

# ЮРИДИЧЕСКИЕ НАУКИ

*Vesna Olena Anatolii'vna.*

*Post-graduate student, Maxillofacial Surgery Department, Odessa National Medical University*

## THE SUBSTANTIATION OF THE CORRELATION BETWEEN THE BIOCHEMICAL PARAMETERS OF ORAL LIQUID AND BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH CHRONIC APICAL PERIODONTITIS AND THE PROBABILITY OF SEVERE PURULENT INFLAMMATORY COMPLICATIONS

*Весна Олена Анатоліївна*

*Аспірант кафедри Хірургічної стоматології  
Одеського національного медичного університету*

## ОБГРУНТУВАННЯ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ МІЖ БІОХІМІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ РОТОВОЇ РІДИНИ ТА СИРОВАТКИ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ АПІКАЛЬНИМ ПЕРІОДОНТИТОМ ТА ЙМОВІРНІСТЮ ВИНИКНЕННЯ ТЯЖКИХ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ

**Abstract.** Chronic apical periodontitis is a fairly common dental disease characterized by the presence of destructive changes in periapical structures as a result of penetration of infection through endodontic space. The pathological process is characterized by numerous clinical manifestations, due to the variability of the parameters of the individual reactivity of the organism. The disease requires comprehensive diagnostics for the verification of the pathological condition and the search for optimal methods for its treatment. Important is the determination of the most minimally invasive and timely diagnostic methods. This study illustrates the creation of easy-to-use software, which involves determining the possibility of severe suppurative-inflammatory complications of chronic apical periodontitis based on the results obtained after the biochemical analysis of the oral fluid and serum blood of the patient. In accordance with the given correlation between biochemical parameters and the intensity of the inflammatory process, it is possible to optimize the diagnosis of chronic apical periodontitis and choose an effective method of its treatment.

**Анотація.** Хронічний апікальний періодонтит є досить поширеним стоматологічним захворюванням, що характеризується наявністю деструктивних змін периапікальних структур внаслідок пенетрації інфекції крізь ендодонтичний простір. Патологічному процесу притаманні чисельні клінічні прояви, зумовлені варіативністю параметрів індивідуальної реактивності організму. Захворювання потребує комплексної діагностики для верифікації патологічного стану та пошуку оптимальних методів його лікування. Важливим є детермінація саме малоінвазивних та своєчасних методів діагностики. Дане дослідження ілюструє створення зручного у використанні програмного забезпечення, що передбачає визначення ймовірності виникнення тяжких гнійно-запальних ускладнень хронічного апікального періодонтиту на підставі результатів, отриманих після проведення біохімічного аналізу ротової рідини та сироватки крові пацієнта. Відповідно до наведеної кореляційної залежності між біохімічними параметрами та інтенсивністю запального процесу виникає можливість оптимізувати діагностику хронічного апікального періодонтиту та обрати ефективний метод його лікування.

**Key words:** chronic apical periodontitis, diagnosis, oral fluid, biochemical parameters, software, correlation, purulent-inflammatory complications.

**Ключові слова:** хронічний апікальний періодонтит, діагностика, ротова рідина, біохімічні параметри, програмне забезпечення, кореляція, гнійно-запальні ускладнення.

**Актуальність проблеми.** З-поміж стоматологічних захворювань хронічний апікальний періодонтит посідає значуще місце та характеризується найпоширенішою серед пацієнтів та складністю остаточної терапії, оскільки його лікування часто не призводить до суттєвого покращення. Детермінується як деструктивно-проліферативний процес, що супроводжується явищами лізису та метаплазії периапікальних структур. Захворювання має варіативні клінічні прояви внаслідок мультифакторної етіології та індивідуальної реактивності організму [1,2]. Периапікальні зміни класифікуються відповідно до гістологічної структури: периапікальна гранульома, радикалярна кіста, периапікальний склероз [3].

Патологічний процес потребує комплексного дослідження для верифікації діагнозу та уточнення оптимального методу лікування. Серед необхідних засобів діагностики виокремлюють детальне клінічне обстеження пацієнта, рентгенологічну діагностику, гістологічний аналіз уражених тканин, а також біохімічне, імунологічне та генетичні дослідження.

Висловлюється думка, що клінічні маніфестації та рентгенологічне дослідження не може повною мірою підтвердити діагноз хронічного апікального періодонтиту, на відміну від гістологічного аналізу патологічно видозміненої тканини [4-6].

Серед науковців триває пошук комплексу своєчасних малоінвазивних методів діагностики,

що унеможливить виникнення тяжких гнійно-запальних ускладнень хронічного апікального періодонтиту. Важливим аспектом є прогнозування перебігу хронічного апікального періодонтиту, а саме визначення патогенетичного шляху розвитку захворювання та детермінація ймовірних біологічних параметрів, що його передбачають.

**Мета дослідження.** Визначити кореляційну залежність між показниками біохімічного аналізу ротової рідини та сироватки крові та імовірністю виникнення тяжких гнійно-запальних ускладнень хронічного апікального періодонтиту.

**Матеріали та методи дослідження.** Стоматологічний статус пацієнтів, а також ефективність лікування, що проводиться у разі виникнення патологічного процесу у периапікальних тканинах, суттєво залежить від стану неспецифічної резистентності організму, зокрема у порожнині рота, що забезпечується злагодженою роботою нейроендокринної, імунної, бактерицидної, антитоксичної, антиоксидантної, протеазно-інгібіторної та решти систем [7, 8].

Нами було проведено комплексне біохімічне дослідження, у якому брали участь пацієнти чоловічої та жіночої статей, віком від 18 до 70 років, які були розподілені згідно трьох груп: 1 – стоматологічно та соматично здорові; 2 – пацієнти, з наявними осередками хронічного апікального періодонтиту без ознак загострення; 3 – пацієнти із тяжкими гнійно-запальними ускладненнями хронічного апікального періодонтиту (періостит, остеомієліт, флегмона). Для наочності інтерпретації отриманих даних пацієнтів 3-ої групи було умовно розподілено на 3 підгрупи: 3.1 – пацієнти з неускладненим перебігом хронічного апікального періодонтиту, периапікальний осередок запалення яких було отримано при плановому видаленні ура-

жених зубів у випадку тотального руйнування твердих структур зуба, 3.2 – пацієнти з хронічним апікальним періодонтитом, ускладнена форма (гострий одонтогенний періостит, периапікальний абсцес), 3.3 – пацієнти з тяжкими гнійно-запальними ускладненнями хронічного апікального періодонтиту (гострий одонтогенний остеомієліт, одонтогенна флегмона).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Згідно з результатами проведеного біохімічного дослідження сироватки крові, ротової рідини та патологічно зміненої периапікальної тканини було проведено ретельний математичний аналіз, результати якого проілюстровано наступними графіками (Рис. 1-6).

1. Графік залежності активності каталази від концентрації лізоциму. Математичні розрахунки проведено за формулою  $y = A * x$ , де  $x$  – концентрація лізоциму,  $y$  – активність каталази,  $A$  – const (Рис. 1). Наочно проілюстровано характер зміни активності каталази (збільшення активності) при більшій концентрації лізоциму. Скупчення точок навколо позначки 0,4 характеризує достатньо високий вміст лізоциму і відповідно високу активність каталази, що відповідає показникам першої групи дослідження (стоматологічно та соматично здорові пацієнти), точка (0,15; 0,2) зображує дані вказаних біохімічних параметрів другої групи (пацієнти з хронічним апікальним періодонтитом без ознак загострення), скупчення точок навколо позначки 0,1 ілюструє показники третьої групи дослідження (пацієнти з тяжкими гнійно-запальними ускладненнями хронічного апікального періодонтиту). Таким чином, отримавши значення показнику наближене до 0,1, можна припустити, хронічний апікальний періодонтит у безсимптомному перебізі достовірно ускладниться тяжкими гнійно-запальними процесами (остеомієтом, флегмоною).

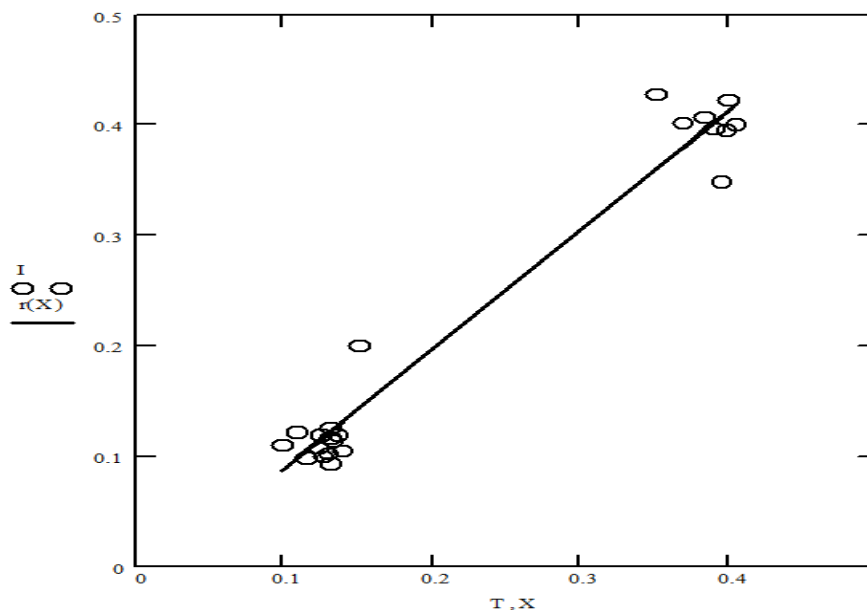


Рис. 1 Графік залежності активності каталази від активності лізоциму

2. Залежність антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) від концентрації лізоциму розраховано за формулою  $y(x)=A*exp^{Bx}+C$ , де  $x$  – активність лізоциму,  $y$  – індекс АПІ,  $A, B, C$  – const.

Активність лізоциму 0,05-0,1 відповідає результатам біохімічного дослідження пацієнтів третьої групи (тяжкі гнійно-запальні ускладнення) (Рис.2).

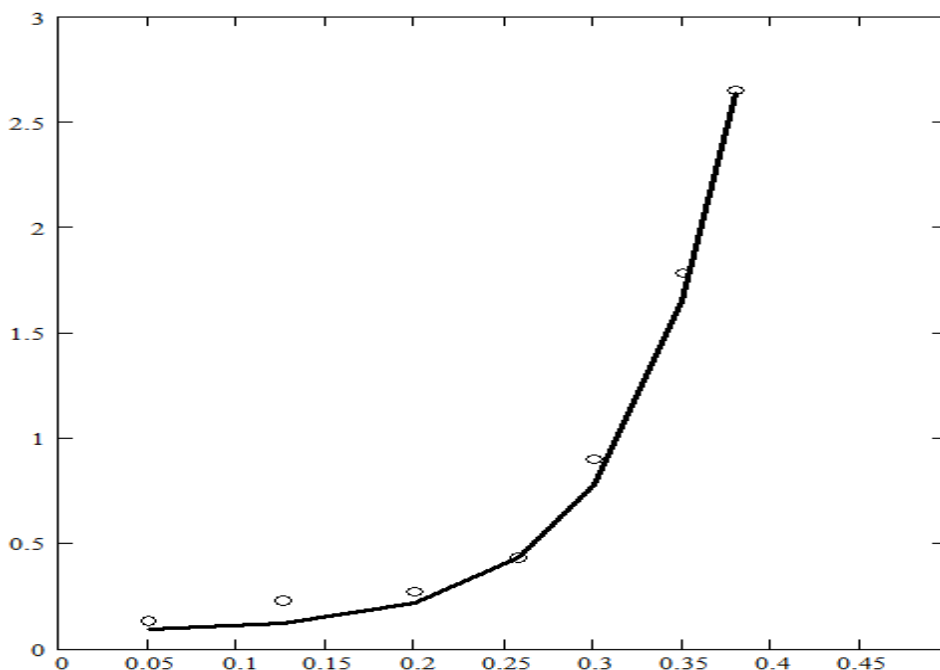


Рис. 2 Графік залежності антиоксидантно-прооксидантного індексу від активності лізоциму

3. Залежність концентрації малонового діальдегіду (МДА) від показників активності лізоциму розрахована за формулою

$y(x) = A \cdot B^x$ , де  $x$  – активність лізоциму,  $y$  – вміст МДА,  $A, B$  – const. Відомо, що при розвитку запального процесу у порожнині рота індукується

вільно радикальне окиснення, що супроводжується збільшенням концентрації малонового діальдегіду у ротовій рідині. Наочно проілюстровано, що збільшення вмісту малонового діальдегіду до рівня приблизно 0,8 супроводжується клінічно розвитком тяжких гнійно-запальних ускладнень (Рис.3).

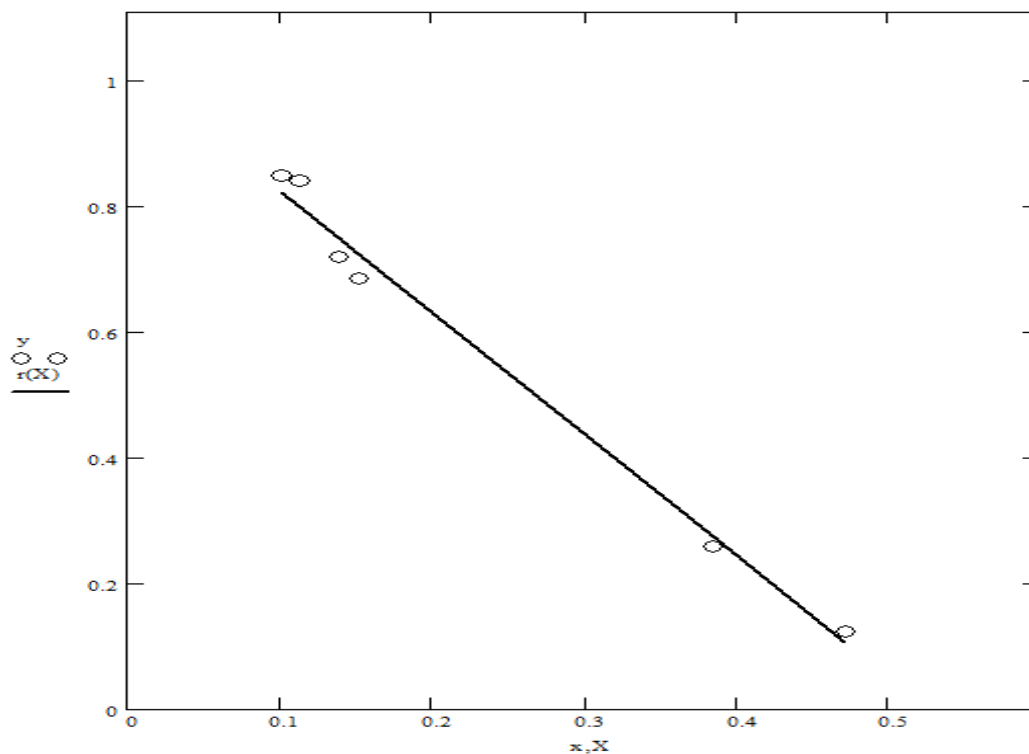


Рис. 3 Графік залежності вмісту малонового діальдегіду (МДА) від активності лізоциму

4. Залежність активності кислої фосфатази від активності лізоциму було розраховано за формулою  $y(x) = A * \exp^{-Bx} + C$ , де  $x$  – активність лізоциму,  $y$  – активність кислої фосфатази,  $A$ ,  $B$ ,  $C$  – const. Згідно з графіком, рівень активності каталази 0,5 та більше відповідає результатам біохімічного дослідження ротової рідини пацієнтів третьої групи дослідження (пацієнти з тяжкими гнійно-запальними ускладненнями хронічного апікального

періодонтиту); скупчення точок у діапазоні від 0,4 до 0,6 концентрації лізоциму при рівні активності каталази 0,2 відповідає результатам дослідження першої групи пацієнтів (соматично та стоматологічно здорові); проміжні значення вказаних параметрів характеризують результати біохімічного дослідження ротової рідини другої групи дослідження (пацієнти з хронічним апікальним періодонтитом без клінічних ознак ускладнення).

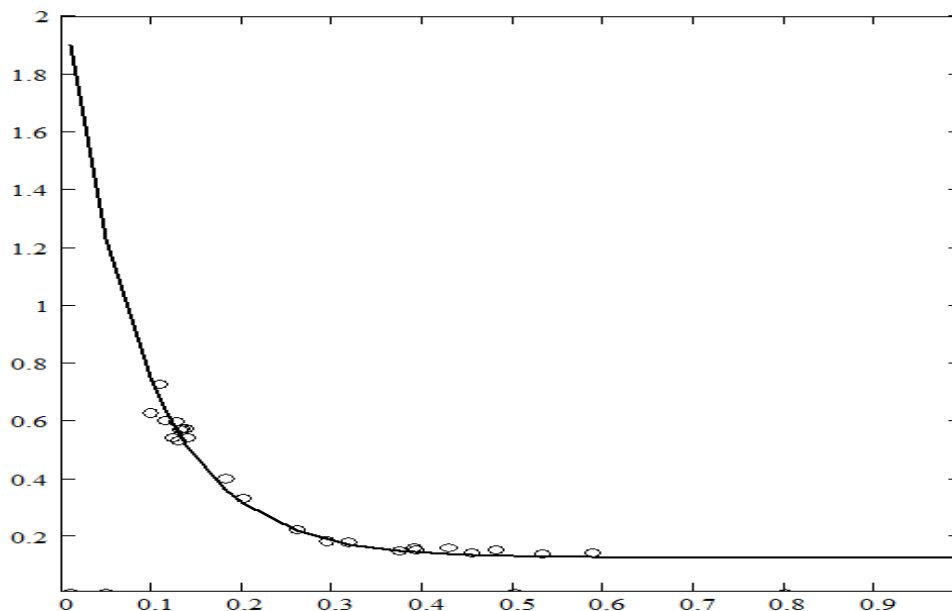


Рис.4 Графік залежності активності кислої фосфатази від активності лізоциму

5. Залежність активності уреазы від активності лізоциму визначалась за формулою  $y = A - B * x$ , де  $x$  – активність лізоциму,  $y$  – активність уреазы,  $A$ ,  $B$  – const (Рис.5). Згідно графіку, активність уреазы вище 0,15 відповідає результатам біохімічного дослідження пацієнтів третьої групи дослідження (пацієнти з тяжкими гнійно-запальними

ускладненнями хронічного апікального періодонтиту), середнє значення активності уреазы – друга група (пацієнти з хронічним апікальним періодонтитом без клінічних ознак ускладнення), третя (нижня) точка – перша група дослідження (соматично та стоматологічно здорові пацієнти).

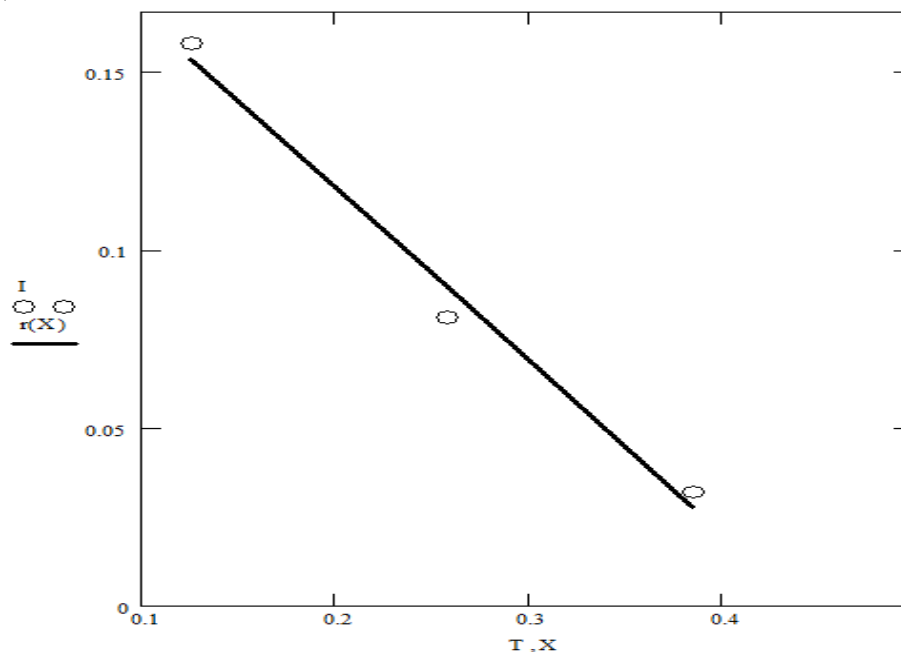


Рис. 5 Графік залежності активності уреазы від активності лізоциму

6. Залежність концентрації інгібітору трипсину від концентрації лізоциму визначалась за формулою  $y=A+B*x$ , де  $x$  – вміст лізоциму,  $y$  – концентрація інгібітору трипсину,  $A, B$  – const (Рис.6). На графіку видно, що скупчення точок біля позначки 0,1 концентрації лізоциму відповідає третій групі

дослідження (пацієнти з тяжкими гнійно-запальними ускладненнями хронічного апікального періодонтиту), а скупчення точок навколо 0,4 концентрації лізоциму – перша група дослідження (соматично та стоматологічно здорові пацієнти).

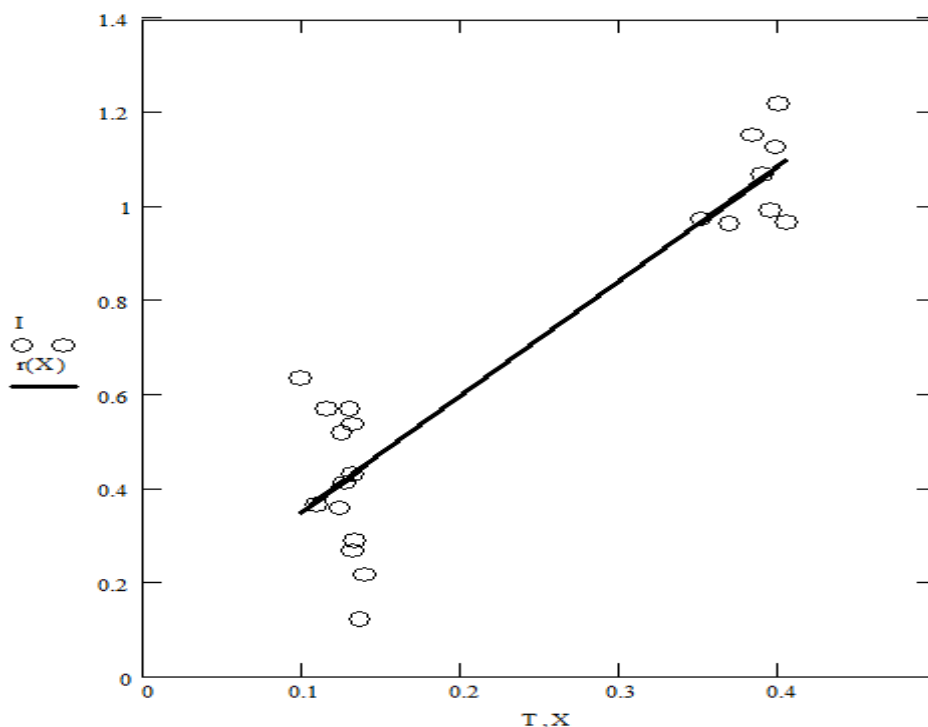


Рис. 6 Графік залежності концентрації інгібітору трипсину від концентрації лізоциму

Підсумуємо результати дослідження, зображені на графіках:

1. На Графіку 1 відмічається лінійна зростаюча залежність активності каталази від активності лізоциму.
2. На Графіку 2 – експонентна зростаюча залежність антиоксидантно-прооксидантного індексу від активності лізоциму.
3. Графік 3 демонструє лінійну спадну залежність вмісту малонового діальдегіду (МДА) від активності лізоциму.
4. Графік 4 ілюструє експонентну спадну залежність активності кислій фосфатази від активності лізоциму.
5. На Графіку 5 визначається лінійна спадна залежність активності уреазы від активності лізоциму.
6. На Графіку 6 – лінійна зростаюча залежність концентрації інгібітору трипсину від концентрації лізоциму.

Для спрощення візуалізації вказаних кореляційних залежностей нами було ініційовано створення комп'ютерного програмного забезпечення, що створює необхідні умови для прогнозування перебігу хронічного апікального періодонтиту за наявності результатів біохімічного аналізу ротової рідини та сироватки крові пацієнтів.

Багато програм використовують графічний інтерфейс, який є більш наочним, інтуїтивно зрозумілим і зручним для користувача, ніж консоль.

Графічний інтерфейс – це вигляд вікна програми, в якому для взаємодії людини і комп'ютера застосовуються графічні компоненти (вікна, меню, кнопки тощо). Користувач має довільний доступ (за допомогою клавіатури або миші) до всіх видимих екранних об'єктів – елементів інтерфейсу.

За допомогою мови програмування Python також можна створювати графічні програми. Для цього в Python застосовується окремий вбудований модуль tkinter. Tkinter це кросплатформений графічний пакет на базі відомої бібліотеки Tk (Tcl), який містить набір графічних компонентів для створення графічного інтерфейсу. Кожен графічний компонент (віджет) – це об'єкт певного класу, що має властивості та методи. Однією з переваг tkinter є те, що цей пакет включений у стандартну поставку Python. Віджет (widget, від англійського Window gadget) – елемент керування – стандартизований компонент графічного інтерфейсу, з яким взаємодіє користувач.

Віджети – це блоки для створення графічного інтерфейсу програми, тобто будівельні цеглинки програми. Більшість віджетів є стандартними у всіх візуальних мовах програмування. Модуль tkinter містить описи класів графічних компонентів, і ми будемо створювати віджети як екземпляри цих класів.

Програма створена в дуже мінімалістичному стилі і в ній стандартно використовуються тільки

два типи віджетів – «Label» (надписи) і «Entry» (поля для вводу і виводу чисел).

Віджет Label (напис) містить рядок (або декілька рядків) тексту і застосовується для виведення заголовків, підписів інших елементів інтерфейсу тощо без можливості редагування його користувачем. Ключовий параметр text визначає рядок, що буде відображено у надпису.

Віджет Entry – це поле для введення тексту, також його можна використовувати й для виведення, дозволяє користувачеві ввести один рядок тексту. Отримати значення рядка, який введено у полі, можна за допомогою метода get.

Для розміщення усіх віджетів використовуються метод «grid». Для ініціювання обчислень використовується метод «bind» по кнопці «Enter» для всіх віджетів «Entry», окрім результуючих.

Введені дані перед обчисленням виправляються, а саме недопустимі в числах символи видаляються, введена десяткова кома чи крапка приводиться до однакового виду. Розрахунки проводяться згідно с графіками і описами меж, що визначають імовірності можливості чи неможливості ускладнень.

Перелік основних використаних у створенні програмного забезпечення віджетів наведено у таблиці.

Таблиця

**Список основних використаних віджетів, їх розміщення, імена, значення, пов'язані функції**

Ряд	<i>Надписи</i>	<i>поля для вводу і виводу чисел</i>		<i>функції</i>
1	lab_akt_liz (Label) "Активність лізоциму"	ent_akt_liz (Entry)	lab_imovir (Label) "Імовірність"	calc_all
2	lab_akt_ktlz (Label) "Активність каталази"	ent_akt_ktlz (Entry)	ent_imov_ktlz (Entry)	calc_imov_ktlz
3	lab_api (Label) "АПІ"	ent_api (Entry)	ent_imov_api (Entry)	calc_imov_api
4	lab_mda (Label) "Концентрація МДА"	ent_mda (Entry)	ent_imov_mda (Entry)	calc_imov_mda
5	lab_akt_kftz (Label) "Активність кислоти фосфатази"	ent_akt_kftz (Entry)	ent_imov_kftz (Entry)	calc_imov_kftz
6	lab_akt_ureaz (Label) "Активність уреази"	ent_akt_ureaz (Entry)	ent_imov_ureaz (Entry)	calc_imov_ureaz
7	lab_konc_ingib (Label) "Концентрація інгібітору трипсину"	ent_konc_ingib (Entry)	ent_imov_ingib (Entry)	calc_imov_ingib
8	lab_imov_com (Label) "Загальна імовірність ускладнень"	lab_imov_min (Label) "мінімальна"	ent_imov_min (Entry)	calc_imovs
9		lab_imov_mit (Label) "середня"	ent_imov_mit (Entry)	
10		lab_imov_max (Label) "максимальна"	ent_imov_max (Entry)	

Для вирішення задачі за допомогою програмування використовують метод поділу на підзадачі. Він полягає в тому, що при розробці алгоритму розв'язування складної задачі спочатку визначають основні кроки, тобто розробляють стратегію розв'язування задачі (що зробити?) Після цього розробляють шляхи і методи реалізації намічених кроків (як зробити?)

Алгоритм розв'язування кожної підзадачі можна оформити у вигляді окремого блоку програмного коду – підпрограми. Підпрограма – це поійменована група команд, до якої можна звер-

нутися з будь-якого місця програми необхідну кількість разів. Підпрограми призначені для реалізації алгоритмів розв'язування підзадач деякої складної задачі. Підпрограми можна порівняти з невеликими програмами, які окремо не виконуються, а вбудовуються в основну програму. У Python підпрограми прийнято називати функціями.

Підпрограми роблять наш програмний код більш коротким, зручним для читання і головне – придатним для повторного використання.

На рисунку 7 зображено загальний вигляд створеної програми: Спеціальний калькулятор (О.А.Весна).



Рис. 7. Загальний вигляд створеної програми

З метою ілюстрації практичного застосування програмного забезпечення наведемо декілька клінічних випадків.

Пацієнт З. 1979 р.н. звернувся до стоматологічної клініки з приводу скарг щодо періодичного болю в області кутнього верхнього зуба справа, що посилюється при прийомі їжі. Об'єктивно, коронкова частина 15 зуба реставрована фотополімерним матеріалом. Перкусія зубів злегка болісна. На КТ-знімку (Рис. 8) відмічається осередок деструкції кісткової тканини з чіткими формами. Обтурація корневих каналів щільна, однак в області апексу наявний уламок інструменту для механічної обробки. Під час проведення комплексного обстеження було здійснено забір ротової рідини пацієнта

для проведення подальшого біохімічного дослідження. Отримано наступні показники біохімічних параметрів, що характеризують перебіг запального процесу: активність лізоциму 0,38; антиоксидантно-прооксидантний індекс 2,62; концентрація малонового діальдегіду 0,28; активність кислій фосфатази 0,14; активність уреаз 0,03; концентрація інгібітору трипсину 1,03. За допомогою програмного забезпечення обчислено середню ймовірність розвитку тяжких гнійно-запальних ускладнень хронічного апікального періодонтиту, що становила 23,8 %. За вказаних умов цілком ефективною може бути спроба консервативного лікування хронічного периапікального запалення.

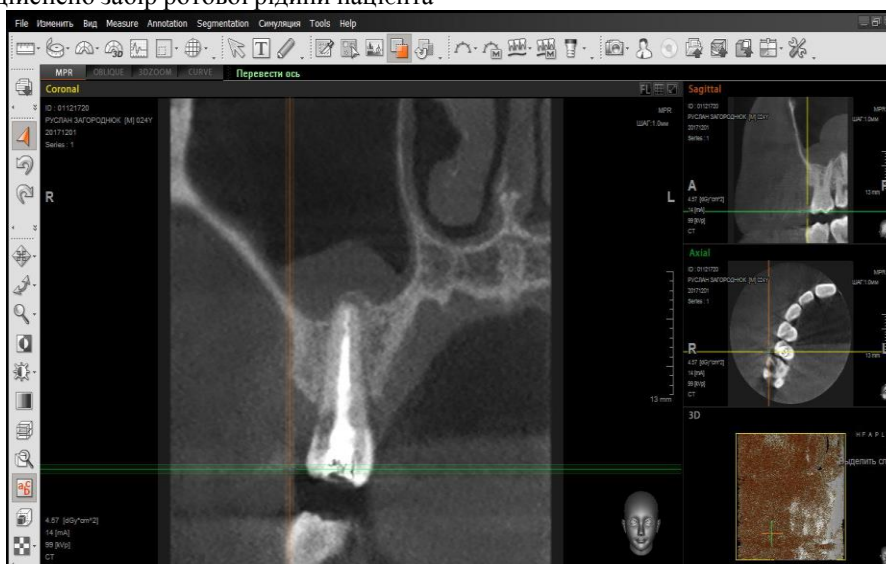


Рис.8 Фотографія КТ-знімку 15 зуба (корональна проекція).

Пацієнт Н. 1969 р.н. звернувся до хірургічного відділення зі скаргами на наявність сильного болю почервоніння та припухлості в області кутніх зубів справа знизу. Об'єктивно: коронкова частина 46, 47 зубів зруйнована, змінена у кольорі. Зондування

каріозної порожнини та порожнини зуба безболісне, перкусія болісна. Спостерігається значна рухомість уражених зубів. Зовнішній огляд пацієнта показав наявність набряку та деформації м'яких тканин у субмандибулярній ділянці. Шкіра

гіперемійована, блискуча, щільна на дотик, не береться у складку. Пальпація патологічного осередку різко болісна. Наявний симптом флюктуації. Під час проведення комплексного обстеження було здійснено забір ротової рідини пацієнта для проведення подальшого біохімічного дослідження. Отримано наступні показники біохімічних параметрів, що характеризують перебіг запального процесу: активність лізоциму 0,13; антиоксидантно-прооксидантний індекс 0,14; концентрація малонового діальдегіду 0,77; активність кислотої фосфатази 0,54; активність уреазы 0,15; концентрація інгібітору трипсину 0,42. За допомогою програмного забезпечення обчислено середню ймовірність розвитку тяжких гнійно-запальних ускладнень хронічного апікального періодонтиту, що становила 80,0%, максимальну ймовірність – 100%. Відповідно до клінічного обстеження та біохімічного дослідження з подальшим аналізом за допомогою запропонованого програмного забезпечення можна достовірно стверджувати, що у даному клінічному випадку наслідком хронічного апікального періодонтиту стало тяжке гнійно-запальне ускладнення (флегмона підщелепного простору).

**Висновки.** Хронічний апікальний періодонтит є досить поширеним патологічним процесом, що може спричинити надважкі гнійно-запальні процеси щелепно-лицевої ділянки (флегмони) та системні ускладнення (септичний ендокардит). Детермінується як осередкове запалення з подальшою деструкцією периапікальних структур. Науковці розглядають хронічне апікальне запалення саме як інвазивний процес, тому вказують на значущість саме агресивних (деструктивних) його форм: гранулюючого та гранульоматозного. Часто хронічне апікальне запалення характеризується відсутністю виражених клінічних симптомів і виявляється нерідко випадково при рентгенологічному дослідженні стороннього процесу зубо-щелепного апарату. Тому проблемі діагностики деструктивних форм хронічного апікального періодонтиту приділяється значна увага. Зважаючи на різновид патологічного стану і враховуючи інформативність та доцільність застосування певного методу, науковці продовжують пошуки оптимального методу діагностики, що задовольняв би обсяг параметрів, достатніх для верифікації патологічного стану.

При погіршенні патологічного процесу у порожнині рота спостерігається надмірне накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів за рахунок зниження активності антиоксидантного захисту, відбувається посилене розмноження умовно патогенної мікрофлори внаслідок погіршення антимікробного захисту та розвитку запального процесу. Інтенсивність патогенезу гнійно-запальних ускладнень у периапікальних тканинах залежить також від загального стану неспецифічної резистентності організму, так як наше дослідження показує, що утворення запального осередку відбувається на тлі зниження рівня інгібітору трипсину та підвищення рівня еластази в сироватці крові

пацієнтів. Ступінь агресивності розвитку гнійно-запального процесу прямо пропорційна підвищенню активності уреазы (бактеріальна контамінація) та має зворотню залежність від рівня активності лізоцима (антимікробний захист) у патологічно зміненій периапікальній тканині.

Проведений математичний аналіз отриманих результатів біохімічного дослідження ротової рідини, сироватки крові та патологічно зміненої периапікальної тканини дозволяє відносно точно спрогнозувати подальший перебіг хронічного апікального періодонтиту, передбачити можливість виникнення тяжких гнійно-запальних ускладнень щелепно-лицевої ділянки (гострий одонтогенний періостит, остеомієліт, флегмона).

Ми запропонували створення зручного у використанні програмного забезпечення, що передбачає визначення ймовірності виникнення тяжких гнійно-запальних ускладнень хронічного апікального періодонтиту на підставі результатів, отриманих після проведення біохімічного аналізу ротової рідини та сироватки крові пацієнта. Відповідно до наведеної кореляційної залежності між біохімічними параметрами та інтенсивністю запального процесу виникає можливість оптимізувати діагностику хронічного апікального періодонтиту та обрати ефективний метод його лікування.

#### Список літератури

1. **Mirković S., Tadić A., Đurđević Mirković T., Levakov A.** Comparative analysis of accuracy of diagnosis of chronic periapical lesions made by clinical and histopathological examination. *Med Pregl*, 2012; 65(7–8):277–280.
2. **Saraf P.A., Kamat S., Puranik R.S., Puranik S., Saraf S.P., Singh B.P.** Comparative evaluation of immunohistochemistry, histopathology and conventional radiography in differentiating periapical lesions. *J Conserv Dent*, 2014; 17(2):164–168.
3. **Spatafore C.M., Griffin J.A. Jr, Keyes G.G., Wearden S., Skidmore A.E.** Periapical biopsy report: an analysis over a 10- year period. *J Endod*, 1990; 16(5):239–241.
4. **Ricucci D., Mannocci F., Ford T.R.** A study of periapical lesions correlating the presence of a radiopaque lamina with histological findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006; 101(3):389–394.
5. **Schulz M., von Arx T., Altermatt H.J., Bosshardt D.** Histology of periapical lesions obtained during apical surgery. *J Endod*. 2009; 35(5):634–642.
6. **Čolić S., Jurišić M., Jurišić V.** Patofiziološki mehanizmi nastanka radikularnih cista vilice. *Acta Chir Jugosl*. 2008; 55(1): 87–92.
7. **Levyckij A. P.** Adaptive-trophic systems and their role in pathology. *Visnyk stomatol'gii*. 2003; 1:91–95.
8. **Levyckij A. P.** Functional classification of adaptogens. *Visnyk farmakologii' ta farmacii*. 2007; 2:32–37.