ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НАНОЗОЛОТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

■ **А.В. Борисенко,** д.м.н.,проф., **национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца**
■ **О.Б. Ткач,** врач, **национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца**
■ **О.В. Линовицкая, национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца**
■ **А.П. Левицкий,** д.б.н., проф., **ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины»** (г. Одесса)

Резюме.

Цель: экспериментальное обоснование применения препаратов с наночастицами золота для лечения экспериментального пародонтита.

Материалы и методы: экспериментальное исследование было проведено на 35 белых крысах линии Вистар. В гомогенатах десны определяли активность уреазы, лизоцима, эластазы, каталазы, содержание малонового диальдегида и концентрацию гиалуроновой кислоты

Результаты: моделирование экспериментального пародонтита у крыс с помощью аппликаций геля с протаминсульфатом вызывает в десне развитие дисбиоза, снижает содержание гиалуроновой кислоты и повышает степень атрофии альвеолярного отростка. Аппликации геля с сорбентом, содержащим наночастицы золота (5 нм, 500 мкг/г) снижают степень дисбиоза, увеличивают содержание гиалуроновой кислоты и нормализуют показатель атрофии альвеолярного отростка.

Выводы: аппликации на десну геля с нанозолотом снижают степень дисбиоза, увеличивают содержание гиалуроновой кислоты и тормозят атрофию альвеолярного отростка. Это свидетельствует о его пародонтопротекторных свойствах.

Ключевые слова: нанозолото, мукозальные гели, десна, пародонтит, дисбиоз, гиалуроновая кислота.

Для лечения заболеваний пародонта предложено значительное количество всевозможных медикаментозных препаратов, обладающих антибактериальным и противовоспалительным действием [1-4]. Однако возможности многих антибактериальных средств, особенно, антибиотиков, существенно ограничены быстро возникающей потерей к ним чувствительности пародонтопатогенной микрофлоры [5-7]. Поэтому актуальным является разработка новых антибактериальных препаратов, к которым будет длительное время сохраняться чувствительность пародонтопатогенной микрофлоры.

В качестве альтернативы антибиотикам при лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения В.Н. Царев, С.Б. Чернышева [8-12] рекомендуют использовать препараты: сифлокс, таревид, морфолоксацин, а также новые макролидные препараты: рулид, макропен, суммамед.

Одним из новых направлений в разработке медикаментозных препаратов является использование нанотехнологий с использованием наночастиц металлов, обладающих антибактериальным действием. Среди них наибольшее внимание привлекает применение наночастиц золота и серебра. Вследствие очень маленьких размеров наночастицы могут легко проникать в ткани и их клетки. Особенностью золота, серебра и других металлов является то, что они легко образуют кластеры и коллоиды [13-14]. Они имеют большую удельную поверхность, что увеличивает область контакта частиц золота и серебра с бактериями или вирусами, значительно повышая их бактерицидные свойства. Таким образом, применение золота и серебра в виде наночастиц позволяет в сотни раз снизить их концентрацию с сохранением всех бактерицидных свойств.

Помимо этого, золото и серебро являются мощными иммуномодуляторами, сравнимыми со стероидными гормонами. В зависимости от дозы, они могут, как стимулировать, так и угнетать фагоцитоз. Под их влиянием повышается количество иммуноглобулинов классов A, M, G, увеличивается процентное содержание абсолютного количества Т-лимфоцитов. Наночастицы золота, обладающие целым рядом уникальных характеристик (оптические свойства, прочность, высокая площадь поверхности) могут служить для усиления сигнала при проведении иммуноферментного анализа за счет их связывания с антителами [13-14].

Данные свойства наночастиц серебра и золота могут быть использованы для лечения разнообразных патологических процессов, вызванных микроорганизмами, в том числе и заболеваний пародонта. Это подчеркивает актуальность исследования возможностей применения препаратов наночастиц золота и серебра в лечении генерализованного пародонтита.

В проведенных ранее экспериментальных исследованиях нами было изучено противовоспалительное действие препаратов золота и серебра. В частности

при моделировании экспериментального воспаления тканей десны воздействием кишечного эндотоксина (липополисахарида, ЛПС) была показана способность мукозальных гелей, содержащих наночастицы золота или серебра на силикагелевом носителе, угнетать воспалительный процесс [15]. В частности наночастицы золота в наибольшей степени восстанавливали активность лизоцима, сниженную при развитии экспериментального воспаления слизистой рта, вызванного действием ЛПС [15]. Микробиологическими исследованиями показано выраженное антибактериальное действие препаратов с наночастицами золота на стандартные штаммы микроорганизмов и условно-патогенную микрофлору корневых каналов[15].

Исходя из этого, целесообразным является дальнейшее экспериментальное изучение свойств препаратов с наночастицами золота с целью обоснования их клинического применения.

Целью настоящей работы было экспериментальное обоснование применения препаратов с наночастицами золота для лечения экспериментального пародонтита путем изучения их пародонтопротекторного действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование было проведено на 35 белых крысах линии Вистар (самки, 5 месяцев, средняя живая масса 230±15 г). Для моделирования у них модели экспериментального пародонтита был избран протаминовый пародонтит. Эта модель была избрана в связи с тем, что протамин, как ингибитор гепарина, активирует гиалуронидазу, которая повышает проницаемость гистогематических барьеров и является провоспалительным фактором [17]. Протаминовую модель экспериментального пародонтита воспроизводили у крыс путем трехдневного нанесения на десну по 0,5 мл геля карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), содержащего 10 % раствора протамина сульфата в концентрации 10 мг/мл [18].

В качестве испытуемого лекарственного средства – препарата с наночастицами золота – был использован мукозальный 3 %-ный гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), содержащий 5 % силикагеля с включением 500 мкг/г наночастиц золота размера 5 нм [15, 19]. Для сравнения использовали также мукозальный гель КМЦ без сорбента («пустой» гель) и мукозальный гель, содержащий 5 % силикагеля (препараты сравнения).

Экспериментальные животные (крысы) были разделены на 5 равных групп: 1-ая – норма; 2-ая – экспериментальный пародонтит (без лечения); 3-я – экспериментальный пародонтит + «пустой» гель, начиная с 5 дня опыта в течение 5 дней; 4-ая – экспериментальный пародонтит + гель, содержащий 5 % силикагеля и 5-ая – экспериментальный пародонтит + гель с наночастицами золота.

Испытуемые лечебные гели наносили на десну в количестве 0,5 мл один раз в день после еды в течение 5 дней.

Эвтаназию животных осуществляли на 13-й день от начала опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Иссекали десну и альвеолярный отросток нижней челюсти. Ткани до исследования хранили при –30 °С.Степень атрофии альвеолярного отростка определяли по стандартной методике [20].

Гомогенаты десны готовили в буфере (20 мг/мл 0,05 М трис-HCl буфера, pH 7,5). В них определяли активность уреазы [21], лизоцима [21], эластазы [22], каталазы [22], содержание малонового диальдегида (МДА) [22] и концентрацию гиалуроновой кислоты [23]. По соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [22], а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [24].

В гомогенате костной ткани альвеолярного отростка определяли активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз [25]. По соотношению ЩФ/КФ рассчитывали индекс минерализующей способности костной ткани пародонта (ИМ) [26].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальное моделирование пародонтита приводит к визуальному воспалению десны крыс. Наличие воспалительного процесса в десне подтверждается возрастанием в ней активности уреазы. В частности у крыс второй группы (экспериментальный пародонтит без лечения) ее активность возрастала в 1,7 раза: от 0,38 ± 0,10 мк-кат/кг до 0,63 ± 0,10 мк-кат/кг (табл.1). Возрастание активности уреазы свидетельствует об увеличении микробной обсемененности десны. Одновременно с этими проявлениями воспаления отмечается снижение местной резистентности полости рта экспериментальных животных, о чем свидетельствует снижение активности лизоцима в гомогенатах десны в 1,2 раза: с 252 ± 39 ед/кг до 132 ± 45 ед/кг.

Аппликации геля с нанозолотом на десну в количестве 0,5 мл один раз в день после еды в течение 5 дней приводят к снижению интенсивности воспалительного процесса в тканях пародонта крыс пятой группы. Это подтверждается биохимическими показателями: активность уреазы снижается в 1,5 раза – с 0,63 ± 0,10 мк-кат/кг до 0,42 ± 0,12мк-кат/кг. Повышается уровень неспецифической резистентности слизистой рта, о чем свидетельствует возрастание активности лизоцима в десне в 1,9 раза: со 132 ± 45ед/кгдо202 ± 57 ед/кг.

Сравнительные результаты, полученные с препаратами сравнения, подтверждают эффективность применения аппликаций геля с нанозолотом на десну. Так, у экспериментальных животных 3-й группы, которым проводили аппликации «пустым» гелем без наночастиц золота активность уреазы не снижалась, оставаясь на уровне экспериментального пародонтита - 0,63 ± 0,12мк-кат/кг. Отмечено незначительное, но статистически недостоверное ($p>0,05$) повышение активности лизоцима со 132 ± 45ед/кг до 149 ± 55 ед/кг.

В четвертой группе экспериментальных животных крысам наносили аппликации геля с сорбентом без наночастиц золота. Данная комбинация не оказывала существенного лекарственного действия на экспериментальное воспаление в пародонте. Повышенная при экспериментальном пародонтите активность уреазы оставалась на том же уровне -0,62 ± 0,10мк-кат/кг. Отмечено повышение (но статистически недостоверное $p>0,05$)активности лизоцима со 132 ± 45 ед/кг до 202 ± 47 ед/кг.

Данные, полученные в этих группах с препаратами сравнения, подтверждают эффективность действия геля с наночастицами золота.

Таблица 1. Влияние геля с нанозолотом на активность уреазы и лизоцима в десне крыс с экспериментальным пародонтитом (во всех группах n=7)

№№ гр.	Группы	Уреаза, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг
1.	Норма	0,38 ± 0,10	252 ± 39
2.	Пародонтит	0,63 ± 0,10 p>0,05	132 ± 45 p>0,05
3.	Пародонтит + гель «пустой»	0,63 ± 0,12 p>0,05	149 ± 55 p>0,05
4.	Пародонтит + гель с сорбентом	0,62 ± 0,10 p>0,05 p1>0,8	202 ± 47 p>0,3 p1>0,3
5.	Пародонтит + гель с нанозолотом	0,42 ± 0,12 p>0,5 p1>0,05	202 ± 57 p>0,3 p1>0,3

Примечания. p – показатель достоверности различий с гр. № 1;
p1 – показатель достоверности различий с гр. № 3.

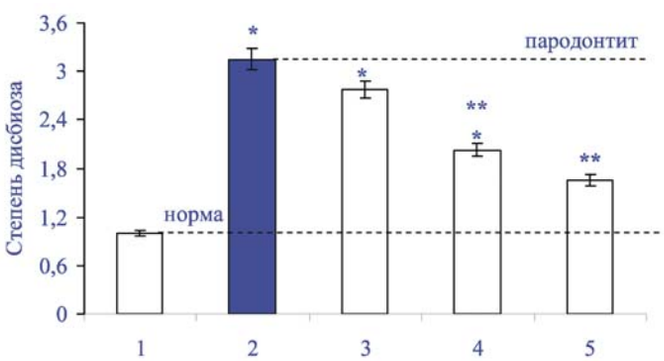

Рис. 1. Влияние геля с нанозолотом на степень дисбиоза десны крыс с экспериментальным пародонтитом: 1 – норма, 2 – пародонтит (П), 3 – П + гель «пустой», 4 – П + гель с сорбентом, 5 – П + гель с нанозолотом
*– p<0,05 в сравнении с гр. № 1; **– p<0,05 в сравнении с гр. № 3

По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [8]. У крыс второй группы с экспериментальным пародонтитом этот показатель возрастает более чем 3 раза (рис. 1). Аппликации геля с наночастицами золота на десну у крыс второй группы приводят к достоверному снижению этого показателя почти до уровня нормы. В третьей и четвертой группах экспериментальных животных, где применялись препараты сравнения, снижение показателя степени дисбиоза незначительное и статистически недостоверное.

При экспериментальном пародонтите у крыс второй группы возрастает уровень маркеров воспаления: уровень эластазы возрастает с 31 ± 4 мк-кат/кг до 38 ± 3 мк-кат/кг; уровень малонового диальдегида (МДА) возрастает с 13,0 ± 1,3 мкмоль/кг до 16,3 ± 0,6 мкмоль/кг (табл. 2). Это свидетельствует о начинающемся воспалении в десне (гингивит). Аппликации геля с нанозолотом у крыс второй группы приводят к снижению уровня маркеров воспаления практически до уровня нормы: уровень эластазы снижается с 38 ± 3 мк-кат/кг до 30 ± 4 мк-кат/кг; уровень малонового диальдегида (МДА) снижается с 16,3 ± 0,6 мкмоль/кг до 15,6 ± 1,6мкмоль/кг. Аппликации геля с сорбентом (4-я группа) снижают уровень эластазы до 33 ± 2 мк-кат/кг и содержания МДА до 15,7 ± 1,4 мкмоль/кг (практически до уровня нормы). Аппликации «пустого» геля приводит к незначительному статистически недостоверному (p>0,05) снижению маркеров воспаления (табл. 2).

Таблица 2. Влияние геля с нанозолотом на уровень маркеров воспаления в десне крыс с экспериментальным пародонтитом (во всех группах n=7)

№№ гр.	Группы	Эластаза, мк-кат/кг	МДА, мкмоль/кг
1.	Норма	31 ± 4	13,0 ± 1,3
2.	Пародонтит	38 ± 3 p>0,05	16,3 ± 0,6 p<0,05
3.	Пародонтит + гель «пустой»	37 ± 3 p>0,05	15,6 ± 1,0 p>0,05
4.	Пародонтит + гель с сорбентом	33 ± 2 p>0,3 p1>0,1	15,7 ± 1,4 p>0,05 p1>0,9
5.	Пародонтит + гель с нанозолотом	30 ± 4 p>0,8 p1>0,3	15,6 ± 1,6 p>0,05 p1>0,9

Примечания. p – показатель достоверности различий с гр. № 1;
p1 – показатель достоверности различий с гр. № 3.

В таблице 3 представлены результаты определения активности каталазы и антиоксидантно-прооксидантного индекса (АПИ) в десне крыс с экспериментальным пародонтитом. Активность каталазы при экспериментальном пародонтите в гомогенатах десны крыс снижается, что приводит и к снижению индекса АПИ. Аппликации геля с нанозолотом приводят к незначительному, статистически недостоверному (p>0,05) повышению этих показателей. Аналогичные результаты получены и в группах сравнения с «пустым» гелем (3-я группа) и гелем с сорбентом (4-я группа) - p>0,05.

Таблица 3. Влияние геля с нанозолотом на активность каталазы и индекс АПИ в десне крыс с экспериментальным пародонтитом (во всех группах n=7)

№№ гр.	Группы	Каталаза, мкат/кг	АПИ
1.	Норма	7,33 ± 0,92	5,64 ± 0,52
2.	Пародонтит	6,36 ± 0,51 p>0,3	3,90 ± 0,31 p<0,05
3.	Пародонтит + гель «пустой»	6,70 ± 0,30 p>0,1	4,29 ± 0,30 p<0,05
4.	Пародонтит + гель с сорбентом	6,82 ± 0,23 p>0,1 p1>0,3	4,34 ± 0,31 p<0,05 p1>0,5
5.	Пародонтит + гель с нанозолотом	6,85± 0,37 p>0,05 p1>0,03	4,39 ± 0,34 p<0,05 p1>0,5

Примечания. p – показатель достоверности различий с гр. № 1;
p1 – показатель достоверности различий с гр. № 3.

В отличие от активности каталазы, индекс АПИ при экспериментальном пародонтите снижается достоверно. Однако аппликации гелей с силикагелем или с нанозолотом практически его не изменяют.

Как известно, гиалуроновая кислота – это межклеточный «цемент», который снижает проницаемость гисто-гематических барьеров и тем самым оказывает противовоспалительное действие [2]. Определение содержания гиалуроновой кислоты в гомогенатах десны крыс показывает, что при экспериментальном пародонтите оно снижается почти вдвое – с 1157 ± 52мг/кг до 756 ± 34мг/кг. Аппликации геля с наночастицами золота у крыс пятой группы повышает содержание гиалуроновой кислоты до 987 ± 38мг/кг. Аппликации «пустого» геля и геля с сорбентом приводят к изменению содержания гиалуроновой кислоты, не отличающегося достоверно от ее уровня при экспериментальном пародонтите. Полученные результаты у крыс разных групп представлены на рис. 2.

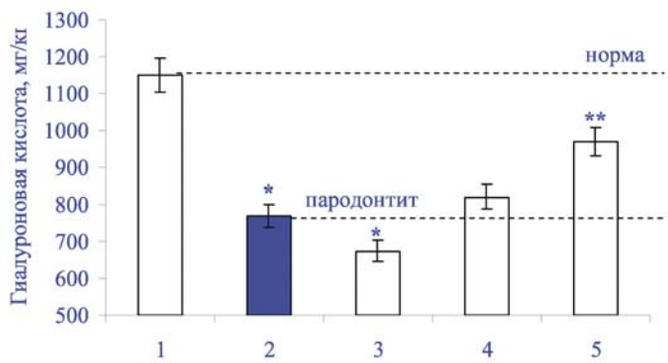

Рис. 2. Влияние геля с нанозолотом на содержание гиалуроновой кислоты в десне крыс с экспериментальным пародонтитом: 1 – норма, 2 – пародонтит (П), 3 – П + гель «пустой», 4 – П + гель с сорбентом, 5 – П + гель с нанозолотом

На рис. 3 показано, как изменяется степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс с экспериментальным пародонтитом. Видно, что при пародонтите достоверно возрастает степень атрофии, а под влиянием аппликации гелей с силикагелем или с нанозолотом степень атрофии костной ткани достоверно снижается, причем после аппликаций геля с нанозолотом – до нормы.

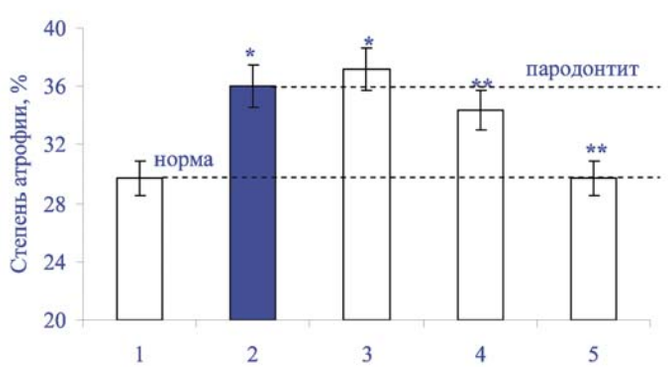

Рис. 3. Влияние геля с наночастицами золота на степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс с экспериментальным пародонтитом: 1 – норма, 2 – пародонтит (П), 3 – П + гель «пустой», 4 – П + гель с сорбентом, 5 – П + гель с нанозолотом

Определение в костной ткани альвеолярного отростка активности фосфатаз и индекса минерализации (ИМ) показывает (табл. 4), что при экспериментальном пародонтите активность щелочной и кислой фосфатазы незначительно повышается, а индекс минерализации (ИМ), наоборот, снижается (p>0,05). Аппликации геля с нанозолотом достоверно увеличивают минерализующую способность костной ткани пародонта. Главным образом это происходит за счет роста активности щелочной фосфатазы (ЩФ), которая является маркером остеобластов [10]. Аппликации «пустого» геля и геля с сорбентом не оказывают значительного влияния на активность фосфатаз, а состояние минерализации даже несколько усугубляют.Однако если индекс минерализации сравнивать с аналогичным показателем 3-й группы (группа сравнения), то гель с нанозолотом достоверно увеличивает минерализующую способность костной ткани пародонта.

Таблица 4. Влияние геля с нанозолотом на активность фосфатаз и индекс минерализации костной ткани пародонта крыс с экспериментальным пародонтитом (во всех группах n=7)

№№ гр.	Группы	ЩФ, нкат/кг	КФ, нкат/кг	ИМ
1.	Норма	120,9 ± 14,6	1,99 ± 0,22	60,7 ± 1,9
2.	Пародонтит	123,0 ± 9,4 p>0,6	2,16 ± 0,05 p>0,3	56,9 ± 1,7 p>0,3
3.	Пародонтит + гель «пустой»	88,9 ± 7,0 p<0,05	2,13 ± 0,18 p>0,3	41,7 ± 1,4 p<0,05
4.	Пародонтит + гель с сорбентом	97,0 ± 7,2 p>0,05 p_1>0,2	2,130 ± 0,12 p>0,3 p_1=1	45,5 ± 1,5 p<0,05 p_1>0,05
5.	Пародонтит + гель с нанозолотом	108,9 ± 10,1 p>0,3 p_1>0,05	2,15 ± 0,12 p>0,3 p_1>0,7	50,6 ± 3,1 p<0,05 p_1<0,05

Примечания. p – показатель достоверности различий с гр. № 1;
p1 – показатель достоверности различий с гр. № 3.

ВЫВОДЫ

1. Моделирование экспериментального пародонтита с помощью протамина увеличивает степень дисбиоза десны за счет увеличения микробной обсемененности и снижения уровня неспецифического иммунитета.
2. Развитие дисбиоза в десне снижает содержание гиалуроновой кислоты и увеличивает степень атрофии альвеолярного отростка.
3. Аппликации на десну геля с нанозолотом снижают степень дисбиоза, увеличивают содержание гиалуроновой кислоты и тормозят атрофию альвеолярного отростка.

Таким образом, на основании проведенных экспериментальных исследований можно утверждать о наличии у геля с нанозолотом пародонтопротекторных свойств.

ЛИТЕРАТУРА

Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Фоменко Е.В. Применение лактобактерина в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // Терра Медика, 2002.- Спец. вып. – С.21-23.

Machenko I.S. New principle of treatment of parodont tissues diseases // Abstracts of the 8 the Russia-Japan International Medical Symposium. – Irkutsk, 2002. – P. 184-185.

Мащенко І.С., Самойленко А.В. Роль відновлення нормобіозу пародонтальних тканин після етіотропної антибактеріальної терапії у хворих на генералізований пародонтит // Вісник стоматології. – 2000. - №3. – С.102-105.

Кузнецов Е.А. Микробная флора полости рта и ее роль в развитии патологических процессов / Е.А. Кузнецов, Царев В.Н., Давыдова М.М. и др. / Под ред. проф. Е.А.Кузнецова.- М.- 1995.- 73с.

Мащенко И.С., Самойленко А.В. Косенко К.Н. Этиотропное и патогенетическое обоснование дифференцированных подходов к терапии генерализованного пародонтита // Вісник стоматології. – 2002. - №4. – С. 23-27.

Дмитриева Л.А. с соавт. Сравнительная оценка современных антибактериальных препаратов при лечении пародонтита тяжелой степени в стадии обострения // Стоматология. – 1997. – Т.76, №6. – С. 19-22; 1998. –Т.77, №4. – С. 17-19.

Slots J., Rams T.E. Antibiotic in periodontal therapy: advantages and disadvantages // J. Clin. Periodontol. – 1990. – V.17. – P. 479-493.

Царев В.Н., Чернышова С.Б. перспективы применения препаратов фторхинилового ряда в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения // Стоматология. – 1998. - №6.

Царев В.Н., Романов А.Е. и др. Выбор антибактериальных препаратов для комплексного лечения пародонтита в стадии обострения // Стоматология. – 1997. - №6. – С. 19-22.

Дмитриева Л.А. и др. Современные аспекты клинической пародонтологии. – М.: Медпресс, 2001. – С. 128.

Модина Т.Н. Лечение быстропрогрессирующего пародонтита тяжелой степени с применением управляемой эндолимфатической инфузии антибиотиков // Пародонтология. – 1999. - №1.

Шашкина И.В., Новикова И.Б., Клюева Н.Н. Опыт лечения хронических заболеваний пародонта антибиотиком вильпрафен // Стоматология. – 2001. Т.80, №1. – С. 64-65.

Москаленко В.Ф., Лісовий В.М., Чекман І.С., Горчакова Н.О., Звягінцева Т.В., Небесна Т.Ю, Сирова Г.О., Загородний М.І. Науковіосновинаномедицини, нанофармакології та нанофармації // Наукови йвісникнаціональногомедичногоуніверситетуі меніО.О.Богомольця. – 2009. - № 2. – С. 17-31.

Чекман И.С., Маланчук В.А., ГордейчукМ.А. Нанотехнологии и наноматериалы: применение в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии // Укр. Мед. Часопис – 2009. - № 6 (74) - XI/XII - С. 95-97.

Борисенко А.В., Ткач О.Б., Левицкий А.П. Влияние оральных аппликаций силикагеля, содержащего наночастицы золота или серебра на степень дисбиоза десны крыс после воздействия липополисахарида //Вісник стоматології. – 2013. – № 3 (84). – С. 2-4.

Борисенко А.В., Ткач О.Б., Волощук О.М. Вивченнявпливупрепаратів з наночасточками золота на умовно-патогеннумікрофлорукореневого каналу// Современная стоматология.– 2013. - № 1. – С. 11-14.

Соколова И.И., Хлыстун Н.Л., Левицкий А.П. Роль гиалуронидазы в патогенезедистрофически-воспалительныхзаболеваний пародонта // Вісник стоматології. – 2012. – Спец. выпуск № 6. – С. 125.

Левицкий А.П., Хлыстун Н.Л., Ступак Е.П., Гончарук С.В., Скидан К.В. Влияние аппликаций геля с протамином на биохимические показатели воспаления и дисбиоза в десне крыс // Вісник стоматології. – 2012. – Спец. выпуск № 7 – С. 9-12.

Трохимчук А.К., Легенчук А.В., Подольская В.И., Войтенко Е.Ю., Овечко В.С., Щур А.В. Формированиенаночастицблагородныхметаллов в пористых кремнеземах и биологическихматрицах // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. – Збірник наукових праць. – 2008. – т. 6, вип. 2. – С. 509-527.

Николаева А.В. Макро-микроскопические исследования зубо-челюстной системы крыс при воздействии на верхний шейный симпатический узел / В кн.: Материалы к макро-микроскопической анатомии. – Киев, 1965. Вып. 3. – С. 96-101.

Левицкий А.П. 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, 2007. – 23 с.

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

Асатиани В.С. Новые методы биохимической фотометрии – М., 1965. – 298 с.

Левицький А. П. Патент на корисну модель № 43140, МПК (2009) G01N 33/48 Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / А. П. Левицький, О. В. Дєньга, І. О. Селіванська та ін. – № u200815092; заявл. 26.12.2008; опубл. 10.08.2009. Бюл. № 15.

Левицький А. П. Экспериментальныеметодыисследованиястимуляторовостеогенеза (метод. рекомендации) / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, О.В. Деньга[и др.] – К.: ГФЦ, 2005. – 50 с.

Левицький А.П., Макаренко О.А., Ходаков І.В., Зеленіна Ю.В. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини // Одеський мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 17-21.