

УДК 615.454.1+616.316-008.8:611.08  
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.2.2>

**Н.В. Горбатовська,**

аспірант, Державна установа

«Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
Національної академії медичних наук»  
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,  
[dr.gorbatovskaya@gmail.com](mailto:dr.gorbatovskaya@gmail.com)

**І.К. Новицька,**

доктор медичних наук, завідувачка лабораторією  
«Розробки та дослідження засобів гігієни ротової  
порожнини», Державна установа

«Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
Національної академії медичних наук України»  
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,  
[novirina030476@gmail.com](mailto:novirina030476@gmail.com)

## ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕЛЮ ДЛЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ «ФІАЛКА» В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАЛЬЦІЙ-ДЕФІЦИТНОГО СТАНУ

**Мета дослідження.** Експериментальне вивчення на токсичній кальцій-дефіцитній моделі пародонтопротекторних властивостей гелю для ротової порожнини «Фіалка». **Матеріали та методи дослідження.** Експериментальне моделювання патології пародонту у піддослідних тварин на фоні токсичного кальцій-дефіцитного стану проводили на протязі 30 діб за наступною схемою. Було сформовано 4 групи: 1 група – інтактні тварини; 2 група – тваринам щоденно із питною водою давали розчин ЕДТА (2%) і три рази на тиждень вводили *per os* препарат «Варфарин Орион» в дозі 5 мг/кг (у перерахунку на діючу речовину варфарин натрію – 0,01 мг/кг) 3 група – введення препарату «Варфарин Орион» та 2% розчину ЕДТА (2%) та нанесення на оболонку альвеолярного відростку гелю «Плацебо»; 4 група – введення препарату «Варфарин Орион» та 2% розчину ЕДТА і починаючи з 7 доби щоденно, протягом 3 тижнів, нанесення на слизову оболонку альвеолярного відростку гелю «Фіалка», після чого в крові та в тканинах пародонту вивчали активність лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази та вміст кальцію і фосфору. **Висновки.** 1. На тлі розвитку кальцій дефіцитних станів і патології кісткової тканини відбувається розвиток гіпоксичних станів як на системному рівні, так і локально, в тканинах пародонту, обумовлений падінням рівню оксигенації тканин, розвитком ендотеліальної дисфункції, блокуванням окисно-відновлювальних процесів в тканинах пародонту та активацією процесів гліколізу. 2. Дослідження пародонтопротекторних властивостей гелю для ротової порожнини «Фіалка» на фоні виникнення кальцій дефіцитних станів показало ефективність його застосування за показниками активності окисно-відновлювальних процесів (найбільш позитивні зміни за показником ЛДГ/СДГ+ЦХО,

що характеризує співвідношення анаеробних/аеробних процесів в 3,3 рази.

**Ключові слова:** мінеральний обмін, енергетичний обмін, азотистий обмін, експеримент, пародонтит, гель для ротової порожнини.

**N.V. Gorbatovska,**

Graduate Student, State institution

“Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery  
of the National Academy of Medical Sciences”

11 Risheliyevska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,  
[dr.gorbatovskaya@gmail.com](mailto:dr.gorbatovskaya@gmail.com)

**I.K. Novytska,**

Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory  
“Development and research of oral hygiene products”,  
State institution “Institute of Dentistry  
and Maxillofacial Surgery of the National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine”

11 Risheliyevska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,  
[novirina030476@gmail.com](mailto:novirina030476@gmail.com)

## PERIODONTAL-PROTECTIVE PROPERTIES OF ORAL GEL “VIOLET” IN EXPERIMENTAL CALCIUM-DEFICIENCY STATE

**Purpose of the study.** Experimental study of the periodontal protective properties of Violet oral gel on a toxic calcium-deficient model. **Materials and methods of research.** Experimental modeling of periodontal pathology in Experimental Animals against the background of a toxic calcium-deficient state was carried out for 30 days according to the following scheme: – 4 groups were formed: 1 group – intact animals; Group 2 – animals were given EDTA solution (2%) daily with drinking water and three times a week were administered *per os* drug “Warfarin Orion” at a dose of 5 mg/kg (in terms of active ingredient warfarin sodium – 0.01 mg/kg) Group 3 – administration of the drug “Warfarin Orion” and 2% solution of EDTA (2%) and application of gel “Placebo” to the membrane of the alveolar process; group 4 – administration of the drug “Warfarin Orion” and 2% solution of EDTA and starting from 7 days daily, within 3 weeks, application of gel “Violet” to the mucous membrane of the alveolar process, after which the activity of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase and calcium and phosphorus content were studied in the blood and periodontal tissues. **Conclusions.** 1. Against the background of the development of calcium deficiency states and pathology of bone tissue, hypoxic states develop both at the systemic level and locally, in periodontal tissues, due to a drop in the level of tissue oxygenation, the development of endothelial dysfunction, blocking redox processes in periodontal tissues and activation of glycolysis processes. 2. The study of periodontal-protective properties of the gel for the oral cavity “Violet” against the background of the occurrence of calcium deficiency states showed the effectiveness of its use in terms of the activity of redox processes (the most positive changes in

*the indicator of LDH/SDG+CHO, which characterizes the ratio of anaerobic / aerobic processes in 3.3 times.*

**Key words:** *mineral metabolism, energy metabolism, nitrogen metabolism, experiment, periodontitis, oral gel.*

За даними ВООЗ патологія тканин пародонту займає друге місце в структурі стоматологічної захворюваності. Ключовою ланкою патогенезу пародонтиту є розвиток гіпоксії на місцевому та загальному рівні, яка призводить до дисфункції ендотелію мікросудин пародонту та порушенню мінерального, енергетичного та азотистого обміну що, безсумнівно, ускладнює хронічну патологію тканин пародонту [1; 2].

Гель для ротової порожнини «Фіалка» був розроблений у «Лабораторії розробки і дослідження засобів гігієни ротової порожнини» ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» [3].

Введення до складу гелю для ротової порожнини трави фіалки трьохкольорової обумовлено її складом. Вона містить флавоноїди: антоціани, халкони, гесперидин, апігенін, лутеолін; сапоніни, кверцетин, дігідрокверцетин, кемпферол та їх глікозиди; полісахариди; каротіноїди; аскорбінову кислоту, ефірні олії, які містять метілсаліцилат. Фенольні з'єднання фіалки представлені звичайними фенологлікозидами: кавовою, саліциловою, коричною та ін. Встановлено, що домінуючим флавоноїдним сполученням фіалки є рутин, глікозид кверцетина, який належить до групи ангіопротекторів та коректорів мікроциркуляції [4].

**Мета дослідження.** Експериментальне вивчення на токсичній кальцій-дефіцитній моделі пародонтопротекторних властивостей гелю для ротової порожнини «Фіалка».

**Матеріали та методи дослідження.** Експерименти виконані на білих лабораторних щурах масою 160–180 г. Тварин утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі [5].

Експериментальні дослідження проводились відповідно до Закону України про «Про захист тварин від жорстокого поводження» та національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які узгоджуються з положенням «European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (1985 г.)» [6]. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації після попередньої наркотизації (ін'єкції в черевну порожнину 2,5% 2,2,2-трібромметанола (фірми «Aldrich») в 2-метилбутанолі; 1:50 в PBS; 300 мг/кг).

Експериментальне моделювання [7] патології пародонту у піддослідних тварин на фоні ток-

сичного кальцій-дефіцитного стану проводили за наступною схемою:

– тваринам щоденно із питною водою давали розчин ЕДТА (2%) і три рази на тиждень вводили per os препарат «Варфарин Орион» фірми Орион Корпорейшн, Фінляндія (антагоніст вітаміну К) в дозі 5 мг/кг (у перерахунку на діючу речовину варфарин натрію – 0,01 мг/кг) на протязі 30 діб.

Експериментальні дослідження проведені на 4 групах тварин:

1 група – інтактні тварини (8 особин);

2 група – введення препарату «Варфарин Орион» та 2% розчину ЕДТА (8 особин);

3 група – введення препарату «Варфарин Орион» та 2% розчину ЕДТА і починаючи з 7 доби щоденне, протягом 3 тижнів, нанесення на слизову оболонку альвеолярного відростку гелю «Плацебо» (8 особин);

4 група – введення препарату «Варфарин Орион» та 2% розчину ЕДТА і починаючи з 7 доби щоденне, протягом 3 тижнів, нанесення на слизову оболонку альвеолярного відростку гелю «Фіалка» (8 особин).

Після декапітації тварин з дотриманням правил біоетики проводили забір крові та виділяли тканини пародонту. Сироватку отримували шляхом центрифугування крові при 3000 тис. об/хв. на протязі 20 хв., зразки розділяли на відповідні аліквоти і заморожували при  $-20^{\circ}\text{C}$  для подальшої роботи. Тканини пародонту виділяли і готували гомогенат (25 мг тканини на 1 мл 0,25 М розчину сахарози), центрифугували при 3000 тис. об/хв. на протязі 10 хв. В надосадовій фракції гомогенатів і сироватці крові досліджували низку маркерних ферментів.

Експеримент тривав 30 діб, після чого в крові та в тканинах пародонту вивчали активність лужної фосфатази (ЛФ) [8], лактатдегідрогенази (ЛДГ) [8], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [8] та цитохромоксидази (ЦХО) [8].

Визначення вмісту оксидів азоту в плазмі крові проводили за методикою П.П. Голікова у модифікації [9]. Концентрацію оксидів азоту в крові вимірювали за вмістом його кінцевих метаболітів – нітратів і нітритів, як найбільш верифікованих маркерів оцінки їх метаболізму.

Дослідження вмісту кальцію і фосфору в крові проводили методом атомно-абсорбційного аналізу на приладі «Сатурн-3» [9].

Статистична обробка результатів експериментальних досліджень проведена методами варіаційного аналізу з використанням критерію Стьюдента ( $t$ ) [10].

**Результати досліджень та їх обговорення.**

Через тиждень після початку введення препаратів у деяких піддослідних тварин спостерігалися кровотечі з носа та локальні геморагічні прояви на вушках, що обумовлено введенням антикоагулянта-варфарина. На подальших термінах дослідження фіксувалося зменшення даних проявів, при цьому загибелі піддослідних тварин не спостерігалося.

Дослідження показали, що моделювання патології пародонту призвело до порушення кальцій-фосфорного обміну (табл. 1). Як видно з наведених даних, у тварин усіх піддослідних груп вміст загального кальцію в крові нижчий за контрольні показники на 27,1–48,1% ( $p < 0,05$ ). Одночасно спостерігалося і зниження вмісту фосфору в 1,5–2,5 разів ( $p < 0,05$ ).

Дослідження активності ЛФ (табл. 2), маркерного показника мінерального обміну, показало, що у тварин усіх груп активність ферменту в сироватці крові підвищилася на 42,6–51,9% ( $p < 0,05$ ), а в тканинах пародонту (табл. 3) – тільки в 2–3-й групах – майже в 2 рази ( $p < 0,05$ ). Оскільки даний фермент приймає участь в гідролізі органічної основи кісткової тканини, то його підвищення в сироватці крові свідчить про активацію процесів резорбції. При цьому в тка-

нинах пародонту, на фоні аплікації лікувальним гелем, активність ЛФ не перевищувала показників контролю ( $p < 0,05$ ).

Вивчення сумарного вмісту оксидів азоту (вазодилітаторів) в сироватці крові тварин, який є опосередкованим маркером розвитку ендотеліальної дисфункції судин показало, що його вміст достовірно підвищився у тварин практично у всіх груп на 28,4–35,3% ( $p < 0,05$ ). Тобто, розвиток патологічного процесу пов'язаний також і з залученням судинного компонента.

Важливим етапом дослідження метаболічних зрушень стало вивчення енергетичного обміну. Як показали отримані дані (табл. 2), активність ключового ферменту ЛДГ в сироватці крові була в 1,5 рази вища за показники контролю у всіх експериментальних групах ( $p < 0,01$ ). Це свідчить про активацію анаеробної ланки енергетичного обміну і розвиток гіпоксичного стану системного характеру при моделюванні пародонтиту. Більш інформативними показниками, що дозволяють дослідити стан аеробних/анаеробних процесів безпосередньо в тканинах при моделюванні даного виду патології, а також ефективності застосування лікувального гелю «Фіалка», є вивчення активності ключових ферментів енергетичного обміну.

Таблиця 1

**Вплив гелю для ротової порожнини «Фіалка»  
на вміст загального кальцію і фосфору в крові у піддослідних тварин**

№ групи	Вміст кальцію (мг/л)	Вміст фосфору (мг/л)
1 група – інтактні тварини (n = 8)	45,7±4,3	136,2±9,4
2 група – модель (n = 8)	23,7±1,1*** ( $p < 0,001$ ; t = 4,96)	55,2±2,8*** ( $p < 0,001$ ; t = 8,02)
3 група – модель + гель Плацебо» (n = 8)	24,1±2,0*** ( $p < 0,001$ ; t = 4,56)	62,0±5,6*** ( $p < 0,001$ ; t = 6,23)
4 група м модель + гель «Фіалка» (n = 8)	30,8±2,8* ( $p < 0,05$ ; t = 2,90)	87,70±10,7* ( $p < 0,05$ ; t = 3,41)

Примітка: \* – зміни достовірні відносно гр. № 1 ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – зміни достовірні відносно гр. № 1 ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 2

**Вплив гелю для ротової порожнини «Фіалка» на показники мінерального,  
азотистого та енергетичного обміну в сироватці крові у експериментальних тварин**

№ групи	Показники		
	ЛФ, нмоль/с*л	Сума NO <sub>x</sub> , мкмоль/л	ЛДГ, Од/л
1 група – інтактні тварини (n = 8)	412,3±46,3	48,2±3,35	270,5±35,9
2 група – модель (n = 8)	599,8±48,7* ( $p < 0,05$ ; t = 2,79)	65,2±4,62** ( $p < 0,01$ ; t = 2,98)	411,2±37,4* ( $p < 0,05$ ; t = 2,70)
3 група – модель + гель Плацебо» (n = 8)	626,3±51,3** ( $p < 0,01$ ; t = 3,10)	62,5±4,51* ( $p < 0,05$ ; t = 2,6)	484,7±50,3** ( $p < 0,01$ ; t = 3,47)
4 група – модель + гель «Фіалка» (n = 8)	587,9±57,4* ( $p < 0,05$ ; t = 2,38)	64,5±6,32* ( $p < 0,05$ ; t = 2,28)	400,7±43,6* ( $p < 0,05$ ; t = 2,31)

Примітка: \* – зміни достовірні відносно гр. № 1 ( $p < 0,05$ ); \*\* – зміни достовірні відносно гр. № 1 ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – зміни достовірні відносно гр. № 1 ( $p < 0,001$ ).



Як видно з наведених в табл. 2 даних, підвищення активності ЛДГ виявлено в 2-й групі при моделюванні пародонтиту – на 163,9% ( $p < 0,001$ ), що свідчить про активацію процесів гліколізу в тканинах пародонту. Одночасно активність ФАД залежного ферменту СДГ знизилась на 25,0% ( $p < 0,05$ ), а кінцевого ферменту дихального ланцюжка ЦХО – на 26,4% ( $p < 0,05$ ).

При застосуванні гелю «Плацебо» (3-я група тварин) спостерігалися односпрямовані зміни, але менш виражені: зниження активності ферментів аеробного обміну ЦХО – на 23,2% ( $p < 0,05$ ), а СДГ – тільки у вигляді тенденції на 22,0% ( $p < 0,05$ ). При цьому активність анаеробної ланки за показником ЛДГ зберігала свою активність – підвищення на 81,2% ( $p < 0,001$ ).

Нанесення лікувального гелю «Фіалка» на слизову оболонку ясен (4-та група) на фоні моделювання пародонтиту сприяло стабілізації показників енергетичного обміну: зниження активності ЛДГ, до показників контролю при одночасній стабілізації активності ЦХО та СДГ. За показником співвідношення ЛДГ/СДГ+ЦХО, що характеризує інтенсивність тканинного дихання, прояв гіпоксичних станів зменшувався у тварин 4-ї групи при систематичному нанесенні гелю «Фіалка»

в 2,1 рази, відповідно по відношенню до тварин 2-ї групи.

Далі на щелепах щурів, які були скелетизовані, вивчали ступінь атрофії альвеолярного відростка. Результати досліджень представлені в табл. 3.

Результати досліджень, представлені в табл. 4, показали, що у щурів групи «модель» найбільш високий ступінь атрофії альвеолярного відростка, що свідчить про те, що «Варфарин», за рахунок токсичного кальцій-дефіцитного впливу в цілому на організм, чинить деструктивну дію на тканини пародонту ( $p < 0,05$ ). Одночасне застосування гелю «плацебо» істотно не вплинуло на зниження деструктивних процесів в тканинах пародонту ( $p < 0,05$ ). В той же час аплікації гелю «Фіалка» сприяли зниженню ступеню атрофії альвеолярного відростка ( $p < 0,05$ ), що вказує на його пародонтопротекторні властивості.

**Висновки.** 1. На тлі розвитку кальцій дефіцитних станів і патології кісткової тканини відбувається розвиток гіпоксичних станів як на системному рівні, так і локально, в тканинах пародонту, обумовлений падінням рівню оксигенації тканин, розвитком ендотеліальної дисфункції, блокуванням окисно-відновлювальних процесів в тканинах пародонту та активацією процесів гліколізу.

Таблиця 3

**Вплив гелю для ротової порожнини «Фіалка» на показники мінерального та енергетичного обміну в тканинах пародонту у експериментальних тварин**

№ групи	Показники			
	ЛФ, мкмоль/мгБ*год	ЛДГ, Од/л	СДГ, нмоль окисл. сукцината/мг білка*хв	ЦХО, нмоль окисл. цит.С /мг білка*хв
1 група – інтактні тварини (n = 8)	5,51±0,58	3148±371	0,100±0,010	0,380±0,029
2 група – модель (n = 8)	10,43±1,44* ( $p < 0,05$ ; t = 3,17)	8306±525*** ( $p < 0,001$ ; t = 8,0)	0,069±0,007* ( $p < 0,05$ ; t = 2,54)	0,280±0,023* ( $p < 0,05$ ; t = 2,70)
3 група – модель+гель Плацебо» (n = 8)	10,44±1,09** ( $p < 0,01$ ; t = 3,99)	5703±583** ( $p < 0,01$ ; t = 3,70)	0,078±0,008 ( $p < 0,05$ ; t = 1,72)	0,292±0,019* ( $p < 0,05$ ; t = 2,54)
4 група – модель+гель «Фіалка» (n = 8)	6,18±0,67 ( $p < 0,05$ ; t = 0,76)	4667±441* ( $p < 0,05$ ; t = 2,64)	0,095±0,011 ( $p < 0,05$ ; t = 0,34)	0,316±0,016 ( $p < 0,05$ ; t = 1,93)

Примітка: \* – зміни достовірні відносно гр. № 1 ( $p < 0,05$ ); \*\* – зміни достовірні відносно гр. № 1 ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – зміни достовірні відносно гр. № 1 ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 4

**Ступінь атрофії альвеолярного відростка щурів під впливом гелю для ротової порожнини «Фіалка»**

№п/п	Група	Ступінь атрофії альвеолярного відростка (%)
1	1 група – інтактні тварини (n = 8)	30,0±4,3
2	2 група – модель (n = 8)	42,2±2,2 $p_1 < 0,05$
3	3 група – модель + гель Плацебо» (n = 8)	36,4±3,5 $p_1 < 0,05$
4	4 група – модель + гель «Фіалка» (n = 8)	27,0±1,8 $p_1 < 0,05$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,05$

Примітка: достовірність відмінностей:  $p_1$  – по відношенню до інтактних тварин;  $p_2$  – по відношенню до групи «модель»;  $p_3$  – по відношенню до групи "Модель+плацебо".

2. Дослідження пародонтопротекторних властивостей гелю для ротової порожнини «Фіалка» на фоні виникнення кальцій дефіцитних станів показало ефективність його застосування за показниками активності окисно-відновлювальних процесів (найбільш позитивні зміни за показником ЛДГ/СДГ+ЦХО, що характеризує співвідношення анаеробних/аеробних процесів в 3,3 рази.

### Література:

1. Saulin M.P., Bolevich S., Silina E., Orlova A., Raicevic N., Vorobiev S. et al. Influence of the Local and Systemic Oxidative Stress on Periodontitis: Role of Antioxidant Therapy. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2018. No. 4. P. 365–372. doi: 10.2478/SJTTCR-2018-0078
2. Bozyel B., Ahmet Caglar Kalkan, Burcu Ö. The Role of Hypoxia in Periodontal Diseases. *GUHES Journal of Gazi University Health Sciences Institute*. 2021. Vol. 3. P. 885997. URL: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1598966>
3. Друм М.Б., Горбатовська Н.В., Новицька І.К., Новицький В.Б., Ніколаєва Г.В., Косенко Д.К. та ін. Патент на корисну модель № 143337, Україна, МПК 2020.01, А61К6/60. Гель для ротової порожнини «Фіалка». u2020 00404. Заявл. 24.01.2020. Опубл. 27.07.2020. Бюл. № 14.
4. Двуліт І.П. Актуальність застосування фітопрепаратів як лікувальнопрофілактичних засобів у пародонтологічних хворих. *Клінічна стоматологія*. 2016. № 2. С. 8–13.
5. Nikolaeva A. V. The development of the experimental model of periodontitis of rats in conditions of the action of the antagonist of vitamin K. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. No. 5(11). P. 151–158. doi: 10.5281/zenodo.33658
6. Пішак В.П., Висоцька В.Г., Магальяс В.М. та ін. Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах. Чернівці : Мед університет, 2006. 350 с.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg. P. 296–298.
8. Mucahit Avcil. Role of Antioxidants and its Functions in Human Body. *Oxidants and Antioxidants in Medical Science*, 2022. Vol. 11. No. 7. P. 01.
9. Giorgia Del Favero, Annette Kraegeloh Integrating Biophysics in Toxicology. *Cells*. 2020. No. 9(5). P. 1282. doi: 10.3390/cells9051282
10. Antomonov M.Yu. Mathematical processing and analysis of biomedical data. *Medinform*. 2018. 579 p.

### References:

1. Saulin, M.P., Bolevich, S., Silina, E., Orlova, A., Raicevic, N., Vorobiev, S. & et al. (2018). Influence of the Local and Systemic Oxidative Stress on Periodontitis: Role of Antioxidant Therapy. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. No. 4. P. 365–372. doi: 10.2478/SJTTCR-2018-0078
2. Bozyel, B., Ahmet Caglar Kalkan, & Burcu, Ö. (2021). The Role of Hypoxia in Periodontal Diseases. *GUHES Journal of Gazi University Health Sciences Institute*. No. 3. P. 885997. URL: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1598966>
3. Drum, M.B., Gorbatovska, N.V., Novycka, I.K., Novyckyj, V.B., Nikolajeva, G.V., Kosenko, D.K. & at al. (2020). Patent na korysnu model № 143337, Ukraina, MPK 2020.01, A61K6/60. Gel dlja rotovoi porozhnyny "Fialka". u2020 00404. Zajavl. 24.01. Opubl. 27.07.2020. Bjul. № 14 – [Patent na korysnu model № 143337, Ukraina, MPK 2020.01, A61K6/60. Gel dlja rotovoi porozhnyny "Fialka". u2020 00404. Zajavl. 24.01.2020. Opubl. 27.07.2020. Bjul. № 14]. [in Ukrainian]
4. Dvulit, I.P. (2016). Aktualnist zastosuvannja fitopreparativ jak likuvalnoprofilaktychnyh zasobiv u parodontologichnyh hvoryh – [The relevance of the use of herbal remedies as therapeutic and prophylactic agents in periodontal patients]. *Klinichna stomatologija – Clinical dentistry*. No. 2. P. 8–13. [in Ukrainian]
5. Nikolaeva, A.V. (2015). The development of the experimental model of periodontitis of rats in conditions of the action of the antagonist of vitamin K. *Journal of Education, Health and Sport*. No. 5(11). P. 151–158. doi: 10.5281/zenodo.33658
6. Pishak, V.P., Vysocka, V.G., Magaljas, V.M. at al. (2006). Laboratorni tvaryny v medyko-biologichnyh eksperymentah – [Laboratory animals in biomedical experiments]. Chernivci : Med universyete. 350 p. [in Ukrainian]
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg. P. 296–298.
8. Mucahit Avcil (2022). Role of Antioxidants and its Functions in Human Body. *Oxidants and Antioxidants in Medical Science*. Vol. 11. No. 7. P. 01.
9. Giorgia Del Favero & Annette Kraegeloh (2020). Integrating Biophysics in Toxicology. *Cells*. No. 9(5). P. 1282. doi: 10.3390/cells9051282
10. Antomonov, M.Yu. (2018). Mathematical processing and analysis of biomedical data. *Medinform*. 579 p.