

Влияние ксилита в составе зубных паст на специфическую адгезию некоторых клинических штаммов микроорганизмов полости рта

Г.Е. АФИНОГЕНОВ, д.м.н., проф.
А.Г. АФИНОГЕНОВА, к.ф.н.
Е.Н. ДОРОВСКАЯ

ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Росздрава», Санкт-Петербург
С.К. МАТЕЛО, ген. дир. группы компаний «Диарси»,
кафедра стоматологии детского возраста СПбГМУ им И.П. Павлова

The effect of xylitol in toothpastes on specific adhesion of some clinical strains of oral microorganisms

G.E. AFINOGENOV, A.G. AFINOGENOV, E.N. DOROVSKAYA, S.K. MATELO

Резюме

Сегодня известно очень малое число веществ, которые могут существенно повлиять на кариесогенную среду в полости рта и уменьшить риск кариеса зубов. Одним из наиболее изученных веществ с противокариозным действием является ксилит. Однако механизм антибактериального влияния ксилита изучен не до конца. В настоящем исследовании получены данные, подтверждающие способность ксилита существенно подавлять адгезию оральных стрептококков, первично формирующих зубной налет и обеспечивающих за счет механизма коадгезии задержку на поверхности зубов кариесогенной и пародонтопатогенной флоры. Также выявлена способность ксилита подавлять адгезию *Streptococcus sobrinus* – микроорганизма, ассоциированного с кариесом, и *Staphylococcus aureus*, повышающего уровень вирулентности зубного налета. Данный механизм действия ксилита реализуется в составе зубной пасты, причем за промежуток времени, который традиционно рекомендуется затрачивать на чистку зубов.

Ключевые слова: зубная паста, ксилит, микробная адгезия, оральные стрептококки.

Abstract

There are only few substances which have significant effect on cariogenic environment of oral cavity and can decrease risk of dental caries. Xylitol is one of the best-studied anticariogenic agents. But the mechanism of its antibacterial action is not known well. This study has provided some evidence of ability of xylitol to inhibit adhesion of oral streptococci. These streptococci form initial dental plaque and provide, by means of coadhesion, the retention of cariogenic and periodontopathogenic flora on the surface of teeth. Besides, xylitol was found to be able to inhibit adhesion of *Streptococcus sobrinus*, a caries-associated microorganism, and *Staphylococcus aureus*, which increase the level of virulence of dental plaque. This mechanism of action of xylitol is realized by using a xylitol-containing toothpaste, and the recommended time of toothbrushing is enough for the mentioned realization.

Key words: toothpaste, xylitol, bacterial adhesion, oral streptococci.

В 1890 году немецкий химик профессор Эмиль Фишер и его ассистент Рудольф Штахель выделили из древесины бука новое соединение, которое назвали ксилит (Xylit), это слово является однокоренным греческому хулон (срубленное дерево) и английскому хулет. Позднее, в 1902 году за разнообразные химические достижения доктор Фишер был на-

гражден Нобелевской премией по химии. Почти одновременно с Фишером (1891 г.), французский химик Бертран М.Г. сумел выделить сироп ксилитола из зерен пшеницы и овса. Оба исследователя могут считаться первооткрывателями ксилита, так как работы выполнялись независимо и были опубликованы практически одновременно [1]. Только спустя

70 лет, с 1960-х годов началось практическое использование ксилита как пищевой добавки и подсластителя [2].

Ксилит как компонент многих фруктов и овощей является традиционным компонентом пищевого рациона человека [3].

Ксилит известен прежде всего как заменитель сахара, обладающий

Таблица 1

Содержание ксилита в некоторых фруктах и овощах

Растения	Содержание ксилита (мг/100 г сухого продукта)
Желтая слива (<i>Prunus domestica</i> ssp. <i>Italia</i>)	935
Земляника (<i>Fragaria</i> var.)	362
Цветная капуста (<i>Brassica oleracea</i> var. <i>botrytis</i>)	300
Малина (<i>Rubus idaeus</i>)	268
Цикорий (<i>Cichorium endivia</i>)	258
Черника (<i>Hippophae rhamnoides</i>)	213
Баклажан (<i>Solanum melongena</i>)	180
Салат-латук (<i>Lactuca sativa</i>)	131
Шпинат (<i>Spinacia oleracea</i>)	107
Лук (<i>Allium cepa</i>)	89
Морковь (<i>Daucus carota</i>)	86

кариесстатическим действием. Применение ксилита в составе жевательных резинок приводит к уменьшению количества зубного налета и *Str. mutans* в составе зубного налета [1, 4].

При оценке пассивного влияния сахарозаменителей речь идет об их ферментации бактериями зубного налета, включая кариесогенные бактерии типа *Str. mutans* и *Str. sorbinus*. Сравнительные исследования показали, что среди всех полиолов ксилит наименее ферментируемый, соответственно он не является субстратом для образования кислот, pH зубного налета остается нейтральным и риск деминерализации эмали при его использовании отсутствует [3, 5-8]. В случае, когда речь идет о появлении нарушений нормального метаболизма кариесогенных бактерий под влиянием ксилита, можно говорить об активных противокариозных свойствах. Например, было установлено, что ксилит подавляет метаболизм сахаров зубным налетом. В экспериментах *in vitro* было показано, что ксилит ингибирует рост *Str. mutans* в присутствии глюкозы и снижает образование кислых продуктов [2, 9-12]. Установлено, что подавление ксилитом бактериального роста и кислотопродукции является дозозависимым: в частности, при использовании жевательной резинки в зависимости от концентрации ксилита уменьшается количество *Str. mutans* в слюне и число колоний *Str. mutans* [1, 4, 13, 14].

Чувствительность к ксилиту у различных бактерий, формирующих зубной налет, существенно различа-

ется (табл. 2). *S. mutans* составляет только часть бактериальной флоры зубного налета, поэтому ксилит не ингибирует производство кислых продуктов в присутствии глюкозы полностью.

Установлено, что ксилит включается в обменные процессы бактерий через фруктозотрансферазную систему. В бактериальных клетках ксилит превращается в ксилитол-5-фосфат. Предполагают, что внутриклеточное накопление ксилитол-5-фосфат ингибирует гликолитические ферменты и бактериальный рост [2, 15-19].

Антибактериальное влияние ксилита затрагивает не только стрептококки. При изучении влияния ксилита на бактерии *Clostridium butyricum* и *Lactobacillus bulgaricus* также было продемонстрировано замедление кислотопродукции этими бактериями [20]. Выявлено, что ксилит ограничивает рост *Porphyromonas gingivalis*. При использовании ксилита в концентрации 20% рост *P. gingivalis* ингибируется полностью [21].

Необходимо отметить существование бактерий, резистентных к ксилиту. Было исследовано влияние ксилита на рост различных кислотогенных микроорганизмов полости рта в присутствии глюкозы. Ксилитол ингибировал рост девяти штаммов *S. mutans* из десяти. Рост *lactobacilli*, *Actinomyces* и других *Streptococci*, кроме *S. sanguis 10556*, не ингибировался (табл. 2) [11]. Известно, что частое применение ксилита сопровождается пропорциональным увеличением в полости рта количества

S. mutans, резистентных к ксилитолу [4]. При регулярном использовании ксилита *in vivo* происходит естественный отбор в пользу ксилитрезистентных микроорганизмов [6, 24].

Сегодня известно, что возникновение резистентности к ксилиту связано с инактивацией гена *fxpC*, который является фактором транскрипции мРНК. У ксилитрезистентных бактерий отмечается очень низкий уровень активности фруктозо-фосфотрансферазы и очень низкая ксилитолфосфорилирующая способность по сравнению со штаммами, чувствительными к ксилиту. В результате ксилит не проникает внутрь клетки и накопление ксилитол-5-фосфата не происходит. Введение во внешнюю среду бактерий ксилитол-5-фосфата показало, что чувствительность к токсическому действию этого вещества у бактерий остается [25].

В длительном (с 1982-го по 1988 гг.) клиническом исследовании эффективности ксилитсодержащих резинок, тем не менее, было выявлено снижение титра *S. mutans* на контактных поверхностях моляров в течение всего периода наблюдений, и этот показатель коррелировал со снижением прироста кариеса на этих участках зубов [26]. Отсюда возникает предположение, что **специфические изменения состава микрофлоры в сторону ксилитрезистентных штаммов могут происходить в сторону отбора бактерий, с пониженной вирулентностью.** Изменения оральной микрофлоры и сниженный риск кариеса, возникшие в период регулярного потребления ксилита, сохраняются, как минимум, в течение четырех лет после исчезновения ксилита из рациона.

В ряде микробиологических исследований было установлено, что ксилитрезистентные бактерии выявляются преимущественно в слюне и существенно реже в зубном налете. В литературе высказывается точка зрения, что мутировавшие бактерии обладают меньшей способностью к адгезии (то есть хуже прикрепляются к поверхности эмали и образуют менее прочные связи внутри колоний), в связи с чем и выявляются преимущественно в слюне [27].

В работе М. С. Badet (2007) были подготовлены биопленки шести бактериальных культур (*Streptococcus*

Таблица 2

Чувствительность различных микроорганизмов полости рта к ксилиту в присутствии глюкозы (С. Vadeboncoeur at al., 1983)

Штамм микроорганизма		Ингибирование роста (%)
Streptococcus mutans	ATCC 27352 (ATCC)	82
	GS5-2	0
	Ingbritt	76
	NCTC 10449	85
	FA-1	52
	6715	84
	136.1	54
	95.2	35
	67.3	33
	8E3	68
Streptococcus salivarius	ATCC 25975	4
	ATCC 29752	0
Streptococcus sanguis	ATCC 10556	17
	M-5	0
Actinomyces	A. naeslundii	0
	A. viscosus 54.1	0
	A. viscosus 54.2	0
	A. israelii 87.1	0
Lactobacillus	L. casei SB292	0
	L324M	0

mutans, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Actinomyces viscosus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*) на пластинах гидроксипатита в соответствии с Цюрихской моделью. Ксилитол тестировали в концентрациях 1% и 3%. В собранной биопленке наблюдалось ингибирование различных культур, включенных в эту биопленку. Это исследование показывает, что ксилит способен ингибировать формирование мультивидовых биопленок [22]. Способность ксилита при использовании в высоких концентрациях влиять на адгезию стрептококков описана и другими исследователями [28, 23]. Способность ксилита подавлять адгезию при его использовании в составе зубных паст ранее не изучалась.

Установление взаимодействия между патогенном и клеткой-мишенью в результате бактериальной адгезии является определяющим звеном в ходе инфекционного процесса. Прикрепление и последующее размножение микроорганизмов с образованием микроколоний и/или плен-

ки обеспечивает им более выгодные условия существования, связанные, в частности, с противодействием механическому удалению бактерий из макроорганизма. Доказано, что адгезивность болезнетворных микроорганизмов часто коррелирует с их патогенностью и вирулентностью [29, 30, 31, 32].

Молекулярный механизм бактериальной адгезии является универсальным для патогенных и комменсальных форм, что подтверждено на примере микрофлоры верхних дыхательных путей, нижних отделов пищеварительного и мочеполового трактов [33]. Основой взаимодействия любых биологических систем и межклеточных коммуникаций служит лиганд-рецепторное узнавание [34, 35], при котором меньший по размерам и молекулярной массе участник называют лигандом (например, поверхностные структуры клеточной стенки бактерий), а его более крупный комплементарный партнер – рецептором (например, сайты связывания на цитолемме эукариотической клетки).

Лиганды и рецепторы представляют собой полимеры гликолипидной или гликопротеинной природы, состоящие из множественных копий уникальных в каждом случае субъединиц и определяющие тропизм различных патогенов к своим клеткам-мишеням [36]. Именно последнее обстоятельство способствует колонизации бактериями тканей макроорганизма с повышенной плотностью рецепторов [35]. In vivo на процесс адгезии существенное влияние оказывают растворенные компоненты биологических жидкостей и секретов, с которыми патогены чаще встречаются до контактов с клетками-мишенями и которые по химическому строению аналогичны клеточным рецепторам. Orksov a. Birch-Anderson (1980) [37] продемонстрировали, что *E. coli* адгезируют к муцину слюны раньше, чем к эпителию ротовой полости. Способностью адсорбировать белковые компоненты слюны обладают стрептококки полости рта (*Streptococcus sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*) [38].

Показатели адгезии как многофакторного процесса зависят от большого числа условий, со стороны как бактерий, так и макроорганизма. Известно, что видовая принадлежность в значительной степени характеризует адгезивные свойства бактерий. Так, *Streptococcus mutans* практически не фиксируется на эпителиоцитах языка и щек, но необратимо прикрепляется к поверхности зубов [39]. Arbuthnott a. Smith (1979) [31] отмечают, что адгезивность *St. pyogenes* к эпителиальным клеткам ротовой полости в шесть раз выше, чем у *E. coli*. Для целого ряда микроорганизмов показана прямая связь степени гидрофобности клеточной поверхности и адгезивности. Так, *St. aureus* из гнойных очагов более гидрофобен, чем из окружающей среды, полости носа, поверхности кожи [30].

К факторам, влияющим на адгезивные свойства тканей и клеток хозяина, относится индивидуальное состояние пациента: высокая степень колонизации эпителиоцитов ротовой полости *Str. pyogenes* у больных различными воспалительными заболеваниями, снижение этого показателя у носителей и практически полное отсутствие у здоровых людей [30]. Существует разница в прикреплении микроорганизмов к

разным участкам в пределах одного макроорганизма. Для *Str. salivarius* и *St. aureus* нижняя поверхность языка рассматривается как богатая рецепторами зона и наиболее благоприятная для инвазии область [39]. На вариабельность рецепторного аппарата эпителиоцитов может оказывать влияние и гетерогенность клеточной популяции, обусловленная физиологическими изменениями поверхностных структур клеток при дифференциации или старении. Патологические изменения тканей макроорганизма создают дополнительные условия, способствующие адгезии микроорганизмов [40].

Изучение молекулярной природы лиганд-рецепторных комплексов, образующихся при взаимодействии различных бактерий с соответствующими им клетками-мишенями, а также факторов, влияющих на про-

цесс адгезии *in vivo* и *in vitro*, позволяет разработать профилактические меры, направленные на подавление ранних этапов инфекционного процесса.

В основе поисков антиадгезивных препаратов лежит создание эффективных препятствий с разнообразными механизмами действия при установлении взаимодействия между лигандами и рецепторами. Одним из наиболее известных механизмов, с учетом которого осуществляется подбор ингибиторов процесса адгезии, является введение в систему бактерии-эукариотические клетки растворимых веществ, конкурирующих с лигандами или рецепторами за места связывания на клеточных поверхностях [35]. При этом все растворимые соединения можно разделить на две группы, способные реагировать либо с бактериальными,

либо с эукариотическими клетками. Избирательное связывание лигандов микроорганизмов предпочтительнее, так как в меньшей степени влияет на рецепторный аппарат клеточной мишени, а через него на самые разнообразные процессы в тканях макроорганизма [41].

К настоящему времени известны многочисленные экспериментальные доказательства того, что применение природных или синтетических аналогов клеточных рецепторов и компонентов тканевых жидкостей способно значительно снизить, а в отдельных случаях и полностью предотвратить прикрепление микроорганизмов к клеткам хозяина [35, 41, 42]. Установлены факты взаимодействия бактериальных лигандов с белками, гликопротеинами плазмы крови (иммуноглобулинами классов А и G, р2-микрोगлобулином, фибри-

Таблица 3

Адгезивная активность тест-штаммов в присутствии тестируемых паст 56 (РОКС) и 57 (контроль) при экспозиции 2 часа

Тест - объект	Показатели интенсивности адгезии тест-штаммов микроорганизмов															
	Индекс адгезии				Поврежденные клетки, %				Микробная нагрузка				Адгезия от контроля, %			
	S.aureus	Str.saliv.	Str. sang.	Str. sobr.	S.aureus	Str.saliv.	Str. sang.	Str. sobr.	S.aureus	Str.saliv.	Str. sang.	Str. sobr.	S.aureus	Str.saliv.	Str. sang.	Str. sobr.
Контроль																
Культура клеток (КК) + микроб	8	9	10	7	25	30	29	27	200	270	290	189	100	100	100	100
Опыт																
Культура Клеток + микроб + зубная паста с ксилитом	7	8	9	6	24	28	28	26	168	224	252	156	84	83	87	83

Таблица 4

Адгезивная активность тест-штаммов в присутствии зубной пасты с ксилитом при экспозиции 3 минуты

Тест - объект	Показатели интенсивности адгезии тест-штаммов микроорганизмов															
	Индекс адгезии				Поврежденные клетки, %				Микробная нагрузка				Адгезия от контроля, %			
	S.aureus	Str.saliv.	Str. sang.	Str. sobr.	S.aureus	Str.saliv.	Str. sang.	Str. sobr.	S.aureus	Str.saliv.	Str. sang.	Str. sobr.	S.aureus	Str.saliv.	Str. sang.	Str. sobr.
Контроль:																
Культура клеток (КК) + микроб	8	9	10	7	25	30	29	27	200	270	290	189	100	100	100	100
Опыт																
Культура Клеток + микроб + паста с ксилитом	5	4	3	3	12	20	27	21	60	80	81	63	30	30	28	33

ногеном, фибронектином, альбумином, трансферрином, а также некоторыми другими [30, 42, 43], мочи (ТН-белком) [44, 45], слюны (муцином, агглютинидами) [46], что позволило использовать большинство из перечисленных выше соединений в экспериментальных и клинических условиях в качестве ингибиторов бактериальной адгезии.

Задачей настоящего исследования было оценить влияние зубной пасты, содержащей ксилит в концентрации 10%, на адгезию микроорганизмов, обитающих в полости рта человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы. Исследована детская зубная паста R.O.C.S., включающая ксилит (R.O.C.S. kids фруктовый рожок). В качестве контроля параллельно оценивалось влияние исследуемых видов бактерий на культуру клеток.

Тест-культуры микроорганизмов: клинические штаммы микроорганизмов, выделенные из ротовой полости волонтеров: *Staphylococcus aureus* 20, *Streptococcus salivarius* 67, *Streptococcus sangius* 12, *Streptococcus sobrinus* 83.

Культура клеток: кожно-мышечных фибробластов эмбриона человека.

Оборудование: бактериологические анализаторы – IEMS-фотометр фирмы LabSystems (Финляндия), BBL Crystal фирмы Becton Dickenson (США); система ввода изображений «Видео-ТЕСТ-морфология» (Германия).

Методы. Микробиологические, морфологические. Все исследование проводили в трех повторениях.

1-й этап

Путем прямого посева тампоном из полости рта у 10 волонтеров на 5% кровяной агар получены чистые культуры микроорганизмов *Staphylococcus aureus* 20, *Streptococcus salivarius* 67, *Streptococcus sangius* 12, *Streptococcus sobrinus* 83.

Полученные штаммы были идентифицированы на вышеперечисленных бактериологических анализаторах.

2-й этап

Изучена антиадгезивная активность тестируемой пасты на культуре клеток (КК) кожно-мышечных фибробластов эмбриона человека. Фибробласты выращивали в пробирках Лейтона на покровных стек-

лах в ростовой питательной среде Игла 24 часа при 37°C до образования конфлюэнтного монослоя по методике Грабовской К. Б., Тотолян А. А., 1977 [47].

Затем ростовую среду сливали и добавляли по 1,8 мл исследуемой зубной пасты и по 0,2 мл суточной культуры соответствующего тест-штамма в дозе 108 КОЕ/мл и инкубировали два часа при 37°C.

После инкубации клетки монослоя отмывают от неприкрепившихся бактерий многократной сменой среды Игла, фиксируют 960 этиловым спиртом, окрашивают по Романовскому-Гимза и исследуют микроскопически.

Опыты по оценке подавления адгезии тест-штаммов проводили с разведением зубной пасты 1:20 000 в присутствии 50% сыворотки человека.

Интенсивность процесса адгезии тест-штамма оценивали по следующим показателям: 1) индекс адгезии (ИА) выражают средним числом бактериальных клеток на одной эукариотической клетке; 2) процент пораженных клеток монослоя (ПК%); 3) обсемененность 100 клеток монослоя – микробную нагрузку (МН) – определяют по формуле $MH = IA \times ПК\%$.

Степень адгезии микроба определяют по показателю микробной нагрузки относительно контроля, принимаемого за 100%.

В опыте использовали две экспозиции – 2 часа и 3 минуты с концентрацией 1:20 000, практически не вызывающей повреждения монослоя клеток (рис. 1-4).

Как видно из табл. 1, зубная паста недостаточно интенсивно подавляла адгезию тест-микроорганизмов при экспозиции два часа: подавление адгезии составило соответственно в отношении:

- *S. aureus* – 16%;
- *Str. salivarius* – 17%;
- *Str. sangius* – 13%;
- *Str. sobrinus* – 17%.

Как видно из табл. 2, при сокращении времени экспозиции до трех минут эффективность зубной пасты, содержащей ксилит резко повышалась: подавление адгезии составило соответственно:

- *S. aureus* – 70%;
- *Str. salivarius* – 70%;
- *Str. sangius* – 72%;
- *Str. sobrinus* – 67%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о способности зубной пасты, содержащей 10% ксилита, существенно подавлять специфическую адгезию бактерий полости рта, ограничивая посредством такого влияния их патогенный потенциал.

Эффективность препаратов для подавления адгезии нормальной микрофлоры ротовой полости зависит от экспозиции: при двухчасовой экспозиции эффективность зубных паст невысока, однако при времени выдержки 3 минуты она резко возрастает – до 70% подавления адгезии штаммов микроорганизмов. При этом 3 минуты – обычное время для чистки зубов. Это, по-видимому, связано с обратимостью адгезии в короткие сроки после внесения штаммов в модельную систему, так как обычно через 1-2 часа адгезия становится необратимой.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Makinen K. K. The rocky road of xylitol to its clinical application // J. Dent. Res. 2000. №79 (6). P. 1352-1355.
2. Moss S. J. Guidance on the assessment of efficacy of toothpastes // Int. Dent. J. 1999. №49. P. 311-316.
3. Sweeteners and alternatives in food technology / Edited by H. Mitchell. – Blackwell Publishing Ltd. Oxford, 2006.
4. Van Loveren C. Sugar Alcohols: What Is the Evidence for Caries-Preventive and Caries-Therapeutic Effects? // Caries Res. 2004. №38. P. 286-293.
5. Edwardsson S., Birkhed D., Mejare B. Acid production from Lycasin, maltitol, sorbitol and xylitol by oral streptococci and lactobacilli // Acta Odontol Scand. 1977. №35 (5). P. 257-263.
6. Trahan L. et al. Intracellular xylitol-phosphate hydrolysis and efflux of xylitol in *Streptococcus sobrinus* // Oral Microbiol Immunol. 1991. №6 (1). P. 41-50.
7. Assev S., Riihla G. Effects of xylitol/sorbitol combinations on bacterial growth and metabolism in *Streptococcus sobrinus* OMZ 176 // APMIS. 1993. №101 (12). P. 933-938.
8. Forbord B., Osmundsen H. On the mechanism of xylitol-dependent inhibition of glycolysis in *Streptococcus sobrinus* OMZ 176 // Int J Biochem. 1992. №24 (3). P. 509-514.

9. Assev et al. Growth inhibition of *Streptococcus mutans* strain OMZ 176 by xylitol // *Acta Pathol Microbiol Scand [B]*. 1980. №88(1). P. 61-63.
10. Gauthier et al. Isolation of a novel protein involved in the transport of fructose by an inducible phosphoenolpyruvate fructose phosphotransferase system in *Streptococcus mutans* // *J Bacteriol*. 1984. №160 (2). P. 755-763.
11. Vadeboncoeur C. et al. Effect of Xylitol on the Growth and Glycolysis of Acidogenic Oral Bacteria // *J Dent Res*. 1983. №62 (8). P. 882-884.
12. Rogers A. H., Bert A. G. Effects of xylitol and fluoride on the response to glucose pulses of *Streptococcus mutans* T8 growing in continuous culture // *Oral Microbiol Immunol*. 1992. №7 (2). P. 124-126.
13. Soderling E. et al. Effects of xylitol, xylitol-sorbitol, and placebo chewing gums on the plaque of habitual xylitol consumers // *Eur J Oral Sci*. 1997. №105 (2). P. 170-177.
14. Wennerholm K. et al. Effect of xylitol and sorbitol in chewing-gums on mutans streptococci, plaque pH and mineral loss of enamel // *Caries Res*. 1994. №28(1). P. 48-54.
15. Assev S., Rulla G. Evidence for presence of a xylitol phosphotransferase system in *Streptococcus mutans* OMZ 176 // *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]*. 1984. №92 (2). P. 89-92.
16. Trahan L. Xylitol: a review of its action on mutans streptococci and dental plaque—its clinical significance // *Int Dent J*. 1995. №45 (1 Suppl 1). P. 77-92.
17. Assev S., Rulla G. Further studies on the growth inhibition of *Streptococcus mutans* OMZ 176 by xylitol // *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]*. 1986. №94 (2). P. 97-102.
18. Assev S. et al. Growth inhibition of *Streptococcus mutans* strain OMZ 176 by xylitol // *Acta Pathol Microbiol Scand [B]*. 1980. №88(1). P. 61-63.
19. Kakutaa H. et al. Xylitol Inhibition of Acid Production and Growth of Mutans Streptococci in the Presence of Various Dietary Sugars under Strictly Anaerobic Conditions // *Caries Res*. 2003. №37. P. 404-409.
20. Makinen K. K., Soderling E. Effect of Xylitol on Some Food-Spoilage Microorganisms // *J Food Sci*. 1981. №46. P. 950-951.
21. Han S. J. et al. Xylitol Inhibits Inflammatory Cytokine Expression Induced by Lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* // *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005. Nov. №12 (11). P. 1285-1291.
22. Badet M. C. Effect of xylitol on a model of oral biofilm IADR/AADR/CADR 85th General Session and Exhibition. – March 21-24, 2007.
23. Soderling E. et al. Effect of xylitol and sorbitol on polysaccharide production by and adhesive properties of *Streptococcus mutans* // *Caries Research*. 1987. №21. P. 109-116.
24. Trahan L., Mouton C. Selection for *Streptococcus mutans* with an altered xylitol transport capacity in chronic xylitol consumers // *J Dent Res*. 1987. №66 (5). P. 982-988.
25. Benchabane H. et al. Inactivation of the *Streptococcus mutans* fxpC Gene Confers Resistance to Xylitol, a Caries-preventive Natural Carbohydrate Sweetener // *J Dent Res*. 2002. №81 (6). P. 380-386.
26. Isokangas P. et al. Dental caries and mutans streptococci in the proximal areas of molars affected by the habitual use of xylitol chewing gum // *Caries Res*. 1991. №25 (6). P. 444-448.
27. Trahan L. E. et al. Effect of Xylitol Consumption on the Plaque-Saliva Distribution of Mutans Streptococci and the Occurrence and Long-term Survival of Xylitol-resistant Strains // *J. Dent. Res*. 1992. №71 (11). P. 1785-1791.
28. Kontiokari T., Uhari M. and Koskela M. Antiadhesive effects of xylitol on otopathogenic bacteria // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998. Vol. 41. P. 563-565.
29. Овод В. В., Вершигора А. Е., 1982; Адгезивность бактерий // *Успехи соврем. биол*. 1982. Т. 94. №2. С.313-324.
30. Wadstrom T., Molecular aspects on pathogenesis of wound and foreing body infections due to staphylococci // *Zbl. Bacteriol. Hyg. Ser. A*. 1987. Bd. 266. H. 1-2. S. 191-211.
31. Arbutnott J. P., Smith C. J. Bacterial adhesion by host/ pathogen interaction in animals // *Adhesion of microorganisms to surface. – London–New York, 1979. – P. 165-198.*
32. Сидоренко С. В. Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2001. №4 (3). С. 301-315.
33. Costerton J., 1982 / *Цит. по Schoolnik et al.*, 1987.
34. Костюкова Н. Н. Начальный этап инфекционного процесса – канонизация и пути ее предотвращения // *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол*. 1989. №9. С. 103-110.
35. Schoolnik et al. Molecular approach for the study of uropathogenesis // *Bacteria-Host Cell Interaction. – N.Y., 1987. – P. 201-211.*
36. Петровская В. Г., Бондаренко В. М. Влияние катионных белков клеток крови человека на рост *Escherichia coli*. // *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол*. 1990. №5. С. 110-117.
37. Orksov I., Birch-Anderson A. Comparison of *Escherichia coli* fimbrial antigen with type 1 fimbrial // *Infect. Immun*. 1980. W. 27. №1. P. 657-666.
38. Tamura M et al. Adsorption of salivary proteins to the surface of oral streptococcal cells // *J Nihon Univ Sch Dent*. 1994. Dec. №36 (4). С. 276-282.
39. Williams R.C., Gibbons R.J. Inhibition of streptococcal attachment to receptors of human buccal epithelial cells by antigenically similar salivary glycoproteins // *Infect. Immun*. 1975. V. 11. P. 711-718.
40. Быков В. Л. с соавт. Адгезивные взаимодействия грибов рода *Candida* с эпителиальными клетками слизистых оболочек человека // *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол*. 1985. №10. С. 88-94.
41. Matrosovich M. N. Towards the development of antimicrobial drugs acting by inhibition of pathogen attachment to host cells: a need of polyvalency // *FEBS Letters*. 1989. V. 252. №1-2. P. 1-4.
42. Lammler C., Frede C. Binding of IgG and albumin to *Streptococcus dysgalactial* // *Zbl. Bacteriol. Hyg. Ser. A*. 1989. Bd. 271. H. 3. S. 321-329.
43. Jarnall M., Widders P. R. Comparison of SgG Fe-receptors from clinical isolates of streptococcus zooepidemicus // *J. Med. Microbiol*. 1989. V. 28. P. 2. P. 137-141.
44. Tamm I., Horsfall F. A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and Newcastle disease viruses // *J. Exp. Med*. 1952. V. 95. №1. P.
45. Duncan J. L. Differential effect of Tamm-Horsfall protein (TH-protein) on adherence of *Escherichia coli* to transitional epithelial cells // *J. Infect. Dis*. 1988. V. 158. №6. P. 1379-1382.
46. Michaler S. M. et al. Ingestion of *Streptococcus mutans* induces secretory IgA and carries immunity / S. M. Michalek, J. R. MaGhee, J. M. Mestecky et al. // *Science*. 1976. V. 191. №2. P. 1239-1240.
47. Грабовская К. Б., Тотолян А. А. // *Журн. Микробиол.* 1977. №2. С. 32-36.

Поступила 07.04.2008