

## ПАРОДОНТОЛОГІЯ

УДК 57.084.1:[616-08-039.71+616-092.9]  
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.1.18>

**В.Б. Пиндус,**

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри терапевтичної стоматології ВПНЗ «Львівський медичний університет», вул. В. Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018, [pyndus@gmail.com](mailto:pyndus@gmail.com)

**О.А. Макаренко,**

доктор біологічних наук, старший науковий співробітник Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

**Т.О. Пиндус,**

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячої стоматології ВПНЗ «Львівський медичний університет», вул. В. Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018

**С.А. Шнайдер,**

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

**М.В. Анісімов,**

доктор медичних наук, доцент, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЩУРІВ НА ТЛІ МОДЕЛЮВАННЯ ПЕРЕКИСНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЛІКУВАЛЬНО- ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ

**Мета даного дослідження.** Експериментальне обґрунтування профілактики захворювань тканин пародонту за допомогою сорбенту та комплексу препаратів. **Матеріал та методи дослідження.** Були проведені експериментальні дослідження, в процесі яких оцінювали на щурах за допомогою моделі перекисного пародонтиту зміни біохімічних показників щелеп щурів під дією лікувально-профілактичних заходів, розроблених для пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту. В експерименті були використані 32 двомісячних щурів лінії Вістар стадного розведення. Щури були розділені на групи по 8 шт.

в кожній. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою *t*-критерію Стьюдента. Результати свідчать про те, що моделювання перекисного пародонтиту у щурів шляхом додавання у корм переокисленої олії сприяло підвищенню ступеня атрофії альвеолярного відростку нижньої щелепи тварин, зниженню інтенсивності процесів кісткоутворення та інтенсифікації процесів резорбції, підвищенню активності маркеру руйнування органічної частини кісткової тканини у альвеолярній кістці, індукувало розвиток системного запалення. Профілактичне застосування лікувально-профілактичного комплексу попереджувало порушення у кістковій тканині альвеолярного відростку. **Висновки.** Моделювання перекисного пародонтиту у щурів шляхом додавання у корм переокисленої олії сприяло підвищенню ступеня атрофії альвеолярного відростку нижньої щелепи тварин, зниженню інтенсивності процесів кісткоутворення та інтенсифікації процесів резорбції, підвищенню активності маркеру руйнування органічної частини кісткової тканини у альвеолярній кістці, індукувало розвиток системного запалення. Додаткове введення щурам з пародонтитом лікувально-профілактичного комплексу сприяло більш вираженій пародонтопротекторній ефективності: ступень атрофії альвеолярного відростку був нижчим ніж у інтактних тварин, показники ремоделювання кісткової тканини щелеп відповідали нормальним значенням.

**Ключові слова:** перекисний пародонтит, кісткова тканина, щури, експеримент, біохімічні маркери.

**V.B. Pyndus,**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of therapeutic dentistry PHEL "Lviv Medical University", v. Polishchuk STR., 76, Lviv, Ukraine, index 79018, [pyndus@gmail.com](mailto:pyndus@gmail.com)

**O.A. Makarenko,**

Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Biochemistry, State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 11 Risheliyevska street, Odesa, 65026, Ukraine,

**T.O. Pyndus,**

doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry PHEL «Lviv Medical University», v. Polishchuk STR., 76, Lviv, Ukraine, index 79018

**S.A. Shneider,**

Doctor of Medical Sciences, Professor, State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 11 Risheliyevska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026

**M.V. Anisimov**

*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,  
State Establishment "The Institute of Stomatology  
and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine", 11 Risheliivska street, Odesa,  
Ukraine, postal code 65026*

## EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TISSUE IN RATS ON THE BACKGROUND OF PEROXIDATIVE PERIODONTITIS MODELING AND TREATMENT AND PREVENTION MEASURES

**The purpose of this study.** *Experimental substantiation of prevention of periodontal tissue diseases using a sorbent and a complex of drugs. **Material and research methods.** Experimental studies were conducted, during which changes in the biochemical parameters of the jaws of rats under the influence of therapeutic and preventive measures developed for patients with various degrees of periodontal tissue damage were evaluated on rats using a model of peroxide periodontitis. 32 two-month-old rats of the Wistar herd breeding line were used in the experiment. The rats were 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 results indicate that modeling of peroxide periodontitis in rats by adding peroxidized oil to the diet contributed to an increase in the degree of atrophy of the alveolar process of the lower jaw, a decrease in the intensity of bone formation and intensification of resorption processes, an increase in the activity of a marker of destruction of the organic part of bone tissue in the alveolar bone, and induced the development of systemic inflammation. Prophylactic use of the treatment and prophylactic complex prevented disorders in the bone tissue of the alveolar process. **Conclusions.** Modeling of peroxide periodontitis in rats by adding overoxidized oil to the feed helped to increase the degree of atrophy of the alveolar process of the lower jaw of animals, reduce the intensity of bone formation processes and intensify resorption processes, increase the activity of the marker of destruction of the organic part of bone tissue in the alveolar bone, and induced the development of systemic inflammation. The additional administration of the treatment and prophylactic complex to rats with periodontitis contributed to a more pronounced periodontal protective effect: the degree of atrophy of the alveolar process was lower than in intact animals, the indicators of bone remodeling of the jaws corresponded to normal values.*

**Key words:** *peroxidized periodontitis, bone tissue, rats, experiment, biochemical markers*

Відповідь на виклики сучасної стоматології вимагає неперервних наукових досліджень та внесення нововведень у методи профілактики та лікування захворювань пародонту. Це вимагає

глибокої інтеграції передових наукових досліджень та сучасних клінічних практик. Періодонтит, як серйозне захворювання ротової порожнини, має значний вплив не лише на стан зубів та ясен, але й на загальний стан здоров'я людини. Це захворювання асоціюється з рядом системних захворювань, включаючи ішемічну хворобу серця [1, 2].

Експериментальні дослідження на моделях тварин відіграють ключову роль у розумінні механізмів розвитку пародонтиту та в розробці нових терапевтичних стратегій. Моделювання перекисного пародонтиту у щурів дозволяє детально вивчати механізми оксидативного стресу, запальних реакцій та процесів втрати кісткової тканини, які є вирішальними у патогенезі цього захворювання [3, 4]. Застосування комплексного підходу до лікування пародонтиту, що включає використання антиоксидантів, пробіотиків та місцевих терапевтичних засобів, відкриває нові можливості для покращення результатів лікування. Антиоксиданти можуть зменшити оксидативний стрес, а пробіотики – модулювати мікробіом ротової порожнини, тим самим сприяючи зменшенню запалення та покращенню стану пародонту [5, 6]. Наприклад, дослідження на моделі експериментального періодонтиту вказує на значний потенціал пробіотиків у зменшенні запальних процесів та покращенні загального стану пародонту [7]. Робота спрямована на дослідженні новітніх методів лікування та профілактики пародонтиту на основі використання експериментальних моделей.

**Метою** даного дослідження було експериментальне обґрунтування профілактики захворювань тканин пародонту за допомогою сорбенту та комплексу препаратів.

**Матеріал та методи дослідження.** Були проведені експериментальні дослідження, в процесі яких оцінювали на щурах за допомогою моделі перекисного пародонтиту зміни біохімічних показників щелеп щурів під дією лікувально-профілактичних заходів, розроблених для пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту. В експерименті були використані 32 двомісячних щурів лінії Вістар стадного розведення.

Експериментальні 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 проводилися за затвердженими в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» стандартними операційними процеду-

рами, розробленими відповідно до Методичних вказівок Фармакологічного Комітету МОЗ України та Міжнародних правил роботи з лабораторними тваринами [8, 9].

Щури були розділені на групи по 8 шт. в кожній:

- інтактна;
- модель перекисного пародонтиту (МПП);
- МПП + «Мінерол» (НВМП «ГОБОР», Україна) + зубна паста «Мінерол» (НВМП «ГОБОР», Україна);
- МПП + «Мінерол» + зубна паста «Мінерол» + лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК).

Модель перекисного пародонтиту застосовували у 24 щурів протягом 60 днів шляхом додавання у корм переокисленої олії 10 мл/кг маси щурів.

Тваринам 3 та 4 груп вранці з першого дня моделювання перекисного пародонтиту вводили *per os* препарат «Мінерол» у дозі 1г/кг, чистили зуби пастою «Мінерол» за допомогою спеціальної щітки. Через 6 годин щурам 4-ої групи вводили ЛПК, що включав препарати: «Ортомо Імун» («Orthomol Pharmazeutische Vertriebs», Німеччина) 300 мг/кг (таблетки), 2 мл/кг (питний), «Герон-віт» («ДанікаФарм», Україна) 500 мг/кг, «Лізодент» (НПА «Одеська біотехнологія», Україна) – 1 мл розчину.

Тривалість моделювання патології та лікувально-профілактичних заходів склала 60 днів. Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг / кг). У щурів виділяли блоки щелеп.

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними

ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,01$  [10].

**Результати та їх обговорення.** У таблиці 1 наведено порівняння ступеней атрофії альвеолярного відростку нижньої щелепи щурів при пародонтиті та лікувально-профілактичних заходах.

З представлених даних видно, що в 2-й групі, при моделюванні перекисного пародонтиту шляхом додавання у корм переокисленої олії, величина показника ступеню атрофії альвеолярного відростку достовірно збільшилась на 13,7 % ( $p < 0,01$ ; табл. 1) в порівнянні з інтактною групою, що свідчить про наявність посиленних резорбційних процесів, викликаних розвитком пародонтиту.

Застосування профілактичного комплексу «Мінерол» в 3-й та ЛПК в 4-й групах призвело до достовірного зниження ступеню атрофії альвеолярного відростку у даних експериментальних тварин у порівнянні з 2-ю групою на 13,5 % ( $p_1 < 0,02$ ; табл. 1) та 19,0 % ( $p_1 < 0,001$ ; табл. 1) відповідно. Показники в 3-й групі були на рівні інтактних тварин. В 4-й групі, якої додатково до «Мінеролу» додавали ЛПК, ступінь атрофії альвеолярного відростку була достовірно зниженою на 7,8 % навіть по відношенню до значень у інтактній групі ( $p < 0,05$ ; табл. 1).

В таблиці 2 відображені узагальненні результати дослідження активності фосфатаз – маркерів резорбції та кісткоутворення, і еластази – маркеру запалення в кістковій тканині пародонта щурів усіх дослідних груп.

Результати біохімічного аналізу в 2-й групі виявили достовірне збільшення активності еластази – маркеру руйнування органічної час-

Таблиця 1

**Ступень атрофії альвеолярного відростку нижньої щелепи щурів при пародонтиті та лікувально-профілактичних заходах, %**

№	Показники Групи тварин	Атрофія, %
1	Інтактна	30,6±0,7
2	Модель перекисного пародонтиту (МПП)	34,8±1,2 $p < 0,01$
3	МПП + комплекс «Мінерол»	30,1±1,5 $p > 0,8$ $p_1 < 0,02$
4	МПП + комплекс «Мінерол» + ЛПК	28,2±0,8 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$

Примітка:  $p$  – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою,  $p_1$  – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Перекисний пародонтит».

**Маркери резорбції та кісткоутворення у кістковій тканині щелеп щурів при пародонтиті та лікувально-профілактичних заходах**

№	Показники Групи тварин	Активність кислої фосфатази, мк-кат/кг	Активність еластази, мккат/кг	Активність лужної фосфатази, мк-кат/кг
1	Інтактна	3,15±0,19	11,46±0,47	98,32±4,75
2	Модель перекисного пародонтиту (МПП)	4,69±0,28 p<0,001	16,74±1,22 p<0,001	42,77±2,40 p<0,001
3	МПП + комплекс «Мінерол»	4,16±0,21 p<0,002 p <sub>1</sub> >0,2	15,41±0,92 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,4	73,87±3,86 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
4	МПП + комплекс «Мінерол» + ЛПК	3,35±0,17 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,001	12,24±0,56 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,01	87,50±5,18 p>0,2 p <sub>1</sub> <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою, p<sub>1</sub> – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Перекисний пародонтит».

тини кісткової тканини у альвеолярній кістці в 1,5 рази (p<0,001; табл. 2) порівняно з інтактною групою.

Введення профілактичного препарату «Мінерол» в 3-й групі тварин знизило активність еластази на 7,9 % (p<sub>1</sub>>0,4; табл. 2) в порівнянні з 2-ю групою.

Проте в 4-й групі додаткове застосування лікувально-профілактичного комплексу сприяло достовірному зниженню деструктивних процесів в кістковій тканині пародонту дослідних щурів на 26,9 % (p<sub>1</sub><0,01; табл. 2) відносно групи з модельованим перекисним пародонтитом.

В кістковій тканині щелеп щурів у 2-й групі з перекисним пародонтитом достовірно (у 2,3 рази) знижується активність лужної фосфатази, яка є маркером остеобластів, (p<0,001; табл. 2). При цьому достовірно (у 1,5 рази) підвищується активність кислої фосфатази, яка є маркером остеокластів, (p<0,001; табл. 2) порівняно з інтактною групою.

Профілактика пародонтиту комплексом «Мінерол» в кістковій тканині щелеп щурів 3-ої групи сприяла достовірному збільшенню активності лужної фосфатази в 1,7 рази (p<sub>1</sub><0,001; табл. 2) та зниженню на 11,3 % активності кислої фосфатази у порівнянні з показниками тварин з модельованим перекисним пародонтитом.

Також встановлено, що застосування лікувально-профілактичного комплексу в кістковій тканині щелеп щурів 4-ої групи призвело до достовірного підвищення активності лужної фосфатази та зниження активності кислої фосфатази в 2 рази (p<sub>1</sub><0,001; табл. 2) та 1,4 рази (p<sub>1</sub><0,001; табл. 2) відповідно 2-ї групи.

Необхідно зазначити, що найбільша ступінь зниження деструктивних процесів в кістковій тканині пародонту щурів з перекисним пародонтитом за результатами визначення активності еластази та кислої фосфатази та нормалізація лужної фосфатази спостерігалось в 4-й групі тварин, які отримували комплекс «Мінерол» + ЛПК.

**Висновки.** 1. Моделювання перекисного пародонтиту у щурів шляхом додавання у корм перекисленої олії сприяло підвищенню ступеня атрофії альвеолярного відростку нижньої щелепи тварин, зниженню інтенсивності процесів кісткоутворення та інтенсифікації процесів резорбції, підвищенню активності маркеру руйнування органічної частини кісткової тканини у альвеолярній кістці, індукувало розвиток системного запалення.

2. Профілактичне застосування «Мінеролу» поряд з чищенням зубів пастою «Мінерол» попереджувало порушення у кістковій тканині альвеолярного відростку.

3. Додаткове введення шурам з пародонтитом ЛПК сприяло більш вираженій пародонтопротекторній ефективності: ступень атрофії альвеолярного відростку був нижчим ніж у інтактних тварин, показники ремоделювання кісткової тканини щелеп відповідали нормальним значенням.

4. Порівняльне дослідження ефективності профілактичного впливу двох схем – в 3-й (Перекисний пародонтит + комплекс «Мінерол») та 4-й (Перекисний пародонтит + комплекс «Мінерол»+ЛПК) групах – за маркерами ремоделювання кісткової тканини щелеп у досліджуваних щурів, виявило більш виражену ефективність в 4-й групі.

**Література:**

1. Hujoel P.P., Drangsholt M., Spiekerman C., DeRouen T.A. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA*. 2000. № 284(11). P. 1406-10. doi: 10.1001/jama.284.11.1406.

2. Di Stefano M., Polizzi A., Santonocito S., Romano A., Lombardi T., Isola G. Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022. № 23(9). P. 5142. DOI: 10.3390/ijms23095142.

3. Самойленко А. В., Дрок В. О. Морфологічні особливості сполучної тканини в експериментальній моделі пародонтита та ортодонтичного лікування щурів. *Сучасна стоматологія*. 2019. № 4. С. 68. doi: 10.33295/1992-576X-2019-4-68.

4. Cunha E., Valente S., Nascimento M., Pereira M., Tavares L., Dias R., Oliveira M. Influence of the dental topical application of a nisin-biogel in the oral microbiome of dogs: a pilot study. *Peer J*. 2021. № 14. P. 9:e11626. doi: 10.7717/peerj.11626.

5. Moreira A.L.G., Silva G.A., Silva P.H.F., Salvador S.L., Vicente R.M., Ferreira G.C. & et al. (2023). Bifidobacterium animalis subspecies lactis HN019 can reduce the sequelae of experimental periodontitis in rats modulating intestinal parameters, expression of lipogenic genes, and levels of hepatic steatosis. *J Periodontal Res.* 2023. № 58(5). P. 1006-1019. doi: 10.1111/jre.13163.

6. Battaglia A. The Bass technique using a specially designed toothbrush. *Int J Dent Hyg*. 2008. № 6(3). P. 183-187. doi: 10.1111/j.1601-5037.2008.00302.x.

7. Зубачик В. М., Ільчишин М. П. Застосування озонваної обліпихової олії для профілактики та лікування тютюнозалежного пародонтиту в експерименті. *Лікарська справа*. 2014. № 12. С. 91-94.

8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. *Strasbourg, Council of Europe*, 1986. P. 123:51.

9. Наказ України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Міністерство освіти і науки України. 2012. № 249.

10. Репецька О. М. Динаміка показників білкового обміну ротової рідини після комплексного лікування генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку на тлі первинного гіпотиреозу. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. Т. 7. № 4 (38). С. 95-99. doi: 10.26693/jmbs07.04.095.

**References:**

1. Hujoel, P.P., Drangsholt, M., Spiekerman, C. & DeRouen, T.A. (2000). Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA*, 284(11), 1406-10. doi: 10.1001/jama.284.11.1406.

2. Di Stefano, M., Polizzi, A., Santonocito, S., Romano, A., Lombardi, T. & Isola, G. (2022). Impact of

Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*, 23(9), 5142. doi: 10.3390/ijms23095142.

3. Samoilenko, A. & Drok, V. (2019). Morfolohichni osoblyvosti spoluchnoyi tkanyny v eksperymental'niy modeli parodontytu ta ortodontychnoho likuvannya u shchuriv [Morphological features of connective tissue in experimental model of periodontitis, and orthodontic treatment in rats]. *Suchasna stomatolohiya – Actual Dentistry*, 4, 68 doi: 10.33295/1992-576X-2019-4-68 [in Ukrainian].

4. Cunha, E., Valente, S., Nascimento, M., Pereira, M., Tavares, L., Dias R. & et al. (2021). Influence of the dental topical application of a nisin-biogel in the oral microbiome of dogs: a pilot study. *Peer J*, 9, e11626. doi: 10.7717/peerj.11626.

5. Moreira, A.L.G., Silva, G.A., Silva, P.H.F., Salvador, S.L., Vicente, R.M., Ferreira, G.C. & et al. (2023). Bifidobacterium animalis subspecies lactis HN019 can reduce the sequelae of experimental periodontitis in rats modulating intestinal parameters, expression of lipogenic genes, and levels of hepatic steatosis. *J Periodontal Res.*, 58(5), 1006-1019. doi: 10.1111/jre.13163.

6. Battaglia A. (2008). The Bass technique using a specially designed toothbrush. *Int J Dent Hyg*. 6(3), 183-187. doi: 10.1111/j.1601-5037.2008.00302.x.

7. Zubachyk, V. & Ilchishyn, M. (2014). Zastosuvannya ozonovanoyi oblipykhovoyi oliyi dlya profilaktyky ta likuvannya tyutyunozalezhnogo parodontytu v eksperymentі [The use of ozonated sea buckthorn oil in the prevention and treatment of tobacco dependence periodontitis in the experiment]. *Likars'ka sprava – Likars'ka sprava*, 12, 91-94 [In Ukrainian].

8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (1986). Strasbourg, Council of Europe. Retrieved from <https://rm.coe.int/168007a67b>.

9. Nakaz Ukrainy «Pro zatverdzhennya Poryadku provedennya naukovymy 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](https://zakon.rada.gov.ua). Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text> [in Ukrainian].

10. Repetska, O.M. (2022). Dynamika pokaznykiv bilkovoho obminu rotovoyi ridyny pislya kompleksnoho likuvannya heneralizovanoho parodontytu u osib molodoho viku na tli pervynnoho hipotyreozu [Dynamics of protein metabolism indicators in the oral fluid after complex treatment of generalized periodontitis in young persons on the background of primary hypothyroidism], *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu – Ukr. ž. med. biol. sportu*. (Vols. 7), 4 (38), (pp. 95–99) doi: 10.26693/jmbs07.04.095 [in Ukrainian].