

**Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН»**

ЗАСТОСУВАННЯ ПІРОГЕНАЛ-ГЕЛЮ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПАРОДОНТИТУ

Методичні рекомендації

**Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН»**

«РЕКОМЕНДОВАНО»

Вченою радою ДУ «Інститут
стоматології та щелепно-лицевої
хірургії НАМН»
(протокол № 01 от 29.01.2018)

«РЕКОМЕНДОВАНО»

Республіканською проблемною
комісією МОЗУ і НАМН
(протокол № 60 от 19.03.2018)

**ЗАСТОСУВАННЯ ПІРОГЕНАЛ-ГЕЛЮ ДЛЯ
ПРОФІЛАКТИКИ ПАРОДОНТИТУ**

Методичні рекомендації

Одеса – 2018

Авторський колектив:

Левицкий А. П. — д. біол. н., проф., чл.-кор. НААН (м. Одеса);

Рейзвіх О. Е. — к. мед. н., с. н. с. (м. Одеса);

Томіліна Т. В. — к. мед. н., доцент (м. Харків);

Двуліт І. П. — к. мед. н., доцент (м. Львів);

Ступак О. П. — к. мед. н., доцент (м. Полтава);

Фурдичко А. І. — к. мед. н., доцент (м. Львів)

Макаренко О. А. — д. біол. н., с. н. с. (м. Одеса);

Селіванська І. О. — к. тех. н., с. н. с. (м. Одеса);

Рецензент:

Сукманский О.И. — д.м.н., проф.

ВСТУП

Одним з найбільш важливих факторів в патогенезі хронічного генералізованого пародонтита є зниження рівня захисних систем порожнини рота [1, 2]. Однією з захисних систем організму є система фізіологічного запалення [3].

О. Е. Рейзвіх встановила, що у школярів рівень пародонтальних індексів, які свідчать про стан пародонта, знаходиться в зворотній залежності від рівня біохімічних маркерів запалення (активність еластази, кислої фосфатази, вміст малонового діальдегіду) [4].

Самим активним індуктором запалення є кишковий ендотоксин (ліпополісахарид, ЛПС) [5, 6]. ЛПС виробляють грам-негативні умовно патогенні бактерії. Він легко переходить через гемато-тканинні бар'єри і взаємодіє з лейкоцитами, викликаючи їх активацію, яка проявляється утворенням і секрецією прозапальних цитокінів (ФНП α , ІЛ-1, ІЛ-6 та інших) [7, 8].

Великі дози ЛПС справляють токсичну дію на організм [9, 10], але в малих дозах ЛПС здійснює активацію захисних систем, в тому числі і системи фізіологічного запалення. Ця обставина обумовлює застосування ЛПС в якості стимулятора антибактеріальних, антивірусних і репаративних захисних систем [11].

В РФ знайшов широке застосування препарат ЛПС під назвою «Пірогенал», який випускається у вигляді розчину в ампулах для парентерального введення [12, 13].

Нами запропонована нова лікарська форма пірогеналу, а саме у вигляді мукозо-адгезивного гелю для оральних аплікацій під назвою «Пірогенал-гель» [14]. «Пірогенал-гель» випускається НВА «Одеська біотехнологія» в упаковці по 50 мл, який містить ЛПС в концентрації 2 мкг/мл.

Мукозо-адгезивний фітогель «Пірогенал-гель» (ТУ У 20.4-13903778-032:2012) містить імуностимулятор «Пірогенал», в якому головним діючим чинником є кишковий ліпополісахарид. Препарат «Пірогенал» відноситься до імуномодуляторів широкого спектру дії і викликає в організмі цілий комплекс адаптивних реакцій, обумовлених активацією захисних систем організму:

ретікуло-ендотеліальної, гіпоталамо-гіпофізарної, макрофагально-лімфоцитарної, фібринолітичної і ін. У зв'язку з цим він володіє протизапальними, десенсибілізуючими, антибактеріальними, антивірусними і репаративними властивостями.

Широкий спектр лікувально-профілактичної дії пірогенала зумовив його ефективність в якості неспецифічного адаптогена для підвищення резистентності організму до дії самих різних патогенів. Тому цей препарат знайшов широке застосування в медичній практиці: у хірургії, терапії, гінекології, офтальмології і навіть в психіатрії (для профілактики хвороби Альцгеймера) [14].

Застосовують пірогенал зазвичай у вигляді в/м'язових ін'єкцій в добовій дозі 5-20 мкг курсами в 10-30 днів.

Нами проведені експериментальні дослідження, які показали, що можна істотно понизити дозування препарату (у 5-10 разів), якщо використовувати його у вигляді апікацій на слизову оболонку порожнини рота, зберігши при цьому його лікувально-профілактичну ефективність.

Висока ефективність стоматогенного шляху введення пірогенала обумовлена тим, що в цьому випадку ліпополісахарид, що міститься в пірогеналі, відразу проникає в кров, минувши печінку, в якій відбувається швидке руйнування цієї сполуки.

Нами запропонована наступна рецептура мукозо-адгезивного фітогеля «Пірогенал-гель», що містить абсолютно нешкідливі концентрації ліпополісахариду (2-5 мкг/мл). Склад гелю представлений в таблиці 1.

Виробляє пірогенал НДІ епідеміології і мікробіології ім. акад. Н. Ф. Гамалєї (Москва, РФ), і він дозволений до застосування МОЗУ (наказ № 431 від 21.07.2011 р., сертифікат державної реєстрації № 257/II-300200000 від 21.07.2011 р.).

Результати випробувань «Пірогеналу-гелю» представлені наступними розділами:

1. Експериментальне дослідження нешкідливості гелю.
2. Оцінка можливої дратівливої дії гелю на слизову оболонку порожнини рота.
3. Експериментальне дослідження пародонтопротекторної дії препарату «Пірогенал-гель».

4. Клінічні дослідження препарату «Пірогенал-гель».

Дослідження препарату проведені відповідно до [14, 15] з використанням ряду методів аналізу [16-19].

Таблиця 1

Рецептура мукозо-адгезивного фітогеля «Пірогенал-гель»

Компоненти	Вміст, %
1. Пірогенал (в перерахунку на ліпополісахарид)	0,0002-0,0005
2. Водно-спиртовий екстракт листя м'яты (масва частка спирта – 50,0 %, екстрактивних речовин – 5,0 %)	9,0-11,0
3. Натрій бензойнокислий	1,0-3,0
4. Карбоксиметилцеллюлоза, натрієва сіль	3,0-5,0

1 Експериментальне дослідження нешкідливості фітогеля «Пірогенал-гель»

Було використано 18 білих щурів лінії Вістар (самки, 5 місяців, середня жива маса 205 ± 8 г), розподілених на 2 рівних групи: 1-а – контроль (інтактні) і 2-а – дослід (отримували щодня оральні аплікації препарату в дозі 0,3 мл на щура (у перерахунку на ліпополісахарид 5 мкг/кг) протягом 30 днів).

Стан тварин оцінювався за зовнішнім виглядом і за поведінкою, а також по ряду об'єктивних показників (жива маса, аналіз клітинного складу крові, біохімічні показники сироватки крові).

Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця.

Результати дослідження представлені нижче в таблицях 2-4.

По зовнішньому вигляду і поведінці тварини дослідної групи, що отримували гель, не відрізнялися істотно від тварин контролю.

Приріст живої маси щурів за 30 днів показаний в таблиці 2.

Приріст живої маси щурів дослідної групи не відрізнявся від відповідного показника контролю.

Аналіз клітинного складу крові, проведений відповідно до [17], представлений в таблиці 3. Як видно з цих даних, клітинний склад

Таблиця 2

Жива маса щурів, що отримували аплікації препарату «Пірогенал-гель»
(по 0,3 мл на щура в день) (у всіх групах n=9)

№	Групи	Жива маса, г		Приріст живої маси, г	р
		вихідна	через 30 днів		
1	Контроль	202±7	261±9	59±4	–
2	«Пірогенал-гель»	206±8	259±8	53±5	>0,3

Примітка: р – в порівнянні з гр. 1.

Таблиця 3

Клітинний склад крові щурів, що отримували «Пірогенал-гель»

Показники крові		
	Контроль	«Пірогенал-гель»
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	7,0±0,3	7,4±0,4 р>0,3
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	10,5±0,8	12,8±1,2 р>0,05
Лейкоцитарна формула, %		
– гранулоцити	28,6±3,0	28,0±3,0 р>0,5
– лімфоцити	64,9±4,0	68,3±4,0 р>0,3
– моноцити	2,5±0,3	2,8±0,3 р>0,3

Примітка: р – в порівнянні з гр. «Контроль».

крові щурів, що отримували гель, достовірно не відрізняється від відповідних показників контролю.

Біохімічні дослідження сироватки крові включали визначення концентрації білка, гемоглобіну, глюкози, «печінкових» маркерів – трансаміназ і лужної фосфатази. Результати цих досліджень представлені в таблиці 4.

Представлені в таблиці 4 дані свідчать про сприятливу дію аплікацій гелю, оскільки намічається тенденція до збільшення вмісту білка, гемоглобіну при практично незмінному рівні біохімічних маркерів печінки і підшлункової залози.

Таблиця 4

Жива маса щурів, що отримували аплікації препарату «Пірогенал-гель»
(по 0,3 мл на щура в день) (у всіх групах n=9)

Показники крові	Групи щурів	
	Контроль	«Пірогенал-гель»
Білок сироватки крові, г/л	71,5±3,0	73,2±3,4 p>0,3
Гемоглобін крові, г/л	128±5	136±6 p>0,3
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	5,2±0,3	5,6±0,3 p>0,3
Аланінтрансaminaза (АЛТ) сироватки крові, мк-кат/л	0,22±0,03	0,25±0,04 p>0,3
Аспартаттрансaminaза (АСТ) сироватки крові, мк-кат/л	0,30±0,03	0,36±0,05 p>0,2
Лужна фосфатаза (ЛФ) сироватки крові, мк-кат/л	2,3±0,2	2,9±0,3 p>0,05

Примітка: р – в порівнянні з гр. «Контроль».

2 Оцінка можливої дратівливої дії гелю на слизову оболонку порожнини рота

Дослідження проведені на 10 статевозрілих щурах 180-205 г (по 5 голів в кожній групі).

Завдання полягало у визначенні можливої дратівливої дії випробовуваного препарату при безпосередньому контакті із слизовою оболонкою порожнини рота.

У тварин перед початком випробувань перевіряли стан слизової оболонки порожнини рота, а потім проводили аплікації гелем 2 рази в день протягом 4-х діб. Контрольній групі тварин на слизову оболонку порожнини рота наносили фітогель без пірогенала.

Спостерігали тварин протягом 8 днів (4 дослідних дня і 4 дні після закінчення обробки порожнини рота). Враховували ступінь роздратування слизової оболонки порожнини рота і слизової оболонки в області з'єднання губ. За спеціальною оцінною шкалою виставляли бали (від 0 до 3). Коефіцієнт роздратування підраховували шляхом підсумовування середнього групового балу

за двома показниками (слизова оболонка рота і з'єднання губ) і ділення його на кількість днів спостереження, оцінюючи результати таким чином:

- 0 – 0,4 – Дуже слабе роздратування
- 0,5 – 1,0 – Слабе роздратування
- 1,1 – 2,0 – Помірне роздратування
- 2,1 и более – Сильне роздратування

Результати дослідження локальної дратівливої дії «Пірогенал-гель» на слизову оболонку порожнини рота і губ показали повну відсутність такого.

Таким чином, оцінюючи отримані результати досліджень, можна вивести, що запропонований фітогель практично нешкідливий і може використовуватися в стоматології у вигляді гелю.

3 Експериментальне дослідження пародонтопротекторної дії препарату «Пірогенал-гель»

У першій серії дослідів визначали стан ясен щурів, що отримували аплікації препарату «Пірогенал-гель» з різним вмістом ліпополісахариду. Для цього використали 24 білих щура лінії Вістар (самці, 14 місяців, жива маса 330 ± 10 г), розподілених в 4 рівні групи:

- 1 – контроль («порожній» гель, без ЛПС),
- 2 – гель з вмістом ЛПС 5 мкг/мл,
- 3 – гель з вмістом ЛПС 10 мкг/мл,
- 4 – гель з вмістом ЛПС 20 мкг/мл.

Наносили на слизову оболонку порожнини рота по 0,5 мл гелю. Евтаназію тварин здійснювали через 4 години після аплікації. У гомогенаті ясен визначали рівень маркерів запалення: вміст малонового діальдегіду і активність еластази, активність антимікробного ферменту лізоциму, активність уреаз (показник мікробного обсіменіння), а також активність антиоксидантного ферменту каталази.

Відповідні результати представлені в таблиці 5. З цих даних видно, що аплікації «Пірогенал-гелю» вже через 4 години виклика-

ють достовірно підвищення рівня обох біохімічних маркерів запалення – малонового діальдегіду і еластази. При цьому мало змінюється активність уреази і каталази, проте знижується активність лізоциму. Отримані результати свідчать про розвиток реакції запалення в яснах, яку багато дослідників вважають фізіологічною [3].

У другій серії дослідів на 12 щурах лінії Вістар (самиці, 5 місяців, жива маса 190 ± 12 г) досліджували ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів, яким робили щоденні аплікації (окрім вихідних днів) гелів («порожнього» і «Пірогенал-гелю») по 0,5 мл на слизову оболонку порожнини рота. Через 30 днів у щурів після евтаназії виділяли нижню щелепу і визначали

Таблиця 5

Вплив «Пірогеналу-гелю» з різним вмістом ліпополісахариду на біохімічні показники ясен щурів (аплікації по 0,5 мл гелю на слизову оболонку порожнини рота, час дії 4 години)

Показники	Ліпополісахарид, мкг/мл			
	Контроль 0	5	10	20
Малоновий діальдегід, ммоль/кг	$16,5 \pm 1,1$	$26,9 \pm 2,0$ $p < 0,01$	$43,3 \pm 1,7$ $p < 0,001$	$29,1 \pm 1,1$ $p < 0,01$
Еластаза, мк-кат/кг	39 ± 1	42 ± 2 $p < 0,05$	46 ± 3 $p < 0,05$	50 ± 3 $p < 0,05$
Лізоцим, ед/кг	236 ± 30	109 ± 14 $p < 0,05$	101 ± 15 $p < 0,05$	93 ± 18 $p < 0,01$
Уреаза, мк-кат/кг	$1,70 \pm 0,13$	$1,96 \pm 0,18$ $p > 0,05$	$1,87 \pm 0,22$ $p > 0,05$	$1,48 \pm 0,20$ $p > 0,3$
Каталаза, мкат/кг	$5,33 \pm 0,21$	$5,89 \pm 0,19$ $p > 0,05$	$5,28 \pm 0,23$ $p > 0,3$	$5,37 \pm 0,20$ $p > 0,3$

Примітка: р – в порівнянні з гр. «Контроль».

Таблиця 6

Вплив «Пірогенал-гелю» на ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів (аплікації по 0,5 мл гелю, вміст ліпополісахариду 5 мкг/мл, тривалість дослідів 30 днів)

Показники	Контроль	«Пірогенал-гель»
1. Ступінь атрофії, %	32 ± 3	23 ± 2 $p < 0,05$
2. Пародонтопротекторна ефективність, %	0	$28,1 \pm 2,1$

Примітка: р – в порівнянні з гр. «Контроль».

ступінь атрофії пародонту за Николаєвою. Відповідні результати представлені в таблиці 6, з якої видно, що «Пірогенал-гель» достовірно знижує ступінь атрофії пародонту, проявляючи пародонтопротекторну ефективність, рівну 28,1 %.

4 Клінічні дослідження препарату «Пірогенал-гель»

У роботі О. Е. Рейзвіх [4] було показано, що у школярів 6-7-х класів з низьким рівнем запальної реакції в пародонті, яка оцінюється за рівнем біохімічних маркерів, більшою мірою виявляються патологічні зміни, визначувані по рівню пародонтальних індексів. Відомо, що помітна запальна реакція виконує в організмі захисну функцію [3]. На цій підставі ми вважали, що недостатній рівень запальної реакції може бути причиною формування хронічного пародонтиту.

Як відомо, одним з найважливіших індукторів запалення є кишковий ендотоксин (ліпополісахарид, ЛПС), який виробляється умовно патогенними Грам-негативними бактеріями. Вже в дозах в декілька мкг/кг він викликає розвиток запальної реакції, що виявляється посиленням антимікробного потенціалу за рахунок активних форм кисню.

Метою даного дослідження стало визначення лікувально-профілактичної дії мукозо-адгезивного гелю, що містить ЛПС (у складі препарату «Пірогенал»), на стан пародонту і рівень запальної реакції в тканинах порожнини рота у дітей з різним показником ІМТ. Препарат, який містить ЛПС, а саме «Пірогенал», було запропоновано для активації хронічного запалення шляхом дії на ретикуло-ендотеліальну, гіпоталамо-гіпофізарну і фібринолітичну системи. Він активує макрофаги, нейтрофіли і використовується як неспецифічний засіб при лікуванні найрізноманітніших захворювань [12].

Нами було обстежено 151 учень 6-7 класів обох статей в двох школах (79 дітей в м. Одесі, гімназія № 1, і 72 – в м. Чорноморськ, школа № 6). З цього числа було відібрано 55 чоловік з надлишковою масою тіла (ІМТ>25). Для обстеження використовували

стандартний набір інструментів і стандартні методики. Визначали пародонтальні і гігієнічні індекси (РМА, кровоточивість ясен, проба Шиллера-Пісарєва, індекс Silness-loe), а також в змішаній слині – рівень маркерів запалення (МДА, еластаза), мікробного обсіменіння (уреаза) і неспецифічного імунітета (лізоцим). 45 дітей з ІМТ 20-25 слугували нормою.

В якості геля ЛПС використовували мукозо-адгезивний фітогель «Пірогенал» з концентрацією 2 мкг/мл ЛПС в дозі 0,5 мл на одну аплікацію на ясна (увечері після вечері протягом 2 тижнів). Стоматологічне дослідження, а також біохімічний аналіз слини здійснювали відразу і через 2 тижні після закінчення аплікацій. У всіх пацієнтів до початку дослідження визначали показник ІМТ за формулою $IMT = m/l^2$, m – маса тіла, кг, l – ріст, м.

У таблицях 7 і 8 представлені результати визначення впливу гелю з пірогеналом на рівень пародонтальних індексів. Видно, що підвищена маса тіла мало впливає на ці показники (за винятком групи з Чорноморська), проте оральні аплікації гелю з ЛПС достовірно знижують ці показники, свідчивши про пародонтопротекторну дію гелю з ЛПС. Порівняння дії на пародонт гелю з ЛПС і базового лікування (рис. 1) показало значну перевагу аплікацій гелю ЛПС.

Таблиця 7

Вплив «Пірогеналу-гелю» з різним вмістом ліпополісахариду на біохімічні показники ясен дітей (гімназія № 1, м. Одеса)

Показники	Норма ІМТ=20-25	ІМТ>25	
		до лікування	після лікування
РМА, %	16,1±2,8	19,0±2,3 $p>0,3$	7,7±1,1 $p<0,01$; $p_1<0,01$
Індекс Шиллера-Пісарєва	1,20±0,04	1,13±0,04 $p>0,05$	1,01±0,02 $p<0,05$; $p_1<0,05$
Кровоточивість	0,21±0,06	0,21±0,04 $p=1$	0,04±0,02 $p<0,05$; $p_1<0,05$
Індекс Silness-Loe	0,97±0,11	0,93±0,07 $p>0,5$	0,53±0,07 $p<0,01$; $p_1<0,01$

Примітки: p – порівняно з гр. «Норма»; p_1 – порівняно з гр. «До лікування».

Таблиця 8

Вплив гелю з ЛПС на рівень пародонтальних індексів у дітей з ІМТ>25
(школа № 6, м. Чорноморськ)

Показники	Норма ІМТ=20-25	ІМТ>25	
		до лікування	після лікування
РМА, %	19,7±2,0	18,2±2,1 p>0,3	9,4±1,5 p<0,05; p ₁ <0,05
Індекс Шиллера-Писарева	1,24±0,04	1,23±0,05 p>0,8	1,09±0,02 p<0,05; p ₁ <0,05
Кровоточивість	0,21±0,04	0,32±0,06 p>0,05	0,16±0,04 p>0,3; p ₁ <0,05
Індекс Silness-Loe	1,06±0,09	1,23±0,10 p>0,1	0,85±0,11 p>0,05; p ₁ <0,05

Примітки: див. табл. 7.

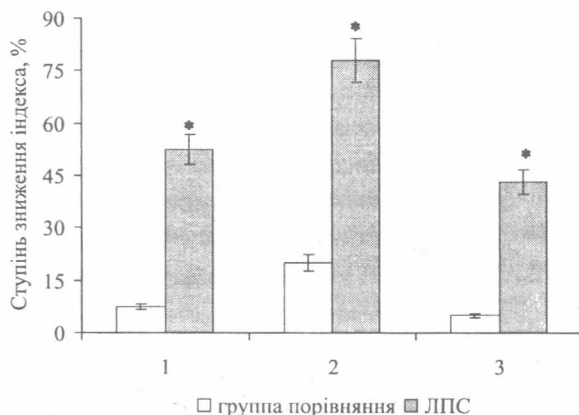


Рис. 1. Вплив оральних аплікацій гелю з ЛПС на дентальні індекси школярів (1 – РМА, 2 – кровоточивість, 3 – Silness-Loe)

У таблицях 9 і 10 представлені результати визначення біохімічних показників змішаної слини у школярів, які отримували аплікації гелю з ЛПС. З цих даних видно, що у дітей з ІМТ>25 істотно знижена активність еластази (у 2,5 разів), що свідчить про зниження запальної реакції.

В той же час активність уреаз (показник мікробного обсіменіння) збільшена в 3 рази і в 1,8 разу збільшена активність лізоциму. Аплікації гелю з ЛПС підвищують достовірно рівень маркерів запалення (еластаза і МДА) і знижують активність уреаз і лізоциму.

Таблиця 9

Вплив гелю з ЛПС на біохімічні показники слини у дітей з ІМТ>25
(гімназія № 1, м. Одеса)

Показники	Норма ІМТ=20-25	ІМТ>25	
		до лікування	після лікування
Еластаза, мк-кат/л	0,20±0,02	0,08±0,01 p<0,01	0,32±0,04 p<0,05; p ₁ <0,01
МДА, мкмоль/л	0,20±0,02	0,16±0,02 p>0,05	0,30±0,08 p>0,05; p ₁ <0,05
Уреаза, мк-кат/л	0,07±0,01	0,21±0,01 p<0,01	0,13±0,06 p>0,05; p ₁ <0,05
Лізоцим, од/л	78±10	147±18 p<0,05	67±18 p>0,3; p ₁ <0,05

Примітки: див. табл. 7.

Таблиця 10

Вплив геля с ЛПС на біохімічні показники слини у дітей з ІМТ>25
(школа № 6, м. Чорноморськ)

Показники	Норма ІМТ=20-25	ІМТ>25	
		до лікування	після лікування
Еластаза, мк-кат/л	0,15±0,02	0,17±0,02 p>0,3	0,23±0,02 p<0,05; p ₁ >0,05
МДА, мкмоль/л	0,15±0,02	0,04±0,01 p<0,01	0,12±0,01 p>0,05; p ₁ <0,01
Уреаза, мк-кат/л	0,05±0,01	0,13±0,01 p<0,01	0,05±0,03 p=1; p ₁ <0,05
Лізоцим, од/л	83±13	76±12 p>0,5	75±10 p>0,5; p ₁ >0,8

Примітки: див. табл. 7.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Запропанований нами препарат «Пірогенал-гель» володіє низкою переваг в порівнянні з ампульованим препаратом. По-перше, він діє локально на пародонт. По-друге, його дозування настільки мале, що не виявляє токсичної дії на організм. По-третє, він володіє значною післядією (до 6-7 місяців). В-четвертих, він дешевший, безпечніший і зручніший за всі існуючі до цього часу засоби і методи профілактики пародонтита.

Литература

1. Перова А. И. Состояние местного иммунитета полости рта у больных генерализованным пародонтитом и его коррекция лецитиновыми препаратами с биоантиоксидантами / Вісник стоматології. – 2001. – № 4. – С. 28-31.
2. Есаян З. В. Факторы неспецифической и специфической защиты в патогенезе ранних форм поражения пародонта / Стоматология. – 2005. – т. 8, № 1. – С. 58-64.
3. Волошин А. И. Значение острого воспаления для организма / Стоматолог. – 2007. – № 12. – С. 66-71.
4. Рейзвих О. Э. Состояние пародонта у детей в зависимости от индекса массы тела / Вестник морской медицины. – 2015. – № 2. – С. 25-29.
5. Варбанец Л.Д., Здоровенко Г. М., Книрель Ю. А. Методы исследования эндотоксинов. – К.: Наукова думка, 2006. – 218 с.
6. Рябиченко Е. В., Бондаренко В. М. Роль кишечной бактериальной аутофлоры и ее эндотоксина в патологии человека / ЖМЭИ. – 2007. – № 3. – С. 103-111.
7. Яковлев М. Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / Успехи современной биохимии. – 2003. – т. 123, № 1. – С. 31-40.
8. Пак С. Г., Грачев С. В., Белая О. Ф. [и др.]. Патогенетические аспекты синдрома интоксикации в клинике инфекционных болезней / Вестник РАМН. – 2008. – № 11. – С. 33-41.
9. Лиходед В. Г., Аниховская И. А., Аполлонин А. В. [и др.]. Fc-зависимое связывание эндотоксинов грам-отрицательных бактерий полиморфноядерными лейкоцитами крови человека / ЖМЭИ. – 1996. – № 2. – С. 76-79.
10. Демидова Г. В., Зюзина В. П., Соколова Е. П. [и др.]. Токсичность липополисахаридов вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV76 для белых мышей, сенсibilизированных D-галактозамином / ЖМЭИ. – 2011. – № 1. – С. 74-76.
11. Лиходед В. Г., Ющук Н. Д., Яковлев М. Ю. Роль эндотоксина грам-отрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной

патологии / Архив патологии. – 1996. – т. 58, № 2. – С. 8-12.

12. Инструкция по применению пирогенала, утв. Минздравом РФ 21.01.2010 г. Р. № 003478/01. Производитель: «Медгамал» ФГБУ «НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ», Москва.

13. Волчегорский И. А., Цейликман В. Е., Рассохина Л. М. [и др.]. Антиглюкокортикоидное, адренонегативное и антигипертензивное действие пирогенала / Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 2. – С. 19-20.

14. Косенко К. М., Скиба В. Я., Левицкий А. П. [та ін.] . Доклінічне вивчення засобів для лікування та профілактики захворювань слизової оболонки порожнини рота: методичні рекомендації. – К.: ДФЦ, 2002. – 19 с.

15. Воскресенский О. Н., Ткаченко Е. К., Чумакова Ю. Г. Доклиническое изучение средств профилактики и лечения пародонтита (пародонтопротекторов): методические рекомендации. – К.: ГФЦ, 2002. – 16 с.

16. Леонтьев В. К., Петрович Ю. А. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии. – Омск, 1976. – С. 51.

17. Базарнова М. А. (ред.). Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 1. – К.: Вища школа, 1981. – С. 55.

18. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. – Одесса: Экология, 2005. – 3-е изд. – 616 с.

19. Левицкий А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А. [и др.]. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.

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