

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

УДК [616.311.2-002+616.314-089.23]:59.085

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-47-1.7>**С.С. Адамів,**

аспірант, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

А.Е. Дєньга,

доктор медичних наук, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

КОРЕКЦІЯ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЯСЕН ТА СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ ОРТОДОНТИЧНОГО ПЕРЕМІЩЕННЯ ЗУБІВ

Зубощелепна система в процесі еволюції людини зазнала значних змін, які призвели до розвитку різних патологічних видів прикусу та аномалій положення зубів. На даний час використовуються різні види ортодонтичних конструкцій, у зв'язку з цим зростає актуальність питання про наслідки ортодонтичного лікування, таких як гіпертрофічний гінгівіт, тобто дослідження причин та частоти виникнення даного захворювання, а так само зведення до мінімуму його наслідків шляхом грамотного та своєчасного лікування. У підлітків стан слизової оболонки та її реакції на ортодонтичне лікування вимагають особливої уваги, оскільки морфофункціональні порушення, викликані аномаліями зубощелепної системи, самі по собі є потужними патогенетичними факторами, що зумовлюють ініціацію та розвиток запальних захворювань, у тому числі гінгівіту. **Мета дослідження.** Експериментальна оцінка на щурах, на тлі моделі перекисного пародонтиту та ортодонтичного переміщення зубів, змін біохімічних показників ясен та сироватки крові під дією розроблених лікувально-профілактичних заходів. **Матеріали і методи дослідження.** В експериментальній роботі використовували наступні препарати «Спіруліна, екстракт» (Прімафлора, Україна) і «Кальцикер» (Індоко Ремедіс Лімітед, Індія). На основі Спіруліни готували мукозoadгезивний гель для порожнини рота. Досліди були проведені на 25 білих щурах лінії Вістар (самці, 5 місяців, маса 325 ± 18 г), яких поділили на 4 групи. При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань. **Висновки.** В умовах перекисного пародонтиту та додатковому ортодонтичному переміщенні

зубів наявні інтенсивні процеси системного запалення, активації перекисного окислення ліпідів, а також запалення та посилення контамінації умовно-патогенної мікробіоти на яснах, розвиток дисбіозу на фоні зниження антимікробного та антиоксидантного захисту, також і рівня гіалуринової кислоти в порожнині рота дослідних щурів. Профілактичне застосування запропонованих препаратів на фоні моделюваного перекисного пародонтиту з додатковим ортодонтичним переміщенням зубів надавало коригуючу дію на зміни в яснах та сироватці крові тварин. Найбільш ефективні результати спостерігалися після використання комплексної профілактики. Запропонований профілактичний комплекс ефективно знижував процеси запалення, перекисного окиснення ліпідів, розвиток умовно-патогенної мікробіоти, ступінь дисбіозу, стимулював неспецифічний антимікробний та антиоксидантний захист в порожнині рота, зберігав нормальний рівень гіалуринової кислоти в яснах. **Ключові слова:** експеримент, щури, ортодонтичне втручання, біохімічні показники.

S.S. Adamiv,

Postgraduate Student, State Institution "Institute of Dentistry and maxillofacial surgery, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 11 Richelevskaya street, Odessa, Ukraine, postal code 65026

A.E. Dienga,

Doctor of Medical Sciences, State Institution "Institute of Dentistry and maxillofacial surgery, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 11 Richelevskaya street, Odessa, Ukraine, postal code 65026

CORRECTION OF BIOCHEMICAL INDICATORS OF THE GUMS AND BLOOD SERUM OF RATS DURING THE EXPERIMENTAL SIMULATION OF PERIODONTITIS ON THE BACKGROUND OF ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT

The dental-maxillary system has undergone significant changes in the course of human evolution, which have led to the development of various pathological types of bite and anomalies in the position of teeth. Currently, various types of orthodontic structures are used, in this regard, the relevance of the question of the consequences of orthodontic treatment, such as hypertrophic gingivitis, that is, the study of the causes and frequency of this disease, as well as minimizing its consequences through competent and timely treatment, is growing. In adolescents, the condition of the mucous membrane and its response to orthodontic treatment require special attention, since morphofunctional disorders caused by anomalies of the dental-maxillofacial system themselves

are powerful pathogenetic factors that cause the initiation and development of inflammatory diseases, including gingivitis. **Purpose of the study.** Experimental assessment in rats, against the background of a model of peroxide periodontitis and orthodontic movement of teeth, changes in the biochemical parameters of gums and blood serum under the influence of developed therapeutic and preventive measures. **Materials and methods of research.** The following preparations "Spirulina extract" (Primaflora, Ukraine) and "Calciker" (Indoko Remedis Limited, India) were used in the experimental work. A mucosoadhesive gel for the oral cavity was prepared on the basis of spirulina. Experiments were conducted on 25 White Rats of the Wistar line (males, 5 months, weight 325 ± 18 g), which were divided into 4 groups. During statistical processing of the obtained results, the computer program STATISTICA 6.1. was used to assess their reliability and measurement errors. **Conclusions.** In the conditions of peroxidative periodontitis and additional orthodontic tooth movement, there are intensive processes of systemic inflammation, activation of lipid peroxidation, as well as inflammation and increased contamination of opportunistic microbiota on the gums, the development of dysbiosis against the background of a decrease in antimicrobial and antioxidant protection, as well as the level of hyaluronic acid in the cavity mouth of experimental rats. Prophylactic use of the proposed drugs on the background of simulated peroxide periodontitis with additional orthodontic tooth movement had a corrective effect on changes in the gums and blood serum of animals. The most effective results were observed after the use of complex prevention. The proposed prophylactic complex effectively reduced the processes of inflammation, lipid peroxidation, the development of opportunistic microbiota, the degree of dysbiosis, stimulated nonspecific antimicrobial and antioxidant protection in the oral cavity, and maintained the normal level of hyaluronic acid in the gums.

Key words: experiment, rats, orthodontic intervention, biochemical parameters.

Зубощелепна система в процесі еволюції людини зазнала значних змін, які призвели до розвитку різних патологічних видів прикусу та аномалій положення зубів. На даний час використовуються різні види ортодонтичних конструкцій, у зв'язку з цим зростає актуальність питання про наслідки ортодонтичного лікування, таких як гіпертрофічний гінгівіт, тобто дослідження причин та частоти виникнення даного захворювання, а так само зведення до мінімуму його наслідків шляхом грамотного та своєчасного лікування [3].

У підлітків стан слизової оболонки та її реакції на ортодонтичне лікування вимагають особливої уваги, оскільки морфофункціональні порушення, викликані аномаліями зубощелепної системи, самі по собі є потужними патогенетичними факторами, що зумовлюють ініціацію та розвиток запальних захворювань, у тому числі гінгівіту [2, 4]. У той же час, наявність ортодонтичної

апаратури в порожнині рота пацієнта ускладнює проведення гігієнічних процедур, що посилює запальний процес. Тобто, брекети самі по собі не є причиною захворювань ротової порожнини, у свою чергу незадовільна гігієна та неправильний режим харчування, що властиво підліткам, ускладнює лікування зубощелепних аномалій виникненням або посиленням запального процесу, зокрема гінгівіту.

Планування лікувально-профілактичних заходів, розробка або удосконалення існуючих методів терапії гінгівіту у підлітків є невід'ємною частиною ефективного лікування зубощелепних аномалій у них за допомогою незнімної ортодонтичної апаратури. Тому проведення експериментальних досліджень розробленого лікувально-профілактичного комплексу є актуальним завданням сучасної стоматології.

Тому **метою дослідження** була експериментальна оцінка на щурах, на тлі моделі перекисного пародонтиту та ортодонтичного переміщення зубів, змін біохімічних показників ясен та сироватки крові під дією розроблених лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали і методи дослідження. В експериментальній роботі використовували наступні препарати «Спіруліна, екстракт» (Примафлора, Україна) і «Кальцикер» (Індоко Ремедіс Лімітед, Індія). На основі Спіруліни готували мукозоадгезивний гель для порожнини рота.

Досліди були проведено на 25 білих щурах лінії Вістар (самці, 5 місяців, маса 325 ± 18 г), яких поділили на 4 групи:

1-а (інтактні) – контроль, 7 щурів,

2-а – перекисний пародонтит (ПП) + с 3-ого тижня ортодонтичне переміщення зубів (фіксація пружин ФП), 6 щурів,

3-я – ПП + ФП + апликації на ясна гелем «Спіруліна» 0,3 мл/щура с 1-ого тижня, 6 щурів

4-а – ПП + ФП + гель «Спіруліна» + «Спіруліна» per os + «Кальцикер» 1 мл/кг, 6 щурів.

Пародонтит у щурів 2, 3 і 4 груп відтворювали за допомогою переокисленої олії, яку вводили у щоденний раціон тварин із розрахунку 1 мл/щура. Через три тижні у щурів 2, 3 і 4 груп моделювали ортодонтичне переміщення зубів за допомогою фіксації спеціальних пружин. Евтаназію тварин здійснювали на 60-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця.

Виділяли ясна та отримували сироватку крові, у якій визначали вміст МДА та активність еластази (маркери системного запалення) [5, 10].

В гомогенатах ясен визначали рівень біохімічних маркерів запалення: активність еластази та вміст малонового діальдегіду (МДА) [5], а також активність уреази (показник мікробного обсіменіння), активність лізоциму (індикатор неспецифічного антимікробного захисту), активність каталази (антиоксидантний фермент) і вміст гіалуронової кислоти [6, 7]. По співвідношенню активності каталази до вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [9], а по співвідношенню відносних активностей уреази до лізоциму розраховували ступень дисбіозу [8].

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,01$ [1].

Результати та обговорення. Результати аналізу впливу запропонованих препаратів і ортодонтичного переміщення зубів на вміст малонового діальдегіду та активність еластази в сироватці крові дослідних щурів представлені в таблиці 1.

В 2-й групі з модельованим перекисним пародонтитом та ортодонтичним переміщенням зубів вміст МДА та активність еластази достовірно збільшилися на 32,5 % ($p < 0,05$; табл. 1) та 69,9 % ($p < 0,001$; табл. 1) відповідно інтактної групи. Це свідчить про наявність системного запалення та інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в організмі тварин.

Застосування аплікацій на ясна гелем «Спіруліна» у тварин в 3-й групі не знизило досліджувані показники до рівня інтактної групи, але призвело

до достовірного зниження показників активності еластази на 37,6 % ($p_1 < 0,05$; табл. 1) та зниження рівню МДА на 12,7 % ($p_1 > 0,1$; табл. 1) в сироватці крові порівняно з 2-ю групою.

В 4-й групі (ПП + ФП + гель «Спіруліна» + «Спіруліна» per os + «Кальцикер») проведення запропонованої профілактики сприяло достовірному зниженню маркерів запалення: вміст МДА на 30,4 % ($p_1 < 0,01$; табл. 1) та активності еластази у 1,8 рази ($p_1 < 0,001$; табл. 1) порівняно з 2-ю групою. Також ці показники відповідали рівню інтактної групи ($p > 0,1$).

В таблиці 2 представлені результати дослідження в яснах щурів рівня маркерів запалення – вмісту кінцевого продукту ПОЛ малонового діальдегіду (МДА) та активності протеолітичного ферменту еластази. З наведених даних видно, що в яснах 2-ої групи тварин, у якої моделювали перекисний пародонтит (ПП) + фіксації пружин (ФП), відбулася інтенсифікація процесів запалення і ПОЛ: вміст МДА достовірно підвищився у 1,9 рази ($p < 0,01$), а активність еластази достовірно збільшилась на 31,9 % ($p < 0,001$) порівняно з інтактною групою (табл. 2).

Проведення профілактики у 3-ої та 4-ої групах тварин за допомогою гелю «Спіруліна» або комплексом «Спіруліна» і Кальцикер сприяло ефективному зниженню інтенсивності перекисного окислення ліпідів та послабленні процесів запалення. В яснах щурів 3-ої групи спостерігалася тенденція зниження показників активності еластази на 13,9 % ($p_1 < 0,1$) та достовірне зниження рівню МДА на 28,2 % ($p_1 < 0,01$) в порівнянні з параметрами у 2-ої групі, але ці значення не відповідали інтактним (табл. 2).

А саме найбільш значиме достовірне зниження вмісту МДА та активності еластази спо-

Таблиця 1

Вміст МДА і активність еластази в сироватці крові щурів з пародонтитом, ортодонтичним втручанням та після профілактики

№	Групи тварин	Вміст МДА, ммоль/л	Активність еластази, мк-кат/л
1	Інтактна	7,7±0,5	173±12
2	Перекисний пародонтит (ПП) + фіксація пружин (ФП)	10,2±0,8 $p < 0,05$	294±17 $p < 0,001$
3	ПП + ФП + гель «Спіруліна»	8,9±0,7 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$	238±16 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
4	ПП + ФП + гель «Спіруліна» + «Спіруліна» per os + «Кальцикер»	7,1 ± 0,6 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$	165±11 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$

Примітка: p – вірогідність по відношенню до показника в інтактній групі; p_1 – вірогідність по відношенню до показника в групі «Перекисний пародонтит + фіксація пружин».

Таблиця 2

Маркери запалення у яснах щурів з пародонтитом, ортодонттичним втручанням та після профілактики

№	Групи тварин	Активність еластази, мк-кат/кг	Вміст МДА, ммоль/кг
1	Інтактна	40,5±2,6	15,4±1,3
2	Перекисний пародонтит (ПП) + фіксація пружин (ФП)	53,4±3,2 p<0,005	28,7±1,9p<0,001
3	ПП + ФП + гель «Спіруліна»	46,0 ± 2,5p>0,1 p ₁ <0,1	20,6±1,7 p<0,01 p ₁ <0,01
4	ПП + ФП + гель «Спіруліна» + «Спіруліна» per os + Кальцикер	37,9±2,0p>0,1 p ₁ <0,001	17,2±1,5p>0,3 p ₁ <0,001

Примітка: p – вірогідність по відношенню до показника в інтактній групі; p₁ – вірогідність по відношенню до показника в групі «Перекисний пародонтит + фіксація пружин».

Таблиця 3

Активність уреаз, лізоциму та ступень дисбіозу у яснах щурів з пародонтитом, ортодонттичним втручанням та після профілактики

№	Групи тварин	Активність уреаз, мк-кат/кг	Активність лізоциму, ед/кг	Ступень дисбіозу
1	Інтактна	0,79±0,06	208±16	1,00±0,08
2	Перекисний пародонтит (ПП) + фіксація пружин (ФП)	2,38±0,12p<0,001	127±12p<0,001	4,94±0,31 p<0,001
3	ПП + ФП + гель «Спіруліна»	1,64±0,15p<0,001 p ₁ <0,001	169±14p<0,1 p ₁ <0,05	2,56±0,28 p<0,001 p ₁ <0,001
4	ПП + ФП + гель «Спіруліна» + «Спіруліна» per os + Кальцикер	1,27±0,10p<0,001 p ₁ <0,001	184±15p>0,1 p ₁ <0,01	1,82±0,15 p<0,001 p ₁ <0,001

Примітка: p – вірогідність по відношенню до показника в інтактній групі; p₁ – вірогідність по відношенню до показника в групі «Перекисний пародонтит + фіксація пружин».

стерігалось в яснах тварин в 4-й групі: у 1,7 рази (p₁<0,01) та 1,4 рази (p₁<0,001) відповідно показників у групі з моделлю патології та досягло значень інтактної групи (табл. 2).

Результати аналізу активності уреаз, лізоциму та ступеню дисбіозу в яснах всіх експериментальних тварин представлені в таблиці 3.

При розвитку перекисного пародонтиту та ортодонттичного переміщення зубів в яснах щурів 2-ї групи активність уреаз достовірно зростала у 3 рази (p<0,001), що свідчить про інтенсивний ріст мікробного обсіменіння в яснах після ортодонттичного втручання.

Активність лізоциму в яснах 2-ї групи достовірно зменшилась у 1,6 рази (p<0,001) порівняно з інтактною групою (табл. 3).

Ще більш суттєві порушення в 2-й групі зафіксовані при розрахунку ступеню дисбіозу. Так моделювання патології та ортодонттичне втручання призвели до достовірного збільшення ступеню дисбіозу у 4,9 рази (p<0,001; табл. 3), що свідчить про суттєве переважаєння умовно-пато-

генної мікробіоти над нормобіотой та зниження неспецифічного антимікробного захисту у слизовій оболонці порожнини рота дослідних щурів даної групи.

Проведення профілактичних заходів у експериментальних тварин в 3-й та 4-й групах суттєво знижувало розмноження умовно-патогенної мікробіоти в порожнині рота щурів. Показники активності уреаз в групі із застосування аплікацій гелю «Спіруліна» на ясна достовірно знизилась у 1,5 рази (p₁<0,001; табл. 3), а в 4 -й групі цей показник достовірно знизився у 1,9 рази (p₁<0,001; табл. 3) порівняно з показником в яснах тварин з моделлю патології. Також таке ефективно зниження активності уреаз в яснах щурів, що отримували запропоновані профілактичні препарати, можна пояснити активацією антимікробного захисту – активності лізоциму в яснах цих тварин.

Як показано в таблиці 3, активність лізоциму в яснах досліджуваних щурів в 3 та 4 групах після профілактичних заходів достовірно збільшилась

Таблиця 4

Активність каталази, антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), вміст гіалуронової кислоти у яснах щурів з пародонтитом, ортодонтичним втручанням та після профілактики

№	Групи тварин	Активність каталази, мкат/кг	Індекс АПІ, ед.	Вміст гіалуронової кислоти, мг/кг
1	Інтактна	6,8±0,4	4,42±0,31	3831±245
2	Перекисний пародонтит (ПП) + фіксація пружин (ФП)	5,6±0,3p<0,05	1,95±0,17p<0,001	2594±127 p<0,001
3	ПП + ФП + гель «Спіруліна»	6,7±0,5p>0,1 p ₁ <0,1	3,25 ± 0,19p<0,01 p ₁ <0,001	3142±286 p<0,1 p ₁ <0,1
4	ПП + ФП + гель «Спіруліна» + «Спіруліна» per os + Кальцикер	7,9±0,4p<0,1 p ₁ <0,001	4,59±0,28 p>0,1 p ₁ <0,001	4189±287 p>0,1 p ₁ <0,001

Примітка: p – вірогідність по відношенню до показника в інтактній групі; p₁ – вірогідність по відношенню до показника в групі «Перекисний пародонтит + фіксація пружин».

на 33,1 % (p₁<0,05; табл. 3) та 44,9 % (p₁<0,01; табл. 3) відповідно до 2-ї групи. Це свідчить про підвищення неспецифічного імунітету та антимікробного захисту.

Також при застосуванні запропонованих профілактичних препаратів ступінь дисбіозу в 3-й та 4-й групах достовірно зменшився у 1,9 (p₁<0,01; табл. 3) та 2,7 рази (p₁<0,001; табл. 3) порівняно з 2-ю групою, але ці значення не відповідали інтактним.

Як представлено в таблиці 4, активність каталази в яснах щурів при моделюванні перекисного пародонтиту та додаткового ортодонтичного втручання достовірно зменшилась на 17,6 % (p<0,01; табл. 4), також антиоксидантно-прооксидантний індекс в даній групі достовірно знизився у 2,3 рази (p<0,001; табл. 4) по відношенню до інтактної групи.

Розвиток пародонтиту та фіксація пружин у дослідних тварин в 2 – й групі призвів до достовірного зниження вмісту гіалуронової кислоти в яснах у 1,5 рази % (p<0,001; табл. 4) в порівнянні з показником у інтактних тварин.

Встановлено, що при застосуванні гелю «Спіруліна» в яснах 3-ої групи відмічалася тенденція до збільшення показників активності каталази до інтактних значень (хоча p > 0,8; табл. 4). При цьому індекс АПІ достовірно збільшився у 1,7 рази (p₁ < 0,001; табл. 4) порівняно з його рівнем у 2-ої групі.

В яснах щурів 4-ої групи (ПП + ФП + гель «Спіруліна» + «Спіруліна» per os + Кальцикер) введення профілактичних препаратів призвело до стимулювання антиоксидантної активності: в яснах щурів з патологією і профілактикою активність каталази достовірно збільшилась на 41,1 % (p₁<0,001; табл. 4), також завдяки цьому

достовірно підвищився індекс АПІ у 2,4 рази (p₁<0,001;табл. 4) відносно групи щурів з модельованою паталогією.

Профілактика гелем «Спіруліна» в 3-й групі сприяла тенденції до збільшення рівня гіалуронової кислоти в яснах щурів цієї групи, а в яснах 4-ої групи відбулося достовірне збільшення цього показника у 1,6 рази (p₁ < 0,001; табл. 4) відносно 2 – ї групи та нормалізація відповідно інтактних тварин.

Висновки. 1. В умовах перекисного пародонтиту та додатковому ортодонтичному переміщенню зубів наявні інтенсивні процеси системного запалення, активації перекисного окислення ліпідів, а також запалення та посилення контамінації умовно-патогенної мікробіоти на яснах, розвиток дисбіозу на фоні зниження антимікробного та антиоксидантного захисту, також і рівня гіалуронової кислоти в порожнині роту дослідних щурів.

2. Профілактичне застосування запропонованих препаратів на фоні модельованого перекисного пародонтиту з додатковим ортодонтичним переміщенням зубів надавало коригуючу дію на зміни в яснах та сироватці крові тварин. Найбільш ефективні результати спостерігалися після використання комплексної профілактики за допомогою гелю «Спіруліна» в сукупності з пероральним прийомом «Спіруліни» та Кальцикеру. Запропонований профілактичний комплекс ефективно знижував процеси запалення, перекисного окиснення ліпідів, розвиток умовно-патогенної мікробіоти, ступінь дисбіозу, стимулював неспецифічний антимікробний та антиоксидантний захист в порожнині рота, зберігав нормальний рівень гіалуронової кислоти в яснах.

Література:

1. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Москва: Практическая медицина. 2016. 480.
2. Griffen A.L., Beall C.J., Campbell J.H., Firestone N.D., Kumar P.S., Yang ZK, et al. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *ISME. J.* 2012. № 6. P. 1176–1185. DOI: 10.1038/ismej.2011.191.
3. Ramamurthy J. Gopaldasamy K. Prevalence Of Gingivitis In Patients Undergoing Orthodontic Treatment Of Ages 18-25 Years- A Retrospective Study. *International Journal of Dentistry and Oral Science.* 2020. № 7(12). P. 1231–1235. DOI: 10.19070/2377-8075-20000243.
4. Shivakumar K., Chandu G., Shafiulla M. Severity of malocclusion and orthodontic treatment needs among 12-to 15-year-old school children of Davangere District, Karnataka, India. *Eur J Dent.* 2010. № 4. P. 298–307.
5. 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. 9
6. Королюк М.А., Иванова Д., Майорова И. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16-18.
7. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков. Одесса: КП ОГТ, 2005. 74 с. 12
8. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: методические рекомендации / А. П. Левицкий, и др. К.: ГФЦ, 2007. 23 с.
9. Левицкий А. П., Почтар В. М., Макаренко О. А., Гридіна Л. І. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами. *Одеський медичний журнал.* 2006. № 1 (93). С. 22 – 25. 14
10. Левицкий А.П., Стефанов А. В. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации. К.: ГФЦ, 2002. 15 с.

References:

1. Lang T.A., & Sesik M. (2016). *Kak opisyyvat statistiku v meditsine [How to describe statistics in medicine]*. Moskva: Prakticheskaya meditsina [in Russian].
2. Griffen A.L., Beall C.J., Campbell J.H., Firestone N.D., Kumar P.S., Yang ZK, & et al. (2012). Distinct

and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *ISME. J.* 6, 1176–1185. DOI: 10.1038/ismej.2011.191

3. Ramamurthy J., & Gopaldasamy K. (2020). Prevalence Of Gingivitis In Patients Undergoing Orthodontic Treatment Of Ages 18-25 Years- A Retrospective Study. *International Journal of Dentistry and Oral Science*, 7(12), 1231–1235. DOI: 10.19070/2377-8075-20000243

4. Shivakumar K., Chandu G., & Shafiulla M. (2010). Severity of malocclusion and orthodontic treatment needs among 12-to 15-year-old school children of Davangere District, Karnataka, India. *Eur J Dent*, 4, 298–307.

5. Stal'naya I. D., & Garishvili T. G. (1977). Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty [Method of determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid]. *Sovremennye metody v biokhimii – Modern methods in biochemistry* (pp. 66-68) [in Russian].

6. Korolyuk M.A., Ivanova D., & Mayorova I. (1988). Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determining catalase activity]. *Laboratornoe delo – Laboratory business*, 1, 16-18. 11 [in Russian].

7. Levitskiy A.P. (2005). *Lizotsim vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]*. Odessa: KP OGT [in Russian].

8. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. & i dr. (2007). Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringinga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii [Enzymatic method for determining oral dysbiosis for screening of pro- and prebiotics: guidelines]. K.: GFTs [in Russian].

9. Levyc'kyj A. P., Pochtar V. M., Makarenko O. A., & Grydina L. I. (2006). Antyoksydantno-prooksydantnyj indeks syrovatky krovi shhuriv z eksperymental'nyy stomatytom i jogo korekcija zubnymy eliksiyramy [Antioxidant-prooxidant serum index of rats with experimental stomatitis and its correction with dental elixirs]. *Odes'kyj medychnyj zhurnal – Odessa medical journal*, 1(93), 22 – 25 [in Ukrainian].

10. Levitskiy A.P., & Stefanov A. V. (2002). Metody opredeleniya aktivnosti elastazy i ee ingibitorov: metod. rekomendatsii [Methods for determining the activity of elastase and its inhibitors: method. recommendations]. K.: GFTs [in Russian].