
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України від 06.03.2015 р.)

Свідоцтво про державну реєстрацію
Друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 1 (66)
(січень - березень)

Одеса 2015

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), В. О. Лісобей (науковий редактор), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Є. П. Белобров, О. І. Верба, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, В. М. Євстаф'єв, Т. П. Опаріна, Б. В. Панов, Н. Ф. Петренко, С. А. Праник, Е. М. Псядло, В. Г. Руденко, Л. М. Шафран, К. А. Ярмула

РЕДАКЦІЙНА РАДА

К. Д. Бабов (Одеса), Ю. І. Бажора (Одеса), Х. С. Бозов (Болгарія), А. М. Войтенко (Одеса), С. А. Гуляр (Київ), В. М. Запорожан (Одеса), М. Ф. Измеров (Москва), С. Іднані (Індія), Н. К. Казимирко (Луганськ), О. О. Коваль (Київ), М. О. Корж (Харьків), І. Ф. Костюк (Харьків), О. М. Кочет (Київ), Ю. І. Кундієв (Київ), Т. Л. Лебедєва (Одеса), В. І. Лузін (Луганськ), В. В. Поворознюк (Київ), А. М. Пономаренко (Київ), М. Г. Проданчук (Київ), А. М. Сердюк (Київ), В. П. Сіденко (Одеса), Ю. Б. Чайковський (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 728-14-52; 42-82-63
e-mail nymba@mail.ru
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору.
р.. Підписано до друку. 27.03.15 Формат 70×108/16 Папір офсетний
№ 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам №

ISSN 0049-6804

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА С ПОМОЩЬЮ
КВЕРЦЕТИНСОДЕРЖАЩИХ ОРАЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ
ДИСБИОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ
АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНУЮ ТЕРАПИЮ**

¹Харьковский национальный медицинский университет,

²ГУ «Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса

Реферат. О. Е. Успенский, И. Н. Шухтина. **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА С ПОМОЩЬЮ КВЕРЦЕТИНСОДЕРЖАЩИХ ОРАЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ ДИСБИОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНУЮ ТЕРАПИЮ.** Цель. Определить возможность профилактики осложнений, возникающих при антихеликобактерной терапии (АХБТ), путем оральных аппликаций гелей, содержащих кверцетин. Методы исследования. Крысы получали в течение 8 дней *per os* АХБТ, которая включала омепразол (1,3 мг/кг), амоксил (50 мг/кг) и кларитромицин (7,5 мг/кг). Аппликации на слизистую полости рта осуществляли гелями «Квертулин» и «Квертулидон» в дозе 0,5 мл/крысу. Состояние иммунитета оценивали по соотношению содержания в крови лимфоцитов и нейтрофилов, а также по активности лизоцима в сыворотке крови. Степень дисбиоза оценивали по методу Левицкого. О системном воспалении судили по уровню эластазы и МДА в сыворотке крови. Результаты. АХБТ вызывала снижение уровня неспецифического иммунитета, развитие дисбиоза и системного воспаления. Оральные аппликации кверцетинсодержащих гелей повышали уровень иммунитета, снижали степень дисбиоза и системного воспаления. Существенной разницы между двумя препаратами не обнаружено. Заключение. АХБТ оказывает иммуносупрессивное, продисбиотическое и провоспалительное действие, которое можно предотвратить с помощью оральных гелей, содержащих кверцетин.

Ключевые слова: антихеликобактерная терапия, иммунитет, дисбиоз, воспаление, кверцетин, оральные гели.

Реферат. О. Є. Успенський, І. М. Шухтіна. **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ПРОФІЛАКТИКА ЗА ДОПОМОГОЮ КВЕРЦЕТИНВІСНИХ ОРАЛЬНИХ ГЕЛІВ ДИСБІОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНУ ТЕРАПІЮ.** При антихелікобактерній терапії (АХБТ), яка включала в себе омепразол (1,3 мг/кг), амоксил (50 мг/кг) і кларитроміцин (7,5 мг/кг), що вводили *per os* щоденно протягом 8 діб, спостерігається зниження рівня неспецифічного імунітету, розвиток дисбіозу, системного запалення і гепатиту. Оральні аплікації кверцетинвмісних гелів («Квертулін» і «Квертулідон») підвищують рівень неспецифічного імунітету, знижують ступінь дисбіозу та рівень в сироватці крові біохімічних маркерів запалення. Суттєвої різниці в лікувально-профілактичній дії обох гелів не встановлено.

Ключові слова: антихелікобактерна терапія, імунітет, дисбіоз, запалення, кверцетин, оральні гелі.

Summary. O. Ye. Uspensky, I. N. Shukhtina. **EXPERIMENTAL PROPHYLAXIS BY KVERTISTIN-CONTAINING ORAL GELS DISBIOSES IN RATS AFTER ANTI-HELICOBACTER THERAPY.** Objective. To determine the possibility of complications after anti-Helicobacter therapy (AHT) and their prophylaxis with oral applications of kvertetsyn-containing gel. Methods: The rats got *per os* AHT during 8 days. It consisted of omeprazol 1,3 mg/kg, amoxylin 50 mg/kg and claritromicyne 7,5 mg/kg. Applications on oral cavity mucosa were made with gels «Kvertyline» and «Kvertulidone» in the dose of 0,5 mg/rat. The immunity

conditions was estimated according to the content of lymphocytes and neutrophils ratio in blood and according to lysozyme activity in blood serum. Disbiosis degree was estimated by Levitsky's method. About the presence of systemic inflammation they judged by the level of elastase and MDA in blood serum. Results. АНТ resulted in decrease of non-specific immunity, disbiosis and systemic inflammation development. Oral applications of kvertyisine-containing gels increased level of immunity, reduced disbiosis and systemic inflammation. There was no significant difference between two drugs. Conclusion. АНТ causes immunosuppressive, prodysbiotic and anti-inflammatory action which may be arrested by the use of kvertyisine-containing oral gels.

Key words: ant-helicobacter therapy, immunity, disbiosis, inflammation, oral gel, kvertyisine.

Антихеликобактерная терапия (АХБТ) предусматривает использование ряда антимикробных средств, которые, как правило, приводят к развитию дисбиоза [1-3]. В патогенезе дисбиотических осложнений АХБТ играют роль дисбактериоз (изменение соотношения численности пробиотических и условно патогенных бактерий в пользу последних [4, 5]), снижение уровня неспецифического иммунитета [6], нарушения антимикробной функции печени [7].

Дисбиотические осложнения АХБТ проявляются развитием воспалительно-дистрофических процессов в желудочно-кишечном тракте [8], в печени [9], в тканях полости рта [10, 11].

Общеизвестно, что полиорганные нарушения являются следствием системных эндотоксинемии и бактериемии, являющихся обязательным звеном генерализованного дисбиоза [12, 13].

Установлено, что антидисбиотические вещества, в частности, содержащие биофлавоноид кверцетин, оказывают лечебно-профилактический эффект при АХБТ [14]. Кверцетин и другие Р-витаминные вещества обладают широким спектром антидисбиотического действия, устраняя явления дисбактериоза, снижая проницаемость гисто-гематических барьеров для микробов и их токсинов (т. е. ослабляя процесс транслокации бактерий), оказывая гепатопротекторное действие и тем самым повышая антимикробную функцию печени, проявляя антиоксидантные, антипротеазные и антигиалуронидазные свойства [15].

Целью настоящего исследования стало определение лечебно-профилактического действия двух комплексных кверцетинсодержащих мукозо-адгезивных оральных гелей на ряд показателей крови у крыс, получавших АХБТ. В качестве оральных гелей были избраны Квертулин (содержит кверцетин, инулин и цитрат кальция) [16] и Квертулидон (представляющий собой сочетание Квертулина и Имудона). Как известно, Имудон (смесь гидролизатов условно патогенных бактерий) обладает иммуностимулирующим действием [17].

Материалы и методы исследования

Опыты были проведены на 40 белых крысах линии Вистар (самки, 10 месяцев, 300±12 г), распределенных в 4 равных группы: 1-ая (контроль), 2-ая, 3-я и 4-ая группы получали в течение 8 дней ежедневно *per os* АХБТ, которая включала в себя ингибитор протонной помпы омепразол, антибиотики амоксил и кларитромицин в суточных дозах 1,3 мг/кг, 50 мг/кг и 7,5 мг/кг соответственно [9]. Крысам 2-й группы ежедневно делали аппликации на слизистую оболочку полости рта (СОПР) «пустым» гелем (не содержащим кверцетин и других биологически активных веществ) в дозе 0,5 мл на крысу. Крысам 3-й группы делали аппликации на СОПР геля, содержащего Квертулин, а 4-й группы – геля, содержащего Квертулидон.

Оба геля производства ООО «Биохимтех» (г. Одесса) согласно ТУ У 20.4-13903778-032:2012.

Аппликации гелей осуществляли в течение 11 дней. Крыс умерщвляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.

В цельной крови определяли содержание лейкоцитов и лейкоцитарную формулу [18], в сыворотке крови определяли активность уреазы (показатель бактериемии) [19], активность лизоцима (отражающего состояние неспецифического иммунитета) [19], уровень биохимических маркеров воспаления [20]: содержание малонового диальдегида

(МДА) и активность эластазы, активность антиоксидантного фермента каталазы [20] и уровень «печеночных» маркеров: активность аланинтрансаминазы (АЛТ) [21] и активность щелочной фосфатазы (ЩФ) [22]. По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [23], а по соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [20].

Статобработку результатов опытов осуществляли в соответствии с рекомендациями [24], определяя средние величины (M), ошибку средней величины ($\pm m$) и достоверность различий между средними по t-критерию Стьюдента, принимая за достоверное значение $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 показаны результаты исследования белой крови крыс, получавших АХБТ и аппликации кверцетинсодержащих гелей. Из этих данных видно, что АХБТ мало сказывается на общем уровне лейкоцитов, однако достоверно увеличивает содержание лимфоцитов (в 1,5 раза) и в еще большей степени (в 2 раза) снижает долю нейтрофилов. Достоверно снижается также и доля моноцитов. Наиболее сильные изменения претерпевает лимфоцитарный индекс (отношение доли лимфоцитов к доле нейтрофилов) – он увеличивается в 3 раза, что свидетельствует об активации лимфоцитарного (специфического) звена иммунитета и ослаблении фагоцитарного (неспецифического) звена.

Оральные аппликации геля «Квертулин» достоверно увеличили лейкоцитоз за счет увеличения доли нейтрофилов при одновременном достоверном снижении доли моноцитов. При этом лимфоцитарный индекс снизился в 2 раза, однако не достиг значений нормы.

Таблица 1

Влияние оральных аппликаций кверцетинсодержащих гелей на лейкоцитоз и лейкоцитарную формулу крови крыс, получавших АХБТ ($M \pm m$, $n=10$)

№ п/п	Группы	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Лимфоциты (Л), %	Нейтрофилы (Н), %	Моноциты, %	Лимфоцитарный индекс (Л/Н)
1	Контроль	13,3 \pm 0,3	45,2 \pm 1,6	42,4 \pm 1,4	8,8 \pm 0,5	1,07 \pm 0,05
2	АХБТ	14,0 \pm 0,3 $p > 0,05$	66 \pm 2,8 $p < 0,01$	21,0 \pm 0,9 $p < 0,01$	6,2 \pm 0,9 $p < 0,05$	3,14 \pm 0,09 $P < 0,01$
3	АХБТ+ Квертулин	17,3 \pm 0,3 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	57,4 \pm 3,7 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	30,6 \pm 3,2 $P < 0,05$ $p_1 < 0,05$	4,2 \pm 0,6 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,58 \pm 0,06 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$
4	АХБТ+ Квертулидон	14,9 \pm 0,8 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	58,6 \pm 1,3 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,3$	25,8 \pm 2,9 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,1$	7,4 \pm 0,9 $p > 0,05$ $p_1 > 0,3$ $p_2 < 0,05$	1,88 \pm 0,07 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

Примечания: p – в сравнении с гр. 1; p_1 – в сравнении с гр. 2; p_2 – в сравнении с гр. 3.

Оральные аппликации геля «Квертулидон» достоверно снизили лейкоцитоз за счет уменьшения доли нейтрофилов, однако достоверно увеличили содержание моноцитов и достоверно повысили лимфоцитарный индекс.

Полученные данные свидетельствуют о том, что АХБТ вносит заметный дисбаланс в иммунные системы организма, а применение кверцетинсодержащих оральных гелей существенно его изменяет в сторону нормализации.

В таблице 2 показаны результаты определения в сыворотке крови активности уреазы, лизоцима и степени дисбиоза. Из этих данных видно, что АХБТ более чем в 3 раза увеличивает активность уреазы (что свидетельствует об увеличении бактериемии) и достоверно (на 18,3 %) снижает активность лизоцима (что указывает на ослабление неспецифического иммунитета). В итоге это приводит к 4-кратному увеличению степени

Влияние оральных аппликаций кварцетинсодержащих гелей на активность уреазы, лизоцима и степень дисбиоза в сыворотке крови крыс, получавших АХБТ ($M \pm m$, $n=10$)

№№ п/п	Группы	Уреазы, мк-кат/л	Лизоцим, ед/л	Степень дисбиоза
1	Контроль	0,04±0,01	131±8	1,00±0,16
2	АХБТ	0,13±0,02 p<0,01	107±4 p<0,05	4,01±0,41 p<0,001
3	АХБТ+ Квертулин	0,08±0,02 p>0,05 p ₁ >0,05	126±4 p>0,3 p ₁ <0,05	2,08±0,30 p<0,05 p ₁ <0,01
4	АХБТ+ Квертулидон	0,06±0,02 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,3	132±5 p>0,8 p ₁ <0,05 p ₂ >0,3	1,50±0,19 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05

Примечания: см. табл. 1.

Оба кварцетинсодержащих геля снижают активность уреазы и увеличивают активность лизоцима, что дает достоверное снижение степени дисбиоза, причем в большей степени антидисбиотическое действие проявляет Квертулидон.

В таблице 3 показаны результаты определения уровня в сыворотке крови маркеров воспаления, который достоверно повышается при АХБТ, что свидетельствует о развитии системного воспаления [20]. Оба оральных геля достоверно снижают (практически до нормы) уровень маркеров воспаления, причем существенной разницы в действии двух препаратов не отмечено.

Влияние оральных аппликаций кварцетинсодержащих гелей на уровень маркеров воспаления (МДА и эластаза) в сыворотке крови крыс, получавших АХБТ ($M \pm m$, $n=10$)

№№ п/п	Группы	МДА, ммоль/л	Эластаза, нкат/л
1	Контроль	0,56±0,03	141,5±8,8
2	АХБТ	0,69±0,03 p<0,05	177,2±5,6 p<0,05
3	АХБТ+Квертулин	0,54±0,03 p>0,3 p ₁ <0,05	144,6±11,9 p>0,6 p ₁ <0,05
4	АХБТ+Квертулидон	0,60±0,03 p>0,1 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	149,4±10,1 p>0,5 p ₁ <0,05 p ₂ >0,6

Примечания: см. табл. 1.

В таблице 4 представлены результаты определения в сыворотке крови активности антиоксидантного фермента каталазы и индекса АПИ.

Влияние оральных аппликаций кварцетинсодержащих гелей на активность каталазы и индекс АПИ в сыворотке крови крыс, получавших АХБТ

(M±m, n=10)

№№ п/п	Группы	Каталаза, мкат/л	АПИ
1	Контроль	0,27±0,01	4,82±0,15
2	АХБТ	0,24±0,01 p>0,05	3,48±0,18 p<0,01
3	АХБТ+Квертулин	0,25±0,01 p>0,05 p ₁ >0,3	4,63±0,20 p>0,3 p ₁ <0,01
4	АХБТ+Квертулидон	0,26±0,01 p>0,3 p ₁ >0,05 p ₂ >0,3	4,33±0,19 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,3

Примечания: см. табл. 1.

Из этих данных видно, что при АХБТ наблюдается тенденция к снижению активности каталазы и достоверное снижение индекса АПИ, свидетельствующее о дисбалансе антиоксидантной и прооксидантной систем в пользу последней. Оба геля достоверно увеличивают (вплоть до нормы) индекс АПИ, причем существенной разницы между двумя гелями не установлено.

В таблице 5 представлены результаты определения в сыворотке крови уровня «печеночных» маркеров – активности АЛТ и ЩФ. Как видно из этих данных, уровень обоих маркеров достоверно повышен у крыс, получавших АХБТ, что свидетельствует о нарушении функции печени и подтверждает ранее полученные данные [15].

Таблица 5

Влияние оральных аппликаций кверцетинсодержащих гелей на активность АЛТ и ЩФ в сыворотке крови крыс, получавших АХБТ (M±m, n=10)

№№ п/п	Группы	АЛТ, мк-кат/л	ЩФ, мк-кат/л
1	Контроль	0,38±0,03	0,91±0,08
2	АХБТ	0,57±0,04 p<0,05	1,45±0,12 p<0,01
3	АХБТ+Квертулин	0,41±0,02 p>0,3 p ₁ <0,05	1,24±0,10 p<0,05 p ₁ >0,05
4	АХБТ+Квертулидон	0,44±0,04 p>0,1 p ₁ <0,05 p ₂ >0,3	1,26±0,10 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,7

Примечания: см. табл. 1.

Аппликации на СОПР кверцетинсодержащих гелей достоверно снижают активность АЛТ и проявляют тенденцию к снижению активности ЩФ. Эти данные указывают на гепатопротекторную активность оральных гелей, содержащих кверцетин, в сочетании с инулином и цитратом кальция. Добавка имудона не изменила гепатопротекторные свойства Квертулина.

Выводы:

1. Антихеликобактерная терапия приводит к нарушению неспецифической иммунной системы.
2. Следствием этого является развитие дисбиоза, системного воспаления и гепатита.
3. Оральные аппликации кверцетинсодержащих гелей оказывают профилактическое действие, уменьшая степень иммунных нарушений, устраняя явления дисбиоза и воспаления.

Литература:

1. Гриценко І. І. Антихелікобактерна терапія гастроудоденальної патології: успіхи, недоліки, шляхи підвищення ефективності / І. І. Гриценко, Н. Б. Щербиніна // Лікування та діагностика. – 2001. – № 4. – С. 50-52.
2. Циммерман Я. С. *Helicobacter pylori*-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ) / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2006. – № 4. – С. 63-67.
3. Цодиков Г. В. Достижения и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции / Г. В. Цодиков, А. М. Зякун, Е. В. Климова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 2. – С. 46-49.
4. Янковский Д. С. Место дисбиоза в патологии человека / Д. С. Янковский, Р. А. Моисеенко, Г. С. Дымонт // Современная педиатрия. – 2010. – № 1. – С. 154-167.
5. Терапия дисбактериоза мукозной микрофлоры гастроудоденальной зоны при ее воспалительно-эрозивно-язвенных поражениях / В. В. Чернин, В. М. Червинец, В. М. Бондаренко [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. – № 2. – С. 12-16.
6. Induction and maintenance of immune effector cells in the gastric tissue of mice orally immunized to *Helicobacter pylori* requires salivary / Y. Shirai, Y. Wakatsuki, T. Kusumoto [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – v. 118, № 4. – P. 749-759.
7. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.
8. Гоженко А. И. Дисбиотические отклонения в желудке крыс при антихеликобактерной терапии и их профилактика кверцетинсодержащими препаратами / А. И. Гоженко, И. Н. Шухтина, А. А. Петренко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2015. – № 8. – С. 35-40.
9. Шухтина И. Н. Влияние антихеликобактерной терапии на состояние печени у крыс / И. Н. Шухтина, В. Л. Васюк // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2015. – № 1. – С. 25-30.
10. Томилина Т. В. Кверцетин повышает неспецифический иммунитет и снижает дисбиоз и воспаление в пародонте крыс, получавших антихеликобактерную терапию / Т. В. Томилина // Вісник стоматології. – 2015. – № 1. – С. 12-16.
11. Успенский О. Е. Снижение неспецифического иммунитета и повышение дисбиоза и воспаления в слизистой оболочке полости рта крыс, получавших антихеликобактерную терапию, и их нормализация под влиянием кверцетина / О. Е. Успенский, К. В. Скидан // Вісник стоматології. – 2015. – № 1. – С. 7-10.
12. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – т. 29, № 4. – С. 98-109.
13. Рябиченко Е. В. Роль кишечной бактериальной аутофлоры и ее эндотоксина в патологии человека / Е. В. Рябиченко, В. М. Бондаренко // ЖМЭИ. – 2007. – № 3. – С. 103-111.
14. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4. – С. 80-88.
15. Биофлавоноидные гепатопротекторы / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Е. М. Левченко [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2014. – 86 с.
16. Квертулин: витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.
17. Сидельникова Л. Ф. Клиническая эффективность «Имудона» в комплексном лечении генерализованного пародонтита у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Л. Ф. Сидельникова, Б. А. Ревенок, И. Г. Дикова // Стоматолог. – 2004. – № 4. – С. 58-60.

18. Базарнова М. А. (ред.). Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 1 / М. А. Базарнова. – К.: Вища школа, 1981. – С. 55.
19. 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 МЗУ, 2007. – 23 с.
20. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса, 2010. – 16 с.
21. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский – изд. 3-ье. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
22. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.] – К.: ГФЦ МЗУ, 2005. – 50 с.
23. Патент на корисну модель № 43140, Україна, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А.П., Деньга О. В., Селіванська І.О. [та ін.]. – Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.
24. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

Работа поступила в редакцию 16.03.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.