

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
НПА «Одесская биотехнология»



И.А. МУСОНОВА

«03» января 2012 г.

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора
ГУ «Институт стоматологии НАМН»,
профессор, чл.-корр. НААН



А.П. ЛЕВИЦКИЙ

«03» января 2012 г.

ОТЧЕТ

**об исследовании лечебно-профилактического действия
пасты черники при экспериментальном сахарном диабете**

(по договору № 067А с НПП «Институт «Текмаш» от 01.11.2011 г.)

Научный руководитель НИР,
д.б.н., проф., чл.-корр. НААН

А. П. Левицкий

Ответственный исполнитель НИР,
зав. лаб. биохимии ГУ «Институт
стоматологии НАМН», к.б.н., с.н.с.

О. А. Макаренко

СОДЕРЖАНИЕ

	С.
1. Теоретическое обоснование НИР	3
2. Материалы и методы исследования	5
3. Влияние пасты черники на уровень сахара в крови крыс с диабетом	6
4. Влияние пасты черники на уровень микробной обсемененности в организме крыс с диабетом	7
5. Влияние пасты черники на состояние неспецифического иммунитета в организме крыс с диабетом	10
6. Влияние пасты черники на состояние перекисного окисления в организме крыс с диабетом	13
Заключение	16
Список литературы	17

1 ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НИР

Сахарный диабет (СД) в последние годы стал одной из самых серьезных проблем медицины. Количество больных диабетом неуклонно растет и в настоящее время в Украине их насчитывается около 1,2 млн. человек [Титович Е.В., 2009].

По прогнозам специалистов к 2020 году число больных диабетом в мире составит более 350 млн. человек [Блумгарден, 2000; Зиммет, 2002].

Опасность сахарного диабета заключается, прежде всего, в его осложнениях со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, глаз, почек [Дедов и др., 2001]. Больные диабетом в 8 раз чаще умирают от злокачественных новообразований [Балаболкин, 2000].

Существующие представления о патогенезе сахарного диабета строятся на догме глюкозотоксичности, согласно которой высокая концентрация глюкозы в крови и межклеточной жидкости определяет характер практически всех патологических процессов, наблюдаемых при диабете: активация перекисного окисления липидов и белков, усиление полиолового пути обмена глюкозы, активация реакций гликирования белков, развитие стрессовой ситуации в организме [Цисельский, Левицкий, 2004].

В самое последнее время в нашей лаборатории обоснована еще одна концепция патогенеза сахарного диабета – дисбиотическая [Цисельский, 2011]. Согласно этой концепции, гипергликемия, которая имеет место при СД, вызывает развитие дисбиоза (дисбактериоза), при котором в организме увеличивается содержание условно патогенных бактерий и значительно возрастает продукция микробных токсинов, среди которых особое место занимает кишечный эндотоксин (липополисахарид) [Яковлев, 2003]. Последний обладает токсическими свойствами, в миллионы раз превосходящие токсичность глюкозы и способные снижать иммунитет и запускать воспалительную реакцию в организме [Левицкий и др., 2010].

На основании дисбиотической концепции диабета и других неинфекционных заболеваний человека было предложено использование для профилактики и лечения СД пребиотиков [Левицкий и др., 2008] и полифенолов [Левицкий, Цисельский, 2010].

В нашем предыдущем отчете (по договору с НПП «Институт «Текмаш») было показано, что паста черники с торговой маркой “Liqberry” содержит весьма значительные количества полифенолов, представленных биофлавоноидами, хлорогеновой кислотой и некоторыми другими соединениями полифенольной природы. При этом доступность этих соединений более чем в 2 раза превосходит доступность полифенольных соединений свежей черники.

В экспериментальных условиях на модели токсического гепатита, возникающего на фоне кишечного дисбиоза, было показано выраженное лечебно-профилактическое действие пасты черники [Левицкий и др., 2009].

Целью настоящего исследования явилось определение лечебно-профилактического действия пасты черники “Liqberry” при моделировании сахарного диабета 1 типа.

В качестве основных патогенетических показателей были избраны следующие:

- уровень сахара в крови;
- уровень микробной обсемененности;
- состояние неспецифического иммунитета;
- показатель перекисного окисления липидов.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Паста черники, полученная по технологии заказчика (оригинальная гидротермодинамическая технология позволяющая осуществить nanoизмельчение оболочки и косточек черничной ягоды и консервирование без перегрева), была получена от научно-производственного предприятия «Институт «Текмаш» в виде консервированного продукта с торговой маркой “Liqberry” . Согласно ранее проведенным исследованиям количество полифенольных соединений в пасте составило 280-600 мг/100 гр., хлорогеновой кислоты (ХКГ) около 1600 мг/100гр. пасты или (около 10% на сухой вес пасты). [Осипенко 2001, Осипенко и др. 2002]

Исследование биологического действия пасты было проведено на 49 белых крысах линии Вистар (самцы, живая масса 260 ± 12 г).

Сахарный диабет 1 типа вызывали однократным введением аллоксана в дозе 100 мг/кг (однократно, внутривентриально, предварительно растворив аллоксан в 0,1 М цитратном буфере pH 6,2).

С первого дня введения аллоксана животные получали с кормом пасту черники (последнюю смешивали с мукой, затем эту смесь давали ежедневно крысам, регулируя потребление корма, чтобы доза черники оказалась равной 1 г/кг или 2 г/кг в день на одну крысу).

Умерщвление крыс под тиопенталовым наркозом осуществляли путем кровопускания из сердца на 7-й и 14-й дни эксперимента.

В гомогенатах слизистой оболочки тонкой кишки крыс и печени, а также в сыворотке крови определяли активность фермента уреазы, который служил маркером микробной обсемененности [Левицкий и др., 2007], активность лизоцима, по которому судили об уровне неспецифического иммунитета [Левицкий, 2005] и содержание малонового диальдегида (МДА), который отражает интенсивность перекисного окисления липидов и является маркером воспаления [Стальная и Гаришвили, 1977; Левицкий и др., 2010]. Уровень

сахара крови оценивали по содержанию глюкозы в сыворотке крови [Горячковский, 2005].

3 ВЛИЯНИЕ ПАСТЫ ЧЕРНИКИ НА УРОВЕНЬ САХАРА В КРОВИ КРЫС С ДИАБЕТОМ

Уровень сахара в крови, а точнее – концентрация глюкозы в сыворотке крови, показана в таблице 1. Из этих данных видно, что при воспроизведении СД 1 типа с помощью аллоксана гипергликемия развивается со временем и на 14-й день опыта становится достоверно выше нормы. Прием пасты черники снижает степень гипергликемии, однако это сахаропонижающее действие сказывается лишь при развитии стойкой гипергликемии. Не удалось выявить зависимость сахароснижающего действия пасты черники от избранных нами доз 1 и 2 г/кг массы тела.

Таблица 1 – Влияние пасты черники на содержание глюкозы в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом

№№ п/п	Группа	n	Глюкоза, ммоль/л		
			без пасты черники	паста черники, 1 г/кг	паста черники, 2 г/кг
1	Интактные (норма)	7	6,12 ± 0,26	–	–
2	Диабет, 7 дней	21	6,89 ± 0,32 p>0,05	6,74 ± 0,31 p>0,05 p ₁ >0,5	6,72 ± 0,24 p>0,05 p ₁ >0,5
3	Диабет, 14 дней	21	7,34 ± 0,31 p<0,05	6,28 ± 0,25 p>0,3 p ₁ <0,05	6,41 ± 0,24 p>0,2 p ₁ <0,05

Примечания:

1. p – показатель достоверности различий с «нормой».
2. p₁ – показатель достоверности различий с группой «без пасты черники».

4 ВЛИЯНИЕ ПАСТЫ ЧЕРНИКИ НА УРОВЕНЬ МИКРОБНОЙ ОБСЕМЕНЕННОСТИ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС С ДИАБЕТОМ

Обычно используемый посевной метод определения микробной обсемененности имеет существенный недостаток, который заключается в том, что подавляющее большинство микробов (до 98 %!) не растет на обычно используемых питательных средах [Левицкий и др., 2007].

Нами был предложен экспресс-метод определения микробной обсемененности по уровню фермента уреазы, которая вырабатывается значительным числом видов микробов и не вырабатывается соматическими клетками человека и животных [Левицкий и др., 2006].

Результаты определения активности уреазы в трех биологических средах – сыворотке, слизистой тонкой кишки и печени представлены в таблицах 2–4 соответственно. Как и ожидалось, в норме самая высокая микробная обсемененность наблюдается в слизистой тонкой кишки, затем в печени и совсем незначительная (в 20 раз ниже!) в сыворотке крови.

Таблица 2 – Влияние пасты черники на активность уреазы в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом

№№ п/п	Группа	n	Уреазы, мк-кат/л		
			без пасты черники	паста черники, 1 г/кг	паста черники, 2 г/кг
1	Интактные (норма)	7	0,16 ± 0,02	–	–
2	Диабет, 7 дней	21	0,19 ± 0,02 p>0,1	0,16 ± 0,01 p=1 p ₁ >0,05	0,14 ± 0,01 p>0,05 p ₁ <0,05
3	Диабет, 14 дней	21	0,21 ± 0,02 p>0,05	0,14 ± 0,01 p>0,1 p ₁ <0,05	0,14 ± 0,01 p>0,1 p ₁ <0,05

Примечания:

1. p – показатель достоверности различий с «нормой».

2. p_1 – показатель достоверности различий с группой «без пасты черники».

Таблица 3 – Влияние пасты черники на активность уреазы в слизистой тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом

№№ п/п	Группа	n	Уреаза, мк-кат/л		
			без пасты черники	паста черники, 1 г/кг	паста черники, 2 г/кг
1	Интактные (норма)	7	3,40 ± 0,11	–	–
2	Диабет, 7 дней	21	3,89 ± 0,10 $p < 0,05$	3,42 ± 0,16 $p > 0,6$ $p_1 < 0,05$	3,33 ± 0,14 $p > 0,4$ $p_1 < 0,05$
3	Диабет, 14 дней	21	4,10 ± 0,12 $p < 0,01$	3,82 ± 0,12 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	3,70 ± 0,13 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примечания:

1. p – показатель достоверности различий с «нормой».
2. p_1 – показатель достоверности различий с группой «без пасты черники».

Таблица 4 – Влияние пасты черники на активность уреазы в печени крыс с аллоксановым диабетом

№№ п/п	Группа	n	Уреаза, мк-кат/л		
			без пасты черники	паста черники, 1 г/кг	паста черники, 2 г/кг
1	Интактные (норма)	7	3,19 ± 0,16	–	–
2	Диабет, 7 дней	21	4,06 ± 0,21 $p < 0,05$	3,63 ± 0,20 $p > 0,05$ $p_1 > 0,1$	3,46 ± 0,30 $p > 0,3$ $p_1 > 0,05$
3	Диабет, 14 дней	21	4,35 ± 0,23 $p < 0,01$	3,40 ± 0,20 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	3,21 ± 0,25 $p > 0,8$ $p_1 < 0,01$

Примечания:

1. p – показатель достоверности различий с «нормой».

2. p_1 – показатель достоверности различий с группой «без пасты черники».

При развитии аллоксанового диабета активность уреазы во всех исследованных биообъектах возрастает, причем рост активности зависит от длительности диабета.

Прием пасты черники достоверно снижает активность уреазы, причем доза 2 г/кг снижает более эффективно, чем доза 1г/кг, восстанавливая микрофлору тонкой кишки практически до нормы.

Полученные нами данные убедительно свидетельствуют о способности биологически активных веществ пасты черники снижать степень микробной обсемененности в организме при СД.

Учитывая существенную роль дисбиотического фактора в развитии осложнений СД [Цисельский, 2011], можно полагать, что паста черники может в значительной степени решить проблему профилактики диабетических осложнений.

Эти данные согласуются с ранее полученными данными о лечебном действии пасты черники при экспериментальном гепатите на фоне кишечного дисбиоза [Левицкий и др., 2009].

5 ВЛИЯНИЕ ПАСТЫ ЧЕРНИКИ НА СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА В ОРГАНИЗМЕ КРЫС С ДИАБЕТОМ

Неспецифический антимикробный иммунитет в организме человека и животных зависит от ряда факторов, среди которых центральное место занимает фермент лизоцим [Левицкий, 2005].

Изменение активности лизоцима в сыворотке, слизистой тонкой кишки и в печени крыс с диабетом показано в таблицах 5–7.

Таблица 5 – Влияние пасты черники на активность лизоцима в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом

№№ п/п	Группа	n	Лизоцим, ед/л		
			без пасты черники	паста черники, 1 г/кг	паста черники, 2 г/кг
1	Интактные (норма)	7	72 ± 6	–	–
2	Диабет, 7 дней	21	50 ± 5 p<0,05	53 ± 2 p<0,05 p ₁ >0,2	57 ± 4 p<0,05 p ₁ >0,3
3	Диабет, 14 дней	21	38 ± 6 p<0,01	52 ± 4 p<0,05 p ₁ >0,05	58 ± 3 p<0,05 p ₁ <0,05

Примечания:

1. p – показатель достоверности различий с «нормой».
2. p₁ – показатель достоверности различий с группой «без пасты черники».

Таблица 6 – Влияние пасты черники на активность лизоцима в слизистой тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом

№№ п/п	Группа	n	Лизоцим, ед/л		
			без пасты черники	паста черники, 1 г/кг	паста черники, 2 г/кг

1	Интактные (норма)	7	183 ± 5	–	–
2	Диабет, 7 дней	21	138 ± 4 p<0,001	148 ± 2 p<0,01 p ₁ <0,05	155 ± 5 p<0,01 p ₁ <0,05
3	Диабет, 14 дней	21	86 ± 7 p<0,001	142 ± 2 p<0,01 p ₁ <0,01	163 ± 3 p<0,05 p ₁ <0,001

Примечания:

1. p – показатель достоверности различий с «нормой».
2. p₁ – показатель достоверности различий с группой «без пасты черники».

Таблица 7 – Влияние пасты черники на активность лизоцима в печени крыс с аллоксановым диабетом

№№ п/п	Группа	n	Лизоцим, ед/л		
			без пасты черники	паста черники, 1 г/кг	паста черники, 2 г/кг
1	Интактные (норма)	7	125 ± 10	–	–
2	Диабет, 7 дней	21	63 ± 4 p<0,001	61 ± 4 p<0,001 p ₁ >0,6	68 ± 3 p<0,001 p ₁ >0,3
3	Диабет, 14 дней	21	38 ± 2 p<0,001	66 ± 2 p<0,001 p ₁ <0,001	79 ± 2 p<0,01 p ₁ <0,001

Примечания:

1. p – показатель достоверности различий с «нормой».
2. p₁ – показатель достоверности различий с группой «без пасты черники».

Как видно из этих данных, при СД достоверно снижена лизоцимная активность во всех изученных биосредах, причем снижение это зависит от срока диабета.

Прием пасты черники повышает активность лизоцима, однако, не до нормы.

Следует отметить, что доза пасты 2 г/кг более эффективно повышает активность лизоцима, чем доза 1 г/кг.

Таким образом, снижение активности лизоцима свидетельствует о значительном ослаблении неспецифического иммунитета в организме при СД и именно это обстоятельство может быть причиной роста микробной обсеменности и развития микробной интоксикации.

Паста черники, повышая уровень иммунитета, может устранять дисбиотические явления, наблюдаемые при диабете.

6 ВЛИЯНИЕ ПАСТЫ ЧЕРНИКИ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС С ДИАБЕТОМ

При патологических процессах в организме всегда наблюдается активизация свободнорадикального окисления, при котором происходит образование повышенных количеств активных форм кислорода (АФК), оказывающих, с одной стороны, положительное антимикробное действие, а с другой стороны, вызывающих пероксидное действие на белки, липиды и образованные из них мембраны [Балаболкин, 2006].

Биохимическим маркером перекисидации липидов, а точнее ненасыщенных жирных кислот, является малоновый диальдегид (МДА) по уровню которого можно судить о степени прооксидантных процессов в организме.

Результаты определения содержания МДА в трех биологических средах (сыворотка, слизистая тонкой кишки и печень) представлены в таблицах 8–10.

Таблица 8 – Влияние пасты черники на содержание МДА в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом

№№ п/п	Группа	n	МДА, ммоль/л		
			без пасты черники	паста черники, 1 г/кг	паста черники, 2 г/кг
1	Интактные (норма)	7	0,39 ± 0,01	–	–
2	Диабет, 7 дней	21	0,55 ± 0,01 p<0,001	0,45 ± 0,01 p<0,01 p ₁ <0,001	0,41 ± 0,01 p>0,05 p ₁ <0,001
3	Диабет, 14 дней	21	0,59 ± 0,01 p<0,001	0,45 ± 0,01 p<0,01 p ₁ <0,001	0,41 ± 0,01 p>0,05 p ₁ <0,001

Примечания:

1. p – показатель достоверности различий с «нормой».
2. p₁ – показатель достоверности различий с группой «без пасты черники».

Таблица 9 – Влияние пасты черники на содержание МДА в слизистой тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом

№№ п/п	Группа	n	МДА, ммоль/л		
			без пасты черники	паста черники, 1 г/кг	паста черники, 2 г/кг
1	Интактные (норма)	7	5,68 ± 0,10	–	–
2	Диабет, 7 дней	21	7,25 ± 0,07 p<0,001	6,26 ± 0,08 p<0,001 p ₁ <0,001	5,39 ± 0,07 p<0,05 p ₁ <0,001
3	Диабет, 14 дней	21	8,93 ± 0,09 p<0,001	6,12 ± 0,08 p<0,01 p ₁ <0,001	4,21 ± 0,09 p<0,001 p ₁ <0,001

Примечания:

1. p – показатель достоверности различий с «нормой».
2. p₁ – показатель достоверности различий с группой «без пасты черники».

Таблица 10 – Влияние пасты черники на содержание МДА в печени крови крыс с аллоксановым диабетом

№№ п/п	Группа	n	МДА, ммоль/л		
			без пасты черники	паста черники, 1 г/кг	паста черники, 2 г/кг
1	Интактные (норма)	7	31,00±0,70	–	–
2	Диабет, 7 дней	21	36,70±0,58 p<0,001	28,17±0,41 p<0,05 p ₁ <0,001	30,03±0,25 p>0,05 p ₁ <0,001
3	Диабет, 14 дней	21	39,74±0,41 p<0,001	33,99±0,46 p<0,05 p ₁ <0,001	36,04±0,19 p<0,01 p ₁ <0,01

Примечания:

1. p – показатель достоверности различий с «нормой».

2. p_1 – показатель достоверности различий с группой «без пасты черники».

Как видно из представленных данных, самая большая степень процессов перекисидации липидов наблюдается в ткани печени ($31,0 \pm 0,7$ ммоль/кг), а самая низкая – в сыворотке крови ($0,39 \pm 0,01$ ммоль/кг).

При СД во всех случаях наблюдается достоверное увеличение содержания МДА, особенно в слизистой тонкой кишки (на 14-й день диабета – на 57 %).

Прием пасты черники во всех случаях достоверно и весьма значительно снижает уровень МДА, причем наиболее значительно – в слизистой тонкой кишки (на 14-й день в дозе 2 г/кг – более чем в 2 раза).

Антиоксидантный эффект пасты черники зависит от дозы и существенно возрастает при увеличении дозы в 2 раза.

Таким образом, увеличение содержания МДА при диабете свидетельствует об активизации процессов перекисидации при этом заболевании, что многими рассматривается, как важный патогенетический фактор развития диабетических осложнений [Балаболкин, 2006]. Значительное снижение уровня МДА, а, следовательно, и степени перекисидации под влиянием пасты черники может также свидетельствовать о ее положительном действии при сахарном диабете.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного нами исследования можно заключить, что возникающий при сахарном диабете дисбиоз (дисбактериоз) посредством микробных токсинов (прежде всего, липополисахарида) запускает провоспалительные реакции с участием цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО_α), истощает резервы неспецифического иммунитета, что отражается снижением уровня лизоцима и резко активизирует процессы пероксидации в организме, на что указывает повышение содержания МДА.

Биологически активные вещества пасты из черники, представленные, главным образом, полифенолами, особенно хлорогеновой кислотой, оказывают тройственное положительное воздействие на процессы, вызываемые микробными токсинами: полифенолы пасты черники подавляют рост микробов (об этом свидетельствует снижение активности уреазы), восстанавливают резервы неспецифического иммунитета (об этом свидетельствует увеличение активности лизоцима) и значительно снижают уровень процессов пероксидации (на что указывает снижение содержания МДА).

Все вышеизложенное дает веские основания считать пасту из черники “Liqberry” эффективным антидиабетическим средством, которое можно рекомендовать в составе диет больных сахарным диабетом как профилактическое и лечебное средство для глубокого клинического изучения.

Важно отметить, что наблюдаемые нами лечебные эффекты пасты черники вполне могут быть полезны и при лечении других неинфекционных и инфекционных заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александровский Я. А. Молекулярные механизмы развития диабетических осложнений. Обзор / Я. А. Александровский // Биохимия. – 1998. – Т. 63, в. 11. – С. 1470–1479.
2. Балаболкин М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин // М.: Медицина, 2000. – 672 с.
3. Балаболкин М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета и применение витаминов и микроэлементов для их лечения и профилактики / М. И. Балаболкин // Реф. сборник «Новости науки и техники». Вып. «Клин. эндокринология». – 2006. – № 6. – С. 1–7.
4. Блумгарден З. Т. Ежегодная конференция американской диабетической ассоциации. 1998 г. Нефропатия и ретинология / З. Т. Блумгарден // Междун. мед. журн. – 2000. – № 1. – С. 49–54.
5. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спец. вып. – С. 49–50.
6. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / Горячковский А. М. – [3-е изд.]. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
7. Дедов И. И. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Т. М. Миленья / М., 2001.
8. Использование достижений в области молекулярной иммуногенетики человека в клинике сахарного диабета 1-го типа / И. И. Дедов, Р. М. Хаитов, Л. П. Алексеев [и др.] // Вестник РАМН. – 2008. – № 20. – С. 45–51.
9. Зиммет П. Быстрый рост распространенности сахарного диабета II типа и угроза эпидемии этого заболевания в будущем / П. Зиммет // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 3 (29). – С. 5.

10. Лаврушенко Л. Ф. Свободно-радикальные процессы в организме и антиоксидантные свойства отдельных компонентов пищи / Л. Ф. Лаврушенко // Довкілля та здоров'я. – 1999. – № 4. – С. 8–13.

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

12. 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. – 26 с.

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

14. Левицкий А.П. Порівняльна гіпоглікемічна і антиоксидантна ефективність препаратів поліфенолів при експериментальному діабеті II типу / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельський // Вісник стоматології. – 2010. – № 5. – С. 25-27.

15. Влияние липополисахарида *Escherichia coli* на степень кишечного дисбиоза и на состояние сетчатки глаза крыс / А. П. Левицкий, В. В. Вит, Ю. В. Цисельский [и др.] // Мікробіологія і біотехнологія. – 2010. – № 2(10). – С. 67-74.

16. Гепатопротекторные свойства пасты из плодов черники при экспериментальном токсическом гепатите и кишечном дисбиозе / Левицкий А.П., Осипенко С.Б., Цисельский Ю.В., Демьяненко С.А., Макаренко О.А., Селиванская И.А. - Фітотерапія. Часопис – №3, 2009, – С. 26-29.

17. Левицкий А. П. Развитие дисбиозу і запалення у слизовій оболонці кишечника щурів з експериментальним цукровим діабетом / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельський // Одеський мед. журн. – 2011. – № 2 (124). – С. 7–9.

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

19. Осипенко С.Б., Климчук Н.В. Устройство для гидродинамической обработки текучих сред. Евразийский патент №006420 Приоритет от 26.09.2001 в России № 200400389.

20. Осипенко С.Б. Способ диспергирования семян растений и устройство для его осуществления. Евразийский патент №007199 Приоритет от 23.12.2002 в Украине № 200500843.

21. Титович Е. В. Профилактика сахарного диабета: прошлое, настоящее и будущее / Е. В. Титович // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 3–9.

22. Цисельский Ю. В. Дисбиотические аспекты патогенеза сосудистых осложнений сахарного диабета и их профилактика полифенолами / Ю. В. Цисельский // Вісник стоматології. – 2010. – № 5 (спецвип.). – С. 56-59.

23. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – Т. 29, № 4. – С. 98–109.