

УДК [57.084.1+546.16]:616.31-08-039.71

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.2.5>**Д.С. Шнайдер,**

аспірант,

Одеський національний медичний університет,

Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,

індекс 65082, androdenal@gmail.com

**А.Е. Дєньга,**

доктор медичних 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,

oksanadenga@gmail.com

**Л.П. Зубкова,**

доктор медичних наук, професор,

ВПНЗ «Львівський медичний університет»,

вул. В. Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018

**О.М. Гасєва,**

асистент,

ВПНЗ «Львівський медичний університет»,

вул. В. Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018

**Г.А. Гогоман,**

асистент,

ВПНЗ «Львівський медичний університет»,

вул. В. Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018

**М.Ю. Гогоман,**

асистент,

ВПНЗ «Львівський медичний університет»,

вул. В. Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018

**А.Л. Мартович,**

асистент,

ВПНЗ «Львівський медичний університет»,

вул. В. Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018

## **КОРЕКЦІЯ ЗМІН БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ У ГОМОГЕНАТАХ ЯСЕН ЩУРІВ ВИКЛИКАНИХ МОДЕЛЮВАННЯМ ФЛЮОРОЗУ ТА ОРТОДОНТИЧНОГО ВТРУЧАННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ЛІКУВАЛЬНО- ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ**

Хронічна фторидна інтоксикація та механічне навантаження під час ортодонтичного переміщення зубів порушують гомеостаз тканин пародонту, спричиняючи дисбіоз і зниження факторів неспецифічного захисту. Пошук ефективних лікувально-профілактичних комплексів (ЛПК), здатних корегувати ці зміни, залишається актуальним. **Метою дослідження було оцінити вплив розробленого лікувально-профілактичного**

**ного комплексу на показники мікробного обсіменіння та антимікробного захисту у гомогенатах ясен тварин на тлі моделювання флюорозу та ортодонтичного втручання. Матеріали та методи.** Досліди проведено на 40 щурів-самців лінії Wistar (4-місячного віку,  $280 \pm 14$  г), розподілених на 4 групи ( $n=10$ ): інтактну; флюороз (60-денне споживання  $\text{NaF}$  у дозі  $10 \text{ мг F}^-/\text{кг}$ ); флюороз + ортодонтичне переміщення зубів; флюороз + ортодонтичне переміщення + ЛПК. Ортодонтичне навантаження моделювали фіксацією пружини між верхніми молярами на 30 діб. У 4-й групі протягом останніх 30 діб перорально вводили ЛПК. Після 60-добового експерименту визначали активність уреаз, лізоциму та розраховували ступінь дисбіозу (СД). Статистичну обробку виконували у програмі STATISTICA 6.1 (t-критерій Ст'юдента,  $p < 0,01$  вважали значущим). **Результати дослідження.** У 2-й групі активність уреаз зросла у 3,0 рази, лізоциму знизилася у 1,6 рази, СД – у 4,8 рази порівняно з інтактними тваринами. Додавання ортодонтичного навантаження (3-я група) підвищило уреазу у 3,6 рази, знизило лізоцим у 2,2 рази та збільшило СД у 7,6 рази проти контролю. Застосування ЛПК (4-та група) достовірно зменшило уреазу у 2,4 рази, підвищило лізоцим у 2,0 рази і знизило СД у 4,9 рази порівняно з групою 3. **Висновки.** Експериментальний ЛПК ефективно нормалізує біохімічні маркери мікробної колонізації та неспецифічного захисту тканин ясен за умов поєднаного флюорозу й ортодонтичного втручання, знижуючи дисбіоз майже до інтактного рівня.

**Ключові слова:** фтор, флюороз, гомогенати ясен, щури, експеримент.

**D.S. Shnaider**

Postgraduate Student,

Odesa National Medical University,

2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082,

androdenal@gmail.com

**A.E. Dienga**

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,

oksanadenga@gmail.com

**L.P. Zubkova**

Doctor of Medical Sciences, Professor,

PHEI "Lviv Medical University",

76 V. Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

**O.M. Hayeva**

assistant,

PHEI "Lviv Medical University",

76 V. Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

**H.A. Hohoman**

assistant,

PHEI "Lviv Medical University",

76 V. Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

**M.Yu. Hohoman**

assistant,

PHEI "Lviv Medical University",

76 V. Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

**A.L. Martovych**

assistant,

PHEI "Lviv Medical University",

76 V. Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

# **CORRECTION OF BIOCHEMICAL MARKER ALTERATIONS IN RAT GINGIVAL HOMOGENATES INDUCED BY EXPERIMENTAL FLUOROSIS AND ORTHODONTIC INTERVENTION WITH A THERAPEUTIC-PROPHYLACTIC COMPLEX**

*Chronic fluoride intoxication and the mechanical stress associated with orthodontic tooth movement disturb periodontal homeostasis, provoking dysbiosis and attenuation of innate defence factors. The search for therapeutic-prophylactic complexes (TPCs) capable of correcting these changes remains a pressing issue. **Aim of the study.** To assess the impact of a newly formulated TPC on microbial colonisation indices (urease activity) and nonspecific antimicrobial defence (lysozyme activity) in rat gingival homogenates under conditions of experimental fluorosis and orthodontic intervention. **Materials and methods.** Forty male Wistar rats (4 months old,  $280 \pm 14$  g) were assigned to four groups ( $n = 10$  each): (1) intact control; (2) fluorosis (60 days of NaF in drinking water, 10 mg F/kg); (3) fluorosis + orthodontic tooth movement (OTM); and (4) fluorosis + OTM + TPC. Orthodontic loading was simulated by fixing a spring between the upper molars for 30 days. In group 4 the TPC was administered orally during the final 30 days. After 60 days, urease and lysozyme activities were determined in gingival homogenates; the dysbiosis index (DI) was calculated as the urease-to-lysozyme activity ratio. Statistical analysis was performed in STATISTICA 6.1 using Student's *t*-test;  $p < 0.01$  was considered significant. **Results.** In group 2, urease activity increased three-fold, lysozyme activity decreased 1.6-fold, and DI rose 4.8-fold versus intact controls. Addition of OTM (group 3) further elevated urease activity 3.6-fold, reduced lysozyme 2.2-fold, and augmented DI 7.6-fold relative to controls. Administration of the TPC (group 4) significantly lowered urease activity 2.4-fold, elevated lysozyme two-fold, and reduced DI 4.9-fold compared with group 3, approaching intact values. **Conclusions.** The experimental TPC effectively normalised biochemical markers of microbial colonisation and innate defence in gingival tissues under combined fluoride exposure and orthodontic loading, reducing dysbiosis to near-control levels. **Key words:** fluoride, fluorosis, gingival homogenates, rats, experimental study.*

Фтор є незамінним мікроелементом для формування емалі й підтримання мінералізації кісткової тканини; у помірних дозах його надхо-

дження сприяє ремінералізації твердих тканин зуба та знижує карієсогенність біоплівки [1]. Водночас хронічна надлишкова експозиція призводить до накопичення фтору в кістках і зубах, викликаючи флюороз – системне захворювання, що супроводжується структурними й функціональними порушеннями кістково-зубної системи [2]. Патогенетичні зміни при флюорозі включають дисбаланс ремоделювання кістки, активацію остеокластичної резорбції та зниження механічної міцності альвеолярного відростка, що ускладнює перебіг стоматологічних втручань [2].

Ортодонтичне переміщення зубів ґрунтується на контрольованому ремоделюванні альвеолярної кістки: у зонах стиску посилюється остеокластична активність, тоді як у ділянках напруження домінує кісткоутворення. Нещодавні експериментальні дослідження свідчать, що високі концентрації NaF індукують поляризацію макрофагів у прозапальний фенотип (M1), що супроводжується посиленням гліколізу та пригніченням остеогенної диференціації клітин пародонту [3]. Як наслідок, при гіперфлюорозі сповільнюється ортодонтичний рух зубів і підвищується ризик резорбції коренів.

Сам процес ортодонтичного лікування несприятливо позначається на мікроекології порожнини рота: фіксовані апарати ускладнюють гігієну, сприяють накопиченню зубного нальоту та збільшують біоваріативність патогенних бактерій [4]. Систематичні огляди підтверджують, що ортодонтичне втручання зумовлює якісні зсуви субгінгівальної мікрофлори, які частково зберігаються й після дебондингу [5]. У нормі гомеостаз пародонту підтримується неспецифічними чинниками слини, серед яких ключову роль відіграє лізоцим, тоді як підвищення активності бактеріальної уреазі вказує на дисбіоз і активацію умовно-патогенної мікробіоти [1].

У зв'язку з цим актуальним залишається пошук комплексних засобів, здатних одночасно модулювати біохімічні маркери запалення, нормалізувати мікробне обсіменіння та посилювати антимікробний захист тканин пародонту за умов поєднаного впливу флюорозу та ортодонтичного навантаження.

**Мета даного дослідження.** Оцінка впливу лікувально-профілактичного комплексу на показники мікробного обсіменіння та антимікробного захисту у гомогенатах ясен тварин на тлі моделювання флюорозу та ортодонтичного втручання.

**Матеріал та методи дослідження.** Були проведені експериментальні дослідження, в про-

цесі яких було використано 40 щурах-самців лінії Wistar стадного розведення, 4-х місячного віку із середньою масою тіла  $280 \pm 14$  г. Тварин утримували у звичайних умовах віварію при природному освітленні та з вільним доступом до води та їжі. На протязі всього періоду проведення експерименту були дотримані чітко мікрокліматичні умови навколишнього середовища віварію: температура – ( $19\text{--}22^\circ\text{C}$ ) та вологість – ( $55\text{--}70\%$ ). Був забезпечений контроль за виконанням санітарно-гігієнічних норм відносно чистоти віварію – проводились регулярні щоденні, щотижневі та генеральні прибирання дезінфікуючими засобами. Щури вживали збалансований корм, який містить добові потреби у поживних речовинах, мінералах, вітамінах, мікроелементах. Також, щури отримували фільтровану воду яку одержували за допомогою зворотного осмосу і ультрафіолетового опромінення. 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 процедурами, розробленими відповідно до Методичних вказівок Фармакологічного Комітету МОЗ України та Міжнародних правил роботи з лабораторними тваринами [6, 7].

Тварин розподілили на 4 групи наступним чином:

- 1 – інтактна (стандартний раціон віварію),  $n=10$ ;
- 2 – модель фтористої інтоксикації,  $n=10$ ;
- 3 – модель фтористої інтоксикації + ортодонтичне переміщення зубів на верхній щелепі,  $n=10$ ;
- 4 – модель фтористої інтоксикації + ортодонтичне переміщення зубів на верхній щелепі + комплекс препаратів,  $n=10$ .

Фтористу інтоксикацію щурам моделювали шляхом введення у питну воду NaF в дозі 10 мг фтору на 1 кг маси тварин.

Моделювання ортодонтичного переміщення зубів у тварин дозволяє переміщати вперед моляри верхньої щелепи щурів. Це переміщення є схожим до процесу природного переміщення зубів, що дозволяє вивчати біохімічні механізми у кістковій тканині альвеолярного відростку щелеп за звичайних умов переміщення зубів. На різцях щурів формували виступ для фіксування ортодонтичної лігатури діаметром 0,012" і довжиною не менше 100 мм, яку вводили у міжзубний проміжок між першим та другим верхніми молярами, при цьому щільно охоплюючи перший

моляр. Два інших кінця лігатури фіксували до різця, натяг лігатури контролювали кожні 3 дні (на протязі 30 діб). Моделювання було здійснено за моделлю Горохівського В.Н., 2006. Модель експериментального флюорозу та ортодонтичного переміщення зубів використовували окремо і в поєднанні при застосуванні ефективності лікувально-профілактичних комплексів.

Тривалість експериментальних досліджень складала 60 діб: спочатку 30 діб вводили із питною водою фтор щурам 2–4 групам, потім моделювали ортодонтичне переміщення зубів на верхній щелепі за допомогою фіксації спеціальних пружинна тлі подальшого введення NaF (3–4 група); щури 2-ої групи одержували NaF протягом 60 діб (модель флюорозу), щурам 4-ої групи на тлі флюорозу та ортодонтичного втручання внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії протягом 30 діб вводили ЛПК препаратів. Перша група була контролем – щури отримували фільтровану воду.

Через 60 діб експерименту здійснювали евтаназію тварин під тіопенталовим наркозом (із розрахунку 40 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця. Після розтину щурів відсепаровували слизові оболонки ясен для біохімічних досліджень. У гомогенатах ясен (із розрахунку 20 мг/мл трис-HCl буферу, pH 7,5) визначали індикатор неспецифічного антимікробного захисту – активність лізоциму, показник мікробного обсіменіння – активність уреаз, а по співвідношенню відносних активностей уреаз до лізоциму розраховували ступень дисбіозу (СД). [8].

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 Стюдента. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,01$  [9].

**Результати та їх обговорення.** Результати визначення неспецифічного захисту та мікробного обсіменіння у гомогенатах ясен експериментальних тварин на тлі моделювання флюорозу, ортодонтичного втручання та під впливом композиції препаратів представлені у таблиці. Фактор неспецифічного імунітету визначали за активністю лізоциму, фактор мікробного обсіменіння за активністю уреаз та ступень дисбіозу за співвідношенням відносних активностей уреаз та лізоциму, що свідчить про дисбіотичні зміни в тканинах ясен тварин.

Таблиця 1

**Вплив лікувально-профілактичного комплексу на показники мікробного обмінення та антимікробного захисту у гомогенатах ясен тварин на тлі моделювання флюорозу та ортодонтичного втручання,  $M \pm m$**

| Показники<br>Групи щурів                                 | Активність уреазы,<br>мк-кат/кг                            | Активність лізоциму,<br>од/кг                        | СД,<br>ум.од                                            |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Інтактна група,<br>n=10                                  | 0,75±0,05                                                  | 142±9                                                | 1,0±0,10                                                |
| Модель флюорозу, n=10                                    | 2,25±0,12<br>$p < 0,001$                                   | 88±5<br>$p < 0,001$                                  | 4,84±0,21<br>$p < 0,001$                                |
| Модель флюорозу<br>+ ортодонтичне втручання,<br>n=10     | 2,70±0,15<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,02$                   | 67±4<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,002$                 | 7,64±0,32<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,002$               |
| Модель флюорозу<br>+ ортодонтичне<br>втручання+ЛПК, n=10 | 1,12±0,09<br>$p < 0,002$<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,002$ | 135±8<br>$p > 0,6$<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$ | 1,57±1,12<br>$p > 0,6$<br>$p_1 < 0,01$<br>$p_2 < 0,001$ |

Примітка:  $p$  – достовірність відмінностей від показників в інтактній групі;  $p_1$  – достовірність відмінностей від показників у групі «Модель флюорозу»;  $p_2$  – достовірність відмінностей від показників у групі «Модель флюорозу+ортодонтичне втручання»;

Аналіз даних таблиці свідчить, що тривале надходження із водою надлишку фтору у щурів 2-ої групи призводить до істотних порушень у тканинах пародонту. Так, у гомогенатах ясен щурів 2-ої групи активність уреазы була підвищена у 3 рази ( $p < 0,001$ ) на тлі зниження активності лізоциму у 1,6 рази ( $p < 0,001$ ) і значного збільшення ступеня дисбіозу у 4,8 рази ( $p < 0,001$ ) відносно показників інтактної групи. Одержані результати біохімічного дослідження свідчать про те, що експериментальний флюороз викликає у тканинах ясен щурів кількісне підвищення умовно-патогенної та патогенної мікробіоти на тлі суттєвого зменшення неспецифічного антимікробного захисту.

Додаткова фіксація ортодонтичних пружин у тварин 3-ої групи призвела до більш значущого підвищення активності уреазы у тканинах ясен щурів у 3,6 рази ( $p < 0,001$ ), при цьому активність лізоциму була знижена у 2,2 рази ( $p < 0,001$ ), а СД збільшився у 7,6 рази ( $p < 0,001$ ), щодо цифрових даних 1-ої групи (норма).

Щоденне протягом 30 діб проведення лікувально-профілактичних заходів у дослідних щурів 4-ої групи із експериментальним флюорозом та додатковою фіксацією ортодонтичних пружин дозволило істотно покращити досліджувані показники. Застосування комплексу препаратів щурам з флюорозом та ортодонтичним втручанням попереджувало у м'яких тканинах ясен щурів надмірному росту й розвитку патогенної мікробіоти, що підтверджується вірогідним зниженням активності уреазы у 2,4 рази ( $p_2 < 0,002$ ) на фоні збільшення активності маркера неспеци-

фічного імунітету (лізоциму) у 2 рази ( $p_2 < 0,002$ ) та із одночасним значним зниженням ступеня дисбіозу в 4,9 рази ( $p_2 < 0,002$ ), відносно даних 3-ої групи.

#### Висновки:

1. Фторидна інтоксикація протягом 60 діб призводить до достовірного підвищення активності уреазы (у 3 рази) та зниження активності лізоциму (у 1,6 рази), що зумовлює 4,8-кратне зростання ступеня дисбіозу в тканинах ясен щурів.

2. Комбінація флюорозу з ортодонтичним навантаженням додатково поглиблює дисбіотичні порушення: активність уреазы зростає у 3,6 рази, лізоциму знижується у 2,2 рази, а СД підвищується у 7,6 рази відносно інтактних тварин.

3. Застосування розробленого ЛПК у щурів із флюорозом та ортодонтичним переміщенням достовірно покращує досліджувані показники: активність уреазы знижується у 2,4 рази, лізоциму підвищується у 2,0 рази, СД скорочується у 4,9 рази порівняно з моделлю комбінованої патології, наближаючись до нормальних значень.

4. Отримані результати свідчать про ефективність ЛПК як потенційного засобу профілактики та лікування дисбіозу пародонту за умов дії надлишку фтору та механічного навантаження, що обґрунтовує доцільність подальших доклінічних і клінічних досліджень.

#### Література:

- Vila T., Rizk A.M., Sultan A.S., Jabra-Rizk M.A. The power of saliva: antimicrobial and beyond. *PLoS Pathog.* 2019. №15(11). P. e1008058. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008058

2. Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health. Fluoride: Health Professional Fact Sheet [Internet]. Bethesda (MD): NIH; 2020 [cited 2025 Aug 02]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Fluoride-HealthProfessional>

3. Bi J., Mo C., Li S., et al. High concentrations of NaF aggravate periodontitis by promoting M1 polarization in macrophages. *Int Immunopharmacol.* 2024. №140. P. 112830. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112830

4. Marincak-Vrankova Z., Rousi M., Cvanova M., et al. Effect of fixed orthodontic appliances on gingival status and oral microbiota: a pilot study. *BMC Oral Health.* 2022. №22. P. 455. DOI: 10.1186/s12903-022-02446-9

5. Papageorgiou S.N., Xavier G.M., Cobourne M.T., et al. Effect of orthodontic treatment on the subgingival microbiota: a systematic review and meta-analysis. *Orthod Craniofac Res.* 2018. №21(4). P. 175-185. DOI: 10.1111/ocr.12237

6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasburg. Council of Europe, 1986. №123. 51 p. Retrieved from <https://rm.coe.int/168007a67b>.

7. Наказ України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Міністерство освіти і науки України. 2012. № 249. Посилання <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text>

8. Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів. Довідник / О.А. Макаренко та ін. Одеса : Видавець С.Л. Назарчук, 2022. 81 с.

9. Рогач І.М., Керецман А.О., Сіткарь А.Д. Правильно вибраний метод статистичного аналізу – шлях до якісної інтерпретації даних медичних досліджень. *Науковий вісник Ужгородського університету.* 2017. Вип. 2. С. 124–28.

## References:

1. Vila, T., Rizk, A. M., Sultan, A. S., & Jabra-Rizk, M. A. (2019). The power of saliva: antimicrobial and beyond. *PLoS Pathogens*, 15(11), e1008058. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008058

2. Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health. (2020). Fluoride: Health Professional Fact Sheet. Bethesda (MD): NIH. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Fluoride-HealthProfessional>

3. Bi, J., Mo, C., Li, S., Zhang, T., Zhao, Y., Yang, P., & et al. (2024). High concentrations of NaF aggravate periodontitis by promoting M1 polarization in macrophages. *International Immunopharmacology*, 140, 112830. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112830

4. Marincak-Vrankova, Z., Rousi, M., Cvanova, M., Fickova, E., Capek, L., & et al. (2022). Effect of fixed orthodontic appliances on gingival status and oral microbiota: a pilot study. *BMC Oral Health*, 22, 455. DOI: 10.1186/s12903-022-02446-9

5. Papageorgiou, S. N., Xavier, G. M., Cobourne, M. T., Tzimpoulas, N., Kyprianou, C., & et al. (2018). Effect of orthodontic treatment on the subgingival microbiota: a systematic review and meta-analysis. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 21(4), 175–185. DOI: 10.1111/ocr.12237

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

7. Nakaz Ukrainy «Pro zatverdzhennya Poryadku provedennya naukovykh ustanovamy doslidiv, eksperimentiv 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].

8. Makarenko, O. A., Khromahina, L. M., Khodakov, I. V., Maikova, H. V., Mudryk, L. M., Kika, V. V., & Mohilevska T. V. (2022). *Metody doslidzhennia stanu kyshechnyku ta kistok u laboratornykh shchuriv. Dovidnyk [Methods for studying the state of the intestine and bones in laboratory rats. Handbook].* Odessa : vydavets S. L. Nazarchuk.

9. Rohach, I. M., Keretsman, A. O., & Sitkar, A. D. (2017). *Pravylno vybranyy metod statystychnoho analizu – shlyakh do yakisnoyi interpretatsiyi danykh medychnykh doslidzen [Correct choice of statistical analysis method is the key way to high-quality interpretation of data of medical research].* *Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu – Scientific Bulletin of Uzhgorod University*, 2(56), 124–28 [in Ukrainian].