

УДК 615.272.7+615.015.44+616-092/009

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820929>

УДОСКОНАЛЕННЯ КАЛЬЦІЙДЕФІЦИТНОЇ МОДЕЛІ ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ ВПЛИВУ СТРЕСОГЕННИХ ФАКТОРІВ

Гутник О.Ю.¹, Білоклицька Г.Ф.¹, Новицька І.К.², Третякова О.В.³

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

²ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук»

³ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ
України»

ENHANCEMENT OF THE CALCIUM-DEFICIENT PERIODONTITIS MODEL UNDER THE INFLUENCE OF STRESS FACTORS

Gutnyk O. Y. ¹, Biloklytska H. F. ¹, Novytska I. K. ², Tretiakova O. V. ³

¹Shupyk Natinal Healthcare University of Ukraine

²State Istablishment "Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the
Academy of Medical Sciences"

³State Enterprise Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of Ministry of
Health of Ukraine

Summary/Резюме

The aim of the study was to refine and test an experimental model of the development of calcium-deficient conditions under the influence of noise-cold stress for its subsequent application in evaluating new medicine intended for local treatment and prevention of inflammatory-dystrophic dentastry diseases and their complications.

Materials and Methods. The study was conducted on 2 groups of animals, with 8 subjects in each: Group 1 – control (intact animals), Group 2 (model) – administration of the medicine "Warfarin Orion" and 2 % EDTA solution, exposure to noise-cold stress for 7 days, followed by a 2-week observation period in the vivarium, that was simulated at a temperature of 5°C and noise levels of 92-95 dB for 15 minutes, 4 times a day and withdrawal from the experiment by decapitation after preliminary anesthesia

The dynamics of body weight change, the functional state of the nervous system (using the "Open Field" test), hemoglobin content, erythrocyte and leukocyte counts in the blood, and indicators of nonspecific resistance of the organism were evaluated.

Conclusions. 1.Noise-cold stress caused suppression of the main indicators of locomotor and exploratory activity, as well as emotional response. This was accompanied by a significant increase in the activity of the stress-related enzyme δ -amylase in the blood, a more than 1.5-fold decrease in body weight gain in the experimental group compared to the control, the presence of inflammatory processes in the body (decrease in hemoglobin and erythrocytes, increase in leukocytes), and a shift in the leukocyte count to the left. 2. There was an increase in vascular wall permeability and the development of inflammatory processes in periodontal tissues; suppression of the cellular response of the specific immunity branch was observed, indicated by changes in the ratio of segmented neutrophils, a decrease in the relative number of lymphocytes, a decrease in the relative number of live leukocytes, and an increase in the number of live epithelial cells in smears from test animals in the second group compared to intact animals. 3. The developed experimental model of noise-cold stress (stress factor) in the context of calcium-deficient state development allowed for an adequate assessment of the main manifestations of

periodontitis development. In the future, it will be applied to evaluate new medicine intended for the local treatment and prevention of inflammatory-dystrophic dental diseases and their complications.

Key words: *periodontitis, stress, experimental model.*

Метою дослідження було удосконалення та апробація експериментальної моделі розвитку кальцій дефіцитних станів на тлі впливу шумо-холодового стресу для подальшого її застосування щодо оцінки нових препаратів, призначених для місцевого лікування запально-дистрофічних стоматологічних захворювань та їх ускладнень.

Матеріали та методи досліджень Дослідження проведені на 2 групах тварин по 8 особин в кожній: 1 – контроль (інтактні тварини), 2 (модель) - введення препарату «Варфарин Орион» та 2 % розчину ЕДТА, вплив шумо-холодового стресу на протязі 7 діб при температурі 5 °C та шумовому навантаженні 92-95 дБ протягом 15 хв. по 4 рази на день, подальші 2 тижня – спостереження в умовах віварію та виведення із експерименту шляхом декапітації після попередньої наркотизації.

Оцінювали динаміку зміни маси тіла; функціональний стан нервової системи за тестом «Відкрите поле»; в крові вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів та показники неспецифічної резистентності організму.

Висновки. 1. Шумо-холодовий стрес викликав пригнічення основних показників рухливої, дослідницької активності та емоційної складової, при цьому в крові достовірно підвищилася активність стресреалізуючого ферменту б-амілази, зниження приросту маси тіла тварин в експериментальній групі відносно контролю більш ніж 1,5 рази; запальні процеси в організмі (зниження гемоглобіну, еритроцитів, підвищення лейкоцитів) та зсув лейкоцитарної формули вліво. 2. Встановлено підвищення проникливості судинної стінки та розвиток запальних процесів в тканинах пародонту; пригнічення клітинної відповіді неспецифічної ланки імунітету за зміною співвідношень сегментоядерних нейтрофілів, зниження відносної кількості лімфоцитів та відносної кількості живих лейкоцитів та підвищення кількості живих епітеліальних клітин в мазках-соскобах у піддослідних тварин другої групи відносно інтактних тварин. 3. Розроблена експериментальна модель шумо-холодового стресу (стресогенний фактор) на тлі розвитку кальцій-дефіцитних станів дозволила адекватно оцінити основні прояви розвитку пародонтиту, яку, в подальшому, буде застосовано для оцінки нових препаратів, призначених для місцевого лікування та профілактики запально-дистрофічних стоматологічних захворювань та їх ускладнень.

Ключові слова: *пародонтит, стрес, експериментальна модель.*

Актуальність

Питання патогенезу генералізованого пародонтиту до теперешнього часу остаточно не вирішені [1]. Відомо, що стрес, як психофізіологічний стан, має значний вплив на багато систем організму, включаючи імунну, ендокринну, серцево-судинну системи, що може сприяти прогресуванню пародонтиту [2]. Так, зміни в кровообігу із збільшенням судинного тону призводять до погіршення мікроциркуляції в тканинах пародонту з розвитком гіпоксії з послідовним руй-

нуванням тканин пародонту. Під дією психоемоційного напруження погіршується перебіг пародонтиту, знижується ефективність проведеного лікування, скорочуються строки ремісії [3]. Особливої актуальності дослідження впливу факторів різноманітного стресу набуло сьогодні – в період повномасштабного вторгнення в сучасній Україні. Через психоемоційний стан людини змінюється низка її поведінкових складових - це може бути недотримання належної гігієни ротової порожнини (нех-

тування регулярного чищення зубів, що призводить до накопичення зубного нальоту порожнини), не дотримання раціонального харчування, стимулювання шкідливих звичок - збільшення споживання тютюну та алкоголю, що відомі як фактори ризику для розвитку захворювань пародонту, порушення режиму активності й відпочинку та депривація сну [4]. Також, потрібно враховувати й особливі умови життя – на фронті, на окупованих територіях, в місцях, близьких до фронту, де постійно відчуваються бойові дії.

Все вищенаведене свідчить, що профілактика захворювань пародонту є актуальною задачею сучасної стоматології на сьогоднішній день та потребує врахування факторів стресу. Її вирішення, насамперед, базується на розробці нових лікувально-профілактичних засобів та їх апробації в експериментальному секторі. У зв'язку з цим нами було обрано напрямок наступного дослідження – удосконалення моделі кальційдефіцитного стану на тлі психоемоційного стресу, за основу якої було обрано модель пародонтиту з використанням варфарину – антикоагулянта, що блокує К-залежний синтез факторів згортання крові та сприяє зруйнуванню колагенових й еластичних волокон за рахунок порушення диференціювання фібробластів, в поєднанні з ЕДТА (етілендіамін – тетраацетат) – універсальним агентом хелатоутворення, який сприяє зв'язуванню катіонів, в тому числі й кальцію, що призводить до резорбції кістково-сполучнотканного матриксу [5].

Мета дослідження – удосконалення та апробація експериментальної моделі розвитку кальцій дефіцитних станів на тлі впливу шумо-холодового стресу для подальшого її застосування щодо оцінки нових препаратів, призначених для місцевого лікування запально-дистрофічних стоматологічних захворювань та їх ускладнень.

Матеріали та методи досліджень

Експериментальні дослідження виконувались відповідно до Закону України про «Про захист тварин від жорстокого поводження» та національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [6], які узгоджуються з положенням «European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (1985 г.)» [7]. 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) [8].

Дослідження проведені на 2 групах тварин (щури-самці) масою 115-140 г по 8 особин в кожній: 1 група – контроль (інтактні тварини), 2 група - основна (модель) - введення препарату «Варфарин Орион» та 2 % розчину ЕДТА, вплив шумо-холодового стресу на протязі 7 діб, подальші 2 тижня – спостереження в умовах віварію та виведення із експерименту.

Моделювання патології пародонту у піддослідних тварин на фоні розвитку токсичного кальцій-дефіцитного стану проводили за наступною схемою:

- тваринам щоденно на протязі 21 доби із питною водою давали 2 % розчин ЕДТА (комплексон, що здатен зв'язувати іони металів, у т.ч. кальцію) і вводили *per os* препарат «Варфарин Орион» фірми Орион Корпорейшн, Фінляндія (антагоніст вітаміну К, блокує синтез вікасол-залежних факторів згортання крові у печінці, у великих дозах призводить до крововиливів та кровотеч, у тому числі й з ясен); враховуючи, що даний препарат має кумулятивний ефект і максимальна його дія проявляється на 5-7 день, перший тиждень доза складала 0,1 мг/кг (у перерахунку на діючу речовину варфарин натрію), на другому тижні подальша доза становила S, на третьому – j від початкової, відповідно. Моделювання шумо-холодового стресу прово-

дили в спеціальній холодній кімнаті при температурі 5 °С, відносній вологості повітря 83-91 % цілодобово на протязі 7 діб, рівень шумового навантаження складав 92-95 дБ протягом 15 хв. по 4 рази на день (шуми інтенсивністю більше 85 дБ призводять до фізіологічних і психологічних негативних наслідків на нервову систему, сон, емоції та працездатність).

На протязі експерименту досліджували динаміку зміни маси тіла, оцінювали її приріст по відношенню до інтактних тварин за відповідний термін спостереження.

Для оцінки поведінкових реакцій тварин, що характеризують функціональний стан нервової системи, використовували тест «Відкрите поле» (ВП). Тестування проводили на початку експерименту та після 7 діб впливу стресогенних факторів. Манеж представляє собою прямокутник, що розділений на 16 квадратів (секторів) із отворами всередині (норки). Ця методика є інформативною при дослідженні широкого спектра поведінкових реакцій щурів на дію різних негативних чинників. Кожну тварину утримували на протязі 5 хв у темному приміщенні, потім на 3 хв. поміщали в центр експериментального поля із освітленням 500 Вт та дзеркальним відбивачем. Реєстрували латентний період (час, витрачений твариною на початок руху), кількісні характеристики горизонтальної активності (ГА) - перетин квадратів чотирма лапами, вертикальна активність (ВА) – кількість вставання на задні лапи; норковий рефлекс - кількість заглядань у норки, показує рівень дослідницької (орієнтовної) активності; грумінг (вмивання мордочки лапками) - віддзеркалює рівень тривожності, емоційної напруги; дефекація (ДФ) - дозволяє оцінити вегетативний статус та індекс емоційного стану щурів. Зміни показників поведінкових реакцій щурів після впливу шумо-холодового стресу оцінювались по відношенню до фонових показників, отриманих перед початком експерименту [9].

Наприкінці експерименту в крові досліджували вміст гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, а також проводили підрахунок лейкоцитарної формули. В мазках-соскобах ясен підраховували співвідношення різних форм лейкоцитів та епітеліальних клітин (живі:мертві). Для визначення вмісту загального гемоглобіну в цільній крові використовували набір реактивів ТОВ НВП «Філісіт - Діагностика» (м. Дніпро, Україна). Підрахунок кількості еритроцитів, лейкоцитів крові та епітеліальних клітин з мазків-соскобів ясен проводили за уніфікованим мануальним методом в лічильній камері Горяєва [10,11].

Дослідження альфа-амілази в крові виконували із застосуванням наборів реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна).

Статистичну обробку результатів експериментальних досліджень проводили із застосуванням методів варіаційного аналізу з використанням критерію Стьюдента (t). Відмінності у групах вважалися достовірними при $p < 0,05$ и $t > 2,15$, при $p < 0,01$, $t > 2,98$, при $p < 0,001$, $t > 4,14$ [12].

Результати дослідження. На 5-7 день від початку введення препаратів «Варфарин Орион» та 2 % розчину ЕДТА на тлі впливу шумо-холодового стресу у частини піддослідних тварин спостерігалися кровотечі з носа та локальні геморагічні прояви на вушках та яснах, а також діарея (як наслідок введення 2 % розчину ЕДТА). На подальших термінах спостереження фіксувалося незначне зменшення даних проявів, при цьому загибелі піддослідних тварин на протязі всього експерименту не спостерігалось.

З метою виявлення впливу шумо-холодового стресу на психосоматичний стан лабораторних тварин проведено дослідження поведінкових реакцій за показниками, що інформативно віддзеркалюють основні зміни моторики (латентний період, горизонтальна та вертикальна активність), дослідницької активності

(норковий рефлекс) та рівень емоційного напруження (груммінг, дефекація). Як показали результати досліджень, що наведені в табл. 1, не виявлено достовірних розбіжностей в значеннях показників між сформованими групами перед початком експерименту, тобто нами було враховано індивідуально-типологічні особливості кожної тварини.

В контрольній групі тварин в динаміці експерименту не відзначено достовірних відмінностей показників від початкових (фонових значень). В другій основній групі тварин, після припинення шумо-холодового впливу, виявлено достовірні відмінності як від початкових значень групи, так відносно і контролю, що характеризують значне зниження рухливої активності: підвищення часу латентного періоду в 2,3 рази ($p < 0,05$), зниження ГА та ВА в 3,0-4,0 рази ($p < 0,01$), практично повну відсутність дослідницької активності та пригнічення емоційного стану.

Введення 2 % розчину ЕДТА та препарату «Варфарин» із одночасним впливом стресогенних факторів на протязі 7 діб призводило також до зниження динаміки приросту маси тіла у основної групи тварин в 1,5 рази ($p < 0,05$) відносно контролю протягом всього експерименту (табл. 2).

За результатами дослідження (табл.

Таблиця 1

Дослідження поведінкових реакцій тварин (щурів, $n = 8$ в кожній групі) у тесті «Відкрите поле» в умовах впливу шумо-холодового стресу та токсичної кальцій-дефіцитної моделі

Показники тесту «Відкрите поле» (за 3 хв. спостереження)	Значення показників ($M \pm m$ (p ; t))	
	до експерименту	через 7 діб після початку експерименту
1 група – контроль (інтактні тварини)		
Латентний період, с	$2,1 \pm 0,56$	$1,9 \pm 0,73$
Горизонтальна активність	$27,3 \pm 5,4$	$27,6 \pm 5,5$
Вертикальна активність	$11,6 \pm 1,7$	$13,6 \pm 2,7$
Норковий рефлекс	$4,9 \pm 1,72$	$4,8 \pm 1,22$
Груммінг	$2,0 \pm 0,66$	$1,9 \pm 0,73$
Дефекація	$4,0 \pm 1,15$	$3,8 \pm 0,91$
2 група – основна (модель)		
Латентний період, с	$2,4 \pm 0,80$	$5,4 \pm 1,04^*$ ($p < 0,05$; $t = 2,29$)
Горизонтальна активність	$28,0 \pm 4,11$	$9,1 \pm 3,05^{**}$ ($p < 0,01$; $t = 3,69$)
Вертикальна активність	$12,6 \pm 2,1$	$3,1 \pm 1,8^{**}$ ($p < 0,01$; $t = 3,44$)
Норковий рефлекс	$3,50 \pm 1,87$	-
Груммінг	$1,9 \pm 0,99$	-
Дефекація	$3,8 \pm 1,22$	$2,0 \pm 0,66$ ($p > 0,05^1$)

Примітка: *, ** / - відмінності достовірні по відношенню до початкових значень тієї ж групи ($p < 0,05$; $p < 0,01$); ($p > 0,05^1$) – зміни не достовірні відносно початкових значень тієї ж групи

Таблиця 2

Зміна показника маси тіла у піддослідних тварин (щури-самці, $n = 8$ в кожній групі) в динаміці експерименту

Показники маси тіла, група ($M \pm m$ (p ; t))				
М тіла до експерим.	М тіла після шумо-холодового впливу (через 7 діб)	$\Delta M, \text{гр}$	М тіла після закінчення експерименту, (через 14 діб після стресу)	ΔM (у порівнянні із попередніми значеннями)
1 група – контроль (інтактні тварини)				
$122,0 \pm 5,2$	$137,8 \pm 5,7$	$15,8 \pm 1,3$	$165,3 \pm 7,3$	$27,4 \pm 1,8$
2 група – основна (модель)				
$129,1 \pm 6,2$	$139,6 \pm 6,4$	$10,5 \pm 1,4^*$ ($p < 0,05$; $t = 2,77$)	$157,3 \pm 7,8$	$17,8 \pm 2,2^{**}$ ($p < 0,01$; $t = 3,77$)

Примітка: *, ** - зміни достовірні відносно до початкових значень відповідної групи ($p < 0,05$; $p < 0,01$)

3) загального аналізу крові тварин після закінчення експерименту виявлено достовірне зниження вмісту гемоглобіну на 10,3 % ($p < 0,05$), еритроцитів на 14,3 % ($p < 0,05$) та підвищення кількості лейкоцитів в 1,7 рази ($p < 0,001$) відносно контролю.

Дослідження лейкограми показало (табл. 4), що на тлі лейкоцитозу у тварин 2-ї основної групи спостерігається підвищення паличкоядерних нейтрофілів більш ніж в 3,0 рази ($p < 0,01$), сегментоядерних – в 1,3 рази ($p < 0,05$) із одночасним зниженням відносної кількості лімфоцитів на 18,5 % ($p < 0,01$). Таким

Результати дослідження загального аналізу крові у піддослідних тварин (щури) після закінчення експерименту

№ групи, (n = 8 в кожній групі)	Досліджені показники		
	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, Т/л	Лейкоцити, г/л
1 група – контроль (інтактні тварини)	145±4,0	8,96 ± 0,50	12,50 ± 0,66
2 група – основна (модель)	130 ± 5,4* (p < 0,05; t = 2,23)	7,68 ± 0,21* (p < 0,05; t = 2,36)	21,50 ± 1,16*** (p < 0,001; t = 6,74)

Примітка: *, *** - зміни достовірні відносно контрольної групи №1 (p < 0,05; p < 0,001)

Результати дослідження лейкограми крові у піддослідних тварин (щурисамці) після закінчення експерименту

№ групи, (n = 8 в кожній групі)	Нейтрофіли		Еозинофіли, %	Моноцити, %	Лімфоцити, %
	Паличко-ядерні, %	Сегментоядерні, %			
1 група – контроль (інтактні тварини)	1,25 ± 0,41	22,3 ± 1,54	1,25 ± 0,41	1,75 ± 0,62	73,5 ± 1,33
2 група – основна (модель)	3,88 ± 0,73** (p < 0,01; t = 3,14)	29,3 ± 2,56* (p < 0,05; t = 2,34)	2,25 ± 0,62	3,75 ± 0,91	59,9 ± 4,2** (p < 0,01; t = 3,09)

Примітка: *, ** - зміни достовірні відносно контрольної групи № 1 (p < 0,05; p < 0,01)

Результати дослідження стану пародонту за показниками лейкограми мазка-соскоба з ясен у піддослідних тварин (щури) після закінчення експерименту

№ групи, (n = 8 в кожній групі)	Лейкограма			% живих клітин	
	Сегментоядерні нейтрофіли, %	Моноцити, %	Лімфоцити, %	% живих лейкоцитів	% живих епітеліальних клітин
1 група – контроль (інтактні тварини)	72,5 ± 1,75	1,38 ± 0,45	26,1 ± 1,8	92,0 ± 1,2	1,63 ± 0,45
2 група – основна (модель)	82,8 ± 3,24* (p < 0,05; t = 2,80)	3,1 ± 0,73 (p > 0,05 ¹)	14,1 ± 2,83** (p < 0,01; t = 3,58)	79,13 ± 2,50*** (p < 0,001; t = 4,64)	7,13 ± 0,73*** (p < 0,001; t = 6,61)

Примітка: *, **, *** - зміни достовірні відносно контрольної групи № 1 (p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001); (p > 0,05¹) – зміни не достовірні відносно контролю

Результати дослідження активності α-амілази в крові щурів після закінчення експерименту

№ групи, (n = 8 в кожній групі)	α-Амілаза, мг/с*л
1 група – контроль (інтактні тварини)	47,0 ± 1,1
2 група – основна (модель)	53,6 ± 2,6* (p < 0,05; t = 2,34)

Примітка: * - зміни достовірні відносно контрольної групи №1 (p < 0,05)

чином, спостерігається зсув лейкоцитарної формули вліво, що свідчить про розвиток запальних процесів в організмі і пригнічення клітинної ланки імунної відповіді організму.

Дослідження мазків-соскобів з ясен

тивність даного ферменту в сироватці крові піддослідних тварин через два тижні після припинення впливу стресогенних факторів залишалася достовірно вищою за контроль в 1,14 рази (p < 0,05).

піддослідних тварин після закінчення експерименту виявило підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів на 13,7 % (p < 0,05), зниження відносної кількості лімфоцитів в 1,9 рази (p < 0,01) у тварин 2-ї основної групи відносно контролю (табл. 5). Це свідчить про підвищення проникливості судинної стінки, розвиток запальних процесів в тканинах пародонту, та пригнічення клітинної відповіді неспецифічної ланки імунітету. Одночасно в основній групі спостерігалось зниження відносної кількості живих лейкоцитів в мазках на 14,0 % (p < 0,001) із підвищенням кількості живих епітеліальних клітин більш ніж в 4,4 рази (p < 0,001).

Активація стрес-реалізуючих систем в умовах дії небезпечних (стресогенних) факторів може супроводжуватися підвищенням активності ряду ферментів, у тому числі альфа-амілази в сироватці крові. Як показали проведені дослідження (табл. 6), ак-

Висновки

1. Вплив на експериментальних тварин шумо-холодового стресу викликав пригнічення ведучих показників рухливої, дослідницької активності та емоційної складової, тобто негативно впливав на стан центральної нервової системи. При цьому в крові достовірно підвищилася активність стресреалізуючого ферменту б-амілази.
2. На початкових етапах експерименту (при моделюванні шумо-холодового стресу) та упродовж всього експерименту спостерігалось зниження приросту маси тіла тварин в основній групі (модель) відносно контролю більш ніж 1,5 рази ($p < 0,05$).
3. У експериментальних тварин основної (модель) групи виявлено достовірні зміни показників загального аналізу крові (зниження гемоглобіну, еритроцитів, підвищення лейкоцитів) та зсув лейкоцитарної формули вліво, що свідчить про розвиток в їх організмі запальних процесів.
4. У експериментальних тварин основної (модель) групи встановлено підвищення проникливості судинної стінки та розвиток запальних процесів в тканинах пародонту, а також пригнічення клітинної відповіді неспецифічної ланки імунітету за зміною співвідношень сегментоядерних нейтрофілів, зниження відносної кількості лімфоцитів та відносної кількості живих лейкоцитів, з підвищенням кількості живих епітеліальних клітин в мазках соскобах.
5. Розроблена експериментальна модель шумо-холодового стресу (стресогенний фактор) на тлі розвитку кальцій-дефіцитних станів дозволяє адекватно оцінити основні прояви розвитку пародонтиту, що вказує на можливість її подальшого використання з метою оцінки лікувально-профілактичної ефективності нових препаратів, призначених для місце-

вого застосування при запально-дистрофічних стоматологічних захворюваннях та їх ускладненнях.

Література

1. Копчак О.В., Білоклицька Г.Ф., Ашаренкова О.В., Янішевський К.А. 2021, Серцево-судинні захворювання та стоматологічне здоров'я, Oral and general health, Том. 2. № 2, С. 12-19 (на укр. мові).
2. Decker A, Askar H., Tattan M., 2020, The assessment of stress, depression, and inflammation as a collective risk factor for periodontal diseases: a systematic review, Clinical oral investigations, Vol. 24. P. 1-12 (на англ. мові).
3. Aggarwal K, Gupta J., Kaur R., 2022, Effect of anxiety and psychologic stress on periodontal health: a systematic review and meta-analysis, Quintessence International, Vol. 53(2). P. 144-54 (на англ. мові).
4. Богдан О.М., Гончарук – Хомин М.Ю., 2023, До питання взаємозв'язків пародонтиту та психоемоційного стресу, Intermedical journal. Спецвипуск.. С. 21-26 (на укр. мові).
5. Новицька І.К., Друм М.Б., Ніколаєва Г.В., Шнайдер С.А., Третьякова О.В., 2021, Дослідження впливу гелю для ротової порожнини, що містить муміє, на активність системи антиоксидантного захисту в умовах експериментального пародонтиту, Світ медицини та біології, № 1 (75), С. 115-119 (на укр. мові).
6. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 за № 3447-IV із змінами № 3039-IX від 11.04.2023. Редакція діє з 06.11.2023. Шлях доступу до файлу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text> (на укр. мові).
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg, 1986. 53 p. (на англ. мові)
8. Пішак В.П., Висоцька В.Г., Магальс В.М., Булик Р.Є., Дікал М.В., 2006, Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах, Чернівці: Мед університет. 350 с. (на укр. мові)
9. Шафран Л.М., Третьякова Е.В., Нехорошкова Ю.В., Третьяков А.М., 2015, Поведенческие реакции как биомаркеры нейротоксичности в гигиенической регламентации, Biomedical and biosocial antdropology, № 25, С. 59-65 (на рус. языке).
10. Воробель А.В., Грицуляк Б.В., Глодан О.Я., Халло О.Є., 2013, Цитологічна і лабораторна техніка і діагностика: навчальний по-

- сібник. Івано-Франківськ: Вид-во "Плай" ЦІТ Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника. 164 с. (на укр.. мові)
11. Pochtar Victoria; Tretyakova Elena; Dobrostan Oksana; Badiuk Nataliia, 2021, Effectiveness of various pharmacological drugs used for the treatment of traumatic stomatitis against the background of delayed - onset hyperresponsiveness – experimental study, Pharmacology Online Archives, Vol. 2, pp 869-876 <http://pharmacologyonline.silae.it> ISSN: 1827-8620. (на англ. мові)
12. Антомонов М. Ю., Коробейников Г. В., Хмельницька І. В., Харковлюк-Балакіна Н. В., 2021, Математичні методи оброблення та моделювання результатів експериментальних досліджень: навч. Посібник. К.: НУФВСУ, вид-во «Олімпійська літ.», 216 с. (- на укр. мові).
- ### References
1. Kopchak O.V., Biloklytska H.F., Asharenkova O.V., Yanishevskiy K.A., 2021, Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia ta stomatologichne zdorovia, Oral and general health, Tom. 2, № 2, S. 12-19. (in ukr.)
2. Decker A., Askar H., Tattan M., 2020, The assessment of stress, depression, and inflammation as a collective risk factor for periodontal diseases: a systematic review, Clinical oral investigations, Vol. 24, P. 1-12. (in english)
3. Aggarwal K., Gupta J., Kaur R., 2022, Effect of anxiety and psychologic stress on periodontal health: a systematic review and meta-analysis, Quintessence International, Vol. 53(2), P. 144-54. (in english)
4. Bohdan O.M., Honcharuk – Khomyn M.Iu., 2023, Do pytannia vzaiemozviazkiv parodontytu ta psykhoemotsiinoho stresu, Intermedical journal, Spetsvyypusk.. S. 21-26. (in ukr.)
5. Novytska I.K., Drum M.B., Nikolaieva H.V., Shnaider S.A., Tretyakova O.V., 2021, Doslidzhennia vplyvu heliu dlia rotovoi porozhny, shcho mistyt mumiiie, na aktyvnist systemy antyoksydantnoho zakhystu v umovakh eksperymentalnoho parodontytu. Svit medytsyny ta biolohii, № 1 (75), S. 115-119. (in ukr.)
6. Zakon Ukrainy «Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia» vid 21.02.2006 za № 3447-IV iz zminamy № 3039-IX vid 11.04.2023. Redaktsiia diie z 06.11.2023. Shliakh dostupu do failu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>. (in ukr.)
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg, 1986. 53 p. (in english)
8. Pishak V.P., Vysotska V.H., Mahalias V.M., Bulik R.E., Dikal M.V., 2006, Laboratorni tvaryny v medyko-biolohichnykh eksperymentakh. Chernivtsi: Med universytet.. 350 s. (in ukr.)
9. Shafran L.M., Tretyakova E.V., Nekhoroshkova Yu.V., Tretyakov A.M., 2015, Povedencheskye reaktsyy kak biomarkers neirotoksychnosty v hyhyenycheskoi rehlementatsyy, Biomedical and biosocial antdropology, № 25, S. 59-65. (in russ)
10. Vorobel A.V., Hrytsuliak B.V., Hlodan O.Ia., Khallo O.Ie, 2013, Tsytolohichna i laboratorna tekhnika i diahnostyka: navchalnyi posibnyk. Ivano-Frankivsk: Vyd-vo "Plai" TsIT Prykarpatskoho natsionalnoho universytetu imeni Vasylia Stefanyka, 164 s. (in ukr.)
11. Pochtar Victoria, Tretyakova Elena, Dobrostan Oksana, Badiuk Nataliia, 2021, Effectiveness of various pharmacological drugs used for the treatment of traumatic stomatitis against the background of delayed - onset hyperresponsiveness – experimental study, Rharmacology Online Archives, Vol. 2, P. 869-876 <http://pharmacologyonline.silae.it> ISSN: 1827-8620. (in english)
12. Antomonov M. Yu., Korobeinikov H. V., Khmelnytska I. V., Kharkovliuk-Balakina N. V., 2021, Matematychni metody obrobлення ta modeliuвання rezultativ eksperymentalnykh doslidzhen: navch. Posibnyk. K.: NUFVSU, vyd-vo «Olimpiiska lit.», 216 s. (in ukr.)
- Вперше надійшла до редакції 16.07.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*