

УДК 616.314-084:615.46:577.15

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.3.10>**Г.О. Бабеня,**

кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, заступник директора з наукової роботи,
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
annababenya@gmail.com

О.В. Деньга,

доктор медичних наук, професор,
завідувач відділу епідеміології та профілактики основних
стоматологічних захворювань, стоматології дитячого віку та ортодонтії,
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
oksanadenga@gmail.com

С.А. Шнайдер,

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

Л.М. Хромагіна,

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник,
завідувач лабораторії біохімії,
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
larisakhromagina@gmail.com

ВПЛИВ РІЗНИХ ЗУБНИХ ПАСТ НА ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ РОТОВОЇ РІДИНИ ПАЦІЄНТІВ ЗРІЛОГО ВІКУ

Метою дослідження була оцінка біохімічних змін ротової рідини у пацієнтів зрілого віку під впливом сучасних зубних паст. **Методи дослідження.** Обстежено 61 добровольця віком 40–57 років, які протягом місяця застосовували різні види паст Lacalut, після чого усі учасники перейшли на використання пасти «Natusana Біо Календула». Оцінку проводили у вихідному стані, через 1, 3 та 6 місяців. У ротовій рідині пацієнтів зрілого віку визначали ступінь мікробної

контамінації (за активністю уреаз), рівень антимікробного захисту (за активністю лізоциму) та стан запального процесу в тканинах порожнини рота (за активністю еластази). **Наукова новизна.** Встановлено, що всі досліджувані зубні пасти сприяли достовірному зниженню активності уреаз ($p < 0,01$), що свідчить про зменшення бактеріальної контамінації порожнини рота. Найбільш виражений і стійкий ефект відзначався при застосуванні Lacalut «Extra sensitive», яка не лише забезпечувала стабільніше пригнічення активності уреаз протягом шести місяців, але й сприяла значним біохімічним змінам у ротовій рідині. Зокрема, зафіксовано зростання активності лізоциму ($p < 0,01$), що свідчить про підсилення антимікробного захисту, а також майже дворазове зниження активності еластази, що є ознакою зменшення запальних процесів у тканинах ротової порожнини. Навіть після відміни використання пасти захисні показники залишалися достовірно вищими, ніж вихідні, що підкреслює важливість регулярного і безперервного застосування засобу. **Висновки.** Таким чином, використання сучасних зубних паст, особливо формули Lacalut «Extra sensitive», є ефективним засобом профілактики стоматологічних захворювань у пацієнтів зрілого віку. Отримані результати підтверджують доцільність регулярного та тривалого застосування індивідуально підібраних засобів гігієни ротової порожнини.

Ключові слова: зрілий вік, гігієна ротової порожнини, зубна паста, уреаз, лізоцим, еластаза, біохімічні маркери.

Н.О. Babenia,

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher,
Deputy Director for Scientific Work,
State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
annababenya@gmail.com

О.В. Dienha,

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Department of Epidemiology and Prevention of Major
Dental Diseases, Pediatric Dentistry and Orthodontics,
State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
oksanadenga@gmail.com

С.А. Shneider,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine»,
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
instomodessa@i.ua

L.M. Khromahina,

*Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher,
Head of the Biochemistry Laboratory, State Establishment
«The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery
National Academy of Medical Science of Ukraine»,
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
larisakhromagina@gmail.com*

EFFECT OF DIFFERENT TOOTHPASTES ON SELECTED BIOCHEMICAL PARAMETERS OF ORAL FLUID IN MIDDLE-AGED PATIENTS

Purpose of the study was to evaluate biochemical changes in the oral fluid of middle-aged patients following the use of modern toothpastes. **Research methods.** A total of 61 volunteers aged 40–57 years were examined. Participants used different types of Lacalut toothpaste for one month, after which all groups were switched to Natusana Bio Calendula toothpaste. Examinations were performed at baseline, and after 1, 3, and 6 months. In the oral fluid of middle-aged patients, the degree of microbial contamination (by urease activity), the level of antimicrobial defense (by lysozyme activity), and the inflammatory status of oral tissues (by elastase activity) were assessed. **Scientific novelty.** It was established that all investigated toothpastes contributed to a significant reduction of urease activity (by 1.4–1.6 times, $p < 0.01$), which indicates a decrease in bacterial contamination of the oral cavity. The most pronounced and stable effect was observed with Lacalut “Extra sensitive”, which not only ensured more consistent suppression of urease activity over six months but also promoted significant biochemical changes in oral fluid. In particular, an increase in lysozyme activity (1.7-fold) was recorded, indicating enhanced antimicrobial protection, along with an almost twofold reduction in elastase activity, which reflects a decrease in inflammatory processes in oral tissues. Even after discontinuation of toothpaste use, protective indicators remained significantly higher than baseline values, highlighting the importance of regular and continuous application. **Conclusions.** Thus, the use of modern toothpastes, especially the Lacalut “Extra sensitive” formulation, is an effective means of preventing dental diseases in middle-aged patients. The results confirm the expediency of regular and long-term use of individually selected oral hygiene products.

Key words: middle age, oral hygiene, toothpaste, urease, lysozyme, elastase, biochemical markers.

Зубна паста є одним із найуніверсальніших та найбільш доступних засобів індивідуального гігієнічного догляду за порожниною рота. Рациональний підбір складу пасти – з огляду на її функціональні властивості (ремінералізація, протизапальна дія, сенсibilізація, антимікробна активність) – має вирішальне значення не лише для контролю карієсу, але й для модуляції біохімічного гомеостазу орального середовища [1–3].

Сучасні дослідження показують, що зубні пасти, збагачені ферментами та білками, можуть сприяти змінам у складі біоплівки та мікробіомі порожнини рота, посилювати природні захисні механізми слини й покращувати стан ясен. Наприклад, паста з ензимами та білками демонструє здатність змінювати екологію мікробної спільноти в бік сапрофітних трофічно корисних видів з одночасним зменшенням рівнів патогенів [4, 5].

У той же час, інші роботи демонструють вплив пептидів, біоактивного складу (наприклад, компонентів на основі біоактивного складу) на ремінералізацію, мінеральний баланс емалі та дентину під дією паст із кальцій-фосфатними системами [6].

Не менш важливим є дослідження впливу зубних паст на кінетику вивільнення фториду в слину, адже підтримка достатньої концентрації фториду у слині в післячистковий період грає ключову роль у протидії демінералізації [7].

Крім того, інноваційні підходи в гігієнічних засобах (наприклад, використання цинку, або комбінованих складів) продемонстрували статистично значущі покращення у зменшенні зубного нальоту, кровоточивості ясен та загального запального статусу слизової оболонки порожнини рота [8].

У світлі цих даних поєднання клінічного та біохімічного підходів до оцінки ефективності зубних паст відкриває перспективу формування нових індивідуалізованих стратегій гігієнічного догляду. Саме такі підходи дозволяють краще зрозуміти механізми їх дії, вплив на оральну екосистему та оптимальний вибір засобів для підтримання здоров'я ротової порожнини в різних вікових групах.

Мета дослідження. Оцінити біохімічні зміни ротової рідини у пацієнтів зрілого віку під впливом сучасних зубних паст та після їх відміни в динаміці.

Матеріали та методи. Дослідження проведені на базі відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, дитячої стоматології та ортодонції, консультативно-поліклінічному відділенні, лабораторії біохімії Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (м. Одеса).

В дослідженнях взяв участь 61 пацієнт-доброволець віком 40–57 років, які були поділені на групи в залежності від зубних паст, що призна- чалися для використання протягом 1 місяця: 1

група – «Lacalut Aktiv Захист ясен & Дбайливе вибілювання» (15 пацієнтів 41-56 років), 2 група – «Lacalut Sensitive Захист чутливих зубів & Дбайливе вибілювання» (15 пацієнтів 40-55 років), 3 група – «Lacalut Aktiv Захист ясен & Чутливість зубів» (14 пацієнтів 45-57 років), 4 група – «Lacalut Extra sensitive» (17 пацієнтів 43-55 років). Через 1 місяць використання зубних зазначених зубних паст пацієнтам всіх груп була призначена зубна паста «Natusana Біо Календула».

Обстеження пацієнтів проводили в початковому стані, через 1, 3 та 6 місяців.

Забір ротової рідини для біохімічних досліджень проводили вранці натщесерце, визначали швидкість слиновиділення, після чого проби заморожували для подальших біохімічних досліджень [9].

В ротовій рідині пацієнтів визначали активність уреаз, лізоциму [10] та еластази [11].

Обробку результатів проводили варіаційно-статистичним методом аналізу за допомогою програми STATISTICA 6.1 [12].

Результати дослідження та їх обговорення. В табл. 1 наведені результати визначення показника бактеріального обсіменіння порожнини рота у пацієнтів зрілого віку, які використовували зубні пасту Lacalut.

Застосування зубних паст протягом 1 місяця в усіх групах хворих призвело до достовірного зниження активності уреаз (в 1,4-1,6 рази, $p < 0,01$), що свідчить про ефективність заявлених зубних паст в боротьбі з бактеріальною контамінацією.

Через 3 місяці після використання зубних паст активність уреаз мала тенденцію до збільшення в усіх групах (на 9,6-15,3 %), проте найменше підвищення активності уреаз фіксувалось в групі пацієнтів, що використовували пасту Lacalut «Extra sensitive» (всього на 3,7 %).

Через шість місяців активність уреаз продовжувала збільшуватися, але з різною динамікою. У групі осіб, які 1-й місяць використовували пасту Lacalut Aktiv «Захист ясен і дбайливе вибілювання», показник, що вивчається, збільшився на 14,5 % (по відношенню до показника, зафіксованого через 1 місяць), при використанні пасти Lacalut Sensitive «Захист чутливих зубів і дбайливе вибілювання» – на 17,2 %, Lacalut Aktiv «Захист ясен і чутливість зубів» – на 23,8 %. Найменше збільшення активності уреаз (на 6,6 %) було зафіксовано у групі, яка на початку дослідження використовувала пасту Lacalut «Extra sensitive».

Отримані дані свідчать про здатність досліджуваних зубних паст знижувати бактеріальну контамінацію порожнини рота, проте для сталого ефекту необхідне їх регулярне використання.

Враховуючи найбільшу ефективність щодо активності уреаз зубної пасти Lacalut «Extra sensitive», було досліджено її вплив на показники антимікробного захисту та загального запалення в ротовій рідині пацієнтів (табл. 2).

Встановлено збільшення (в 1,7 рази) антимікробного захисту ротової порожнини при використанні зазначеної зубної пасти, про що свідчить збільшення активності лізоциму до

Таблиця 1

**Стан бактеріальної контамінації у ротовій порожнині пацієнтів зрілого віку
в процесі застосування різних зубних паст**

Групи	Терміни	Активність уреаз, мк-кат/л			
		Вихідний	Через 1 міс.	Через 3 міс.	Через 6 міс.
Референтні значення		0,093±0,008			
Lacalut Aktiv «Захист ясен і дбайливе вибілювання»		0,210±0,019 p<0,01	0,145±0,010 p<0,05 p ₁ <0,01	0,159±0,012 p<0,05 p ₁ <0,01	0,166±0,013 p<0,05 p ₁ <0,05
Lacalut Sensitive «Захист чутливих зубів і дбайливе вибілювання»		0,217±0,018 p<0,01	0,157±0,011 p<0,05 p ₁ <0,05	0,172±0,010 p<0,05 p ₁ <0,01	0,184±0,011 p<0,05 p ₁ <0,01
Lacalut Aktiv «Захист ясен і чутливість зубів»		0,205±0,015 p<0,01	0,143±0,009 p<0,01 p ₁ <0,05	0,165±0,011 p<0,05 p ₁ <0,01	0,177±0,013 p<0,05 p ₁ <0,05
Lacalut «Extra sensitive»		0,212±0,013 p<0,01	0,137±0,008 p<0,01 p ₁ <0,01	0,142±0,009 p<0,01 p ₁ <0,01	0,146±0,012 p<0,01 p ₁ <0,01

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від референтних значень; p_1 – показник вірогідності відмінностей від вихідного рівня.

Таблиця 2

Динаміка змін активності лізоциму та еластази у ротовій рідині пацієнтів зрілого віку після застосування зубної пасти Lacalut «Extra sensitive»

Показник, що вивчається / норма	Терміни дослідження			
	Вихідний	Через 1 міс.	Через 3 міс.	Через 6 міс.
Активність лізоциму, мк-кат/л	0,073±0,008	0,127±0,012 p<0,001	0,115±0,014 p<0,001	0,108±0,017 p<0,001
Активність еластази, мк-кат/л	0,37±0,04	0,19±0,02 p<0,001	0,23±0,05 p<0,001	0,27±0,03 p<0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від вихідного рівня.

0,127 ± 0,008 мк-кат/л. Однак при зупиненні використання зубної пасти Lacalut спостерігається падіння активності лізоциму на 9,5 % та 15,0 % через 3 та 6 місяців відповідно. Проте навіть через півроку показники були достовірно вищими за вихідні (0,108 ± 0,017 мк-кат/л проти 0,073 ± 0,008 мк-кат/л відповідно, $p < 0,01$).

Таким чином, ці дані підтверджують, що використання зубної пасти Lacalut «Extra sensitive» забезпечує підвищення антимікробного захисту ротової порожнини, однак для пролонгованого ефекту обґрунтованим є регулярне та тривале використання зубної пасти.

Що стосується активності еластази, то використання зубної пасти Lacalut «Extra sensitive» призводило до зниження активності еластази після 1 місяця застосування майже в 2 рази ($p < 0,001$). Через 3 місяці активність еластази збільшувалася на 21,0 % (до 0,23 ± 0,05 мк-кат/л, проте $p > 0,1$). На кінець 6-ти місячного періоду активність еластази підвищувалася на 42,1 % у порівнянні з показником, отриманим через 1 місяць.

Отже, використання зубної пасти Lacalut «Extra sensitive» сприяє зниженню активності еластази, що свідчить про зниження ступеня запалення в порожнині рота. При цьому важливо відмітити, що для підтримання цього стану потрібно регулярне та тривале застосування зубної пасти, оскільки відміна її використання призводить до підвищення активності еластази, що може вказувати на інтенсифікацію запального процесу.

Висновки. Використання сучасних зубних паст у пацієнтів зрілого віку супроводжувалося достовірним зниженням бактеріальної контамінації ротової порожнини. Зокрема, вже через 1 місяць застосування спостерігалось зниження активності уреаз в 1,4–1,6 рази, що підтверджує виражений антимікробний ефект. Порівняльний аналіз показав, що найбільш стійкий вплив на рівень бактеріальної колонізації продемонструвала зубна паста Lacalut «Extra

sensitive»: у пацієнтів після одномісячного використання останньої через 3–6 місяців спостерігалось найменше підвищення активності уреаз (3,7–6,6 %).

Дослідження біохімічних маркерів показало, що застосування пасти Lacalut «Extra sensitive» забезпечувало зростання активності лізоциму (у 1,7 раза), що свідчить про посилення антимікробного захисту ротової порожнини. При відміні використання пасти відзначалося поступове зниження цього показника, проте навіть через півроку він залишався вірогідно вищим за вихідний рівень.

Використання пасти Lacalut «Extra sensitive» сприяло достовірному зниженню активності еластази майже удвічі, що вказує на зменшення запального процесу в тканинах ротової порожнини. При цьому тривале застосування було необхідним для підтримання отриманого ефекту.

Отримані результати підтверджують доцільність використання сучасних зубних паст у комплексній профілактиці та терапії стоматологічних захворювань у пацієнтів зрілого віку. Поєднання клінічної та біохімічної оцінки ефективності дозволяє сформулювати обґрунтовані рекомендації щодо регулярного та індивідуалізованого вибору засобів гігієнічного догляду.

Література:

1. Rathore M., Gillam D. The Effectiveness of Selective Toothpaste Ingredients and Formulations in the Treatment of Gum Health – A Review. *Clin Oral Sci Dent*. 2023. № 7. P. 1. ISSN 2688-7428.
2. Prasad P., Pasha M., Rao R.N., Rao P.V., Madaboosi N., Özcan M. A Review on Enhancing the Life of Teeth by Toothpaste Containing Bioactive Glass Particles. *Current Oral Health Reports*. 2024. № 11. P. 1-8. DOI: 10.1007/s40496-024-00366-3.
3. Karale S., Patel K.S., Gadge P.D., Darade A., Padwal P.N., Gadge S.C. Polyherbal dentifrice: A review of literature. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 2024. № 20 (03). P. 162–168. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2024.20.3.0997>

4. D'Agostino S., Dolci M. Impact Of A Toothpaste Containing Enzymes And Proteins On Gum Health: A Systematic Review. *Preprints* 2024, 2024092431. <https://doi.org/10.20944/preprints202409.2431.v1>

5. Adams S., Arnold D., Murphy B., Carroll P., Green A.K., Smith A.M., Marsh P.D., Chen T., Brading R.E., Brading M.G. A randomised clinical study to determine the effect of a toothpaste containing enzymes and proteins on plaque oral microbiome ecology. *Sci Rep.* 2017. № 7, 43344. <https://doi.org/10.1038/srep43344>.

6. Limeback H., Enax J., Meyer F. Improving Oral Health with Fluoride-Free Calcium-Phosphate-Based Biomimetic Toothpastes: An Update of the Clinical Evidence. *Biomimetics*. 2023. № 8. 331. DOI 10.3390/biomimetics8040331.

7. Opydo-Szymaczek J., Pawlaczyk-Kamieńska T., Borysewicz-Lewicka M. Fluoride Intake and Salivary Fluoride Retention after Using High-Fluoride Toothpaste Followed by Post-Brushing Water Rinsing and Conventional (1400-1450 ppm) Fluoride Toothpastes Used without Rinsing. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. № 19(20). 13235. doi: 10.3390/ijerph192013235.

8. Sreenivasan P.K., Nandlal B., Shashikumar P., Shivamallu A.B. Oral Hygiene Improvements by a Novel Zinc Toothpaste – Results from a 6-Week Randomized Clinical Study amongst Community-Dwelling Adults. *Hygiene*. 2024. № 4. P. 374-384. <https://doi.org/10.3390/hygiene4030029>.

9. Левицький А.П., Макаренко О.А., Россаханова Л.М. Салівація у здорових осіб різного віку та у стоматологічних хворих. *Вісник стоматології*. 2005. Спецвипуск, № 2. С. 7-8.

10. Левицький А.П., Дєньга О.В., Макаренко О.А., Хромагіна Л.М. Біохімічні маркери запалення тканин ротової порожнини : методичні рекомендації. Одеса : КП ОГТ, 2010. 16 с.

11. Левицький А.П., Стефанов О.В. Методи визначення активності еластази та її інгібіторів: методичні рекомендації. Київ: ГФЦ, 2002. 15 с.

12. Голованова І.А., Белікова І.В., Ляхова Н.О. Основи медичної статистики : навч. посібник для аспірантів та клінічних ординаторів. Полтава, 2017. 113 с.

References:

1. Rathore, M., & Gillam, D. (2023). The Effectiveness of Selective Toothpaste Ingredients and Formulations in the Treatment of Gum Health – A Review. *Clin Oral Sci Dent*, 7, 1. ISSN 2688-7428.

2. Prasad, P., Pasha, M., Rao, R.N., Rao, P.V., Madaboosi, N., & Özcan, M. (2024). A Review on Enhancing the Life of Teeth by Toothpaste Containing Bioactive Glass Particles. *Current Oral Health Reports*, 11, 1-8. DOI 10.1007/s40496-024-00366-3.

3. Karale, S., Patel, K.S., Gadge, P.D., Darade, A., Padwal, P.N., & Gadge S.C. (2024). Polyherbal dentifrice:

A review of literature. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 20 (03), 162-168. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2024.20.3.0997>

4. D'Agostino, S., & Dolci, M. (2024). Impact Of A Toothpaste Containing Enzymes And Proteins On Gum Health: A Systematic Review. *Preprints*, 2024092431. <https://doi.org/10.20944/preprints202409.2431.v1>.

5. Adams, S., Arnold, D., Murphy, B., Carroll, P., Green, A.K., Smith, A.M., Marsh, P.D., Chen, T., Brading, R.E., & Brading M.G. (2017). A randomised clinical study to determine the effect of a toothpaste containing enzymes and proteins on plaque oral microbiome ecology. *Sci Rep*, 7, 43344. <https://doi.org/10.1038/srep43344>.

6. Limeback, H., Enax, J., & Meyer F. (2023). Improving Oral Health with Fluoride-Free Calcium-Phosphate-Based Biomimetic Toothpastes: An Update of the Clinical Evidence. *Biomimetics*, 8, 331. DOI 10.3390/biomimetics8040331.

7. Opydo-Szymaczek, J., Pawlaczyk-Kamieńska, T., & Borysewicz-Lewicka, M. (2022). Fluoride Intake and Salivary Fluoride Retention after Using High-Fluoride Toothpaste Followed by Post-Brushing Water Rinsing and Conventional (1400-1450 ppm) Fluoride Toothpastes Used without Rinsing. *Int J Environ Res Public Health*, 19(20), 13235. doi: 10.3390/ijerph192013235.

8. Sreenivasan, P.K., Nandlal, B., Shashikumar, P., & Shivamallu, A.B. (2024). Oral Hygiene Improvements by a Novel Zinc Toothpaste – Results from a 6-Week Randomized Clinical Study amongst Community-Dwelling Adults. *Hygiene*, 4, 374-384. <https://doi.org/10.3390/hygiene4030029>.

9. Levyts'kyi, A.P., Makarenko, O.A., & Rossakhanova, L.M. (2005). Salivatsiya u zdorovykh osib riznoho viku ta u stomatolohichnykh khvorykh [Salivation in healthy individuals of different ages and in dental patients]. *Visnyk stomatolohiyi – Journal of Dentistry, Spetsvypusk* [Special issue], 2, 7-8. [in Ukrainian].

10. Levyts'kyi, A.P., Dyen'ha, O.V., Makarenko, O.A., & Khromahina, L.M. (2010). Biokhimichni markery zapalennya tkanyn rotovoyi porozhnyny: metodychni rekomendatsiyi [Biochemical markers of inflammation of oral tissues: methodological recommendations]. Odesa: KP OHT [in Ukrainian].

11. Levyts'kyi, A.P., & Stefanov, O.V. (2002). Metody vyznachennya aktyvnosti elastazy ta yiyi inhibitoriv: metodychni rekomendatsiyi [Methods for determining the activity of elastase and its inhibitors: methodological recommendations]. Kyiv: GFC [in Ukrainian].

12. Holovanova, I.A., Byelikova, I.V., & Lyakhova, N.O. (2017). Osnovy medychnoyi statystyky: navch. posibnyk dlya aspirantiv ta klinichnykh ordynatoriv [Fundamentals of medical statistics: a textbook for postgraduate students and clinical residents]. Poltava. [in Ukrainian]