

Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A., Sevostianova T. A., Furdychko A. I., Tomilina T. V., Stupak E. P., Markiv A. V. The experimental prophylaxis of the peroxide periodontitis by antidysbiotic means. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(2):682-693. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1119093>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/5152>

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 Author(s) 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: 02.02.2017. Revised 24.02.2017. Accepted: 27.02.2017.

UDC 616.153:577.152:616.633:612.31

THE EXPERIMENTAL PROPHYLAXIS OF THE PEROXIDE PERIODONTITIS BY ANTIDYSBIOTIC MEANS

A. P. Levitsky¹, O. A. Makarenko¹, I. A. Selivanskaya¹, T. A. Sevostianova¹,
A. I. Furdychko², T. V. Tomilina³, E. P. Stupak⁴, A. V. Markiv²

¹State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery
of the National Academy of Medical Science of Ukraine», Odessa

²Lviv National Medical University named after Danylo Galytskij

³State Establishment «Kharkov National Medical University»

⁴State Higher Educational Institution «Ukrainian medical stomatological
academy of MH of Ukraine»

Abstract

Aim: To determine the periodontoprotective properties of antidysbiotic means (ADM) at the peroxide periodontitis.

Methods: ADM (quertulyn, lequin, lecasil and lysozyme-forte) were used. The peroxide periodontitis was reproduced by peroxide sunflower oil introduction in during 2,5 month. The levels of MDA, elastase, urease, lysozyme, catalase were determined into gum. The levels of alkaline and acid phosphatase, calcium and protein were determined into periodontal bone.

Results: The introduction of ADM the reduced the levels of inflammation markers (MDA and elastase) and to the degree of dysbiosis but raised the levels of lysozyme and catalase into gum. ADM reduced the acid phosphatase activity but raised the alkaline phosphatase into bone.

Conclusion: Lequin was more effective means as antiinflammation, quertulyn was more effective means as antidysbiotic action, lysozyme-forte was more effective means mineralization action. The lecithine contents means lequin and lecasil possessed more effective action on the degree mineralization of periodontal bone.

Keywords: peroxide periodontitis, antidysbiotic means, inflammation, dysbiosis, antioxidant.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АНТИДИСБИОТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ ПЕРЕКИСНОГО ПАРОДОНТИТА

**А. П. Левицкий¹, О. А. Макаренко¹, И. А. Селиванская¹, Т. А. Севостьянова¹,
А. И. Фурдычко², Т. В. Томилина³, Е. П. Ступак⁴, А. В. Маркив²**

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

²Львовский национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого

³Харьковский национальный медицинский университет

**⁴Высшее государственное учебное учреждение «Украинская медицинская
стоматологическая академия МЗУ» (г. Полтава)**

Резюме

У крыс с перекисным пародонтитом в десне возрастают уровень маркеров воспаления (эластазы и МДА), степень дисбиоза, но снижаются активности лизоцима, каталазы и индекс АПИ. В костной ткани пародонта увеличивается активность кислой фосфатазы и снижается минерализующий индекс. Введение *per os* антидисбиотических средств (АДС): квертулина, леквина, лекасила или лизоцима-форте, снижает в десне уровень маркеров воспаления, степень дисбиоза и повышает уровень лизоцима, каталазы и индекса АПИ. В костной ткани АДС снижают активность кислой фосфатазы и повышают минерализующий индекс. Наиболее эффективным противовоспалительным средством оказался леквин, наиболее сильными антидисбиотическими средствами оказались кверцетин и лизоцим-форте, последний проявил и самую высокую минерализующую активность. Наиболее высокая степень минерализации костной ткани пародонта наблюдалась после приема лецитинсодержащих АДС: леквина и лекасила.

Ключевые слова: перекисный пародонтит, антидисбиотические средства, воспаление, дисбиоз, антиоксиданты.

Введение

Общеизвестно участие микроорганизмов в патогенезе заболеваний пародонта [1, 2]. Нарушение баланса пробиотических и условно патогенных бактерий (дисбиоз) характеризуется чрезмерным ростом последних с образованием липополисахарида, пародонтопатогенное действие которого существенно превосходит по своему патогенному действию на пародонт многие токсиканты [3, 4]. Устранение дисбиоза с помощью антидисбиотических средств (АДС) [5] приводит к восстановлению нормального баланса пробиотических и условно патогенных бактерий и значительному снижению уровня микробной интоксикации.

Целью настоящего исследования стало определение пародонтопротекторного действия ряда новых, разработанных нами, антидисбиотических средств (квертулин, леквин, лекасил, лизоцим-форте) у крыс, получавших перекисленное подсолнечное масло (ППМ), вызывающее развитие в пародонте воспалительно-дистрофического процесса [6].

Материалы и методы исследования

В работе были использованы следующие АДС: квертулин (кверцетин + инулин + цитрат кальция) [7], леквин (лецитин + кверцетин + инулин + цитрат кальция) [8], лекасил (лецитин + жмых расторопши + цитрат кальция) [9] и лизоцим-форте (лизоцим + кверцетин + инулин + желатин + цитрат кальция) [10]. Все эти АДС имеют разрешение Минздрава Украины на применение и выпускаются НПА «Одесская биотехнология» (табл. 1).

Пародонтопротекторное действие АДС оценивали по следующим показателям: снижение степени атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти [11], снижение уровня в десне маркеров воспаления [12] (активность эластазы, содержание малонового диальдегида (МДА), степени дисбиоза [13] и по степени повышения в десне уровня неспецифического иммунитета (активность лизоцима [14]) и антиоксидантной защиты (активность каталазы и антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [12]).

Пародонтопротекторное действие АДС в костной ткани пародонта оценивали по степени повышения минерализующего индекса [15] и по уровню минерализованности (соотношение содержания кальция и белка) [16].

Характеристика использованных антидисбиотических средств (АДС)

АДС	Состав	Нормативная документация
Квертулин	Кверцетин, инулин, цитрат кальция	ТУ У 10.8-13903778-040:2012 Висновок МОЗУ № 05.03.02-06/44464 от 17.05.2012 г.
Леквин	Лецитин, кверцетин, инулин, цитрат кальция	ТУ У 10.8-37420386-003:2016 Висновок МОЗУ № 05.03.02-08/8400 от 21.03.2016 г.
Лекасил	Лецитин, жмых расторопши, цитрат кальция	ТУ У 10.8-37420386-005:2017 Висновок МОЗУ № 602-123-20-2/12102 от 25.04.2017 г.
Лизоцим-форте	Лизоцим, кверцетин, инулин, желатин, цитрат кальция	ТУ У 10.8-37420386-004:2016 Висновок МОЗУ № 602-123-20-2/5734 от 22.12.2016 г.

В опыте была использована 41 крыса линии Вистар (самцы, 7 месяцев, исходная живая масса 238-253 г), распределенных в 6 групп: 1-ая – контроль (интактные – 6 крыс, 2-ая–6-ая группы (по 7 крыс) – опыт, получали с кормом ежедневно по 1 мл ППМ [6]. Крысы 3-й группы ежедневно с кормом получали квертулин, 4-й – леквин, 5-й – лекасил и 6-й – лизоцим-форте. Ежедневная доза каждого АДС составляла 300 мг/кг. Продолжительность опыта была 2,5 месяца. Умерщвление крыс осуществляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Иссекали десну и выделяли нижнюю челюсть, в которых определяли все вышеуказанные показатели. Результаты исследований подвергали стандартной статобработке [17].

Результаты и их обсуждение

В таблице 2 представлены результаты определения в десне биохимических маркеров воспаления (содержание МДА и активность эластазы). Введение ППМ вызывает достоверное повышение их уровня: МДА на 73 % и эластазы на 55 %. У крыс, получавших квертулин, оба маркера достоверно снижаются: МДА на 18 % и эластаза на 16 %. Леквин снижает эти показатели более значительно: МДА на 33 % и эластазу на 21 %, лекасил снижает уровень МДА на 29 % и эластазы на 18 %, а лизоцим-форте снижает уровень МДА на 22 % и эластазы на 15 %.

Влияние антидисбиотических средств на уровень маркеров воспаления
в десне крыс, получавших ППМ

№№ пп	Группы	МДА, ммоль/кг	Эластаза, мк-кат/кг
1	Контроль	18,4±1,4	37,3±3,5
2	ППМ	31,8±1,5 p<0,01	57,9±1,6 p<0,01
3	ППМ + квертулин	26,1±1,2 p<0,05; p ₁ <0,05	48,9±2,2 p<0,05; p ₁ <0,05
4	ППМ + леквин	21,2±1,1 p>0,05; p ₁ <0,01	45,4±1,9 p<0,05; p ₁ <0,01
5	ППМ + лекасил	22,4±2,0 p>0,05; p ₁ <0,05	47,6±1,0 p<0,05; p ₁ <0,01
6	ППМ + лизоцим-форте	24,9±1,1 p<0,05; p ₁ <0,05	49,4±1,6 p<0,05; p ₁ <0,05

Примечания: p – в сравнении с гр. 1; p₁ – в сравнении с гр. 2.

Из полученных данных следует, что АДС оказывают противовоспалительное действие на пародонт, более всего выраженный у леквина.

В таблице 3 представлены результаты определения в десне активности уреазы (маркер микробного обсеменения) и лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) [13], а также степень дисбиоза. Из этих данных видно, что ППМ повышает в десне уровень уреазы, что свидетельствует об увеличении микробной обсемененности, и достоверно снижает (на 28 %) активность лизоцима, что указывает на снижение уровня неспецифического иммунитета. В результате этого достоверно (в 1,75 раза) возрастает степень дисбиоза в десне.

Все испытанные АДС снижают активность уреазы и степень дисбиоза, однако повышают активность лизоцима, причем сильнее всего квертулин и несколько меньше лизоцим-форте.

В таблице 4 представлены результаты определения в десне активности антиоксидантного фермента каталазы и индекса АПИ. Видно, что у крыс, получавших ППМ, достоверно снижается активность каталазы (на 12,5 %) и индекс АПИ (на 50 %).

Таблица 3

Влияние антидисбиотических средств на активность уреазы, лизоцима и степень дисбиоза в десне крыс, получавших ППМ

№№ пп	Группы	Уреазы, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг	Степень дисбиоза, ед.
1	Контроль	0,73±0,12	141±12	1,00±0,15
2	ППМ	0,92±0,06 p>0,05	102±8 p<0,05	1,75±0,20 p<0,05
3	ППМ + квертулин	0,67±0,07 p>0,3; p ₁ <0,05	120±9 p>0,05; p ₁ >0,05	1,08±0,18 p>0,3; p ₁ <0,05
4	ППМ + леквин	0,82±0,06 p>0,3; p ₁ >0,1	111±5 p<0,05; p ₁ >0,3	1,42±0,21 p>0,05; p ₁ >0,1
5	ППМ + лекасил	0,90±0,07 p>0,05; p ₁ >0,5	130±8 p>0,3; p ₁ <0,05	1,34±0,19 p>0,05; p ₁ <0,05
6	ППМ + лизоцим-форте	0,78±0,07 p>0,3; p ₁ >0,05	120±9 p>0,05; p ₁ >0,05	1,26±0,20 p>0,3; p ₁ <0,05

Примечания: см. табл. 2.

Таблица 4

Влияние антидисбиотических средств на активность каталазы и индекс АПИ в десне крыс, получавших ППМ

№№ пп	Группы	Каталаза, мкат/кг	АПИ
1	Контроль	8,59±0,07	4,67±0,06
2	ППМ	7,52±0,11 p<0,001	2,36±0,05 p<0,001
3	ППМ + квертулин	9,03±0,22 p<0,05; p ₁ <0,01	3,46±0,08 p<0,01; p ₁ <0,01
4	ППМ + леквин	9,02±0,26 p<0,05; p ₁ <0,01	4,25±0,08 p<0,05; p ₁ <0,01
5	ППМ + лекасил	8,06±0,13 p<0,05; p ₁ <0,05	3,60±0,09 p<0,01; p ₁ <0,01
6	ППМ + лизоцим-форте	8,62±0,19 p>0,5; p ₁ <0,05	3,46±0,06 p<0,01; p ₁ <0,01

Примечания: см. табл. 2.

Квертулин увеличивает активность каталазы на 20 % и индекс АПИ на 47 %, леквин повышает уровень каталазы на 20 % и индекса АПИ на 80 %, лекасил повышает на 7 % ($p < 0,05$) активность каталазы и на 52,5 % индекс АПИ, а лизоцим-форте повышает активность каталазы на 15 % и индекс АПИ на 47 %.

Таким образом, наиболее эффективными антиоксидантами оказались леквин и квертулин.

В таблице 5 представлены результаты определения в костной ткани пародонта активности фосфатаз: щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) и рассчитанный по их соотношению минерализующий индекс (МИ). Как видно из этих данных, введение ППМ вызывает снижение активности ЩФ на 20 % и увеличение активности КФ на 59 %, что дает снижение индекса МИ в 2 раза. Введение АДС нормализует уровень ЩФ и достоверно снижает уровень КФ, причем в большей степени лизоцим-форте, который в 2,4 раза увеличивает индекс МИ.

Таблица 5

Влияние антидисбиотических средств на активность фосфатаз и минерализующий индекс МИ в альвеолярной кости крыс, получавших ППМ

№№ пп	Группы	ЩФ, мк-кат/кг	КФ, мк-кат/кг	МИ
1	Контроль	46,09±3,55	2,32±0,09	19,9±1,8
2	ППМ	36,73±3,31 $p > 0,05$	3,70±0,19 $p < 0,01$	9,9±1,1 $p < 0,01$
3	ППМ + квертулин	44,25±5,62 $p > 0,5; p_1 > 0,3$	2,83±0,15 $p < 0,05; p_1 < 0,05$	15,6±1,5 $p > 0,05; p_1 < 0,05$
4	ППМ + леквин	48,10±2,63 $p > 0,3; p_1 < 0,05$	2,90±0,15 $p < 0,05; p_1 < 0,05$	16,6±1,6 $p > 0,05; p_1 < 0,05$
5	ППМ + лекасил	47,05±5,96 $p > 0,5; p_1 > 0,05$	2,30±0,21 $p > 0,8; p_1 < 0,01$	20,5±2,0 $p > 0,5; p_1 < 0,01$
6	ППМ + лизоцим-форте	43,85±4,42 $p > 0,5; p_1 > 0,05$	1,87±0,30 $p > 0,05; p_1 < 0,05$	23,4±2,4 $p > 0,05; p_1 < 0,01$

Примечания: см. табл. 2.

В таблице 6 представлены результаты определения в костной ткани пародонта содержания кальция и белка и по этим показателям рассчитана степень минерализации

(Са/белок). Видно, что введение ППМ проявляет тенденцию к снижению уровня кальция и степени минерализации. АДС проявляет тенденцию к увеличению уровня кальция и некоторому повышению степени минерализации, причем наиболее эффективными оказались леквин и лекасил.

Таблица 6

Влияние антидисбиотических средств на содержание кальция, белка и степень минерализации костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти крыс, получавших ППМ

№№ пп	Группы	Кальций, ммоль/г	Белок, мг/г	Степень минерализации, г/г
1	Контроль	1,73±0,14	16,58±1,26	4,17±0,38
2	ППМ	1,57±0,15 p>0,3	17,27±0,70 p>0,5	3,64±0,35 p>0,3
3	ППМ + квертулин	1,78±0,15 p>0,6; p ₁ >0,3	18,32±1,01 p>0,1; p ₁ >0,1	3,89±0,34 p>0,3; p ₁ >0,3
4	ППМ + леквин	1,89±0,11 p>0,3; p ₁ >0,05	16,25±0,68 p>0,5; p ₁ >0,05	4,65±0,31 p>0,3; p ₁ <0,05
5	ППМ + лекасил	1,91±0,13 p>0,3; p ₁ >0,05	17,07±1,02 p>0,5; p ₁ >0,3	4,48±0,36 p>0,5; p ₁ >0,05
6	ППМ + лизоцим-форте	1,93±0,17 p>0,3; p ₁ >0,05	19,38±1,29 p>0,05; p ₁ >0,3	3,86±0,33 p>0,3; p ₁ >0,3

Примечания: см. табл. 2.

На рисунке показана степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс. Видно, что ППМ проявляет тенденцию к увеличению атрофии, а все АДС – тенденцию к ее снижению, однако достоверное снижение показал лишь лизоцим-форте и в меньшей степени – леквин.

Таким образом, в результате наших исследований можно считать целесообразным использование АДС для профилактики пародонтита. Наиболее эффективным в антидисбиотическом действии оказался лизоцим-форте. Этот препарат и более всего снижал степень атрофии костной ткани пародонта. Остальные АДС, особенно леквин, обладают выраженным противовоспалительным и антиоксидантным действием.

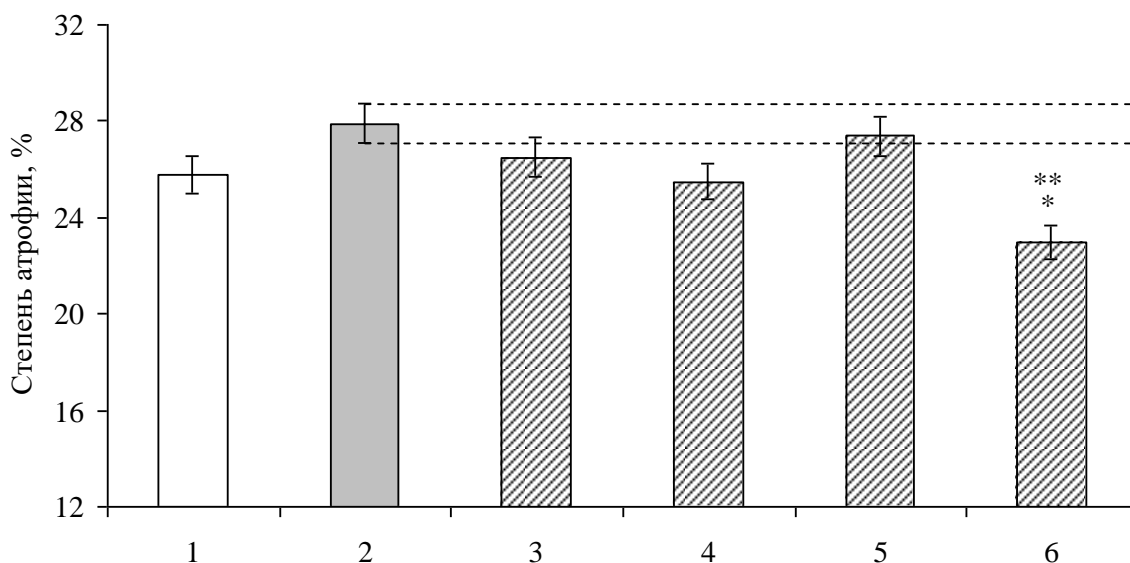


Рис. Влияние антидисбиотических средств на степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс, получавших ППМ (1 – контроль, 2 – ППМ, 3 – ППМ + кверцетин, 4 – ППМ + леквин, 5 – ППМ + лекасил, 6 – ППМ + лизоцим-форте) (* – $p < 0,05$ в сравнении с гр. 1; ** – $p < 0,05$ в сравнении с гр. 2)

Выводы

1. Длительное введение в организм перекисленного подсолнечного масла вызывает развитие в пародонте дисбиоза и воспаления.
2. Антидисбиотические средства (кверцетин, леквин, лекасил и лизоцим-форте) обладают пародонтопротекторными свойствами.

Литература

1. Roberts F. A. Beneficial bacteria of the periodontium / F. A. Roberts, R. P. Darveau // *Periodontology*. – 2002. – v. 30. – P. 40-50.
2. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салипа [и др.]. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2004. – 158 с.
3. Перова М. Д. Молекулярные аспекты патогенеза воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта / М. Д. Перова, М. Г. Шубич // *Архив патологии*. – 2006. – т. 6, № 5. – С. 59-63.
4. Борисенко А. В. Влияние оральных аппликаций силикагеля, содержащего наночастицы золота или серебра, на степень дисбиоза десны крыс после воздействия липополисахарида / А. В. Борисенко, О. Б. Ткач, А. П. Левицкий // *Вісник стоматології*.

– 2013. – № 3(84). – С. 2-4.

5. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4(89). – С. 89-92.

6. Экспериментальные методы воспроизведения гингивита / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] // Інновації в стоматології. – 2013. – № 1(1). – С. 2-6.

7. Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.

8. Добавка дієтична «Леквін». Технічні умови ТУ У 10.8-37420386-003:2016. Висновок МОЗУ № 05.03.02-08/8400 от 21.03.2016 г.

9. Добавка дієтична «Лекасил». Технічні умови ТУ У 10.8-37420386-005:2017. Висновок МОЗУ № 602-123-20-2/12102 от 25.04.2017 г.

10. Добавка дієтична «Лізоцим-форте». Технічні умови ТУ У 10.8-37420386-004:2016. Висновок МОЗУ № 602-123-20-2/5734 от 22.12.2016 г.

11. Методы экспериментальной патологии пародонта / О. В. Деньга, О. А. Макаренко, Т. В. Томилина [и др.] // В кн. Экспериментальная стоматология. Ч. 1. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний (С. А. Шнайдер, А. П. Левицкий). – Одесса: КП ОГТ, 2017. – С. 68-102.

12. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости. Методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.

13. 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. – 22 с.

14. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

15. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 17-21.

16. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – К.: ГФЦ МЗУ, 2005. – 50 с.

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

References

1. Roberts F. A., Darveau R. P. Beneficial bacteria of the periodontium. *Periodontology*. 2002; 30: 40-50.
2. Zelenova E. G., Zaslavskaya M. I., Salipa E. V. [et al.]. Mikroflora polosti rta: norma i patologiya [Microflora of oral cavity: the norm and the pathology] N.Novgorod, NGMA, 2004:158.
3. Perova M. D., Shubich M. G. Molecular aspects of pathogenesis of inflammatory and dystrophic diseases of periodontium. *Arkhiv patologii*. 2006; 68(5): 59-63.
4. Borisenko A. V., Tkach O. B., Levitsky A. P. The influence of oral applications of silicagel, containing nanoparticles of gold and silver upon the degree of dysbiosis of gum of rats after the influence of lipopolysaccharide. *Visnyk stomatologiy*. 2013; 3(84): 2-4.
5. Levitsky A. P. The use of antidybiotic preparations in dentistry. *Visnyk stomatologii*. 2014; 4(89): 89-92.
6. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.]. The experimental methods of gingivitis restoration. *Innovatsii v stomatologii*. 2013; 1(1): 2-6.
7. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Kvertulin. Vitamin P, prebiotik, gepatoprotektor [“Querthulin”, Vitamin P, prebiotic, hepatoprotector]. Odessa, KP OGT, 2012: 20.
8. TU U 10.8-37420386-003:2016 «Dietary «Lekvin». Vysnovok MOZU № 05.03.02-06/8400 vid 21.03.2016.
9. TU U 10.8-37420386-005:2017 «Dietary «Lekasil». Vysnovok MOZU № 602-123-20-2/12102 vid 25.04.2017.
10. TU U 10.8-37420386-004:2016 «Dietary «Lizocym-forte». Vysnovok MOZU № 602-123-20-2/5734 vid 22.12.2016.
11. Den'ga O. V., Makarenko O. A., Tomilina T. V. [et al.]. The methods of experimental pathology of periodontite. In book: *The Experimental stomatology*. P. 1. The experimental models of Stomatological diseases (Levitsky A. P., Shnaider S. A.). Odessa, KP OGT, 2017: 68-102.
12. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A., [et al.]. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.
13. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringa pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and

prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 22.

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

15. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V. [et al.]. The enzymatic method of the estimation of the state of osseous tissue. Odeskiy medychnyy zhurnal. 2006; 3:17-21.

16. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Denga O. V. [et al.]. Eksperimentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii [The experimental methods of the study of osteogenesis stimulators]. Kiev, GFK, 2005: 50.

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