

7. *Программа* статистического анализа [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.analystsoft.com/ru/>

8. *Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних досліджах // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.* – 2003. – № 2 (22). – С. 108–109.

9. Sloka J. S. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis / J. S. Sloka, M. Stefanelli // *Mult. Scler.* – 2005. – Vol. 11, N 4. – P. 425–432.

10. *CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons / C. Mir, J. Clotet, R. Aledo [et al.] // J. Mol. Neurosci.* – 2003. – Vol. 20, N 1. – P. 53–60.

11. *Бондарь И. А. Альфа-липоевая кислота (Эспа-Липон) — доказательства эффективности лечения / И. А. Бондарь, Е. А. Королева // Эффективная фармакотерапия.* – 2013. – № 2. – С. 38–44.

12. *Мамчур В. И. Клинический потенциал ницерголина: взгляд фармаколога / В. И. Мамчур, С. Н. Дронов, В. И. Жилюк // НЕЙРОNEWS (психоневрология и нейропсихиатрия).* – 2011. – № 3. – С. 37–40.

13. *Дамулин И. В. Применение донепезила при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции / И. В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2013. – № 7. – С. 71–75.

REFERENCES

1. Shkolnik V.M., Baranenko O.N., Pogorelov O.V. Modern approaches to the treatment of exacerbation of multiple sclerosis from the standpoint of evidence-based medicine. *Ukr. med. chasopis 2014*; 4 (102): 108-111.

2. Leray E., Yaouanq J., Le Page E., Coustans M., Lapaud D., Joe1 Oger, Gi11es Edan. Evidence for a two-stage disability pgression in multiple sclerosis. *Brain 2010*; 133: 1900-1913.

3. Ayache S.S., Creange A., Farhat W.H., Zouari H.G., Mylius V., Ahdab R., Abdellaoui M., Lefaucheur J.-P. Relapses

in multiple sclerosis: effects of high-dose steroids on cortical excitability. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21 (4): 630-636.

4. Odinak M.M., Bisaga G.N. Neuroprotection in multiple sclerosis. *Neuroimmunologiya 2005*; 2: 105-106.

5. Dronov S.M., Zhilyuk V.I. Impact assessment tools with nootropic activity on orienting-research activity in rats with prolonged hyperglycemia. *Svit meditsyny ta biologiyi 2014*; 4 (47): 115-119.

6. Degano A.L., Roth G.A. Passive transfer of experimental autoimmune encephalomyelitis in Wistar rats: dissociation of clinical symptoms and biochemical alterations. *J. Neurosci. Res.* 2000; 2: 283-290.

7. *Program statistical analysis [Electronic resource]: access mode : http://www.analystsoft.com/ru/*

8. Ethics of a physician and human rights: the regulation of the use of animals in biomedical research. *Eksperymentalna ta klinichna fiziologiya i biokhimiya 2003*; 2 (22): 108-109.

9. Sloka J.S., Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2005; 11: 425-432.

10. Mir C., Clotet J., Aledo R. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. *J. Mol. Neurosci.* 2003; 20: 53-60.

11. Bondar I.A., Korolyova E.A. Alpha-lipoic acid (Espa-Lipon) — evidence of treatment effectiveness. *Effektivnaya farmakoterapiya 2013*; 2: 38-44.

2 Mamchur V.I., Dronov S.N., Zhilyuk V.I. Clinical potential of nicergoline: look pharmacist. *NEYRONEWS (psihonevrologiya i neyropsihiatriya) 2011*; 3: 37-40.

13. Damulin I.V. The use of donepezil in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Zhurn. nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova 2013*; 7: 71-75.

Надійшла 6.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. С. Вастьянов

УДК 616.361+576.8+618.24

А. І. Фурдичко, Г. З. Борис, І. О. Селіванська¹

ВПЛИВ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА РІВЕНЬ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ І ЗАХИСНИХ СИСТЕМ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ІЗ ГЕПАТИТОМ НА ТЛІ ДИСБІОЗУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львів, Україна,

¹ ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса, Україна

УДК 616.361+576.8+618.24

А. И. Фурдычко, Г. З. Борис, И. А. Селиванская¹

ВЛИЯНИЕ АНТИДИСБИОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ЗАЩИТНЫХ СИСТЕМ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС С ГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ДИСБИОЗА

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Львов, Украина,

¹ ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина

В качестве антидисбиотических средств (АДС) были использованы Биотрит (биологически активные вещества из проростков пшеницы), Экстрактин (полифенольные вещества из ягод винограда) и пребиотик Инулин. Дисбиоз вызывали с помощью линкомицина, гепатит — с помощью гидразина. Определяли маркеры воспаления: лейкоциты, МДА и протеазы, маркеры за-



щитних систем: лизоцим, каталаза и антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПИ). При гепатите на фоні дисбіоза в сировотці збільшувався рівень лейкоцитів, МДА і протеаз, однак знизився рівень білка, лизоцима і індексу АПИ. Введення АДС знизило рівень маркерів запалення і підвищило вміст білка і показники захисних систем. Для підвищення ліцебно-ефективності цілеспрямовано використовувати комплекс АДС.

Ключові слова: кров, гепатит, дисбіоз, запалення, лизоцим, каталаза, лейкоцити, антидисбіотичні засоби.

UDC 616.361+576.8+618.24

A. I. Furdychko, G. Z. Boris, I. O. Selivanska¹

INFLUENCE OF ANTIDYSBIOTIC DRUGS ON LEVEL OF INFLAMMATION MARKERS AND PROTECTIVE SYSTEMS IN THE BLOOD SERUM OF RATS WITH HEPATITIS ON A DYSBIOSIS BACKGROUND

Lviv National Medical University named after Danylo Galytskyi, Lviv, Ukraine,

¹ SE "The Institute of Stomatology of the NAMS of Ukraine", Odessa, Ukraine

Aim. To determine the therapeutic effect of antidysbiotic drugs (ADD) for hepatitis on a dysbiosis background.

Materials and methods. In rats there was reproduced hydrazine hepatitis on the background of lincomycin-induced dysbiosis. Inflammation was assessed by the levels of serum leukocytes, malondialdehyde, protease activity; protective systems were assessed by the lysozyme and catalase activities. The following ADD were tested: biotrit (from wheat germ), extravine (from grapes) and prebiotic inulin (from chicory), which were administered per os for 20 days.

Results. There were found elevated levels of inflammation markers and reduced levels of protection markers. ADD normalized these indicators, but there was a difference in the effectiveness of various ADD on selected indicators of inflammation and protection.

Conclusion. It is advisable to use a complex of ADD in hepatitis on a dysbiosis background.

Key words: blood, hepatitis, dysbiosis, inflammation, lysozyme, catalase, leukocytes, antidysbiotic drugs.

Відомо, що печінка відіграє центральну роль в адапційно-трофічних процесах в організмі, виконуючи не тільки важливі метаболічні функції, але й беручи безпосередню участь у захисних системах організму [1–4].

Доведено, що кишковий дисбіоз негативно впливає на функціональну активність гепатобіліарної системи [5] і, перш за все, це діє на антимикробну функцію печінки [6].

Застосування антидисбіотичних засобів впливає на кишковий мікробіоценоз, усуваючи явища дисбактеріозу, і здійснює гепатопротекторну активність [7].

Метою даної роботи стало вивчення дії різних антидисбіотичних засобів (Біотрит, Екстравін, Інулін) на біохімічні маркери запалення та захисту в сироватці крові щурів, у яких відтворювали токсичний гепатит на тлі кишкового дисбіозу.

Матеріали та методи дослідження

Антидисбіотичний засіб Біотрит є комплексом біологічно активних речовин з паростків пшениці, у якому головну роль відіграють біофлавоноїди [11].

Біотрит характеризується антивірусною й антибактеріальною активністю, стимулює імунітет, регенерацію слизових оболонок [12].

Екстравін — концентрат біологічно-активних речовин винограду, більшість з яких становлять Р-вітамінні сполуки, представлені біофлавоноїдами [13].

Інулін — поліфруктозид з коріння цикорію, у якому залишки фруктози пов'язані β-фруктозидними зв'язками, що не гідролізуються травними ферментами людини [14]. Є класичним пребіотиком, який забезпечує харчування пробіотичних бактерій. Усі три антидисбіотичні засоби (Екстравін, Біотрит та Інулін) виробництва НВА «Одеська біотехнологія».

Досліди було проведено у віварії ДУ «Інститут стоматології НАМН України» на 48 білих щурах лінії Вістар (самці, 1 міс., жива маса (92±6) г), яких було поділено на 6 однакових груп: 1-ша — контроль (щури цієї групи отримували на 20-й день дослідження внутрішньом'язові ін'єкції 0,9 % розчину NaCl в об'ємі 0,3 мл); 2-га — токсичний гепатит; 3-тя — токсичний гепа-

тит на тлі дисбіозу; 4-та, 5-та і 6-та — також гепатит + дисбіоз, але 4-та група щурів одержувала з кормом щодня по 200 мг/кг Біотриту, 5-та група — Екстравін щодня з питною водою по 0,5 мл на тварину (6 мл/кг) і 6-та група — з кормом Інулін дозою 200 мг/кг щодня. Усі препарати щури одержували протягом 20 днів. Як корм використовували повнораціонний гранульований комбікорм К-120-4 (виробник НВА «Одеська біотехнологія»). Досліди на тваринах проводили відповідно до вимог Європейської конвенції [15].

Дисбіоз викликали за допомогою лінкоміцину гідрохлориду моногідрату («Лінкоміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 30 %, виробництво ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», Харків), який вводили в питну воду з розрахунку 60 мг/кг субстанції лінкоміцину/кг протягом перших 5 днів [16].

Гострий токсичний гепатит викликали внутрішньом'язовим введенням гідразину гідрохлориду (кваліфікації ч. д. а., виробник «Реахим», Російська Федерація) дозою 100 мг/кг одноразово на 20-й день дослідження [17].



Евтаназію тварин здійснювали на 22-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) за допомогою тотальної кровотечі із серця.

Як маркери запалення було обрано вміст малонового діальдегіду (МДА), який є продуктом пероксидного окиснення ненасичених жирних кислот, та активність протеолітичних ферментів, що викликають дистрофічні процеси, розщеплюючи білки [8; 9].

Стан систем захисту оцінювали за активністю лізоциму, який є показником рівня неспецифічного імунітету, та за рівнем активності антиоксидантного ферменту каталази й антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ), який визначали за співвідношенням активності каталази та вмісту МДА [10].

У цільній крові визначали вміст лейкоцитів [18]. У сироватці крові досліджували рівень біохімічних маркерів запалення [9]: вміст МДА і протеолітичну активність за результатами гідролізу казеїну при рН 7,6 (КПА), а також активність захисних ферментів: лізоциму [10], каталази [9] і вміст загального білка [9].

Статистичну обробку результатів виконували відповідно до [19].

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 представлено результати визначення в крові щурів рівня лейкоцитів і у сироватці крові вмісту загального білка. З цих даних видно, що у щурів з гепатитом на тлі дисбіозу достовірно (на 19,2 %) зростає рівень лейкоцитів, який мало змінюється під впливом антидисбіотичних засобів.

На відміну від лейкоцитів, рівень білка в сироватці крові щурів з гепатитом на тлі дисбіозу достовірно знижується (на 20,8 %). Біотрит та Інулін достовірно підвищують рівень білка (на 24,0 і 16,6 % відповідно), що може свідчити про

здатність цих засобів стимулювати білоксинтезуючу функцію печінки.

У табл. 2 представлено результати визначення рівня маркерів запалення, які свідчать про достовірне збільшення їх показників у щурів з гепатитом на тлі дисбіозу (МДА на 111,3 % і КПА на 40,2 %). Антидисбіотичні засоби знижують рівень маркерів запалення, причому достовірно МДА (на 31,3 %, Екстравін) та КПА (на 28,7 %, Інулін).

У табл. 3 представлено результати визначення активності лізоциму і каталази. З цих

даних видно, що у щурів з гепатитом на тлі дисбіозу спостерігається лише тенденція до зниження рівня лізоциму. Активність каталази суттєво не знижується. Застосування антидисбіотичних засобів показало, що достовірно підвищує активність лізоциму лише Біотрит (на 25 %). Ці дані підтверджують імуностимулювальну дію цього препарату.

На рис. 1 представлено результати визначення АПІ в сироватці крові щурів. У щурів з гепатитом, особливо на тлі дисбіозу, значно (більше ніж у двічі) знижується цей індекс,

Таблиця 1

Вплив антидисбіотичних засобів на вміст лейкоцитів у крові та загального білка в сироватці крові щурів з гепатитом на тлі дисбіозу, $M \pm m$, $n=8$

| Група | Лейкоцити крові, $\cdot 10^9/\text{л}$ | Загальний білок сироватки крові, г/л |
|------------------------------------|---|--|
| 1. Контроль | 12,0 \pm 1,0 | 109,4 \pm 2,5 |
| 2. Гепатит | 14,7 \pm 0,9 $p > 0,05$ | 106,2 \pm 2,2 $p > 0,3$ |
| 3. Гепатит на тлі дисбіозу (Г + Д) | 16,3 \pm 0,8 $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$ | 86,6 \pm 3,1 $p < 0,01$; $p_1 < 0,01$ |
| 4. Г + Д + Біотрит | 15,4 \pm 1,3 $p < 0,05$; $p_2 > 0,3$ | 107,4 \pm 1,9 $p > 0,3$; $p_2 < 0,01$ |
| 5. Г + Д + Екстравін | 16,9 \pm 0,4 $p < 0,01$; $p_2 > 0,3$ | 90,1 \pm 4,4 $p < 0,01$; $p_2 > 0,5$ |
| 6. Г + Д + Інулін | 15,5 \pm 0,4 $p < 0,05$; $p_2 > 0,3$ | 101,0 \pm 4,3 $p > 0,05$; $p_2 < 0,05$ |

Примітка. У табл. 1–3: p — щодо 1-ї групи; p_1 — щодо 2-ї групи; p_2 — щодо 3-ї групи.

Таблиця 2

Вплив антидисбіотичних засобів на рівень біохімічних маркерів запалення в сироватці крові щурів з гепатитом на тлі дисбіозу, $M \pm m$, $n=8$

| Група | МДА, ммоль/л | КПА, нкат/л |
|------------------------------------|--|---|
| 1. Контроль | 0,62 \pm 0,09 | 1,27 \pm 0,10 |
| 2. Гепатит | 1,14 \pm 0,12 $p < 0,01$ | 1,70 \pm 0,54 $p > 0,1$ |
| 3. Гепатит на тлі дисбіозу (Г + Д) | 1,31 \pm 0,19 $p < 0,01$; $p_1 > 0,3$ | 1,78 \pm 0,16 $p < 0,05$; $p_1 > 0,5$ |
| 4. Г + Д + Біотрит | 1,04 \pm 0,16 $p < 0,05$; $p_2 > 0,3$ | 1,43 \pm 0,13 $p > 0,3$; $p_2 > 0,05$ |
| 5. Г + Д + Екстравін | 0,90 \pm 0,05 $p < 0,05$; $p_2 < 0,05$ | 1,39 \pm 0,19 $p > 0,3$; $p_2 > 0,05$ |
| 6. Г + Д + Інулін | 1,04 \pm 0,12 $p < 0,05$; $p_2 > 0,1$ | 1,27 \pm 0,17 $p = 1,0$; $p_2 < 0,05$ |



**Вплив антидисбіотичних засобів
на рівень захисних ферментів сироватки крові
щурів з гепатитом на тлі дисбіозу, $M \pm m$, $n=8$**

| Група | Лізоцим, од/л | Каталаза, мкат/л |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Контроль | 18±3 | 0,35±0,01 |
| 2. Гепатит | 15±4 $p > 0,3$ | 0,40±0,01 $p < 0,05$ |
| 3. Гепатит на тлі дисбіозу (Г + Д) | 16±2 $p > 0,3; p_1 > 0,5$ | 0,38±0,01 $p < 0,05; p_1 > 0,05$ |
| 4. Г + Д + Біотрит | 20±1 $p > 0,3; p_2 < 0,05$ | 0,40±0,03 $p > 0,05; p_2 > 0,3$ |
| 5. Г + Д + Екстравін | 18±2 $p = 1,0; p_2 > 0,3$ | 0,37±0,01 $p > 0,05; p_2 > 0,1$ |
| 6. Г + Д + Інулін | 17±3 $p > 0,5; p_2 > 0,5$ | 0,41±0,03 $p < 0,05; p_2 > 0,05$ |

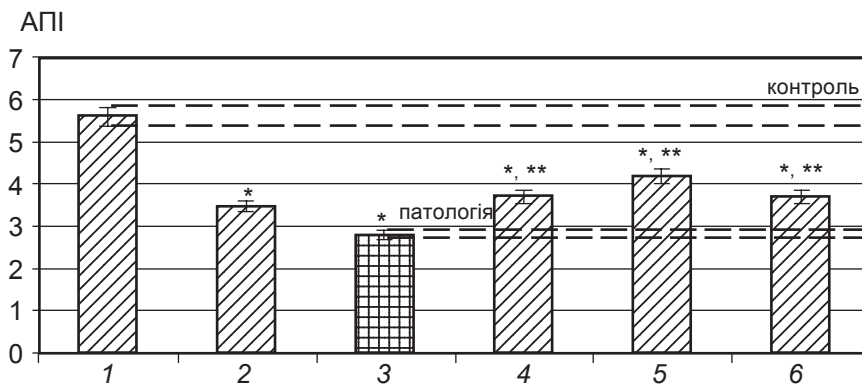


Рис. 1. Вплив антидисбіотичних засобів на антиоксидантно-прооксидантний індекс у сироватці крові щурів з гепатитом (2) на тлі дисбіозу (3) з додаванням Біотриту (4), Екстравіну (5), Інуліну (6): 1 — контроль; * — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою; ** — $p < 0,05$ порівняно з 3-ю групою

що свідчить про дисбаланс у системі антиоксидантів і прооксидантів на користь останніх. Усі антидисбіотичні засоби достовірно підвищують АПІ, хоча і не повертають його до норми.

Отже, проведені нами дослідження дають підстави вважати доцільним використання при гепатиті на тлі дисбіозу антидисбіотичних засобів, які позитивно впливають на лейкоцитоз, рівень білка в сироватці крові, маркери запалення та дисбіозу. Причому Біотрит більшою мірою, ніж інші препарати, впливає на лейкоцитоз, вміст білка й активність лізоциму, Екстравін — на вміст МДА, Інулін — на рівень КЛА. Не виключено, що

для підвищення ефективності антидисбіотичної терапії слід використовувати композицію із різних антидисбіотичних засобів.

Висновки

1. Гепатит на тлі дисбіозу викликає підвищення в крові рівня маркерів запалення: лейкоцитів, малонового діальдегіду і протеаз, однак знижує рівень маркерів захисту — лізоциму і каталази.

2. Антидисбіотичні засоби відновлюють певною мірою ці показники.

3. Для підвищення ефективності лікування, можливо, доцільно використовувати комплекс антидисбіотичних засобів.

1. *Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы* / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, К. Л. Сервецкий [и др.]. — Одесса, 2001. — 192 с.

2. Parker G. A. Liver Immunobiology / G. A. Parker, C. A. Picut // *Toxicologic Pathology*. — 2005. — Vol. 33, N 1. — P. 52–62.

3. Петухов В. А. Дисбиоз, эндотоксикоз, агрессивная агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему / В. А. Петухов // *Хирург*. — 2006. — № 10. — С. 13–18.

4. Гарбузенко Д. В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение / Д. В. Гарбузенко // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2008. — № 6. — С. 14–21.

5. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function / S. Bengmark // *Pharmacol. Res.* — 2013. — Vol. 69, N 1. — P. 87–113.

6. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. — Одесса : КП ОГТ, 2011. — 141 с.

7. *Биофлавоноидные гепатопротекторы* / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Е. М. Левченко, С. А. Демьяненко. — Одесса : КП ОГТ, 2014. — 86 с.

8. Луцак В. І. Показники оксидативного стресу. Пероксиди ліпідів: методи / В. І. Луцак, Т. В. Багнюкова, Л. І. Лужна // *Український біохімічний журнал*. — 2006. — № 6. — С. 113–129.

9. *Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации* / А. П. Левицкий, О. В. Денга, О. А. Макаренко [и др.]. — Одесса, 2010. — 16 с.

10. Левицкий А. П. Лізоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. — Одесса : КП ОГТ, 2005. — 74 с.

11. *Растительные адаптогены* / Е. К. Ткаченко, Е. А. Багирова, О. О. Протункевич [и др.]. — Одесса : Астропринт, 2000. — 120 с.

12. Демьяненко С. А. Мукопротекторные и гепатопротекторные свойства проростков пшеницы / С. А. Демьяненко // *Вісник стоматології*. — 2008. — № 5/6. — С. 10–14.

13. *Разработка технологии полифенольного препарата из винограда и продуктов его переработки* / А. П. Левицкий, С. К. Ярославцев, И. А. Селиванская [и др.] // *Вісник стоматології*. — 2008. — № 4. — С. 22–24.

14. Левицкий А. П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. — Харьков : ЭДЭНА, 2008. — 100 с.

15. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe* — 18.03.1986. — Strasbourg, 1986. — 52 p.

16. Пат. 31012 Україна, МПК (2006) А 61 Р 31/00 Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / А. П. Левицький, І. О. Селіванська, Ю. В. Цисельський [та ін.]. — № у 200711609 ; заявл. 22.10.2007 ; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.

17. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. — К. : Авіценна, 2001. — 527 с.

18. Базарнова М. А. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 1 / М. А. Базарнова. — К. : Вища школа, 1981. — С. 55.

19. Лапач О. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / О. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2000. — 320 с.

REFERENCES

1. Bazhara Yu.I., Kresyun V.I., Servetskiy K.L. [et al.]. *Immunologiya i immunopatologiya pishchevaritel'noy sistemy* [Immunology and immunopathology of the digestive system]. Odessa, 2001, 192 p.

2. Parker G.A., Picut C.A. Liver Immunobiology. *Toxicologic Pathology* 2005; 33 (1): 52-62.

3. Petukhov V.A. The dysbiosis, endotoxic aggression, disorders in liver function and dysfunction of endothelium in surgery. The current understanding of the problem. *Khirurg* 2006; 10: 13-18.

4. Garbuzenko D.V. Mechanisms of compensation of structure and function of the liver when it is damaged and their practical significance. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2008; 6: 14-21.

5. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacol. Res.* 2013; 69 (1): 87-113.

6. Levitsky A.P., Demyanenko S.A., Tsiselskiy Yu.V. *Antimikrobnaya funktsiya pecheni* [The antimicrobial function of liver]. Odessa, KP OGT, 2011, 141 p.

7. Levitsky A.P., Makarenko O.A., Levchenko O.M. [et al.]. *Bioflavonoidnye gepatoprotektory* [Bioflavonoid hepatoprotectors]. Odessa, KP OGT, 2014, 86 p.

8. Lushhak V.I., Bagnyukova T.V., Luzhna L.I. Indicators of oxidative stress. Lipid Peroxides: Methods. *Ukrains'kyi biokhimichniy zhurnal* 2006; 6: 113-129.

9. 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 p.

10. Levitsky A.P. *Lizotsym vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005, 74 p.

11. Tkachenko E.K., Bagirova E.A., Protunkevich O.O. [et al.]. *Plant adaptogens*. Odessa, Astroprint, 2000, 120 p.

12. Demyanenko S.A. Mucoprotective and hepatoprotective properties of wheat germ. *Visnyk stomatologii* 2008; 5/6: 10-14.

13. Levitsky A.P., Yaroslavtsev S.K., Selivanskaya I.A. [et al.]. Development of the technology for the preparation of grape polyphenol and its by-products. *Visnyk stomatologii* 2008; 4: 22-24.

14. Levitsky A.P., Volyanskiy Yu.L., Skidan K.V. *Prebiotiki i problema dysbakterioza* [Prebiotics and the problem of dysbacteriosis]. Kharkov, EDENA, 2008, 100 p.

15. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe* — 18.03.1986. Strasbourg, 1986, 52 p.

16. Levitsky A.P., Selivanskaya I.A., Tsiselskiy Yu.V. [et al.]. The method of simulation of dysbiosis (dysbacteriosis). Patent of Ukraine 31012. IPC (2006) A61P 31/00. Application number u 200711609. Date of filling: 22.10.2007. Publ. : 25.03.2008. Bul. № 6.

17. Stefanov O.V. *Doklinichni doslidzhennja likars'kykh zasobiv* [The preclinical investigations of medicines]. Kiev, DFC, Avicenna, 2001, 527 p.

18. Bazarnova M.A. *Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike* [Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]. Ch. 1. Kiyev, Vyscha shkola, 1981, 55 p.

19. Lapach O.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel* [Statistical methods in medical and biological research by using Excel]. Kiev, Morion, 2000, 320 p.

Надійшла 6.05.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. В. Годован

