

18. **Гирин С. В.** Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирин // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45-46.

19. **Гаврикова Л. М.** Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спец. выпуск. – С. 49-50.

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

21. **Стальная И. Д.** Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // В кн.: Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

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

23. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: методические рекомендации / Левицкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А. [и др.]. – К.: ГФЦ, 2007. – 22 с.

24. **Трухачева Н. В.** Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

REFERENCES

1. **Titov VN, Lisitsyn DM.** *Zhurnye kisloty. Fizicheskaya khimiya, biologiya i meditsyna* [Fat acids. Physical chemistry, biology and medicine]. Tver, Triada, 2006: 672.

2. **Spector AA.** Essentiality of fatty acids. *Lipids*. 1999; 34(S 1-3): 1-3.

3. **Guardia M La, Giammanco S, Majo D Di. et al.** Omega 3 fatty acids: Biological activity and effects on human health. *Panminerva med*. 2005; 47(4):245-257.

4. **Plourde M, Cunnane SC.** Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2007; 32(4): 619-634.

5. **Alimova EK, Astvatsaturian AT.** Essential fatty acids (vitamin F). *Experimental vitaminology (under the editorship of Ostrovsky Yu. M.)*. Minsk, Science and technology, 1979: 526-545.

6. **Lees RS, Karel M.** Omega-3 fatty Acids in Health and Disease. N. Y.: Basel, 1990: 240.

7. **Song C, Lui X, Leonard BE. et al.** Effects of dietary n-3 or n-6 fatty acids on interleukin-1 β -induced anxiety, stress, and inflammatory responses in rats. *J. Lipid Res*. 2003; 44(10): 1984-1991.

8. **Meyer BJ, Kolanu N, Griffiths DA. et al.** Food groups and fatty acids associated with self-reported depression: An analysis from the Australian National Nutrition and Health Surveys. *Nutrition*. 2013; 29(7-8): 1042-1047.

9. **Messamore E, McNamara RK.** Detection and treatment of omega-3 fatty acid deficiency in psychiatric practice: Rationale and implementation. *Lipids in Health and Disease*. 2016; 15(25): 1-13.

10. **Tang M, Dang R, Liu S. et al.** ω -3 fatty acids-supplementary in gestation alleviates neuroinflammation and modulates neurochemistry in rats. *Lipids in Health and Disease*. 2018; 17(247): 1-11.

11. **Serhan C N.** Resolution phase of inflammation: novel endogenous antiinflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Ann. Rev. Immunol*. 2007; 25(1): 101-137.

12. **Blank C, Neumann MA, Makrides M et al.** Optimizing DHA levels in piglets by lowering the linolenic acid to α -linolenic acid ration. *J. Lipid Res*. 2002; 43: 1537-1543.

13. **Lin Y, Cheng X, Mao J. et al.** Effects of different dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acid rations on boar reproduction. *Lipids in Health and Disease*. 2016; 15(31): 1-10.

14. **Levitsky AP, Khodakov IV, Levitsky YuA. ta in.**

Preparation of irreplaceable fat acids of "Liposan". Patent of Ukraine 108571. IPC A61P 9/00. Publ.: 25.07.2016. Bul. № 14.

15. **Levitsky AP, Makarenko OA, Khodakov IV.** *Metody issledovaniya zhirov i masel* [Methods to investigate fats and oils]. Odessa, KP OGT, 2015: 32.

16. **Levitsky AP, Makarenko OA, Demyanenko SA.** Methods of experimental dentistry (teaching aid). *Simferopol, Tarpan*, 2018: 78.

17. **Levitsky AP, Stefanov AV.** *Metody opredeleniya aktivnosti elastazy i eye ingibitorov: metodicheskie rekomendatsii* [The methods of the determination of the activity of elastase and its inhibitors: method guidelines]. Kiev, GFK, 2002:15.

18. **Girin SV.** The modification of the method of the determination of catalase activity in biological substrates. *Laboratornaya diagnostika*. 1999; 4: 45-46.

19. **Gavrikova LM, Segen IT.** Urease activity of oral liquid in patients with acute odontogenic infection of maxillo-facial part. *Stomatologiya*. 1996; The extra issue: 49-50.

20. **Levitsky AP.** *Lizotsym vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.

21. **Stalnaya ID, Garishvili TG.** *Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty* [The method of revelation of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid]. Moskva, Meditsina, 1977: 66-68.

22. **Levitsky AP, Denga OV, Makarenko OA. i dr.** *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.

23. **Levitsky AP, Makarenko OA, Selivanskaya IA i dr.** *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringa pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii* [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 22.

24. **Truhacheva NV.** *Matematicheskaja statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s primeneniem paketa Statistica* [Mathematical Statistics in biomedical research using application package Statistica]. Moskva, GJeOTAR-Media, 2012: 379.

Надійшла 19.08.19



DOI 10.35220/2078-8916-2019-33-3-12-16

УДК 616.31:616.71:579.26:616.34:577.16

¹О. А. Макаренко, д. біол. н., ²О. Є. Успенський,
³Т. О. Севостьянова, ³С. А. Шнайдер, д. мед. н.

¹Одеський національний університет
ім. І.І. Мечникова

²Харківський національний медичний університет

³Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національної академії медичних наук України»

СТОМАТОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КВЕРЦЕТИНУ У ЩУРІВ З ТОКСИЧНИМ ГЕПАТИТОМ НА ТЛІ ДИСБІОЗУ

Мета роботи – дослідження лікувально - профілактичної дії препарату «Кверцетин» на тканини

© Макаренко О. А., Успенський О. Є., Севостьянова Т. О., Шнайдер С. А., 2019.

порожнини рота щурів при гепатиті та дисбіозі.

Матеріали та методи. Дослідження провели на 24 щурах, яким моделювали комбіновану патологію дисбіоз та гепатит, а також профілактику препаратом з софори японської «Кверцетин». Гепатит створювали шляхом внутрішньочеревного введення гідразину сірчаноокислого 50 мг/кг двічі на тиждень протягом 5 тижнів, дисбіоз – додаванням 70 мг/кг лінкомицину в питну воду перші 5 діб. Через 30 діб в гомогенатах слизової оболонці щоки визначали активність уреазы, лізоциму, ступінь дисбіозу. В кістковій тканині нижньої щелепи проводили визначення маркерів кісткового метаболізму – активності лужної і кислої фосфатаз, а також загальної протеолітичної активності.

Результати. Поєднання гепатиту з дисбіозом призводить в слизовій оболонці щоки щурів посилення обсіменіння умовно-патогенної мікробіотою (підвищення активності уреазы) на тлі зниження неспецифічного антимікробного захисту (зниження активності лізоциму). В кістковій тканині щелеп тварин моделювання поєднаної патології викликало запально-дистрофічні процеси у колагеновій матриці кістки (підвищення загальної протеолітичної активності), а також порушення процесів мінералізації кісткової тканини (підвищення активності кислої та зниження активності лужної фосфатази). Профілактичне введення кверцетину щурам з моделюванням комбінованої патології дисбіозу та гепатиту справило виражений стоматопротекторний ефект: знизило розвиток дисбіозу в слизовій оболонці порожнини рота та сприяло нормалізації процесів мінералізації в кістковій тканині щелеп тварин.

Ключові слова: слизова оболонка порожнина рота, дисбіоз, гепатит, кісткова тканина пародонта, кверцетин.

¹О. А. Макаренко, ²О. Е. Успенский,
³Т. А. Севостьянова, ³С. А. Шнайдер

¹Одесский национальный университет
имени И.И. Мечникова

²Харковский национальный медицинский
университет

³Государственное учреждение «Институт
стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
Национальной академии медицинских наук Украины»

СТОМАТОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВЕРЦЕТИНА У КРЫС С ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ДИСБИОЗА

Цель работы. Исследование лечебно - профилактического действия «Кверцетина» на ткани полости рта крыс при гепатите и дисбиозе.

Материалы и методы. Исследования провели на 24 крысах, которым моделировали сочетанную патологию дисбиоз и гепатит, а также профилактику препаратом из софоры японской «Кверцетин». Гепатит моделировали путем внутрибрюшинного введения гидразина сернокислого 50 мг/кг дважды в неделю в течение 5 недель, дисбиоз – введением 70 мг/кг лин-

комицина в питьевую воду первые 5 дней. Через 30 дней в гомогенатах слизистой оболочки щеки определяли активность уреазы, лизоцима, степень дисбиоза. В костной ткани нижней челюсти проводили оценку маркеров костного метаболизма – активности щелочной и кислой фосфатаз, а также общей протеолитической активности.

Результаты. Сочетание гепатита с дисбиозом вызывает в слизистой оболочке щеки крыс усиление контаминации условно-патогенной микробиотой (повышение активности уреазы) на фоне снижения неспецифической антимикробной защиты (снижение активности лизоцима). В костной ткани челюстей крыс моделирование сочетанной патологии вызывало воспалительно-дистрофические процессы в коллагеновой матрице кости (повышение общей протеолитической активности), а также нарушение процессов минерализации костной ткани (повышение активности кислой и снижение активности щелочной фосфатазы). Профилактическое введение кверцетина крысам с сочетанной патологией оказало выраженный стоматопротекторный эффект: снизило развитие дисбиоза в слизистой оболочке полости рта и способствовало нормализации процессов минерализации в костной ткани челюстей крыс.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, дисбиоз, гепатит, костная ткань пародонта, кверцетин.

¹О. А. Makarenko, ²О. Е. Uspensky,
³Т. А. Sevostyanova, ³С. А. Shnajder

¹ Odessa I.I. Mechnikov National University

² Kharkiv National Medical University

³ State Establishment «Institute of Stomatology
and Maxillofacial Surgery of the National Academy of
Medical Sciences of Ukraine»

STOMATOPROTECTIVE EFFICACY OF QUERCETIN IN RATS WITH TOXIC HEPATITIS ON THE BACKGROUND OF DYSBIOSIS

ABSTRACT

The aim of the work. Investigate the therapeutic and prophylactic effect of the drug "Quercetin" on the tissue of the oral cavity of rats with a combined of hepatitis and dysbiosis modeling.

Materials and Methods. In the work on 24 rats, a combined simulation of hepatitis and dysbiosis was conducted, as well as prophylaxis with the preparation "Quercetin". Hepatitis was reproduced by intraperitoneal administration of hydrazine 50 mg / kg twice a week for 5 weeks, and dysbiosis by administering lincomycin 70 mg / kg to drinking water for the first 5 days. In the mucous membrane of the cheek, the urease activity marker and the nonspecific antimicrobial protection marker, lysozyme activity, were determined by a microbial seeding marker, the degree of dysbiosis in the oral cavity was calculated by the ratio of their activities. In the jaw bone, markers of bone metabolism were determined – alkaline and acid phosphatase activity, as well as proteolytic activity.

Results. *The combination of hepatitis and dysbiosis leads to increased contamination by conditionally pathogenic microbiota (increased urease activity) against the background of decreased antimicrobial protection (decreased lysozyme activity) in the rat cheek mucosa. Pathology also caused inflammatory and dystrophic processes in the collagen matrix of bones (an increase in proteolytic activity), as well as a violation of bone mineralization processes. Prophylactic administration of quercetin to rats with a combined pathology of dysbiosis and hepatitis had a pronounced stomatology effect: reduced the development of dysbiosis in the oral mucosa, and also contributed to the normalization of the processes of mineralization in the jawbone of the jaws of animals.*

Conclusion. *Studies have shown high efficacy of quercetin as an anti-dysbiosis agent, as well as a drug that stimulates bone mineralization processes, impaired liver pathology and the development of dysbiosis.*

Keywords: *oral mucosa, dysbiosis, hepatitis, periodontal bone tissue, quercetin.*

Дисбіотичні явища відіграють важливу роль в патогенезі багатьох інфекційних і навіть неінфекційних захворювань. Не є винятком в цьому плані і стоматологічні захворювання. Встановлено, що в регуляції мікробіоценозу та усунення явищ дисбіозу (дисбактеріозу) досить значну роль відіграє печінка, яка є бар'єром на шляху проходження з кишечника бактерій і їх токсинів. Дослідження в цій області важливі, оскільки для розробки ефективних схем лікування і профілактики поєднаних захворювань печінки, кишечника і порожнини рота необхідні глибокі знання патогенезу, що відбуваються [1].

Є численні данні, які указують на перспективність застосування біофлавоноїдів в якості ефективних пребіотичних засобів. Доведено, що кверцетин з софори японської має мукозопротекторні і гепатопротекторні властивості за рахунок своєї здатності надавати виражену антиоксидантну дію, інгібувати активність таких деструктивних ферментів, які беруть участь в запальних процесах, як гіалуронідаза, колагеназа, еластаза, фосфоліпаза А₂. Важливо, що кверцетин, як і інші біофлавоноїди є дуже ефективним капиллярозміцнювальним засобом [2, 3].

Мета роботи. Дослідити лікувально-профілактичну дію препарату «Кверцетин» на тканини порожнини рота щурів на тлі сумісного моделювання гепатиту і дисбактеріозу.

Матеріали та методи дослідження. В роботі використовували 24 лабораторних щура, самці віком 12 місяців, яких поділили на три групи по 8 щурів: перша – інтактна, друга – сумісне моделювання гепатиту та дисбіозу, третя – на тлі моделювання гепатиту та дисбіозу щурам перорально вводили препарат «Кверцетин» в дозі 200 мг/кг. Токсичний гепатит відтворювали шляхом

внутрішньочеревного введення гідразину сірчанокислого в дозі 50 мг/кг двічі на тиждень протягом 5 тижнів. Дисбіоз моделювали шляхом додавання 70 мг/кг лінкомицину в питну воду перші 5 днів [4].

Тварин виводили з експерименту через 30 днів під тіопенталовим наркозом. Гомогенати тканин (слизова оболонка щоки та кісткова тканина нижньої щелепи) готували з розрахунку 50 мг/мл 0,05М трис-НСІ-буфера рН 7,5 і для біохімічних досліджень використовували надосадову рідину, яку отримали після центрифугування при 2500 об/хв на протязі 30 хвилин.

В слизовій оболонці щоки визначали активність уреаз [5] та лізоциму [6], по співвідношенню їх відносних активностей розраховували ступінь дисбіозу в порожнини рота [6]. В кістковій тканині нижньої щелепи проводили визначення маркерів кісткового метаболізму – активності лужної (ЛФ) і кислотної фосфатази (КФ), а також загальної протеолітичної активності [7].

Результати дослідження та їх обговорення Результати дослідження біохімічних показників, які характеризують стан мікробіоценозу слизової оболонки щоки щурів (активність уреаз та лізоциму) при моделюванні дисбіозу і гепатиту та впливу кверцетину наведені у таблиці 1. Отримані дані показують, що активність уреаз підвищувалась при дисбіозі з гепатитом, хоча і недостовірно ($P > 0,05$). Це свідчить про зростання мікробного обсіменіння порожнини рота щурів при розвитку комбінованої патології. Профілактичне введення препарату кверцетин на тлі патології дисбіозу з гепатитом сприяло зниженню активності уреаз, а значить і кількості умовно-патогених бактерій, в слизовій оболонці щоки щурів, хоча $P_1 > 0,05$.

Моделювання поєднаної патології дисбіозу з гепатитом призводило до зниження активності антимікробного фермента лізоцима в слизовій оболонці щоки щурів – в 1,7 разів ($P < 0,01$). Профілактичне застосування кверцетину у щурів з патологією зробило виражений профілактичний ефект на активність лізоциму – відбувалось підвищення цього показника, хоча і недостовірно ($P < 0,05$; $P_1 > 0,4$, табл. 1).

Ступінь дисбіозу розраховували за методом Левицького як відношення відносної активності уреаз до відносної активності лізоциму. Встановили, що цей показник в слизовій оболонці щоки щурів з гепатитом і дисбіозом підвищувався в 2,4 рази ($P < 0,001$). Профілактичне введення тваринам препарату кверцетин призводило до деякого зниження ступеня дисбіозу в слизовій оболонці щоки щурів з патологією, хоча і не досягло нормальних значень ($P < 0,001$; $P_1 > 0,05$).

Загалом, результати табл. 1 свідчать про по-

рушення мікробіоценозу в порожнині рота щурів з гепатитом і кишковим дисбіозом і про профілактичну дію препарату кверцетин.

У таблиці 2 наведені результати дослідження біохімічних маркерів мінералізації кісткової тка-

нини щелеп у спостережуваних щурів: ЛФ – маркера остеобластів, які відповідні за мінералізацію кісткової тканини, і КФ – маркера остеобластів, які приймають участь у руйнуванні кістки.

Таблиця 1

Вплив кверцетину на біохімічні показники слизової оболонки щоки щурів при моделюванні дисбіозу і гепатиту (M ± m)

Показники	Групи щурів, n=8		
	Норма	Дисбіоз + гепатит	Дисбіоз + гепатит + кверцетин
Активність уреаз, мк-кат / кг	1,50 ± 0,26	2,22 ± 0,28 P > 0,05	1,69 ± 0,18 P > 0,3 P ₁ > 0,05
Активність лізоциму, од / кг	620 ± 57	357 ± 22 P < 0,01	391 ± 39 P < 0,01 P ₁ > 0,4
Ступінь дисбіозу	1,0 ± 0,2	2,4 ± 0,2 P < 0,001	2,0 ± 0,2 P < 0,001 P ₁ > 0,05

Примітка: P – показник достовірності відмінностей з «Нормою»; P₁ – показник достовірності відмінностей з групою «Дисбіоз + гепатит».

Таблиця 2

Вплив кверцетину на біохімічні показники кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів з гепатитом на тлі дисбіозу (M ± m)

Показники	Контроль n=8	Дисбіоз + гепатит n=8	Дисбіоз + гепатит + кверцетин, n=8
Активність лужної фосфатази, мк-кат / кг	203,0 ± 17,3	147,9 ± 14,3 P < 0,05	191,6 ± 7,2 P > 0,5 P ₁ < 0,05
Активність кислої фосфатази, мк-кат / кг	21,6 ± 2,5	29,3 ± 0,8 P < 0,01	22,9 ± 2,4 P > 0,5 P ₁ < 0,05
ЗПА, нкат/кг	13,6 ± 1,0	19,7 ± 1,5 P < 0,01	14,5 ± 1,3 P > 0,3 P ₁ < 0,05
Індекс мінералізації ЛФ / КФ	9,40 ± 0,97	5,05 ± 0,51 P < 0,01	8,37 ± 0,74 P > 0,3 P ₁ < 0,01

Примітка: P – показник достовірності відмінностей з «Контролем»; P₁ – показник достовірності відмінностей з групою «Дисбіоз + гепатит».

Як видно, в таблиці 2, активність ЛФ в кістковій тканині щелеп щурів с поєднаною патологією дисбіозу і гепатиту значно (на 27 %) зменшується по відношенню до норми (P<0,05). Це говорить про зниження інтенсивності процесів мінералізації в кістковій тканині на тлі розвитку патологічного стану. Профілактичне додавання шурам з патологією кверцетину попереджає зниження цього показника: активність ЛФ в групі щурів, які отримували кверцетин не відрізняється від нормальних значень (P>0,5; P₁ <0,05).

Активність КФ в кістковій тканині щелеп щурів з патологією збільшувалась на 36 %, що

означає посилення руйнування кісткової тканини (P<0,01). Додавання шурам кверцетину на тлі моделювання гепатиту і дисбіозу сприяло зменшенню активності КФ до рівня нормальних значень (P > 0,5; P₁ < 0,05).

ЗПА, яка свідчить про руйнування колагену кістки, збільшувалась на 45 % (P<0,01), що підтверджує посилення руйнування кісткової тканини тварин з дисбіозом і гепатитом. Можна відмітити, що профілактика за допомогою додавання кверцетину гальмувала збільшення показника деструкції кістки на тлі розвитку гепатиту і дисбіозу (P > 0,3; P₁ <0,05).

Індекс мінералізації, який розраховували як співвідношення ЛФ / КФ свідчать про його зниження по відношенню до норми у щурів з дисбіозом і гепатитом в 1,9 рази ($P < 0,01$). В кістковій тканині щелеп щурів, яким додавали профілактично кверцетин, індекс мінералізації значно підвищився і відповідав значенням у контрольної групі тварин ($P > 0,3$).

Узагальнюючи результати таблиці 2, необхідно відзначити, що поєднана патологія гепатиту і дисбіозу викликає деструкцію колагену і порушення мінералізації кісткової тканини щелеп тварин. Профілактичне введення щурам кверцетину має виражену протекторну дію і активно попереджує процеси деградації кісткової тканини, які були індуковані розвитком кишкового дисбіозу на тлі токсичного гепатиту.

Проведені дослідження свідчать про високу ефективність кверцетину як антидисбіотичного засобу, а також препарату, що стимулює процеси мінералізації кісткової тканини, які порушені патологією печінки і розвитком дисбіозу.

Список літератури

1. Lee K. N. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome / K. N. Lee, O. Y. Lee // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – V. 20, № 27. – P.1047-1055.
2. Фитоадаптогены в профилактике и лечении кариеса зубов / Левицкий А. П., Макаренко О. А., Денга О. В. [и др.]. – Одеса: КП «Одеська міська друкарня», 2013. – 120 с.
3. Dietary quercetin inhibits bone loss without effect on the uterus in ovariectomized mice / M. Tsuji, H. Yamamoto, T. Sato [et al.] // *J. Bone Miner. Metab.* – 2009. – V. 27, N 6. – P. 673-681.
4. Патент на корисну модель № 31012. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу). Левицький А. П., Селіванська І. О., Цісельський Ю. В. [та ін.]. № у 2007 11609 від 22.10.2007. Опубл. 25.03.2008. Бюл. № 6.
5. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтической инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень //

Стоматология. – 1996. – Спецвыпуск. – С. 49-50.

6. 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. – 22 с.

7. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Денга [и др.] – К.: ГФЦ МЗ Украины «Авиценна», 2005. – С. 31-38.

REFERECES

1. Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(27): 1047-1055.
2. Levitskiy AP, Makarenko OA, Denga OV, Denga AE, Lepskiy VV, Lepskiy VV. *Fitoadaptogeny v profilaktike i lechenii kariesa zubov* [Phytoadaptogens in the prevention and treatment of dental caries]. *Odessa, KP OGT*, 2013:119.
3. Tsuji M, Yamamoto H, Sato T. et al. Dietary quercetin inhibits bone loss without effect on the uterus in ovariectomized mice. *J. Bone Miner. Metab.* 2009; 27(6): 673-681.
4. Levitskiy AP, Selivanskaya IA, Tsiselskiy YuV. et al. Method of modeling dysbiosis (dysbiosis). Patent of Ukraine № 31012. Publ.: 25.03.2008. Bul. № 6.
5. Gavrikova LM, Segen IT. Urease activity of the oral fluid of patients with acute odontogenic infection and maxillofacial. *Stomatologiya.* 1996; *spetsvyypusk*: 49-50.
6. Levitskiy AP, Makarenko OA, Selivanskaya IA, Rossachanova LN, Denga OV, Pochtar VN, Skidan KV, Goncharuk SV. *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skrininga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii* [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. *Kiev, GFC*; 2007: 22.
7. Levitskiy AP, Makarenko OA, Denga OV, Sukmanskiy OI, Podorozhnaya RP, Rossachanova LN, Khodakov IV, Zelenina YuV. *Eksperimentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii* [The experimental methods of the study of osteogenesis stimulators]. *Kiev, GFC*; 2005:50.

Надійшла 12.08.19

