

©В. Б. Пиндус¹, О. А. Макаренко², Т. О. Пиндус¹, М. В. Анісімов², І. Й. Тарасенко³

ВПНЗ «Львівський медичний університет»¹

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», м. Одеса²

Одеський національний медичний університет³

e-mail: pyndus@gmail.com

Ефективність профілактичних заходів при порушеннях печінки щурів, які індуковані споживанням переокисненої олії

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:
06.02.2024 р.

Ключові слова: перекишений пародонтит; сироватка крові; біохімічні маркери; щури; експеримент.

АНОТАЦІЯ

Резюме. Пародонтит залишається однією з найбільш поширених проблем здоров'я порожнини рота на глобальному рівні, що вимагає розробки ефективних підходів до лікування та профілактики. Споживання щурами переокисненої олії дозволяє відтворити умови, схожі на клінічні прояви захворювання у людини, що є важливим для розробки та тестування нових лікувальних підходів. Таким чином, глибоке розуміння біохімічних змін, що відбуваються в пародонті під час розвитку та прогресування пародонтиту, є важливим для розробки ефективних методів лікування та профілактики цього захворювання. **Мета дослідження** – вивчити ефективність профілактики порушень у печінці щурів, що викликані аліментарним отриманням перекисів ліпідів.

Матеріали і методи. В експерименті використано модель перекишеного пародонтиту. Було задіяно 32 двомісячних щури, яких поділили на групи по 8 особин у кожній. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,01$.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати проведеного аналізу щодо порушення функції печінки у сироватці крові щурів показали наявність процесів порушення і функцій гепатоцитів із модельованим перекишеним пародонтитом. Отриманні дані при запаленні у сироватці крові щурів свідчать про наявність запальних процесів у організмі тварин, які індуковано тривалим споживанням переокисненої олії. Додаткове застосування профілактичного комплексу виявило виражені гепатопротекторні властивості та загальну нормалізацію і наближення маркерів до рівня в інтактній групі.

Висновки. За показниками порушення функції печінки у сироватці крові щурів із модельованим перекишеним пародонтитом виявлено наявні процеси порушення цілісності й функцій гепатоцитів. Порівняльне дослідження ефективності профілактичного впливу двох схем, за показниками запалення та порушення функції печінки у сироватці крові в досліджуваних щурів, виявило більш виражену ефективність у групі з використанням профілактичного комплексу.

Вступ. За будь-яким патологічним станом спостерігається дисбаланс між утворенням активних форм кисню, продуктів перекишеного окиснення ліпідів та здатністю клітинами організму їх нейтралізувати, що виражається у

розвитку оксидативного стресу. Цей стан має місце у патогенезі багатьох захворювань, а саме: атеросклероз, діабет, рак, синдром Альцгеймера, захворювання нирок, травного тракту та печінки. Оксидативний стрес може виступати

основною причиною патології або вторинним фактором її прогресування [13, 14].

Патологія пародонта (пародонтит) є етіологічним захворюванням, але незважаючи на різноманітність метаболічних порушень, пусковим механізмом у розвитку цієї патології є спалах перекисного окиснення ліпідів і зниження антиоксидантного захисту, тобто також оксидативний стрес [1–3]. На основі цього було запропоновано та успішно використовується перекисна модель пародонтиту на щурах із метою дослідження ефективності пародонтопротекторних засобів [4–6]. Перекисна модель патологічних процесів у порожнині рота ґрунтується на використанні патогенних властивостей перекисів ліпідів, здатних у разі тривалого надходження в організм призводити до запально-дистрофічних змін у тканинах порожнини рота експериментальних тварин. Для відтворення пародонтиту щурам до звичайного раціону додають переокиснену соєву або соняшникову олію [15–16].

Головним сенсом наших досліджень було моделювання пародонтиту за допомогою додавання переокисненої олії у корм для визначення ефективності пародонтопротекторних властивостей препаратів «Мінерол», «ОртомоЛ» та «Геррон-віт». У попередніх дослідженнях ми встановили, що використання цих профілактичних комплексів у щурів із перекисним пародонтитом ефективно попереджують розвиток атрофії альвеолярного відростка, деструктивні та запальні процеси у кістковій тканині щелеп та запальні процеси в порожнині рота.

Але відомо, що тривале споживання переокисненої олії викликає генералізований спалах перекисного окиснення ліпідів в організмі, що може мати негативну дію на стан печінки як головного органа детоксикації [7]. Тому вважаємо доцільним дослідити, чи впливають (покрощують) пародонтопротекторні комплекси на функціональний стан печінки тварин, які тривало споживали переокиснену олію.

Метою дослідження було вивчити ефективність профілактики порушень у печінці щурів, що викликані аліментарним отриманням перекисів ліпідів.

Матеріали і методи. Дослідження проводили в лабораторії біохімії та віварію ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»). Усі експерименти на щурах виконували за затвердженими в

ДУ «ІСЦЛХ НАМН» стандартними операційними процедурами, розробленими відповідно до методичних вказівок Фармакологічного Комітету МОЗ України та Міжнародних правил роботи з лабораторними тваринами [8, 9]. В експерименті використали 32 двомісячних щурів лінії Вістар стадного розведення.

Щурів поділили на групи по 8 особин у кожній:

1. Інтактна.
2. Аліментарний надлишок перекисів ліпідів (АНПЛ).
3. АНПЛ + «Мінерол» (НВМП «ГОБОР», Україна) + зубна паста «Мінерол» (НВМП «ГОБОР», Україна).
4. АНПЛ + «Мінерол» + зубна паста «Мінерол» + профілактичний комплекс (ПК).

Аліментарний надлишок перекисів ліпідів застосовували у 24 щурів протягом 60 днів шляхом додавання у корм переокисненої олії 1 мл кожні 100 г маси щурів. Переокиснену олію отримували шляхом нагрівання рафінованої соняшnikової олії при наявності 2 % CuSO₄ протягом 6–7 год до досягнення перекисного числа понад 30 одиниць.

Тваринам третьої та четвертої груп вранці з першої доби моделювання перекисного пародонтиту вводили *per os* (інтрагастрально за допомогою зонда) препарат «Мінерол» у дозі 1 г/кг, чистили усі зуби пастою «Мінерол» спеціальною щіткою. Через 6 год після інтрагастрального введення препарату «Мінерол» щурам четвертої групи вводили ПК, що включав препарати: «ОртомоЛ Імун» («Orthomol Pharmazeutische Vertriebs», Німеччина) – 300 мг/кг (таблетки), 2 мл/кг (питний), «Герон-віт» («ДанікаФарм», Україна) – 500 мг/кг, ополіскувач «Лізодент» (НПА «Одеська біотехнологія», Україна) – 1 мл розчину.

Тривалість моделювання патології та профілактичних заходів склала 60 днів. Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). У щурів збирали кров, виділяли сироватку, визначали активність аланінамінотрансферази (АлАТ), еластази, лужної і кислої фосфатази, а також вміст білірубіну та холестерину [10, 11].

При статистичній обробці отриманих результатів використовували комп'ютерну програму STATISTICA 6.1 для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допо-

Експериментальні дослідження

могою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,01$ [12].

Результати досліджень та їх обговорення. У сироватці крові щурів, яким тривало вводили переокиснену олію, а також комплекси профілактики, визначали показники функціонального стану печінки. Результати цього дослідження наведені у таблиці 1. Результати проведеного аналізу показали, що у сироватці крові щурів другої групи, які споживали корм з переокисненою олією, достовірно знизилась активність АЛАТ на 25,7 % ($p < 0,001$), збільшилась в 2,3 раза активність лужної фосфатази (ЛФ) ($p < 0,001$), підвищився вміст білірубину на 28 % ($p < 0,001$), суттєво не змінився вміст холестерину ($p > 0,05$, табл. 1). Отримані результати свідчать про явища холестазу в жовчних протоках (ЛФ, білірубін) і порушення функції гепатоцитів у щурів із тривалим аліментарним надлишком перекисів ліпідів. АЛАТ – локалізована в гепатоцитах, зниження її активності у сироватці крові може свідчити про зменшення кількості гепатоцитів або зниження їх функції. Збільшення активності АЛАТ спостерігається при руйнуванні (руйнації) гепатоцитів, що ми не встановили. Тобто тривале приймання переокисненої олії призводить до пригнічення функції гепатоцитів поряд із порушенням холекінезу, причиною чого, на нашу думку, був спалах перекисного окиснення ліпідів у печінці, який ініціював аліментарний надлишок переокисненої олії.

Введення препарату «Мінерол» поряд із чищенням зубів тваринам третьої групи викликало тенденцію наближення показників ак-

тивності АЛАТ до її рівня у сироватці інтактних тварин. Активність ЛФ у сироватці крові тварин третьої групи достовірно знизилась на 26,6 % ($p_1 < 0,001$). Вміст холестерину та білірубину в сироватці крові даних тварин значно не змінювались ($p_1 > 0,1$, табл. 1). Виробники препарату «Мінерол» пропонують його в якості сорбенту. Наші дослідження показали, що цей комплекс мав не дуже високу ефективність по відношенню до показників стану печінки, що говорить про недостатність використання сорбенту перекисів та інших токсичних речовин.

Додаткове застосування профілактичного комплексу в четвертій групі призвело до достовірних змін і нормалізації усіх досліджуваних показників, окрім вмісту холестерину ($p_1 < 0,001$) у сироватці крові та наближення їх до рівня експериментальних тварин інтактної групи (табл. 1). Так, активність АЛАТ підвищилась на 42,1 % ($p_1 < 0,001$), ЛФ достовірно знизилась в 1,9 раза ($p_1 < 0,001$), а вміст білірубину зменшився на 17,4 % ($p_1 < 0,001$, табл. 1), що свідчить про виражені гепатопротекторні властивості ПК. Позитивна дія ПК, на наш погляд, пов'язана з вмістом у препаратах «Ортомоп» та «Геррон-віт» великої кількості антиоксидантів, які ефективно попереджували головну ланку розвитку порушень у печінці щурів – спалах перекисного окиснення ліпідів.

У таблиці 2 представлено результати дослідження показників запалення в сироватці крові щурів при моделюванні пародонтиту та профілактичних заходах. Проведений аналіз показав, що у сироватці крові другої групи щурів

Таблиця 1. Показники порушення функції печінки у сироватці крові щурів при пародонтиті та профілактичних заходах

Група тварин	Показник			
	активність АЛАТ, мккат/л	вміст холестерину, ммоль/л	вміст білірубину, мкмоль/л	активність лужної фосфатази, мкат/кг
Інтактна	0,444±0,012	1,48±0,10	2,43±0,06	1,38±0,07
Аліментарний надлишок перекисів ліпідів	0,330±0,011 $p < 0,001$	1,49±0,08 $p > 0,05$	3,11±0,10 $p < 0,001$	3,16±0,10 $p < 0,001$
АНПЛ + комплекс «Мінерол»	0,360±0,014 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	1,51±0,09 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	2,91±0,09 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	2,32±0,12 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
АНПЛ + комплекс «Мінерол» + ПК	0,469±0,010 $p > 0,05$ $p_1 < 0,001$	1,34±0,10 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	2,58±0,08 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	1,64±0,15 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$

Примітки: 1) p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою;

2) p_1 – показник вірогідності відмінностей із другою групою «Перекисний пародонтит».

Таблиця 2. Показники запалення у сироватці крові щурів при пародонтиті та профілактичних заходах

Група тварин	Показник	
	активність кислій фосфатази, мккат/л	активність еластази, мккат/л
Інтактна	0,88±0,03	119,18±4,39
Аліментарний надлишок перекисів ліпідів	1,40±0,07 p<0,001	186,89±5,10 p<0,001
АНПЛ + комплекс «Мінерол»	1,09±0,05 p<0,001 p ₁ <0,001	163,94±2,96 p<0,001 p ₁ <0,001
АНПЛ + комплекс «Мінерол» + ПК	0,94±0,06 p>0,05 p ₁ <0,001	112,52±3,64 p>0,05 p ₁ <0,001

Примітки: 1) p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою;
2) p₁ – показник вірогідності відмінностей із другою групою «Перекисний пародонтит».

із модельованим перекисним пародонтитом рівень активності ферменту еластази – маркера запалення достовірно збільшився у 1,6 раза (p<0,001). В той же час активність кислій фосфатази у сироватці крові тварин із пародонтитом також достовірно збільшилася у 1,6 раза (p<0,001, табл. 2). Отриманні дані свідчать про наявність запальних процесів в організмі тварин, які індуковано тривалим споживанням переокисненої олії.

Профілактика препаратом «Мінерол» та чищення зубів пастою «Мінерол» у третій групі тварин сприяла достовірному зниженню активності кислій фосфатази на 22,1 % (p₁<0,002) та еластази на 12,3 % (p₁<0,001) в сироватці щурів (табл. 2). Еластаза сироватки крові має нейтрофільне походження, тому збільшення активності цього ферменту в сироватці крові розглядається як ознака запалення, яке індукували перекиси ліпідів. Кислу фосфатазу також прийнято вважати маркером запалення, тому що цей фермент міститься у лізосомах і функціонує при злитті лізосом з ендосомами або при порушеннях цілісності мембран. Розвиток запалення в організмі, як правило, супроводжується різким підвищенням активності цього лізосомального ферменту в тканинах і сироватці крові. Підвищення маркерів запалення в сироватці крові щурів, які тривалий час споживали переокиснену олію, може відбуватися внаслідок накопичення токсичних і деструктивних речовин (активних форм кисню, малонового діальдегіду) при спалаху пероксидації ліпідів, що руйнують клітини і викликають запалення у тканинах та цілому організмі.

Регулярне введення препарату «Мінерол» щурам третьої групи, ймовірно, завдяки сорбційним властивостям попереджувало накопичення токсичних сполук, деструкцію клітин та виявляло протизапальну дію, хоча і недостатню.

В той же час, додаткове введення профілактичного комплексу тваринам четвертої групи призвело до достовірного зниження всіх досліджуваних біохімічних показників у сироватці крові в 1,5 (кисла фосфатаза) та 1,7 раза (еластаза) (p₁<0,001) та загальній нормалізації і наближенню цих маркерів до рівня в інтактній групі (табл. 2). Більш виражені протизапальні властивості ПК «Мінерол», «Орто мол» та «Геррон-віт» пов'язані з вмістом антиоксидантів у препаратах. Відомо, що ці речовини володіють вираженими властивостями нейтралізувати активні форми кисню та інші токсичні продукти перекисного окиснення ліпідів.

Таким чином, результати нашого дослідження показують розвиток генералізованого запалення, порушення функції гепатоцитів і холекінезу в щурів з аліментарним тривалим надлишком перекисів ліпідів. Профілактичне введення сорбенту «Мінерол» щурам, які отримували переокиснену олію, частково попереджувало встановлені порушення. Але найкраща профілактична дія, за результатами нашого дослідження, показана після поєднаного введення препаратів «Мінерол», «Орто мол» та «Геррон-віт», які збагачені біологічно активними речовинами, а саме, антиоксидантами, що здатні нейтралізувати токсичні продукти пероксидації ліпідів, тим самим попереджувати

Експериментальні дослідження

розвиток запалення, порушення функції гепатоцитів і холекінезу.

Висновки. За показниками порушення функції печінки у сироватці крові щурів із модельованим перекисним пародонтитом виявлено наявні процеси порушення цілісності й функцій гепатоцитів. Порівняльне досліджен-

ня ефективності профілактичного впливу двох схем, за показниками запалення та порушення функції печінки у сироватці крові в досліджуваних щурів, виявило більш виражену ефективність в групі із використанням профілактичного комплексу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ali K. Effect of local propolis irrigation in experimental periodontitis in rats on inflammatory markers (IL-1 β and TNF- α) and oxidative stress / K. Ali, Z. Saleh, J. Jalal // *Indian J. Dent. Res.* – 2020. – Vol. 31, No. 2. – P. 300–305. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_909_19.
2. Influence of systemic strontium ranelate on the progression and as adjunctive therapy for the nonsurgical treatment of experimental periodontitis / D. J. R. Gusman, H. R. Matheus, B. E. S. Alves [et al.] // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2021. – Vol. 13, No. 12. – P. 1239–1248. DOI: 10.4317/jced.58827.
3. Curcumin: A review of experimental studies and mechanisms related to periodontitis treatment / Y. Li, J. Jiao, Y. Qi [et al.] // *J. Periodontal Res.* – 2021. – Vol. 56, No. 5. – P. 837–847. DOI: 10.1111/jre.12914.
4. Acclimation and Blood Sampling: Effects on Stress Markers in C57Bl/6J Mice / N. Marin, A. Moragon, D. Gil [et al.] // *Animals.* – 2023. – Vol. 13, No. 18. – P. 2816. DOI: 10.3390/ani13182816.
5. The Impact of Resveratrol Supplementation on Blood Glucose, Insulin, Insulin Resistance, Triglyceride, and Periodontal Markers in Type 2 Diabetic Patients with Chronic Periodontitis / A. Z. Javid, R. Hormoznejad, H. A. Yousefimanesh [et al.] // *Phytotherapy research.* – 2017. – Vol. 31, No. 1. – P. 108–114. DOI: 10.1002/ptr.5737.
6. Howe B. B. Comparative anatomical studies of the coronary arteries of canine and porcine hearts. I. Free ventricular walls / B. B. Howe, P. A. Fehn, R. R. Pensinger // *Acta anatomica.* – 1968. – Vol. 71. – No. 1. – P. 13–21. DOI: 10.1159/000143165.
7. Treatment of spontaneously hypertensive rats during pregnancy and lactation with the antioxidant tempol lowers blood pressure and reduces oxidative stress / K. Kawakami, H. Matsuo, N. Kajitani, K. I. Matsumoto // *Experimental animals.* – 2023. – Vol. 72, No. 1. – P. 123–130. DOI: 10.1538/expanim.23-0069.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg. Council of Europe, 1986. – Vol. 123. – P. 51.
9. Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах : наказ України // Міністерство освіти і науки України. – 2012. – № 249.
10. Горячковський О. М. Клінічна біохімія в лабораторній діагностиці / О. М. Горячковський. – вид. 3-є вип. і доп. – Одеса : Екологія, 2005. – 616 с.
11. Левицький О. П. Методи визначення активності еластази та її інгібіторів: метод. рекомендації / О. П. Левицький, О. В. Стефанов – К. : ГФЦ, 2002. – 15 с.
12. Репецька О. М. Динаміка показників білкового обміну ротової рідини після комплексного лікування генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку на тлі первинного гіпотиреозу / О. М. Репецька // *Український журнал медицини, біології та спорту.* – 2022. – Т. 7, № 4 (38). – С. 95–99. DOI: 10.26693/jmbs07.04.095.
13. Forman H. J. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy / H. J. Forman, H. Zhang // *Nature reviews. Drug discovery.* – 2021. – Vol. 20, No. 9. – P. 689–709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1.
14. The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders / R. Vona, L. Pallotta, M. Cappelletti [et al.] // *Antioxidants (Basel, Switzerland).* – 2021. – Vol. 10, No. 2. – P. 201. DOI: 10.3390/antiox10020201.
15. Експериментальні методи відтворення пародонтиту / А. П. Левицький, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [та ін.] // *Інновації в стоматології.* – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 2–6.
16. Шнайдер С. А. Експериментальні моделі стоматологічних хвороб / С. А. Шнайдер, А. П. Левицький // *Експериментальна стоматологія.* – Ч 1. – Одеса : КП ОМД, 2017. – С. 68–102.

©V. B. Pyndus¹, O. A. Makarenko², T. O. Pyndus¹, M. V. Anisimov², I. Y. Tarasenko³Lviv Medical University¹Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Odesa²Odesa National Medical University³

Effectiveness of preventive measures in case of rat liver disorders induced by peroxide oil consumption

Summary. Periodontitis remains one of the most common oral health problems on a global scale, requiring the development of effective approaches to treatment and prevention. The use of a rat model of peroxidative periodontitis allows us to reproduce conditions similar to the clinical manifestations of the disease in humans, which is important for the development and testing of new therapeutic approaches. Thus, a deep understanding of the biochemical changes that occur in the periodontium during the development and progression of periodontitis is important for the development of effective methods of treatment and prevention of this disease.

The aim of the study – to determine the effectiveness of prevention of liver disorders in rats caused by dietary intake of lipid peroxides.

Materials and Methods. A model of peroxidative periodontitis was used in the experiment. Thirty-two two-month-old rats were used, divided into groups of 8 rats each. A statistically significant difference between alternative quantitative features with a distribution corresponding to the normal law was evaluated using Student's t-test. The difference was considered statistically significant at $p < 0.01$.

Results and Discussion. The analysis of the antitoxic function of the liver in the blood serum of rats showed the presence of processes of disruption and function of hepatocytes with modeled peroxidative periodontitis. The data obtained in the inflammation in the blood serum of rats indicate the presence of inflammatory processes in the body of animals induced by prolonged use of peroxidized oil. The additional use of the therapeutic and prophylactic complex revealed pronounced hepatoprotective properties and general normalization and approximation of markers to the level of the intact group.

Conclusions. According to the indicators of antitoxic liver function in the blood serum of rats with modeled peroxide periodontitis, the existing processes of impaired integrity and function of hepatocytes were revealed. A comparative study of the effectiveness of the preventive effect of the two schemes, in terms of inflammation and antitoxic liver function in the blood serum of the studied rats, revealed a more pronounced effectiveness in the group using the therapeutic and prophylactic complex.

Key words: peroxidized periodontitis; blood serum; biochemical markers; rats, experiment.

REFERENCES

1. Ali, K.M., Saleh, Z., & Jalal, J. (2020). Effect of local propolis irrigation in experimental periodontitis in rats on inflammatory markers (IL-1 β and TNF- α) and oxidative stress. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*, 31(6), 893-898. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_909_19.
2. Gusman, D.J., Matheus, H.R., Alves, B.E., Ervolino, E., de Araujo, N.J., Piovezan, B.R., Fiorin, L.G., & de Almeida, J.M. (2021). Influence of systemic strontium ranelate on the progression and as adjunctive therapy for the nonsurgical treatment of experimental periodontitis. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 13(12), e1239-e1248. DOI: 10.4317/jced.58827.
3. Li, Y., Jiao, J., Qi, Y., Yu, W., Yang, S., Zhang, J., & Zhao, J. (2021). Curcumin: A review of experimental studies and mechanisms related to periodontitis treatment. *Journal of periodontal research*, 56(5), 837-847. DOI: 10.1111/jre.12914.
4. Marin, N., Moragon, A., Gil, D., Garcia-Garcia, F., & Bisbal, V. (2023). Acclimation and Blood Sampling: Effects on Stress Markers in C57Bl/6J Mice. *Animals: an open access journal from MDPI*, 13(18), 2816. DOI: 10.3390/ani13182816.
5. Zare Javid, A., Hormoznejad, R., Yousefimanesh, H.A., Zakerkish, M., Haghghi-Zadeh, M.H., Dehghan, P., & Ravanbakhsh, M. (2017). The Impact of Resveratrol Supplementation on Blood Glucose, Insulin, Insulin Resistance, Triglyceride, and Periodontal Markers in Type 2 Diabetic Patients with Chronic Periodontitis. *Phytotherapy research: PTR*, 31(1), 108-114. DOI: 10.1002/ptr.5737.
6. Howe, B.B., Fehn, P.A., & Pensinger, R.R. (1968). Comparative anatomical studies of the coronary arteries of canine and porcine hearts. I. Free ventricular walls. *Acta anatomica*, 71(1), 13-21. DOI: 10.1159/000143165.
7. Kawakami, K., Matsuo, H., Kajitani, N., & Matsumoto, K.I. (2023). Treatment of spontaneously hypertensive rats during pregnancy and lactation with the antioxidant tempol lowers blood pressure and reduces oxidative

- stress. *Experimental animals*, 72(1), 123-130. Advance online publication. DOI: 10.1538/expanim.23-0069.
8. (1986). European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes Strasbourg. Council of Europe. Retrieved from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.
9. Nakaz Ukrainy «Pro zatverdzhennya Poryadku provedennya naukovomy ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh» [Order of Ukraine “On Approval of the Procedure for Conducting Experiments and Experiments on Animals by Scientific Institutions”]. *Ministerstvo osvity i nauky Ukrainy – Ministry of Education and Science of Ukraine. zakon.rada.gov.ua*. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text> [in Ukrainian].
10. Horyachkovskyy, O.M. (2005) *Klinichna biokhimiya v laboratorniy diahnostytsi [Clinical biochemistry in laboratory diagnostics]*. Odesa: Ekolohiya [in Ukrainian].
11. Levitsky, O.P., & Stefanov, O.V. (2002). *Metody vyznachennya aktyvnosti elastazy ta yiyi inhibitoriv: metod. rekomendatsiyi [Methods of determining the activity of elastase and its inhibitors: method. recommendations]*. Kyiv: HFC [in Ukrainian].
12. Repetska, O.M. (2022). Dynamika pokaznykiv bilkovoho obminu rotovoyi ridyny pislya kompleksnoho likuvannya heneralizovanoho parodontytu u osib molodoho viku na tli pervynnoho hipotyreozy [Dynamics of protein metabolism indicators in the oral fluid after complex treatment of generalized periodontitis in young persons on the background of primary hypothyroidism]. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu – Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 4(38), 95-99. DOI: 10.26693/jmbs07.04.095 [in Ukrainian].
13. Forman, H.J., & Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature reviews. Drug discovery*, 20(9), 689-709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1.
14. Vona, R., Pallotta, L., Cappelletti, M., Severi, C., & Matarrese, P. (2021). The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(2), 201. DOI: 10.3390/antiox10020201.
15. Levytskyi, A.P., Dienha, O.V., Makarenko, O.A., Khromahina, O.M., Stupak, O.P., Tomilina, T.V., & Knava, O.E. (2013). Eksperymentalni metody vidtvorennya parodontytu [Experimental methods of reproducing periodontitis], *Innovatsiyi v stomatolohiyi – Innovations in dentistry*, 1(1), 2-6 [in Ukrainian].
16. Shnaider, S.A., & Levytskyi, A.P. (2017). *Eksperymentalna stomatolohiya. Ch. I: Eksperymentalni modeli stomatolohichnykh zakhvoryuvan [Experimental dentistry. Part I: Experimental models of dental diseases]*. Odesa: KP «Odeska miska drukarnya» [in Ukrainian].