

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: 21.03.2017. Revised 22.03.2017. Accepted: 23.03.2017.

UDC 615.07:615.015:616.98

## THE ANTIDYSBIOTIC AND ANTIHLOGISTIC ACTIONS OF QUERTULIN AT THE EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

A. P. Levitsky<sup>1</sup>, A. V. Bocharov<sup>2</sup>, A. I. Furdychko<sup>3</sup>, V. T. Stepan<sup>2</sup>, V. L. Vasyuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SE «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery of the NAMS of Ukraine», Odessa, Ukraine, [flavan@mail.ru](mailto:flavan@mail.ru)

<sup>2</sup>Bukovina State Medical University, Chernovtsy, Ukraine

<sup>3</sup>Lviv National Medical University named after Danylo Galytskij, Ukraine

### Abstract

Aim: To develop of antidysbiotic and antiphlogistic actions of quertulin on rat tissues at he toxic hepatitis.

Materials and methods: The hepatitis was made with hydrazine sulfate. Antidysbiotic action was estimated by the correlation of urease and lysozyme, antiphlogistic action was estimated by depression of the levels of elastase and malonic dialdehyde (MDA). Quertulin (quercetin + inulin + citrate Ca) was introduced per os in dose of 300 mg/kg in duration 14 days. The objects of investigation were liver, kidney, gum, mucosa of cheek, intestine and colon, serum.

Results: The toxic hepatitis were made the raising levels of urease, elastase, MDA and depressing level of lysozyme. Quertulin was depressed of levels of urease, elastase, MDA and was raised of lysozyme level.

Conclusion: The toxic hepatitis was developed dysbiosis and inflammation in the rat tissues. Quertulin was made antidysbiotic and antiphlogistic actions, much expressed in colon.

**Keywords:** hepatitis, hepato-organ syndrom, dysbiosis, inflammation, hepatoprotectors.

## **АНТИДИСБИОТИЧЕСКОЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ КВЕРТУЛИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ**

**А. П. Левицкий<sup>1</sup>, А. В. Бочаров<sup>2</sup>, А. И. Фурдычко<sup>3</sup>,  
В. Т. Степан<sup>2</sup>, В. Л. Васюк<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной  
академии медицинских наук Украины», г. Одесса, Украина,**

**e-mail: [flavan@mail.ru](mailto:flavan@mail.ru)**

**<sup>2</sup>Буковинский государственный медицинский университет,  
г. Черновцы, Украина**

**<sup>3</sup>Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого,  
Украина**

### **Резюме**

При токсическом гепатите в печени, почках, десне, слизистых щеки, тонкой и толстой кишок, а также в сыворотке крови развивается дисбиоз и воспаление. Гепатопротектор квертулин (кверцетин + инулин + цитрат кальция) оказывает антидисбиотическое и противовоспалительное действие.

**Ключевые слова:** гепатит, гепато-органный синдром, дисбиоз, воспаление, гепатопротектор.

### **Введение**

Общеизвестна роль печени в развитии полиорганной патологии, определяемой как гепато-органные синдромы [1 - 3]. Нами была показана важная роль в этих процессах нарушения антимикробной функции печени, состоящей в поглощении, уничтожении или экскреции кишечных микробов и их токсинов [4]. Недостаточность антимикробной функции печени приводит к развитию генерализованного дисбиоза и, как следствие, к системному воспалению [5, 6].

Для профилактики и устранения дисбиоза предложен ряд антидисбиотических

средств [7], среди которых особое место занимает квертулин, сочетающий в себе биофлавоноид кверцетин, пребиотик инулин и цитрат кальция [8]. Квертулин обладает гепатопротекторными [9] и мукозопротекторными свойствами [10] и в настоящее время выпускается в разных лекарственных формах (порошок, таблетки, мукозо-адгезивный фитогель) НПА «Одесская биотехнология» (Украина).

*Целью* настоящего исследования стало определение антидисбиотического и противовоспалительного действия квертулина на различные органы и ткани крыс при экспериментальном токсическом гепатите.

### **Материалы и методы исследования**

Эксперименты были проведены на 21 белой крысе линии Вистар (самки, 7 месяцев, средняя живая масса  $216\pm10$  г), распределенных в 3 равные группы: 1-ая – контроль (интактные), 2-ая и 3-я – с токсическим гепатитом, который вызывали с помощью гидразин сульфата ( $50$  мг/кг, в/брюшинно на 8-й, 9-й и 10-й дни опыта) [11]. Крысы 3-й группы получали рег ос с первого дня опыта в течение 14 дней квертулин (порошок) в дозе  $300$  мг/кг. Эвтаназию животных осуществляли на 15-й день опыта под тиопенталовым наркозом ( $20$  мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Получали сыворотку крови, иссекали часть печени, почку, слизистую оболочку щеки, десну и соскабливали слизистые тонкой и толстой кишок (после предварительной промывки  $0,9\%$ -ным раствором NaCl). Все ткани до исследования хранили при минус  $30^{\circ}\text{C}$  в герметичной таре.

Антидисбиотическую активность оценивали с помощью ферментативного метода А. П. Левицкого [12], состоящего в определении соотношения относительных активностей ферментов уреазы и лизоцима. Уреаза служила маркером микробного обсеменения тканей, поскольку в организме животных ее единственным источником являются бактерии [13], а лизоцим – это один из факторов неспецифического иммунитета [14]. Активность уреазы определяли по скорости расщепления мочевины и измерению образовавшегося аммиака с помощью реактива Несслера [13]. Активность лизоцима определяли бактериолитическим методом по скорости лизиса суспензии бактерий *Micrococcus lysodeiticus* штамм 2665 [14].

Противовоспалительную активность оценивали по степени снижения уровня биохимических маркеров воспаления [15]: активности эластазы и содержания малонового диальдегида (МДА).

Статистическую обработку результатов осуществляли стандартными методами [16].

## **Результаты и их обсуждение**

В таблице 1 представлены результаты определения активности лизоцима в тканях крыс при токсическом гепатите (ГТ) и введении квертулина. Как видно из этих данных, во всех исследованных тканях при ГТ снижается активность этого антимикробного фермента, причем в наибольшей степени в слизистой толстой кишки (в 10 раз). Меньше всего снижается активность этого фермента в почке (на 19,6 %), которая имеет самую высокую активность лизоцима. Прием квертулина, хотя и повышает активность лизоцима, однако не возвращает ее к норме, за исключением десны и сыворотки крови.

Таблица 1

Влияние квертулина на активность лизоцима в тканях крыс  
с токсическим гепатитом (ед/кг)

Ткани	1 Контроль	2 Токсический гепатит	3 Токсический гепатит + квертулин
Печень	76±6	55±5 p<0,05	58±6 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,5
Тонкая кишка	271±38	123±26 p<0,01	157±38 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,3
Толстая кишка	50±11	5±3 p<0,01	14±10 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,1
Щека	286±13	105±10 p<0,001	190±9 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,05
Десна	173±8	138±16 p<0,05	146±12 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,5
Почка	4390±210	3530±100 p<0,05	3970±50 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Сыворотка крови	106±11	62±4 p<0,05	98±11 p>0,5; p <sub>1</sub> <0,05

Примечания: р – в сравнении с гр. 1; р<sub>1</sub> – в сравнении с гр. 2.

В таблице 2 представлены результаты определения активности уреазы в тканях крыс с токсическим гепатитом. Во всех исследованных тканях у крыс с токсическим гепатитом наблюдается повышение уреазной активности, за исключением печени и сыворотки крови, в которых отмечается лишь тенденция к повышению из-за большого разброса данных.

Прием квертулина нормализует активность уреазы в слизистой кишечника и в сыворотке крови, в остальных тканях отмечается лишь тенденция к снижению активности уреазы.

Таблица 2

Влияние квертулина на активность уреазы в тканях крыс

с токсическим гепатитом (мк-кат/кг)

Ткани	1 Контроль	2 Токсический гепатит	3 Токсический гепатит + квертулин
Печень	1,54±0,14	2,20±0,42 $p>0,05$	1,89±0,10 $p<0,05; p_1>0,3$
Тонкая кишка	2,27±0,52	4,46±0,52 $p<0,05$	2,30±0,77 $p>0,7; p_1<0,05$
Толстая кишка	3,59±0,37	5,93±1,18 $p<0,05$	3,71±1,15 $p>0,6; p_1>0,05$
Щека	2,57±0,17	4,37±0,27 $p<0,01$	3,67±0,22 $p<0,05; p_1<0,05$
Десна	2,07±0,41	5,85±0,15 $p<0,01$	3,48±0,36 $p<0,05; p_1<0,01$
Почка	0,39±0,11	0,91±0,10 $p<0,05$	0,70±0,11 $p>0,05; p_1>0,05$
Сыворотка крови	2,19±0,64	3,29±0,77 $p>0,3$	2,33±0,60 $p>0,7; p_1>0,3$

Примечания: см. табл. 1.

В таблице 3 представлены результаты определения степени дисбиоза в тканях крыс с токсическим гепатитом.

Таблица 3

Влияние квертулина на степень дисбиоза в тканях крыс

с токсическим гепатитом (Контроль = 1,00±0,10)

Ткани	2 Токсический гепатит	3 Токсический гепатит + квертулин
Печень -37,4%	1,99±0,20 $p<0,05$	1,62±0,15 $p<0,05; p_1>0,05$
Тонкая кишка -78,0%	4,36±0,45 $p<0,001$	1,74±0,19 $p<0,01; p_1<0,01$
Толстая кишка -82,7%	16,5±1,40 $p<0,001$	3,68±0,38 $p<0,05; p_1<0,001$
Щека -67,4%	4,59±0,51 $p<0,01$	2,17±0,22 $p<0,01; p_1<0,05$
Десна -60,6%	3,54±0,32 $p<0,05$	2,00±0,21 $p<0,05; p_1<0,05$
Почка -48,2%	2,91±0,28 $p<0,05$	1,99±0,18 $p<0,05; p_1<0,05$
Сыворотка крови -75,4%	2,59±0,27 $p<0,05$	1,15±0,12 $p>0,05; p_1<0,05$

Примечания: см. табл. 1.

Во всех случаях наблюдается достоверное повышение степени дисбиоза, причем наибольшее (в 16,5 раз) – в слизистой толстой кишки. Квертулин снижает степень дисбиоза, достоверно во всех тканях, кроме печени.

Антидисбиотическая эффективность квертулина в наибольшей степени проявляется в слизистой кишечника и в сыворотке крови, а в наименьшей степени – в печени и в почке (рис. 1).

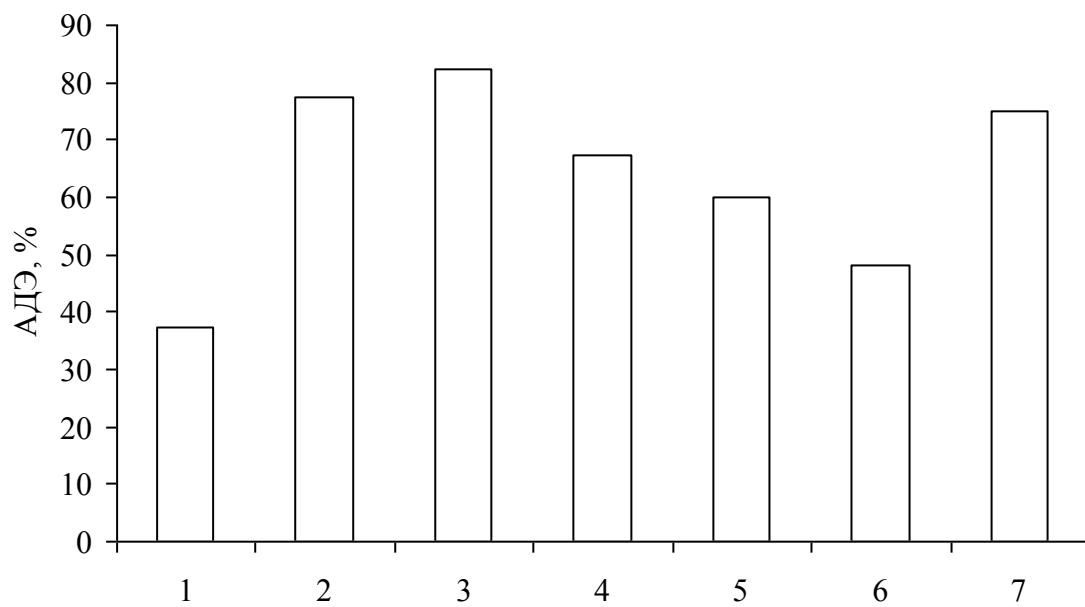


Рис. 1. Антидисбиотическая эффективность (АДЭ) квертулина  
(1 – печень, 2 – тонкая кишка, 3 – толстая кишка, 4 – щека, 5 – десна,  
6 – почка, 7 – сыворотка крови)

В таблице 4 представлены результаты определения активности фермента эластазы, являющегося маркером воспаления. Из этих данных видно, что наибольшая активность эластазы наблюдается в слизистой тонкой кишки, а наименьшая – в ткани десны. При токсическом гепатите активность эластазы повышается практически во всех тканях, но особенно сильно (на 72,5 %) в слизистой толстой кишки, что может свидетельствовать о развитии гепатогенного колита [17]. Прием квертулина снижает активность эластазы почти до нормы во всех тканях, что дает основание рассматривать квертулин как противовоспалительное средство.

В таблице 5 представлены результаты определения содержания МДА, еще одного маркера воспаления, отражающего интенсивность процессов пероксидации липидов [18].

Таблица 4

Влияние квертулина на активность эластазы в тканях крыс  
с токсическим гепатитом (мк-кат/кг)

Ткани	1 Контроль	2 Токсический гепатит	3 Токсический гепатит + квертулин
Печень	193,7±3,5	255,6±12,4 $p<0,05$	210,1±9,4 $p>0,05; p_1<0,05$
Тонкая кишка	640±130	950±130 $p>0,05$	680±100 $p>0,5; p_1>0,05$
Толстая кишка	40±4	69±8 $p<0,05$	47±7 $p>0,3; p_1<0,05$
Щека	39,0±6,1	59,6±5,4 $p<0,05$	39,0±3,3 $p=1,0; p_1<0,05$
Десна	26,2±3,9	38,5±3,3 $p<0,05$	28,5±2,5 $p>0,3; p_1<0,05$
Почка	250±30	340±40 $p>0,05$	270±10 $p>0,3; p_1<0,05$
Сыворотка крови	115,5±6,1	149,7±9,6 $p<0,05$	127,1±13,9 $p>0,3; p_1>0,05$

Примечания: см. табл. 1.

Таблица 5

Влияние квертулина на содержание МДА в тканях крыс  
с токсическим гепатитом (ммоль/кг)

Ткани	1 Контроль	2 Токсический гепатит	3 Токсический гепатит + квертулин
Печень	101,1±8,1	122,5±4,8 $p<0,05$	107,3±8,0 $p>0,5; p_1>0,05$
Тонкая кишка	4,17±0,27	7,91±0,50 $p<0,01$	5,98±0,17 $p<0,01; p_1<0,05$
Толстая кишка	0,08±0,02	0,30±0,03 $p<0,001$	0,09±0,02 $p>0,3; p_1<0,001$
Щека	12,6±0,7	13,2±0,6 $p>0,3$	12,6±0,3 $p>0,05; p_1>0,3$
Десна	11,5±0,6	13,5±0,5 $p<0,05$	12,0±0,7 $p>0,3; p_1>0,05$
Почка	27,9±2,5	43,1±0,8 $p<0,01$	29,7±1,4 $p>0,3; p_1<0,01$
Сыворотка крови	0,58±0,04	0,83±0,03 $p<0,05$	0,74±0,05 $p<0,05; p_1>0,05$

Примечания: см. табл. 1.

И опять-таки, как и в случае с эластазой, самое высокое повышение уровня МДА

наблюдается в слизистой толстой кишки (в 3,75 раза), что подтверждает наше мнение о развитии колита вследствие гепатита. Надо отметить, что самое высокое содержание МДА наблюдается в печени, свидетельствующее об очень высоком уровне свободнорадикального окисления липидов в этом органе.

Прием квертулина нормализует этот показатель во всех тканях за исключением слизистой тонкой кишки и сыворотки крови, где он остается существенно выше нормы.

По сумме двух показателей антивоспалительной эффективности квертулина (рис. 2) она в наибольшей степени проявляется в слизистой толстой кишки (200 %), а в наименьшей – в сыворотке крови (102 %).

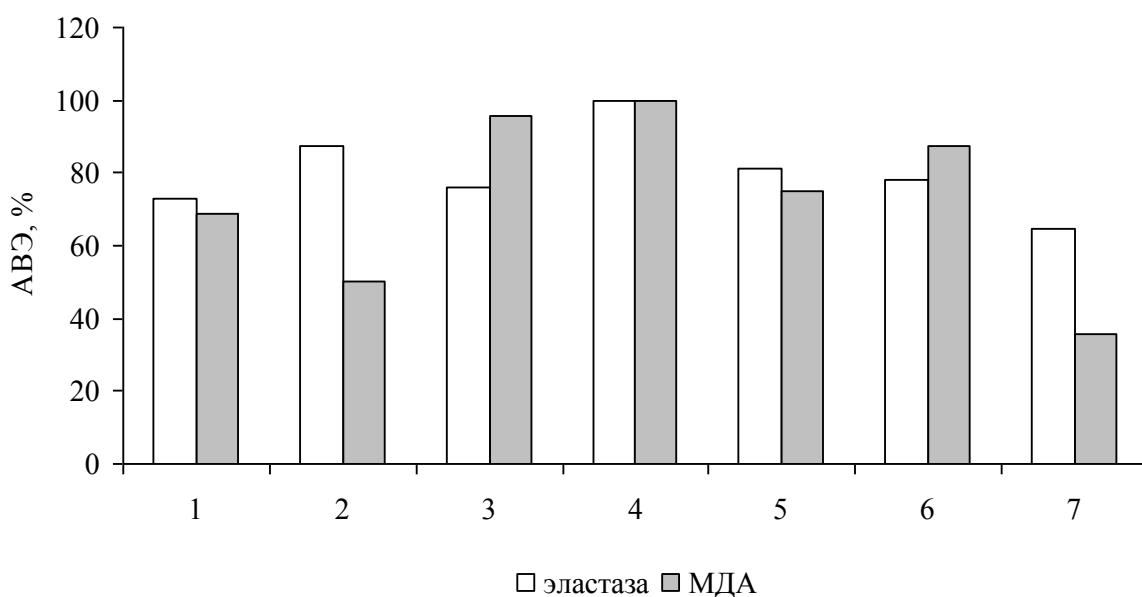


Рис. 2. Антивоспалительная эффективность (АВЭ) квертулина  
(1-7 – см. рис. 1)

Таким образом, на основании полученных нами результатов можно считать, что воспалительный процесс в печени, вызванный гидразином, приводит к поражению многих органов и тканей организма, проявляющееся значительным увеличением их микробной обсемененности, что определяется увеличением активности бактериального фермента уреазы. Увеличение микробной обсемененности является, прежде всего, следствием ослабления антимикробной функции печени [4], что приводит к бактериемии и эндотоксинемии [19]. Следствием увеличения микробной обсемененности на фоне значительного снижения уровня неспецифического иммунитета, о чем свидетельствует падение активности лизоцима, является дисбиоз, в наибольшей степени проявляющийся в слизистой толстой кишки. Неудивительно, что

именно в этой ткани больше всего увеличивается уровень биохимических маркеров воспаления.

Квертулин, как гепатопротектор, обладающий антиоксидантными (за счет кверцетина) и антидисбиотическими (за счет инулина и цитрата кальция) свойствами, оказывает органопротекторное (более всего, мукозопротекторное) действие. Это дает веские основания рекомендовать применение квертулина при гепато-билиарной патологии для профилактики гепато-органных синдромов.

### **Выводы**

1. При токсическом гепатите снижается уровень неспецифического иммунитета, повышается микробная обсемененность и степень дисбиоза во многих органах и тканях (особенно в слизистой толстой кишки).
2. Следствием дисбиоза является развитие воспаления в тканях и органах, в наибольшей степени выраженное в слизистой толстой кишки.
3. Антидисбиотический гепатопротектор квертулин оказывает мукозо- и ренопротекторное действие при токсическом гепатите.

### **Литература**

1. Ивашкин В. Т. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения / В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 2. – С. 12-17.
2. Маммаев С. Н. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С. Н. Маммаев, А. И. Каримова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – т. 18, № 6. – С. 4-13.
3. Левицкий А. П. Гепато-оральный синдром / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко. – Симферополь: Тарпан, 2012. – 136 с.
4. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.
5. Яковлев М. Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьевой функции печени в развитии эндотоксикемии и воспаления / М. Ю. Яковлев // Казанский медицинский журнал. – 1988. – т. 69, № 5. – С. 353-358.
6. 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.

7. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4(89). – С. 89-92.
8. Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.
9. Васюк В. Л. Влияние квертулина на состояние печени крыс с преднизолоновым иммунодефицитом / В. Л. Васюк, А. П. Левицкий, А. И. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2014. – т. 2, № 4 (38-II). – С. 64-68.
10. Мукозопротекторное действие на кишечник крыс фитопрепарата «Леквин при неалкогольном стеатогепатите / А. П. Левицкий, А. В. Бочаров, О. А. Макаренко [и др.] // Фітотерапія. Часопис. – 2016. – № 1. – С. 30-33.
11. Пустовойт П. И. Клинико-экспериментальное обоснование применения ингибиторов протеаз при заболеваниях желчевыводящих путей / Дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. – Одесса, 1983. – 200 с.
12. Патент на корисну модель, Україна 43140, 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.
13. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спецвыпуск. – С. 49-50.
14. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
15. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.
16. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.
17. Денисова М. Ф. Особливості формування дисбіоценозів кишечника в дітей із хронічними вірусними гепатитами та методи їхньої корекції / М. Ф. Денисова, Н. М. Музика // Сімейна медицина. – 2006. – № 2. – С. 56-57.
18. Лущак В. І. Показники оксидативного стресу. Пероксиди ліпідів: методи / В. І. Лущак, Т. В. Багнюкова, Л. І. Лужна // Український біохімічний журнал. – 2006. – № 6. – С. 113-129.
19. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии

### References

1. Ivashkin V. T., Morozova M. A., Maevskaya M. V. Hepatopulmonic syndrome: diagnostics, pathogenesis, clinical symptoms and methods of treatment. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. 2008; 2: 12-17.
2. Mammaev S. N., Karimova A. M. Hepato-renale syndrome 1 and 2 types: modern situation of the problem. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. 2008; 18(6): 4-13.
3. Levitsky A. P., Demyanenko S. A. Gepato-oralny sindrom [Hepato-oral syndrome]. Simferopol, Tarpan, 2012: 136.
4. Levitsky A. P., Demyanenko S. A., Tsiselskiy Yu. V. Antimikrobnaya funktsiya pecheni [The antimicrobial function of liver]. Odessa, KP OGT, 2011: 141.
5. Yakovlev M. Yu. The role of gut Microflora and insufficient of barrier function of liver in the development of endotoxinemia and inflammation. Kazanskii meditsinskii zhurnal . 1988; 69(5): 353-358.
6. Ryabichenko E. V., Bondarenko V. M. The role of the intestinal bacterial autoflora and its endotoxin in human pathology. JMEI. 2007; 3: 103-111
7. Levitsky A. P. The use of antidysbiotic preparations in dentistry. Visnyk stomatologii. 2014; 4(89): 89-92.
8. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Kvertulin. Vitamin P, prebiotik, hepatoprotektor [“Querthulin”, Vitamin P, prebiotic, hepatoprotector]. Odessa, KP OGT, 2012: 20.
9. Vasyuk V. L., Levitsky A. P., Gozhenko A. I. Influence of kvertulina on rats liver with prednisolone immunodeficiency. Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny. 2014; 4(2) (38-II): 64-68.
10. Levitsky A. P., Bocharov A. V., Makarenko O. A. [et al.]. The mucosoprotective action of phytopreparation lequin on the rat intestine with non-alcoholic steatohepatitis. Fitoterapija. Chasopys. 2016; 1: 30-33.
11. Pustovoyt P. I. Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie primeneniya inhibitorov protez pri zabolевaniyakh zhelchevyvodyashchikh putey [Clinical-experimental substantiation of the use of inhibitors of proteases at the diseases of bile passages: author's abstract of candidate's thesis in medicine]. Candidate's thesis in medicine. Odessa, 1983: 200.
12. Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. [et al.]. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140.

IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.

13. Gavrikova L. M., Segen I. T. Urease activity of oral liquid in patients with acute odontogenic infection of maxillo-facial part. Stomatologiya. 1996; The extra issue: 49-50.
14. Levitsky A. P. Lizotsym vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.
15. 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.
16. Truhacheva N. V. Matematicheskaja statistika v mediko-biologicheskikh issledovanijah s primenaniem paketa Statistica [Mathematical Statistics in biomedical research using application package Statistica]. Moskva, GJeOTAR-Media, 2012: 379.
17. Denisova M. F., Muzyka N. M. Features of intestinal dysbiocenosis formation in children with chronic viral hepatitis and methods of their correction. Simeyna meditsina. 2006; 2: 56-57.
18. Lushhak V. I., Bagnjukova T. V., Luzhna L. I. Indicators of oxidative stress. Lipid Peroxides: Methods. Ukrains'kyj biohimichnyj zhurnal. 2006; 6: 113-129.
19. Yakovlev M. Yu. The elements of endotoxin theory of human physiology and pathology. Fiziologiya cheloveka. 2003; 29(4): 98-109.