

Levitsky A. P., Borisenko A. V., Vatankha T. V.. Comparative periodontoprotective effectiveness of diosmin or quercetin in rats which received hormonal contraceptive. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(8):786-796. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.891429>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4817>

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: 01.08.2017. Revised: 02.08.2017. Accepted: 28.08.2017.

UDC 616.314.07

COMPARATIVE PERIODONTOPROTECTIVE EFFECTIVENESS OF DIOSMIN OR QUERCETIN IN RATS WHICH RECEIVED HORMONAL CONTRACEPTIVE

A. P. Levitsky¹, A. V. Borisenko², T. V. Vatankha²

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

²National Medical University named after Bogomolets, Kiev

Abstract

Aim: Determine periodontoprotective effectiveness of bioflavonoides diosmin and quercetin after introducing hormonal contraceptive.

Methods: The rats received contraceptive (estradiol+drospirenon) during 30 days. Preparation of diosmin (“Normoven”) introduced *per os* in dose 84 mg/kg. Preparation of quercetin (“Quertulin”) introduced *per os* in dose 8 mg/kg. The activities of elastase and lysozyme were determined in gum and serum, the activities of alkaline (AlPh) and acid (AcPh) phosphatases, the contents of calcium and protein were determined in periodontal bone. The degree of bone atrophy of alveolar outgrowth was determined.

Results: Was established that the introduction of the contraceptive decreased the mineralizing activity of the bone and increased the degree of atrophy of alveolar outgrowth. Simultaneous introduction of the bioflavonoides stimulated mineralizing activity and reduced the degree of atrophy of alveolar bone. Quercetin was more effective.

Conclusion: Bioflavonoides have periodontoprotective activity after using hormonal contraceptive.

Keywords: estrogen, contraceptive, bioflavonoides, periodont, bone, periodontoprotector.

ПОРІВНЯЛЬНА ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ДІОСМІНУ ТА КВЕРЦЕТИНУ У ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ГОРМОНАЛЬНИЙ КОНТРАЦЕПТИВ

А. П. Левицький¹, А. В. Борисенко², Т. В. Ватанха²

¹Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (м. Одеса)

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця (м. Київ)

Резюме

У щурів, які на протязі місяця отримували гормональний контрацептив, що містить естрадіол и дроспіренон, знижується мінералізуюча активність кісткової тканини пародонта, збільшується ступінь атрофії альвеолярного відростка та розвивається гінгівіт і системне запалення. Одночасне введення препарату діосміну («Нормовен») або кверцетину («Квертулін») стимулює мінералізуючу активність кістки та знижує ступінь атрофії альвеолярного відростка, причому Квертулін в значно більшій мірі.

Ключові слова: естроген, контрацептив, біофлавоноїд, пародонт, кістка, пародонтопротектор.

Вступ

Відомі порушення стану пародонта у вигляді гінгівіту у вагітних, які зв'язують з гіперестрогенією [1-3]. Гормональні контрацептиви також містять естрогени, що може провокувати запальні процеси в пародонті. Однак в інструкціях до гормональних контрацептивів відсутні вказівки на можливі ускладнення з боку пародонта [4].

В нашій попередній роботі [5] ми показали, що тривале вживання гормонального контрацептиву «Ярина» викликає розвиток гінгівіту та системне запалення, про що свідчить суттєве підвищення у крові рівня маркера запалення еластази. Також у щурів, які отримували даний контрацептив, знижувалась

мінералізуюча активність кісткової тканини пародонта і, як наслідок, збільшувалась ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи.

Застосування у щурів, що отримували гормональний контрацептив, біофлавоноїдного ангіопротектора «Нормовен», який містить діосмін і гесперидин, в дозі біофлавоноїдів 84 мг/кг стимулює мінералізуючу активність кісткової тканини пародонта, знижує ступінь атрофії альвеолярного відростка, однак не усуває запальних явищ в пародонті [6].

Враховуючи те, що з числа вивчених біофлавоноїдів найбільшу антиоксидантну і антизапальну активність має кверцетин [7-9], ми вирішили провести порівняльне дослідження впливу на стан пародонта у щурів, які отримували гормональний контрацептив, препарату з вмістом діосміну («Нормовен») і засобу з вмістом кверцетину («Квертулін»). Останній крім кверцетину містить ще й пребіотик інουλін та цитрат кальцію, які посилюють його фізіологічну активність [10].

Матеріали і методи дослідження

Досліди було проведено на 28 білих щурах лінії Вістар (самиці, 5 місяців, середня жива маса 170 ± 6 г), яких було поділено на 4 рівні групи: 1-а – інтактні щури; 2-а, 3-я і 4-а – отримували щоденно *per os* контрацептив «Ярина» виробництва фірми «Байер Фарма АГ» (ФРН) в дозі естрогену (етинілестрадіол) 2 мкг/кг і дроспіренону (аналог прогестерону) в дозі 200 мкг/кг. Щури 3-ої групи додатково з першого дня досліду отримували препарат «Нормовен» виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод» (Україна) [10] в дозі 84 мг/кг в перерахунку на біофлавоноїди. Щури 4-ої групи отримували додатково *per os* дієтичну добавку «Квертулін» виробництва НВА «Одеська біотехнологія» (Україна) [11] в дозі 8 мг/кг в перерахунку на кверцетин.

Тривалість досліду становила 30 днів. Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця.

В крові визначали вміст лейкоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів [12]. В сироватці крові визначали активність еластази (біохімічний маркер запалення) [13] і лізоцима (показник неспецифічного імунітету) [14]. Ці ж ферменти визначали і в гомогенаті ясен. В кістковій тканині пародонта визначали активність лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатаз [15] і за їх співвідношенням розраховували мінералізуючий індекс (МІ) [16]. В кістковій тканині визначали також вміст кальцію [15] і білка [17] і за їх співвідношенням розраховували ступінь мінералізації кісткової тканини. За методом Ніколаєвої [18] визначали ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів. Результати дослідів піддавали статистичній обробці [19].

Результати та їх обговорення

В таблиці 1 представлено результати визначення в крові вмісту лейкоцитів та їх двох основних фракцій нейтрофілів і лімфоцитів. З цих даних видно, що у щурів вміст лімфоцитів майже вдвічі перевищує вміст нейтрофілів. Введення гормонального контрацептиву мало впливає на загальний вміст лейкоцитів, однак змінює співвідношення лімфоцитів і нейтрофілів за рахунок зниження вмісту останніх. Застосування препарату «Нормовен» викликає лейкопенію головним чином за рахунок зниження числа нейтрофілів, а введення «Квертуліну», навпаки, викликає лейкоцитоз за рахунок значного збільшення вмісту лімфоцитів. Можливо, ці дані свідчать про здатність «Квертуліну» стимулювати лімфопоез.

Таблиця 1

Вплив біофлавоноїдних засобів на вміст лейкоцитів в крові щурів, які отримували гормональний контрацептив

№ п/п	Групи	Лейкоцити, x 10 ⁹ /л	Нейтрофіли, x 10 ⁹ /л	Лімфоцити, x 10 ⁹ /л
1	Інтактні	5,2 ± 0,5	1,9 ± 0,2	3,3 ± 0,3
2	Гормональний контрацептив (ГК)	5,4 ± 0,4 p > 0,5	1,4 ± 0,1 p < 0,05	3,8 ± 0,4 p > 0,3
3	ГК + Нормовен	3,3 ± 0,1 p < 0,01 p ₁ < 0,01	0,5 ± 0,1 p < 0,01 p ₁ < 0,01	2,6 ± 0,3 p > 0,05 p ₁ < 0,05
4	ГК + Квертулін	7,5 ± 1,0 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,01	1,1 ± 0,3 p < 0,05 p ₁ > 0,1 p ₂ < 0,05	6,0 ± 0,8 p < 0,01 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,01

Примітки: p – в порівнянні з групою 1; p₁ - в порівнянні з групою 2; p₂ - в порівнянні з групою 3.

В таблиці 2 представлено результати визначення активності фосфатаз в гомогенаті кісткової тканини пародонта. З цих даних видно, що контрацептив суттєво знижує активність ЛФ та індекс МІ. Вживання «Нормовену» достовірно підвищує активність ЛФ, дещо знижує активність КФ, що дає достовірне підвищення індекса МІ (на 28,1%). Ще в більшій мірі підвищує активність ЛФ введення «Квертуліну», що призводить до збільшення індексу МІ на 64,3%. Ці данні свідчать про більшу здатність «Квертуліну» стимулювати мінералізуючу активність кісткової тканини пародонта.

В таблиці 3 представлено результати визначення в кістці вмісту кальцію та білка. Встановлено, що вміст кальцію в кістці мало змінюється незалежно від застосованого засобу. Лише введення «Нормовену» дещо знижує вміст кальцію (однак p > 0,3) і достовірно знижує ступінь мінералізації кісткової тканини пародонта.

Таблиця 2

Вплив біофлавоноїдних засобів на активність фосфатаз та мінералізуючий індекс в кістковій тканині пародонта щурів, які отримували гормональний контрацептив

№ п/п	Групи	ЛФ, мк-кат/кг	КФ, мк-кат/кг	МІ, од.
1	Інтактні	224,6 ± 5,7	3,2 ± 0,3	70,2 ± 2,6
2	Гормональний контрацептив (ГК)	208,0 ± 5,4 p < 0,05	3,3 ± 0,3 p > 0,5	63,0 ± 3,0 p < 0,05
3	ГК + Нормовен	234,0 ± 6,1 p > 0,1 p ₁ < 0,05	2,9 ± 0,3 p > 0,3 p ₁ > 0,3	80,7 ± 4,2 p < 0,05 p ₁ < 0,05
4	ГК + Квертулін	269,0 ± 4,8 p < 0,01 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05	2,6 ± 0,2 p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,3	103,5 ± 3,6 p < 0,005 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01

Примітки: див. табл. 1.

Таблиця 3

Вплив біофлавоноїдних засобів на вміст кальцію, білка та ступінь мінералізації (СМ) в кістковій тканині пародонта щурів, які отримували гормональний контрацептив

№ п/п	Групи	Кальцій, моль/кг	Білок, г/кг	СМ, (Са, г/Б, г)
1	Інтактні	2,27 ± 0,17	14,57 ± 0,94	6,23 ± 0,45
2	Гормональний контрацептив (ГК)	2,17 ± 0,14 p > 0,3	13,86 ± 1,25 p > 0,3	6,26 ± 0,48 p > 0,5
3	ГК + Нормовен	2,07 ± 0,98 p > 0,3 p ₁ > 0,3	15,44 ± 1,08 p > 0,3 p ₁ > 0,3	5,36 ± 0,25 p < 0,05 p ₁ > 0,05
4	ГК + Квертулін	2,17 ± 0,15 p > 0,3 p ₁ = 1,0 p ₂ > 0,3	14,41 ± 1,09 p > 0,5 p ₁ > 0,5 p ₂ > 0,3	6,02 ± 0,29 p > 0,3 p ₁ > 0,3 p ₂ > 0,05

Примітки: див. табл. 1.

В таблиці 4 показано рівень активності еластази в яснах і в сироватці крові щурів. Введення контрацептиву достовірно підвищує рівень еластази (маркера запалення), а введення біофлавоноїдних засобів цей рівень не знижує.

В таблиці 5 представлено результати визначення в яснах і в сироватці крові активності лізоцима. Видно, що контрацептив суттєво не впливає на активність лізоцима, тоді як біофлавоноїдні засоби її достовірно знижують. Це може свідчити про певний дефіцит неспецифічного імунітету, можливо пов'язаний зі зниженням рівня нейтрофілів.

Таблиця 4

Вплив біофлавоноїдних засобів на активність еластази в яснах і сироватці крові щурів, які отримували гормональний контрацептив

№ п/п	Групи	Еластаза	
		Ясна, мк-кат/кг	Сироватка, мк-кат/л
1	Інтактні	44,6 ± 2,6	115 ± 5
2	Гормональний контрацептив (ГК)	56,9 ± 5,2 p < 0,05	142 ± 5 p < 0,05
3	ГК + Нормовен	63,3 ± 3,8 p < 0,05 p ₁ > 0,05	148 ± 14 p < 0,05 p ₁ > 0,3
4	ГК + Квертулін	59,2 ± 4,1 p < 0,05 p ₁ > 0,5 p ₂ > 0,3	132 ± 13 p > 0,05 p ₁ > 0,3 p ₂ > 0,3

Примітки: див. табл. 1.

Таблиця 5

Вплив біофлавоноїдних засобів на активність лізоцима в яснах і сироватці крові щурів, які отримували гормональний контрацептив

№ п/п	Групи	Лізоцим	
		Ясна, од/кг	Сироватка, од/л
1	Інтактні	246 ± 22	80 ± 2
2	Гормональний контрацептив (ГК)	231 ± 27 p > 0,3	77 ± 5 p > 0,3
3	ГК + Нормовен	155 ± 21 p < 0,05 p ₁ < 0,05	66 ± 4 p < 0,05 p ₁ > 0,05
4	ГК + Квертулін	103 ± 19 p < 0,01 p ₁ < 0,01 p ₂ > 0,05	67 ± 5 p < 0,05 p ₁ > 0,1 p ₂ > 0,8

Примітки: див. табл. 1.

На рисунку показано зміни ступеня атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи у щурів, які отримували контрацептив і біофлавоноїдний препарат. Видно, що введення контрацептиву дещо збільшує ступінь атрофії (однак p > 0,05), мало впливає на цей показник «Нормовен», але достовірно знижує атрофію препарат «Квертулін», навіть в порівнянні з групою інтактних щурів.

Отримані дані можуть свідчити про пародонтопротекторну ефективність «Квертуліну» і узгоджуються з результатами дослідів інших авторів на імунодефіцитних моделях пародонтиту [19, 20]. Важливо підкреслити, що доза біофлавоноїда кверцетина у складі «Квертуліну» в 10 разів менша, ніж доза

біофлавоноїдів діосміна і гесперидина у складі «Нормовена».

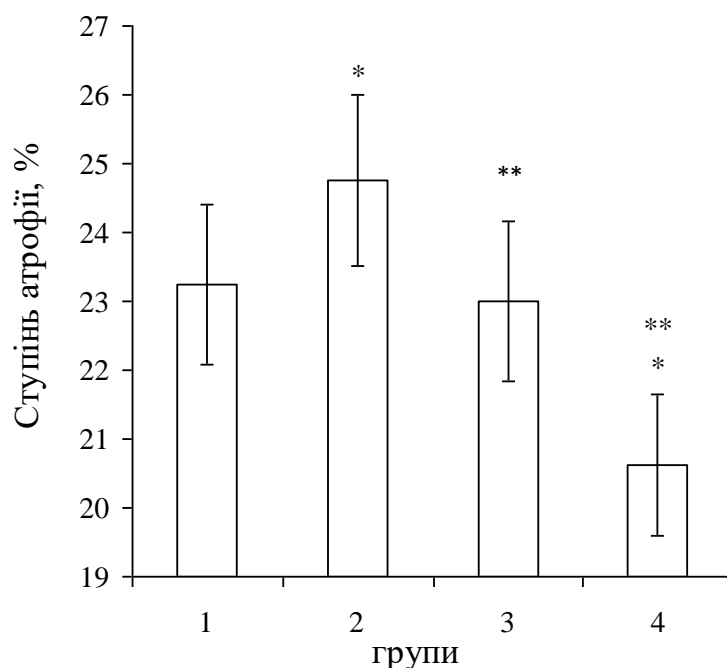


Рис. Ступінь атрофії альвеолярного відростку нижньої щелепи щурів, які отримували гормональний контрацептив (ГК) і біофлавоноїдні засоби (1 - інтактні, 2 – ГК, 3 – ГК + Нормовен, 4 – ГК + Квертулін (* - $p < 0,05$ у порівнянні с групою 1; ** - $p < 0,05$ у порівнянні с групою 2; *** - $p < 0,05$ у порівнянні с групою 3)

Враховуючі значну вартість біофлавоноїдних препаратів, можна вважати економічно більш доцільним вживання «Квертуліну» в порівнянні з «Нормовеном». Однак для остаточного висновку про доцільність вживання «Нормовену» у жінок, які отримують гормональні контрацептиви, слід провести дослідження з меншою дозою діосміну.

Висновки

1. Вживання гормонального контрацептиву викликає зниження мінералізуючої активності кісткової тканини пародонта, підвищення ступеня атрофії альвеолярного відростка та розвиток гінгівіту і системного запалення.
2. Одночасне введення біофлавоноїдних засобів (з вмістом діосміна або кверцетина) стимулює мінералізуючу активність та знижує ступінь атрофії пародонта.
3. За пародонтопротекторною активністю кверцетин-вмісний засіб «Квертулін» суттєво перевищує діосмін-вмісний препарат «Нормовен».

Литература

1. Копейкин В. Н. Рецепторы эстрогенов в тканях маргинального пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом / В. Н. Копейкин, Н. Е. Кушлинский, И. Ю. Семенов, М. Н. Пузин // *Стоматология*. – 1995. – 74, № 4. – С. 13-14.
2. Guez D. Ménopause et parodontites: la déficience en oestrogène peut-elle affecter la sévérité d'une maladie inflammatoire / D. Guez, P. Lesclous, J. - L. Saffar // *Journal de Parodontologie & d'Implantologie Orale*. – 2002. – 21, № 3. – P. 273-281.
3. Роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе климактерической пародонтопатии женщин / Т. И. Ибрагимов, В. М. Гринин, Ю. А. Дорогокупля [и др.] // *Российский стоматологический журнал*. – 2005. – № 5. – С. 47-49.
4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ярина (Yarina). - № UA/11479/01/01 от 16.03.2016; Наказ МОЗ України від 16.03.2016 № 197.
5. Борисенко А. В. Влияние гормонального контрацептива на состояние пародонта крыс / А. В. Борисенко, А. П. Левицкий, Т. В. Ватанха // *Topical Issues of Science and Education*. – 2017. – Vol. 4, July. – P. 21-25.
6. Ватанха Т. В. Вплив біофлавоноїдного ангіопротектора на стан пародонта у щурів, які отримували гормональний контрацептив / Т. В. Ватанха, А. П. Левицький, А. В. Борисенко // *Вісник стоматології*. – 2017. – № 3, Т. 24. – С. 2-7.
7. Andersen O. M. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications / O. M. Andersen, K. R. Markham // Taylor and Francis CRC Press. – 2005. – 1256 p.
8. Мойбенко А. А. Биофлавоноиды как органопротекторы. Кверцетин, корвитин, квертин / А. А. Мойбенко. – Киев: Наукова думка, 2012. – 274 с.
9. Makarenko O. Biochemical mechanisms of therapeutic and prophylactic effects of bioflavonoids / O. Makarenko, A. Levitsky // *Journal Pharmacy and Pharmacology*. – 2016. – Vol. 4, N 8. – P. 451-456.
10. Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20с.
11. Гепатопротектор «Квертулин» / Левицький А. П., Левченко О. М., Скидан М. І. [та ін.] // Патент на корисну модель № 71429 МПК А61Р 1/16. – № u 2012 00359 від 12.01.2012; опубл. 10.07.2012; Бюл. № 13.
12. Базарнова М. А. Руководство по клинической лабораторной диагностике / М. А. Базарнова. – Київ: Вища школа, 1981. – С. 55.
13. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости. Методические

рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16с.

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

15. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза. Методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – Киев: ГФЦ, 2005. – 50с.

16. Левицкий А. П. Ферментативный метод оцінки стану кісткової тканини / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. В. Ходаков, Ю. В. Зеленіна // Одеський медичний журнал. – 2006. - № 3. – С. 17-21.

17. Lowry O. H. Protein measurement with the Folin phenol reagent // O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, R. J. Randall // Journal of Biological Chemistry. – 1951. – V. 193. – P. 265-275.

18. Николаева А. В. Макро-микроскопические исследования зубочелюстной системы крыс при воздействии на верхний шейный симпатический узел / А. В. Николаева // Материалы к макро-микроскопической анатомии. – Киев, 1965. – выпуск 3. – С. 96-101.

19. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Статистика» / О. Ю. Реброва. – Москва: Медиа сфера, 2002.

References

1. Kopeykin V. N., Kushlinskiy N. E., Semenov I. Y., Puzin M. N. Receptors of estrogens in tissues of marginal periodontium in patients with chronic generalized periodontitis. *Stomatologiya*. 1995; 74(4): 13-14.

2. Guez D., Lesclous P., Saffar J. - L. Ménopause et parodontites: la déficience en oestrogène peut-elle affecter la sévérité d'une maladie inflammatoire. *Journal de Parodontologie & d'Implantologie Orale*. 2002; 21(3): 273-1103.

3. Ibragimov T. I., Grinin V. M., Dorogokuplya Y. A., Rudneva E. V., Popkova I. Ph. The role of microcirculatory disorders in the pathogenesis of climacteric periodontopathy in women. *Rosiyskiy stomatologicheskiy zhurnal*. 2005; 5: 47-49.

4. Instrukciya dlya medychnogo zastosuvannya likarskogo zasobu Yaryna. No UA/11479/01/01, 16.03.2016; Nakaz MOZ Ukrainy 16.03.2016 No 197.

5. Borisenko A. V., Levitskiy A. P., Vatankha T. V. Influence of the hormonal contraceptive on the periodontal condition of rats. *Topical Issues of Science and Education*.

2017; 4, July: 21-25.

6. Vatankha T. V., Levitskiy A. P., Borisenko A. V. Effect of bioflavonoid angioprotector on the state of periodontal disease in rats receiving hormonal contraceptives. *Visnyk stomatologii*. 2017; 24 (3): 2-7.

7. Andersen O. M., Markham K. R. *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*. Taylor and Francis CRC Press. 2005: 1256.

8. Moybenko A. A. Bioflavonoidy kak organoprotectory. Kverzetin, korvitin, kvertin [Bioflavonoids as organoprotectors. Quercetin, corvutin, quertin]. Kiev, Naukova dumka; 2012: 274.

9. Makarenko O., Levitsky A. Biochemical mechanisms of therapeutic and prophylactic effects of bioflavonoids. *Journal Pharmacy and Pharmacology*. 2016; 4 (8): 451-456.

10. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A., Khromagina L. N., Knava O. E., Khodakov I. V., Demyanenko S. A., Stupak E. P., Skidan K. V., Skidan M. I., Tsiselskaya O. Yu., Khlystun N. L. Kvertulin. Vitamin P, prebiotik, gepatoprotektor ["Querthulin", Vitamin P, prebiotic, hepatoprotector]. Odessa, KP OGT, 2012:20 (in Russian).

11. Levitskiy A. P., Levchenko O. M., Skidan M. I., Makarenko O. A., Selivanskaya I. O., Demyanenko S. A., Pustovoyt P. I. Gepatoprotektor "Kvertulin" [Gepatoprotektor "Kvertulin"]. Patent of Ukraine 71429 MPK A61R 1/16. Application number u 2012 00359. Date of filling: 12.01.2012. Publ.: 10.07.2012. Bul. № 13 (in Ukrainian).

12. Bazarnova M. A. *Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike* [Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]. Kiev, Vyscha shkola, 1981: 55.

13. Levitskiy A. P., Denga O. V., Makarenko O. A., Dem'yanenko S. A., Rossachanova L. N., Knava O. E. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010:16.

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

15. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Denga O. V., Sukmanskiy O.I., Podorozhnaya R. P., Rossachanova L. N., Khodakov I. V., Zelenina Yu. V. Eksperimentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii [The experimental methods of the study of osteogenesis stimulators]. Kiev, GFK, 2005:50.

16. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V., Zelenina Yu. V. The enzymatic method of the estimation of the state of osseous tissue. *Odeskiy medychnyy*

zhurnal. 2006; 3:17-21.

17. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*. 1951; 193: 265-275.

18. Nikolaeva A. V. Macro-microscopic studies of the dental maxillary system of rats exposed to the upper cervical sympathetic knot. *Materialy k macro-microscopichskoy anatomii*. Kiev, 1965; 3: 96-101.

19. Rebrova O. Yu. *Statisticheskiy analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh program "Statistika"* [Statistical analysis of medical data. Using of the application package "Statistics"]. Moskva, Media sfera; 2002.