

УДК [57.084.1+616-08-039.71]:612.11

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.2.6>**С.А. Шнайдер,**

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

К.І. Ковешніков,

аспірант,
Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
oksanadenga@gmail.com

Ю.М. Бунь,

кандидат медичних наук, доцент,
ВПНЗ «Львівський медичний університет»,
вул. В. Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018

Г.І. Корнієнко,

кандидат медичних наук, доцент,
ВПНЗ «Львівський медичний університет»,
вул. В. Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018

О.Т. Федорів,

кандидат медичних наук, доцент,
ВПНЗ «Львівський медичний університет»,
вул. В. Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018

С.С. Різник,

кандидат медичних наук, доцент,
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 ПОКАЗНИКІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ДИСБІОЗУ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ПОРОЖНИНИ РОТУ ЩУРІВ ВИКЛИКАНИХ МОДЕЛЮВАННЯМ СТРЕСУ ЗА ДОПОМОГОЮ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ

Хронічний звуковий стрес провокує оксидативно-запальні зміни та порушує мікробіоценоз слизової оболонки порожнини рота, формуючи передумови розвитку стоматологічних патологій. Корекція таких порушень за допомогою багатокомпонентних

лікувально-профілактичних засобів залишається актуальною проблемою експериментальної стоматології. **Метою дослідження було** оцінити ефективність лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) у корекції біохімічних показників запалення й дисбіозу слизової оболонки порожнини рота щурів за умов хронічного звукового стресу. **Матеріали та методи.** У дослідженні використано 27 білих щурів-самців лінії Wistar (2-місячного віку), розподілених на три групи (по 9 тварин у кожній): інтактну (1-ша група), із моделлю звукового стресу (2-га група) та із моделлю звукового стресу й додатковим застосуванням лікувально-профілактичного комплексу (3-тя група). Тривалість експерименту становила 49 діб. Стрес моделювали за допомогою ультразвукового відлякувача (30–65 кГц), щоденно по 6 годин, з комбінованим додаванням звуку чутного діапазону. Тварини 3-ї групи отримували лікувально-профілактичні препарати перорально. Визначали активність кислоти фосфатази (КФ), еластази, лізоциму, уреазу та вміст малонового діальдегіду (МДА) у слизовій оболонці рота. Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою t-критерію Стьюдента ($p < 0,01$). **Результати дослідження.** Хронічний звуковий стрес достовірно підвищував активність КФ на 65%, еластази – на 77% та рівень МДА – на 63% порівняно з інтактними тваринами; активність лізоциму знижувалася на 36%, а уреазу зростала на 50%. Застосування ЛПК зменшувало активність КФ на 33% і еластази – на 30%, а рівень МДА – на 23% щодо стрес-контролю, наближаючи їх до інтактних значень. Активність лізоциму підвищувалася на 23%, а уреазу знижувалася на 19% порівняно з групою без лікування. **Висновки.** Багатокомпонентний ЛПК ефективно послаблює оксидативно-запальні зміни та дисбіоз слизової оболонки порожнини рота, індуковані хронічним звуковим стресом, що підтверджується нормалізацією КФ, еластази, МДА, лізоциму та уреазу. Отримані дані свідчать про перспективність комплексної фармакологічної профілактики стрес-асоційованих стоматологічних уражень.

Ключові слова: хронічний стрес, слизова оболонка порожнини рота, ультразвук, лікувально-профілактичний комплекс, щури.

S.A. Shnaider,

Doctor of Medical Sciences, Professor,
State Establishment "The Institute of Stomatology
and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical
Sciences of Ukraine",
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026
androdental@gmail.com

K.I. Koveshnikov,

post-graduate student
State Establishment "The Institute of Stomatology
and Maxillo-facial Surgery
National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026
oksanadenga@gmail.com

Y.M. Bun,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
PHEI "Lviv Medical University",
76 V. Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

H.I. Korniienko,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
PHEI "Lviv Medical University",
76 V. Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

O.T. Fedoriv,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
PHEI "Lviv Medical University",
76 V. Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

S.S. Riznyk,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
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 MARKERS OF INFLAMMATION AND DYSBIOSIS IN THE ORAL MUCOSA OF RATS EXPOSED TO STRESS MODELLING USING A THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC COMPLEX

*Chronic acoustic stress provokes oxidative–inflammatory shifts and disrupts the microbiocenosis of the oral mucosa, creating prerequisites for the development of dental pathologies. The pharmacological correction of these disturbances with multicomponent therapeutic–prophylactic agents remains an important task of experimental dentistry. **Aim of the study.** To determine the effectiveness of a therapeutic–prophylactic complex (TPC) in correcting biochemical indicators of inflammation and dysbiosis in the oral mucosa of rats under chronic acoustic stress. **Materials and methods.** The study included 27 male Wistar rats (2 months old), divided into three groups (9 animals in each): an intact group (Group 1), a group exposed to acoustic stress (Group 2), and a group with acoustic stress plus additional administration of a therapeutic–prophylactic complex (Group 3). The experiment lasted for 49 days. Stress was modeled using an ultrasonic repeller (30–65 kHz), operated 6 hours daily, with the combined addition of sound in the audible range. Animals in Group 3 received the therapeutic–prophylactic agents orally. Acid phosphatase (AP), elastase, lysozyme, urease activities and malondialdehyde (MDH) content were determined in the oral mucosa. Statistical analysis was performed using Student's t-test ($p < 0.01$). **Results.** Chronic acoustic stress significantly increased AP activity by 65%, elastase by 77% and MDH by 63% compared with intact animals; lysozyme activity decreased by 36%, while urease activity rose by 50%. TPC administration*

*reduced AP by 33%, elastase by 30% and MDH by 23% relative to the stress control, approaching baseline values. Lysozyme activity rose by 23%, and urease activity fell by 19% compared with untreated stressed rats. **Conclusions.** The multicomponent TPC effectively mitigates oxidative–inflammatory changes and dysbiosis of the oral mucosa induced by chronic acoustic stress, as evidenced by normalisation of AP, elastase, MDH, lysozyme and urease. These findings highlight the potential of comprehensive pharmacological prophylaxis for stress-associated dental lesions.*

Key words: chronic stress, oral mucosa, ultrasound, therapeutic–prophylactic complex, rats.

Стресові реакції організму – поширений тригер порушення системного гомеостазу. Хронічне психоемоційне навантаження активує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь, що супроводжується підвищенням вивільненням глюкокортикоїдів і зростанням продукції реактивних форм кисню (ROS) [1]. Надлишок ROS ініціює перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) у біомембранах, наслідком чого стає утворення токсичних альдегідів, зокрема маленового діальдегіду (МДА), який широко використовується як індикатор оксидативного стресу й сурогатний маркер тканинного ушкодження [2].

Одночасне накопичення ROS і прозапальних медіаторів зумовлює активацію нейтрофілів із вивільненням еластази – протеази, надмірна активність якої руйнує компоненти позаклітинного матриксу, підвищує проникність судин та підтримує хронічне запалення [3]. Такі оксидативно-запальні зміни створюють сприятливе середовище для порушення бар'єрних функцій слизових оболонок, зокрема й у порожнині рота.

Слизова оболонка ротової порожнини забезпечує низку неспецифічних захисних механізмів, головним із яких є лізоцим, що здатний лізувати грампозитивні бактерії й регулювати склад мікробіому [4]. В експериментальних моделях хабар хронічний стрес асоціюється зі значним зниженням активності лізоциму, що свідчить про місцеву імуносупресію [4]. Ослаблення орального бар'єра супроводжується дисбіозом – зростанням частки умовно-патогенних уреазопродуцентів і підвищенням активності уреаз, яка корелює з прогресуванням карієсу й резорбції альвеолярного відростка [5].

Актуальні дослідження демонструють, що фармакологічна корекція може модулювати стрес-індукований дисбіоз. Зокрема, багатокомпонентні композиції з антиоксидантними, мембраностабілізуючими та протимікробними властивостями сприяють відновленню антиоксидантно-проокси-

дантної рівноваги та нормалізації мікробного середовища [6]. Водночас дані щодо ефективності таких комплексних препаратів залишаються обмеженими, а більшість наявних робіт зосереджуються на вивченні ізольованих антиоксидантів або гормональної терапії.

Таким чином, дослідження біохімічних маркерів запалення (кислої фосфатази, еластази, МДА) та дисбіозу (лізоциму, уреазі) за умов хронічного звукового стресу, а також оцінка коригувального потенціалу багатокомпонентного лікувально-профілактичного комплексу препаратів, є актуальним завданням сучасної експериментальної стоматології.

Мета даного дослідження. Оцінка впливу лікувального комплексу препаратів на показники запалення та дисбіозу у слизовій оболонці порожнини рота щурів на тлі моделювання стресу.

Матеріал та методи дослідження. Були проведені експериментальні дослідження, в процесі яких було використано 27 щурів-самців лінії Wistar стадного розведення, 2-х місячного віку. 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 – (19-23°C) та вологість – (50–75%). 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 [7, 8].

Тварин розподілили на три групи, по 9 тварин в кожній:

1 – інтактна (стандартний раціон віварію), $n=9$;

2 – модель звукового стресу, $n=9$;

3 – модель звукового стресу + комплекс препаратів, $n=9$.

Тривалість моделювання патології склала два місяці.

Для моделювання стресу використовували ультразвуковий відлякувач шкідників LS-912 (виробник «Leaven Enterprise», Тайвань), якій діє у чутному та ультразвуковому діапазонах і має частоту від 30 до 65 кГц, звуковий тиск 130 дБ, потужність 1,5 Вт на площі до 232 м². За реко-

ментацією виробника пристрій є ефективний для знищення диких щурів, мишей та комах.

Звуковий стрес ультразвуком у щурів 2 і 3 груп здійснювали 5 днів, за виключенням вихідних, по 6 годин на день за схемою: 2 дні – використовували ультразвук з частотою 30 кГц, наступні 2 дні – 40 кГц, наступні 2 дні – 50 кГц, наступні 2 дні – 60 кГц. Далі схему повторювали. Кожного дня до ультразвуку додавали чутний звук по 1 годині за допомогою фіксації кнопки контролю звуку на відлякувачі. Пристрій встановлювали на одному рівні з клітинами зі тваринами на відстані 3 м від них.

Профілактику препаратами 3-їй групі щурів проводили кожен день зранку шляхом перорального введення комплексу.

Тривалість експерименту склала 49 днів. Перед евтаназією, яку здійснювали під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг), тварин позбавляли корму проти ночі, залишаючи вільний доступ до води. Виділяли слизову оболонку порожнини рота для дослідження запалення та дисбіозу [9, с. 50].

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. На наступному етапі проводили аналіз показників запалення, стану антимікробного захисту і ступеню бактеріальної контамінації у слизовій оболонці порожнини рота щурів, яких тривало піддавали дії звукового стресу та після його профілактики. Результати цього дослідження представлено у таблиці.

Як показано у таблиці 1, регулярний вплив ультразвуку змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону призвів до активації запальних процесів у слизовій оболонці порожнини рота, а саме – збільшення активності кислої фосфатази (КФ) на 64,9%, еластази – на 76,7% та вмісту малонового діальдегіду (МДА) – на 62,5%. Відомо, що спалах запалення різного походження супроводжується підвищенням у тканинах і слизових оболонках активності лізосомальної КФ, еластази нейтрофільного походження, а також рівня МДА – продукту перекисного окиснення ліпідів. Ймовірно, запальні процеси у порожнині рота, що індуковані тривалим звуковим стресом,

Таблиця 1

Показники запалення та дисбіозу у слизовій оболонці порожнини рота щурів при хронічному стресі та після його профілактики, $M \pm m$

Показники Групи щурів	Активність КФ, мккат/кг	Активність елазази, мккат/кг	Вміст МДА, ммоль/кг	Активність лізоциму, од/г	Активність уреази, мкат/кг
Інтактна група, n=9	13,7±1,4	65,8±4,3	28,5±2,1	87±6	0,68±0,04
Хронічний стрес, n=9	22,6±1,8 p<0,001	116,3±7,6 p<0,001	46,3±3,7 p<0,001	56±4 p<0,001	1,02±0,09 p<0,001
Хронічний стрес+ЛПК, n=9	15,2±1,3 p>0,1 p ₁ <0,001	81,6±7,4 p>0,01 p ₁ <0,001	35,6±2,7 p<0,01 p ₁ <0,001	69±5 p<0,001 p ₁ <0,001	0,83±0,07 p<0,1 p ₁ <0,01

Примітка: p – достовірність відмінностей від показників в інтактній групі; p₁ – достовірність відмінностей від показників у групі «хронічний стрес».

могли бути ініціатором розвитку карієсу зубів та посилення резорбції альвеолярного відростку щелеп тварин.

Регулярне введення профілактичних препаратів на тлі стресу щурам 3-ої групи ефективно попереджувало розвиток запалення і пероксидації ліпідів у порожнині рота. Так, маркери запалення у слизовій оболонці порожнини рота щурів 3-ої групи знизилися: активність КФ – на 32,7%, активність еластази – на 29,8%, вміст МДА – на 23,1%. Активність КФ і еластази після профілактики відповідали рівню показників у інтактних тварин, а вміст МДА не досяг нормальних значень.

Активність неспецифічного антимікробного ферменту лізоциму у порожнині рота тварин з модельованим хронічним стресом знизилася на 35,6%, що є підтвердженням стану імоносупресії. Застосування профілактичних препаратів у щурів на тлі звукового стресу сприяло достовірному підвищенню активності лізоциму у слизовій оболонці тварин 3-ої групи, хоча цей показник не досяг нормальних значень.

Наслідком зниження антимікробного захисту у порожнині рота під впливом звукового стресу стало підвищення активності уреаз, ферменту, який виробляє умовно-патогенна мікробіота. Цей показник збільшився у тварин 2-ої групи на 50,0%. Висока активність уреаз у порожнині рота щурів, яких піддавали дії тривалого звукового стресу, могла також бути провокаційним патогенним фактором розвитку карієсу зубів та резорбції альвеолярної кістки щелеп щурів 2-ої групи. Введення комплексу препаратів попереджувало активацію уреаз, а значить і розмноження патогенних бактерій у порожнині рота: зареєстровано зниження активності уреаз на 18,6%, але її рівень перевищував відповідні значення у інтактній групі щурів.

Результати свідчать про розвиток запалення, пероксидації ліпідів, зниження антимікробного захисту та посиленні розмноження умовно-патогенних бактерій у порожнині рота щурів, у яких відтворювали хронічний стрес за допомогою ультразвуку змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону. Застосування комплексу препаратів виявило в умовах тривалого звукового стресу протизапальну, антиоксидантну, неспецифічну імуностимулюючу та антимікробну дію.

Висновки:

1. Хронічний звуковий стрес спричиняє виражений оксидативно-запальний відповіді у слизовій оболонці рота щурів, що проявляється зростанням активності КФ та еластази, підвищенням рівня МДА і зниженням антимікробного ферменту лізоциму.
2. Порушення неспецифічного імунного захисту під впливом стресу супроводжується дисбіозом, підтвердженням зростанням активності бактеріальної уреаз.
3. Щоденне введення багатокомпонентного ЛПК на тлі стресу вірогідно зменшує активність запальних маркерів (КФ, еластази), знижує інтенсивність ПОЛ (МДА) та частково відновлює антимікробний захист (лізоцим).
4. ЛПК пригнічує активність уреаз, що свідчить про нормалізацію мікробного складу слизової оболонки ротової порожнини.
5. Отримані результати обґрунтовують подальше вивчення ЛПК як перспективного засобу профілактики стрес-індукованих стоматологічних уражень та можливість його трансляції у клінічну практику.

Література:

1. Jiang X., Ha T.S. Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and Oxidative Stress in Neurological Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018. №19(4). P. 938.

2. Merino de Paz N., García-González M., Gómez-Bernal F., Quevedo-Abeledo J.C., de Vera-González A., López-Mejías R., et al. Relationship between malondialdehyde serum levels and disease features in a fully characterized series of 284 patients with systemic lupus erythematosus. *Antioxidants (Basel)*. 2023. №12(8). P. 1535. DOI: 10.3390/antiox12081535

3. Liang C., Zhao J., Zhang Y., Chen J., Wang Y. Research progress on the effect of neutrophil elastase and its inhibitors in respiratory diseases. *J Int Med Res*. 2025. №53(6). P. 3005–3021. DOI: 0.1177/03000605251352789

4. Chojnowska S., Ptaszyńska-Sarosiek I., Kępa A., Knaś M., Waszkiewicz N. Salivary biomarkers of stress, anxiety and depression. *J Clin Med*. 2021. №10(3). P. 517. DOI: 10.3390/jcm10030517

5. Khor B., Snow M., Herrman E., Ray N., Mansukhani K., Patel K.A., et al. Interconnections between the oral and gut microbiomes: reversal of microbial dysbiosis and the balance between systemic health and disease. *Microorganisms*. 2021. №9(3). P. 496. DOI: 10.3390/microorganisms9030496

6. Lou F., Shi Y., Kong C., Tian Q., Liu Y., Li Y., et al. Oral microbiota dysbiosis alters chronic restraint stress-induced depression-like behaviors by modulating host metabolism. *Pharmacol Res*. 2024. №204. P. 107214. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107214

7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg. Council of Europe, 1986. №123. 51 p.

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

9. Експериментальні методи дослідження стимуляторів остеогенезу / А.П. Левицький та ін. : методичні рекомендації. Київ : ГФЦ, 2005. 50 с.

10. Рогач І.М., Керецман А.О., Сіткар 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. Jiang, X., & Ha, T. S. (2018). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis and oxidative stress in neurological diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 938.

2. Merino de Paz, N., García-González, M., Gómez-Bernal, F., Quevedo-Abeledo, J. C., de Vera-González, A.,

López-Mejías, R., et al. (2023). Relationship between malondialdehyde serum levels and disease features in a fully characterized series of 284 patients with systemic lupus erythematosus. *Antioxidants*, 12(8), 1535. DOI: 10.3390/antiox12081535

3. Liang, C. C., Zhao, J., Zhang, Y. Q., Chen, J., & Wang, Y. (2025). Research progress on the effect of neutrophil elastase and its inhibitors in respiratory diseases. *Journal of International Medical Research*, 53(6), 3005–3021. DOI: 0.1177/03000605251352789

4. Chojnowska, S., Ptaszyńska-Sarosiek, I., Kępa, A., Knaś, M., & Waszkiewicz, N. (2021). Salivary biomarkers of stress, anxiety and depression. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), 517. DOI: 10.3390/jcm10030517

5. Khor, B., Snow, M., Herrman, E., Ray, N., Mansukhani, K., Patel, K. A., & et al. (2021). Interconnections between the oral and gut microbiomes: Reversal of microbial dysbiosis and the balance between systemic health and disease. *Microorganisms*, 9(3), 496. DOI: 10.3390/microorganisms9030496

6. Lou, F., Shi, Y., Kong, C., Tian, Q., Liu, Y., Li, Y., & et al. (2024). Oral microbiota dysbiosis alters chronic restraint stress-induced depression-like behaviors by modulating host metabolism. *Pharmacological Research*, 204, 107214. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107214

7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (1986). Strasbourg. Council of Europe.

8. Nakaz Ukrainy «Pro zatverdzhennya Poryadku provedennya naukovykh ustanovamy doslidiv, eksperimentiv na tvarynah» [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*. [in Ukrainian].

9. Levyc'kyj, A.P., Makarenko, O.A., Den'ga, O.V. & ta in. (2005). Eksperymental'ni metody doslidzhennja stymuljatoriv osteogenezu : Metodichni rekomendacii' [Experimental methods for studying osteogenesis stimulators : methodological recommendations]. Kyi'v : GFC. [in Ukrainian].

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