of the National Academy of Medical Science of Ukraine», Odessa
[2]Bukovina State Medical University, Chernovtsy
[3]Kharkov National Medical University
[4]Lviv National Medical University named after Danylo Galytskij
[5]HSEI «Ukrainian medical Stomatological Academy», Poltava

Abstract

Aim: To determine action of the different pathogens on the lysozyme activity into tissues of oral cavity and serum.

Methods: The lysozyme activities was determined into oral mucosa cheek, tongue gum and serum of 158 white rats (11 series experiments). The pathogens were used: atropine, protamine sulfat, indometacyn, bee poison, hydrasine sulfat, cytostatic cyclofosfan, lincomycin, lipopolysaccharide, composition of antibiotic and omeprasol for ACBT

Results: The whole of pathogens decreased lysozyme activity (mean in 1,6-2,5 times) into oral tissues and on 16 % into serum. The specific lowering of lysozyme activities (Δ%/mg pathogen) was low most for lipopolysaccharide, especially after oral application

usage (exceeding was in tens times).

Conclusion: The lysozyme activity lowering may play significant role in pathogenesis of stomatologic diseases/ Lipopolysaccharide (LPS) send lysozyme activity lowering most especially after oral application. Probably, the antilysozyme action of pathogens realize by LPS. The stomatogenic factor in pathogenesis and profilactic of noninfection diseases is important.

Keywords: lysozyme, oral tissues, pathogens, lipopolysaccharide.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОГЕНОВ НА АКТИВНОСТЬ ЛИЗОЦИМА В ТКАНЯХ ПОЛОСТИ РТА КРЫС

А. П. Левицкий[1], М. А. Остафийчук[2], О. Е. Успенский[3], Г. З. Борис[4], А. И. Фурдычко[4], И. В. Гинжул[1], В. Л. Васюк[2], В. Т. Степан[2], М. Ф. Ярынич[2], Е. П. Ступак[5]

[1]ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины» (г. Одесса)

[2]Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы)

[3]Харьковский национальный медицинский университет

[4]Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

[5]ВГУУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава)

Резюме

Все испытанные патогены (атропин, индометацин, протамин, гидразин, пчелиный яд, циклофосфан, линкомицин, липополисахарид, антихеликобактерная композиция) снижают активность лизоцима в ткани полости рта крыс (щека, язык, десна). Больше всего снижает активность лизоцима липополисахарид, особенно при использовании в виде орального геля.

Ключевые слова: лизоцим, полость рта, патогены, липополисахарид.

Введение

Лизоцим является одним из факторов неспецифического иммунитета [1, 2]. Обладая способностью гидролизовать мукополисахариды в клеточных оболочках бактерий, он оказывает бактериолитическое действие [3]. Кроме того, лизоцим обладает иммуномодулирующим [4] и цитопротекторным действием [5].

Препараты лизоцима, полученные главным образом из яичного белка, широко используются в медицине в качестве лечебно-профилактических средств [6, 7], в питании в качестве диетической добавки к функциональным продуктам питания [8], а также как кормовая добавка [9].

Нами ранее было предложено использовать показатели лизоцимной активности биологических сред для определения степени дисбиоза в организме [10]. Как установлено в последнее время, в патогенезе большинства неинфекционных заболеваний (а это самые массовые заболевания человека) решающую роль играет дисбиоз, т. е. нарушение физиологического баланса между эндогенной микробиотой и макроорганизмом [11].

Целью настоящего исследования стало определение активности лизоцима в тканях полости рта крыс при воздействии самых различных патогенов, вызывающих развитие стоматологических (стоматиты, гингивиты, пародонтиты) и соматических (гепатиты, гастриты, пиелонефриты, колиты) заболеваний.

Материалы и методы исследования

Эксперименты были проведены на 158 белых крысах линии Вистар в возрасте от 3 до 16 месяцев обоего пола. Всего было проведено 11 экспериментальных серий, характеристика которых представлена в таблице 1. Умерщвление животных осуществляли на 11-й день под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Выделяли слизистую щеки и языка, десну и получали сыворотку крови. В гомогенатах тканей и в сыворотке определяли активность лизоцима бактериолитическим методом, используя в качестве субстрата суспензию ацетонового порошка клеток *Mycrococcus lysodeikticus* (стандарт-штамм 2665) в фосфатном буфере с pH 6,2 [10]. За 1 единицу активности принимали изменение оптической плотности на 1,000 за 1 минуту инкубации при +30 °С.

Определяли среднее значение активности (M), ошибку среднего значения (±m) и рассчитывали по критерию Стъюдента достоверность различий [12].

Таблица 1

Перечень экспериментальных моделей заболеваний, использованных в работе

№№ пп	Патоген	Производитель	Доза	Способ введения	Характеристика крыс	Вид патологии
1	Атропин сульфат	ООО «ГНЦЛС» (Харьков, Украина)	1 мг/кг	С питьевой водой 3 дня	♀, 5 мес. 200±10 г	Гипосаливация
2	Атропин сульфат Пчелиный яд	ООО «ГНЦЛС» (Харьков, Украина) Лабораторный лиофил. порошок	1 мг/кг 3 мг/кг	С питьевой водой 3 дня	♀, 5 мес. 200±10 г	Стоматит
3	Пчелиный яд	Лабораторный лиофил. порошок	9 мг/кг	Гель. Оральные аппл. 7 дн.	♀, 15 мес. 280±15 г	Стоматит Гингивит
4	Протамин сульфат	ЧАО «Индар» (Украина)	2 мг/кг	Гель. Оральные аппл.16 дн.	♀, 12 мес. 240±11 г	Стоматит Гингивит
5	Индометацин	Фирма «Sopharma» (Болгария)	10 мг/кг	В/желуд. 3 дня	♀, 13 мес. 310±17 г	Стоматит Гингивит Гастрит Колит
6	Гидразин сульфат		50 мг/кг	В/брюш. 3 дня	♀, 7 мес. 216±10 г	Гепатит Стоматит Гингивит
7	Линкомицин-Здоровье	ООО «Фармацевтич. компания «Здоровье» (Украина)	70 мг/кг	С питьевой водой 5 дн. Эвтаназия на 15 день	♂, 2 мес. 75±5 г	Дисбиоз
8	АХБТ-комплекс: – омепразол – амоксил – кларитромицин	 «Фармак» (Украина) ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина) ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина)	 1,3 мг/кг 50 мг/кг 7,5 мг/кг	*Per os* в течение 8 дней	♀, 10 мес. 300±16 г	АХБТ
9	Липополисахарид из *E.coli*, 0111:B_4	«Sigma» (США)	200 мкг/кг	В/м 3 дня	♀, 6 мес. 320±10 г	Эндотоксинемия
10	Липополисахарид-гель (пирогенал)	Фирма «Медгамал» (РФ)	90 мкг/кг	Оральные аппликации 4 часа	♂, 14 мес. 330±18 г	Эндотоксинемия Стоматит Гингивит
11	Циклофосфан	ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина)	45 мг/кг	В/брюш. 2 раза 14-й день	♂, 10 мес. 280±12 г	Иммунодефицит Пародонтит Стоматит

Результаты и их обсуждение

В таблице 2 и на рис. 1 представлены результаты определения активности

лизоцима в слизистой оболочке щеки крыс в 10 сериях опытов. Как видно из этих данных, активность лизоцима в слизистой щеки интактных крыс колеблется от 199 до 626 ед/кг, среднее значение 400±30 ед/кг. При патологии активность лизоцима снижается до 167±31 ед/кг (39-210 ед/кг), причем снижение лизоцимной активности наблюдается при всех видах патологии в пределах от 11,8 % до 89,1 %. Максимальное снижение активности наблюдалось при действии пчелиного яда, липополисахарида и протамин сульфата.

Таблица 2

Активность лизоцима в слизистой оболочке щеки крыс при экспериментальной патологии (M±m)

№№ пп	Серии	n в каждой группе	Лизоцим, ед/кг		% снижения
			Контроль	Опыт	
1	Гипосаливация	8	238±52	210±80 p>0,05	11,8
2	Гипосаливация + пчелиный яд (3 мг/кг)	8	238±52	187±52 p>0,05	21,4
3	Пчелиный яд (9 мг/кг) (гель)	7	357±25	39±8 p<0,001	89,1
4	Протамин сульфат (гель) 2 мг/кг	6	413±39	118±28 p<0,01	71,4
5	Индометацин, в/м 10 мг/кг	7	199±64	140±69 p>0,3	29,6
6	Гидразин сульфат 50 мг/кг, в/м, 3 дня	7	286±13	105±10 p<0,001	63,3
7	Линкомицин 70 мг/кг с водой, 5 дн.	6	527±12	182±21 p<0,001	65,5
8	АХБТ 8 дн.	10	300±40	140±38 p<0,01	53,3
9	Липополисахарид 200 мкг/кг, 3 дня, в/м	10	395±41	71±9 p<0,001	82,0
10	Липополисахарид 90 мкг/кг, 4 часа, гель	5	626±26	217±12 p<0,001	65,3

При пересчете степени снижения активности на 1 мг патогена (удельное снижение, Δ%/мг) наблюдаются колоссальные различия в этом показателе (рис. 2).

Многие патогены (индометацин, гидразин, линкомицин, пчелиный яд) очень слабо подавляли активность эндогенного лизоцима в слизистой щеки (менее 10 %/мг), среднее значение показывал протамин сульфат (30-40 %/мг), очень высокое значение удельного снижения показывал липополисахарид: 400 %/мг при в/мышечном введении и 725 %/мг при использовании орального геля с ЛПС.

Аналогичные данные для слизистой языка представлены в таблице 3 и на рис. 1, из которых видно, что у интактных крыс активность лизоцима равна 165±12 ед/кг (126-

190), а при патологии 76±10 ед/кг (33-130). Как и в случае со слизистой щеки, максимальное снижение лизоцимной активности наблюдалось после воздействия липополисахарида.

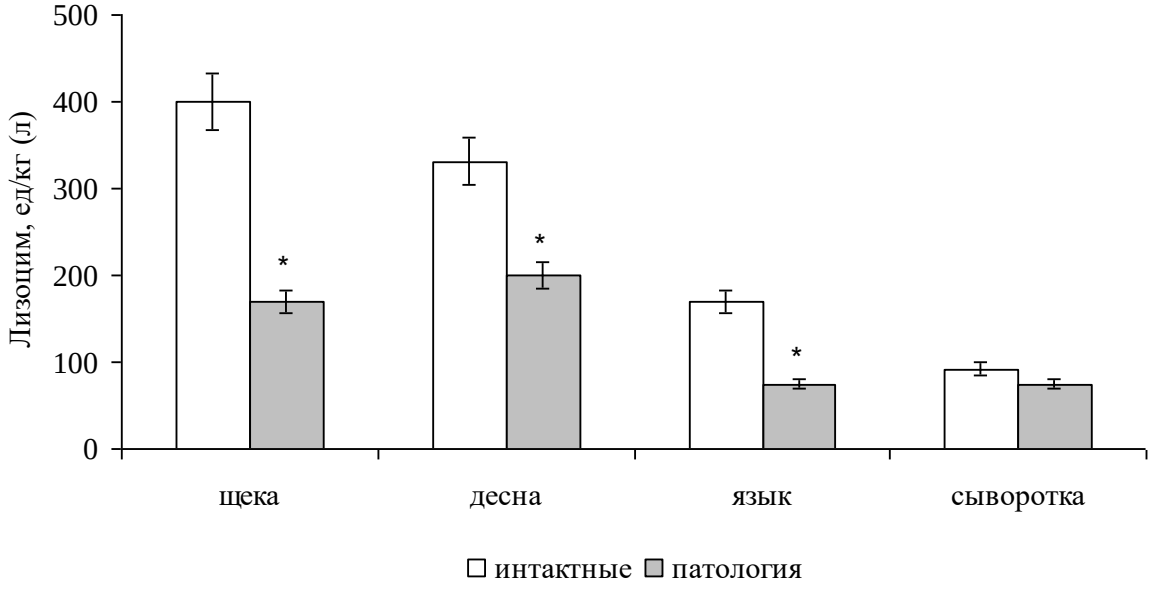

Рис. 1. Активность лизоцима в тканях полости рта и в сыворотке крови крыс при экспериментальной патологии

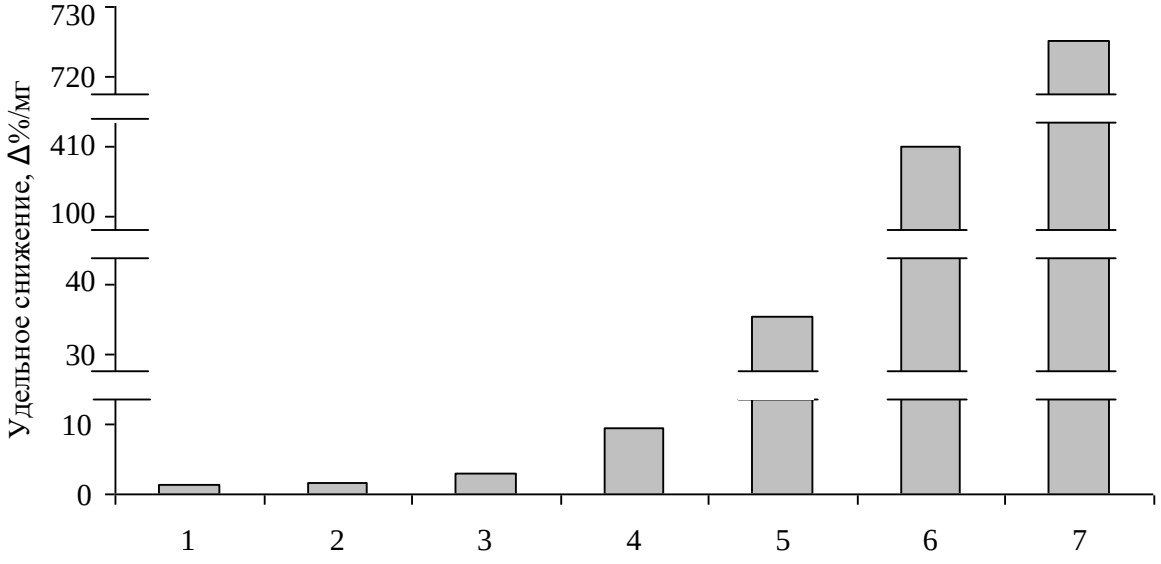

Рис. 2. Удельное снижение активности лизоцима (Δ %/мг) в слизистой щеки крыс под влиянием патогенов (1 – линкомицин, 2 – гидразин сульфат, 3 – индометацин, 4 – пчелиный яд, 5 – гидразин сульфат, 6 – липополисахарид (в/м), 7 – липополисахарид (гель)

Таблица 3

Активность лизоцима в слизистой оболочке языка крыс при экспериментальной патологии (M±m)

№№ пп	Серии	n в каждой группе	Лизоцим, ед/кг		% снижения
			Контроль	Опыт	
1	Гипосаливация	8	126±24	81±13 p>0,05	35,7
2	Гипосаливация + пчелиный яд (3 мг/кг)	8	126±24	70±20 p<0,05	44,4
3	Пчелиный яд (9 мг/кг) (гель)	7	190±30	130±20 p<0,05	31,6
5	Индометацин, в/м 10 мг/кг	7	126±11	107±8 p>0,05	15,1
7	Линкомицин 70 мг/кг с водой, 5 дн.	6	134±6	60±5 p<0,001	55,2
9	Липополисахарид 200 мкг/кг, 3 дня, в/м	10	195±17	33±4 p<0,01	83,1
10	Липополисахарид 90 мкг/кг, 4 часа, гель	5	189±10	37±5 p<0,01	80,4

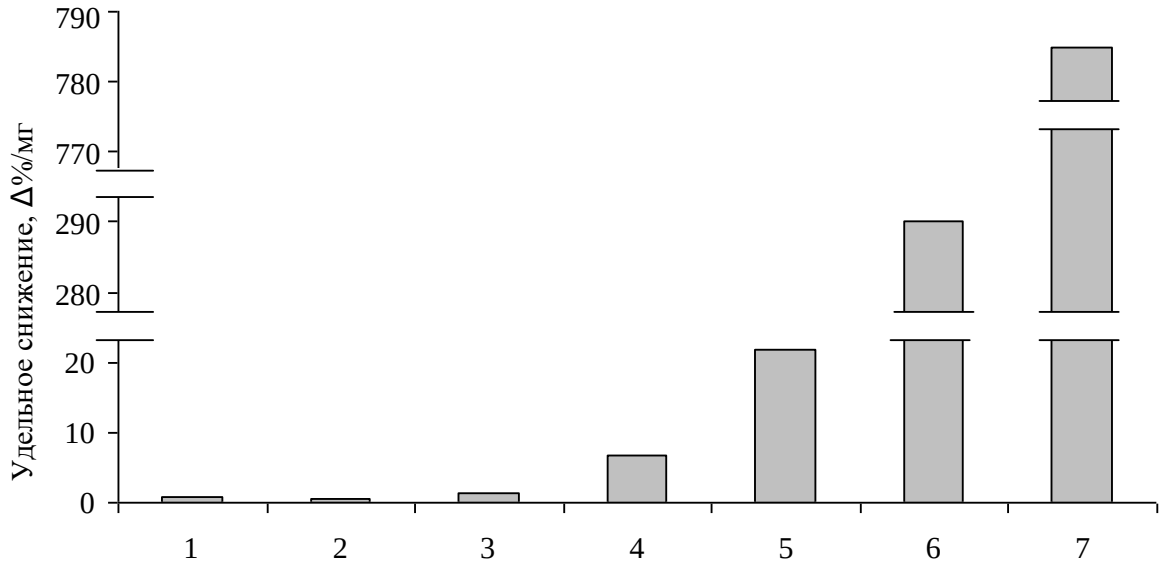

Рис. 3. Удельное снижение активности лизоцима (Δ %/мг) в десне крыс под влиянием патогенов (1-7 – см. рис. 2)

Так, если удельное снижение для таких патогенов как индометацин, гидразин сульфат, пчелиный яд и линкомицин было менее 7 %/мг, то для протамин сульфата оно было 22 %/мг, а для липополисахарида 290 %/мг (в/мышечное введение) и 785 %/мг (для орального геля).

В таблице 4 и на рис. 1 представлены результаты определения активности

лизоцима в десне крыс.

Таблица 4

Активность лизоцима в десне крыс при экспериментальной патологии (M±m)

№№ пп	Серии	n в каждой группе	Лизоцим, ед/кг		% снижения
			Контроль	Опыт	
1	Гипосаливация	8	377±39	291±58 p>0,05	22,8
2	Гипосаливация + пчелиный яд (3 мг/кг)	8	377±39	209±50 p<0,05	44,6
3	Пчелиный яд (9 мг/кг) (гель)	7	391±9	161±8 p<0,001	58,8
4	Протамин сульфат (гель) 2 мг/кг	6	361±16	202±17 p<0,05	44,0
5	Индометацин, в/м 10 мг/кг	7	364±67	320±41 p>0,3	12,1
6	Гидразин сульфат 50 мг/кг, в/м, 3 дня	7	173±8	138±16 p<0,05	20,2
7	Линкомицин 70 мг/кг с водой, 5 дн.	6	527±22	266±11 p<0,001	49,5
8	АХБТ 8 дн.	10	151±11	103±10 p<0,05	31,8
9	Липополисахарид 200 мкг/кг, 3 дня, в/м	10	274±27	115±41 p<0,001	158,0
10	Липополисахарид 90 мкг/кг, 4 часа, гель	5	316±27	93±13 p<0,001	70,6
11	Циклофосфан 45 мг/кг, в/бр., 2 раза, 14 дн.	6	326±42	196±37 p<0,05	39,9

Активность лизоцима в десне интактных крыс оказалась равной 330±19 ед/кг (151-527). При воздействии патогенов активность лизоцима в десне снижалась до 200±28 ед/кг (93-320), причем максимальное снижение наблюдалось при действии липополисахарида. Удельное снижение лизоцимной активности в десне при воздействии индометацина, гидразин сульфата, пчелиного яда и линкомицина было менее 7 %/мг, тогда как для протамин сульфата оно равнялось 22 %/мг, а для липополисахарида 290 %/мг (в/мышечное введение) и 785 %/мг (оральный гель.)

В таблице 5 и на рис. 1 показана активность лизоцима в сыворотке крови крыс. У интактных животных она была равной 90±8 ед/л (76-131), тогда как при патологии она снижалась до 75±7 ед/л (51-107), p>0,05.

Степень снижения лизоцимной активности была минимальной для линкомицина и максимальной для гидразин сульфата. Однако удельное снижение лизоцимной активности под влиянием разных патогенов сохранило такой же характер, как и для

лизоцимной активности щеки и десны (рис. 4). Максимальное снижение (315 %/мг) установлено для липополисахарида при использовании его в составе орального геля. Почти в 26 раз оказалось ниже действие липополисахарида при в/мышечном введении (12 %/мг). Сохранил свою лизоцимснижающую активность протамин сульфат (17 %/мг).

Таблица 5

Активность лизоцима в сыворотке крови крыс при экспериментальной патологии (M±m)

№№ пп	Серии	n в каждой группе	Лизоцим, ед/л		% снижения
			Контроль	Опыт	
3	Пчелиный яд (9 мг/кг) (гель)	7	90±4	65±3 p<0,05	27,8
4	Протамин сульфат (гель) 2 мг/кг	6	98±4	65±5 p<0,05	33,7
5	Индометацин, в/м 10 мг/кг	7	83±4	74±7 p>0,05	10,8
6	Гидразин сульфат 50 мг/кг, в/м, 3 дня	7	106±11	62±4 p<0,05	41,5
7	Линкомицин 70 мг/кг с водой, 5 дн.	6	96±5	66±7 p<0,05	31,2
8	АХБТ 8 дн.	10	131±8	107±4 p<0,05	18,3
9	Липополисахарид 200 мкг/кг, 3 дня, в/м	10	85±3	83±4 p>0,5	2,4
10	Липополисахарид 90 мкг/кг, 4 часа, гель	5	108±11	77±9 p>0,05	28,7
11	Циклофосфан 45 мг/кг, в/бр., 2 раза, 14 дн.	6	76±9	51±1 p<0,001	32,9

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что снижение лизоцимной активности в тканях полости рта является обязательным фактором патогенеза их заболеваний, причем наиболее сильное влияние на этот фактор оказывает липополисахарид, являющийся главным токсином Грам-отрицательных бактерий [13]. Большое число таких бактерий обитает в ротовой полости и почти все они относятся к пародонтопатогенным видам [14]. Не исключено, что большинство патогенов оказывает свое воздействие на ткани полости рта, влияя на уровень липополисахарида.

Важно также отметить сильное антилизоцимное действие патогенов в составе оральных гелей. Возможно, за счет этого протамин сульфат оказался более эффективным, чем другие патогены (гидразин сульфат, индометацин). Надо отметить и высокую антилизоцимную активность липополисахарида в составе орального геля,

которая проявляется не только на тканях полости рта, но и в сыворотке крови [13].

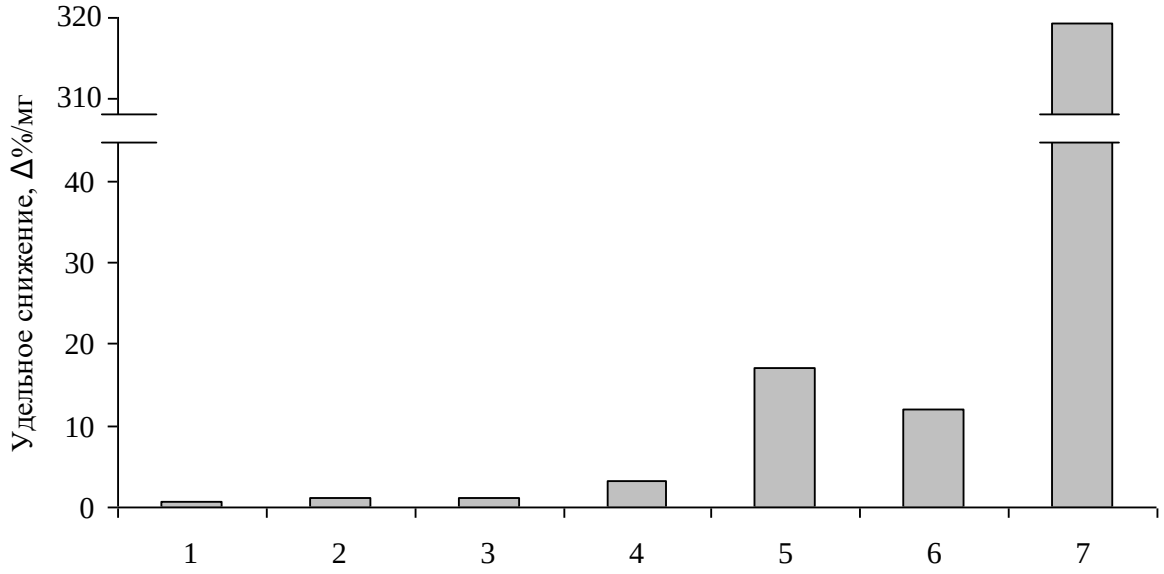

Рис. 4. Удельное снижение активности лизоцима в сыворотке крови крыс под влиянием патогенов (1-7 – см. рис. 2)

На основании полученных данных становится очевидной целесообразность широкого использования препаратов лизоцима для восполнения его дефицита при всех заболеваниях, в которых решающую роль в патогенезе играет липополисахарид.

Выводы

1. Все испытанные патогены (липополисахарид, протамин, гидразин, пчелиный яд, индометацин, цитостатик, линкомицин) существенно снижают активность лизоцима в тканях полости рта.

2. Наибольшее удельное снижение лизоцимной активности вызывает липополисахарид.

3. Трансмукозальный (оральный) путь введения липополисахарида во много раз эффективней, чем в/мышечный.

4. В патогенезе и профилактике неинфекционных заболеваний следует учитывать стоматогенные механизмы.

Литература

1. Сторожук Г. Г. Определение активности лизоцима слюны / Г. Г. Сторожук, И. В. Сафарова, В. В. Еричев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 6. – С. 13-15.

2. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП

ОГТ, 2005. – 74 с.

3. Характеристика антимикробной активности лизоцима / О. В. Бухарин, Б. Я. Усвяцов, И. Н. Матияш [и др.] // Антибиотики. – 1976. – № 9. – С. 805-808.

4. Ковач И. В. Динамика изменений иммунологической реактивности у детей 7 лет с основными стоматологическими заболеваниями / И. В. Ковач // Украинский стоматологический альманах. – 2005. – № 4. – С. 54-59.

5. Маянский А. Н. Влияние лизоцима на резистентность гепатоцитов / А. Н. Маянский, С. Н. Кутина, Э. Г. Щербакова // Антибиотики и химиотерапия. – 1988. – т. 33, № 2. – С. 128-130.

6. Крячко А. Г. Лечебное действие зубного эликсира «Лизомукоид» при стоматологической патологии у военнослужащих ВМС Украины с большим сроком службы / А. Г. Крячко, О. Э. Кнава // Вісник стоматології. – 2008. – № 5-6. – С. 15-17.

7. Лечебно-профилактический эликсир «Лизодент» в комплексной терапии рецидивирующих афтозных стоматитов / И. Е. Велигора, С. В. Полякова, К. В. Божко [и др.] // Стоматолог. – 2011. – № 10(160). – С. 13-14.

8. Несмеянова Н. Н. Доклиническая оценка резистентности организма при воздействии токсических веществ / Н. Н. Несмеянова, Л. М. Соседова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 2. – С. 16-19.

9. Лизоцим как кормовая добавка / А. П. Левицкий, И. А. Селиванская, А. П. Лапинская [и др.] // Зернові продукти і комбікорми. – 2012. – № 2(46). – С. 45-47.

10. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.] – К.: ГФЦ, 2007. – 23 с.

11. Левицкий А. П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. – Харьков: ЭДЭНА, 2008. – 100 с.

12. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева // М., ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

13. Левицкий А. П. Стоматогенная эндотоксинемия / А. П. Левицкий // Журнал НАМН України. – 2013. – т. 19, № 4. – С. 490-493.

14. Roberts F. A. Beneficial bacteria of the periodontium / F. A. Roberts, R. P. Darveau // Periodontology. – 2002. – v. 30. – P. 40-50.

References

1. Storozhuk G. G., Safarova I. V., Erichev V. V. The determination of saliva

lysozyme activity. Klinicheskaia laboratornaia diagnostika. 2000; 6: 13-15.

2. Levitsky A. P. Lizotsym vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.

3. Bukharin O. V., Usvetsov B. Ya., I. N. Matiiash [et al.]. The reference of lysozyme antimicrobe activity. Antibiotiki. 1976; 9: 805-808.

4. Kovach I. V. The dynamics of the immunological reactivity in 7 years children with main stomatological diseases. Ukrainskii stomatologicheskii almanakh. 2005; 4: 54-59.

5. Maianskii D. N., Kutina S. N., Shcherbakova E. G. Influence of lysozyme on hepatocytes resistence. Antibiotiki i khimioterapiia. 1988; 33(2): 128-131.

6. Kriachko A. G., Knava O. E. The healing action of dental elixir “Lysomucoid” in military men of the Ukraine MSP with stomatological pathology. Visnyk stomatologii. 2008; 5-6: 15-17.

7. Veligora I. E., Poliakova S. V., Bozhko K. V. [et al.]. The medical-prophylactic dental elixir “Lysodent” in the complex of recidivation aphthac stomatitis therapy. Stomatolog. 2011; 10(160): 13-14.

8. Nesmeyanova N. N., Sosedova L. M. The preclinical estimation of organism resistance at the affection of toxic substances. Klinicheskaia laboratornaia diagnostika. 2009; 2: 16-19.

9. Levitsky A. P., Selivanskaya I. A., Lapinskaya A. P. [i dr.]. Lysozyme as feed additive. Zernovi produkty i kombikormy. 2012; 2(46): 45-47.

10. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skrininga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 23.

11. Levitsky A. P., Volyanskiy Yu. L., Skidan K. V. Prebiotiki I problema disbacterioza [Prebiotics and the problem of dysbacteriosis]. Kharkov, EDENA, 2008:100.

12. Truhacheva N. V. Matematicheskaja statistika v mediko-biologicheskih issledovanijah s primeneniem paketa Statistica [Mathematical Statistics in biomedical research using application package Statistica]. Moskva, GJeOTAR-Media, 2012: 379.

13. Levitsky A. P. Stomatogenic endotoxinemia. Zhurnal NAMN Ukrainy. 2013; 19(4): 490-493.

14. Roberts F. A., Darveau R. P. Beneficial bacteria of the periodontium Periodontology. 2002; 30: 40-50.