

УДК 616.716.8:611.08+599.323.4

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.1.2>**Г.О. Бабеня,**

кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник,
заступник директора з наукової роботи,
Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук України»,
бул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
annababenyua@gmail.com

І.В. Гаращук,

доктор філософії, лікар-стоматолог,
Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук України»,
бул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
igor.garashchuk@gmail.com

С.А. Шнайдер,

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

В.М. Почтар,

доктор медичних наук, старший науковий співробітник,
завідувач консультативно-поліклінічного відділення,
Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук України»,
бул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
v.pochtar@ukr.net

Г.В. Ніколаєва,

доктор медичних наук, професор, завідувач відділення
стоматології дитячого віку та ортодонції,
Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук України»,
бул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
annetnikolaeva@gmail.com

**ДИНАМІКА ЗМІН БІОХІМІЧНИХ
МАРКЕРІВ В АЛЬВЕОЛЯРНОМУ
ВІДРОСТКУ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ
ЗАСТОСУВАННЯ ЗАПРОПОНОВАНОГО
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО
КОМПЛЕКСУ В УМОВАХ
МОДЕЛЮВАННЯ ДЕМЕНЦІЇ**

Мета дослідження. Оцінка впливу запропонованого комплексу засобів геропротекторної, антиоксидантної, гепатопротекторної, пробіотичної,

протизапальної дії на стан кісткової тканини альвеолярного відростка щурів в умовах моделювання експериментальної деменції. **Матеріали та методи дослідження.** Експериментальні дослідження проведені згідно вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах з дотриманням біоетичних норм. Для моделювання експериментальної деменції була обрана алюмінієва інтоксикація щурів. Експеримент було проведено на 24 самцях білих щурів, що були розділені на 3 групи по 8 щурів у кожній: 1 група – інтактні тварини; 2 група – введення водного розчину хлористого алюмінію (моделювання деменції); 3 група – моделювання деменції + застосування лікувально-профілактичного комплексу. **Результати досліджень та їх обговорення.** Визначення біохімічних маркерів у гомогенатах альвеолярного відростка щелеп свідчило про порушення процесів мінералізації у кістковій тканині при моделюванні деменції (достовірне зниження активності лужної фосфатази, збільшення активності кислої фосфатази, зменшення концентрації кальцію). Збільшена активність еластази свідчила про інтенсифікацію запального процесу. Достовірне зменшення загального білку у щурів з алюмінієвою інтоксикацією порівняно з інтактними щурами свідчило про порушення колагенової матриці кісткової тканини. Введення щурам 3-ї групи запропонованого профілактичного комплексу гальмувало резорбтивні та запальні процеси в альвеолярному відростку експериментальних тварин, що підтверджувалося динамікою змін активності ферментів. Вміст кальцію у кістковій тканині щелеп у щурів основної групи відновився майже до рівня інтактних тварин. Концентрація загального білка збільшилася, що опосередковано свідчить про збільшення кількості колагену у кістковій тканині. **Висновки.** Встановлено, що тривала інтоксикація щурів хлоридом алюмінію призводить до посилення резорбтивних процесів в альвеолярній кістці експериментальних тварин, про що свідчить динаміка змін маркерів кісткового метаболізму (збільшення активності кислої фосфатази, зменшення активності лужної фосфатази), зменшення загального білку, що свідчить про порушення колагенової матриці кісткової тканини. Доведено пародонтопротекторну ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу в умовах моделювання у щурів деменції через інтоксикацію хлоридом алюмінію, що підтверджується гальмуванням резорбтивних процесів в альвеолярному відростку щелеп експериментальних тварин.

Ключові слова: щури, алюмінієва інтоксикація, деменція, альвеолярний відросток, резорбтивні процеси, біохімічні маркери.

Н.О. Babenia,

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher,
Deputy Director for Scientific Work, State Establishment
“The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery
National Academy of Medical Sciences of Ukraine”,
11 Rysheliyevska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
annababenyua@gmail.com

I.V. Harashchuk,

Ph. D., dentist,

State Establishment "Institute of Stomatology
and Maxillofacial Surgery of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine",

11 Rysheliivska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
igor.garashchuk@gmail.com

S.A. Shnaider,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
State Establishment "Institute of Stomatology
and Maxillofacial Surgery of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine",

11 Rysheliivska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
instomodessa@i.ua

V.M. Pochtar,

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher,
Head of the Consultative Polyclinic Department,
State Establishment "Institute of Stomatology
and Maxillofacial Surgery of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine",

11 Rysheliivska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
v.pochtar@ukr.net

G.V. Nikolaieva,

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Pediatric Dentistry and Orthodontics
Department,

State Establishment "Institute of Stomatology
and Maxillofacial Surgery of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine",

11 Rysheliivska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
annetnikolaieva@gmail.com

**DYNAMICS OF CHANGES
IN BIOCHEMICAL MARKERS
IN THE ALVEOLAR PROCESS
OF RATS UNDER THE INFLUENCE
OF THE PROPOSED THERAPEUTIC
AND PREVENTIVE COMPLEX
IN THE CONDITIONS OF DEMENTIA
SIMULATION**

Purpose of the study. Evaluation of the effect of the proposed complex of geroprotective, antioxidant, hepatoprotective, probiotic, anti-inflammatory effects on the state of the alveolar bone tissue of rats in the conditions of simulation of experimental dementia. **Materials and methods of research.** Experimental studies were conducted in accordance with the requirements of the law of Ukraine "on the protection of animals from ill-treatment" and the procedure for conducting experiments and experiments on animals by scientific institutions in compliance with bioethical standards. Aluminum intoxication of rats was chosen to simulate experimental dementia. The experiment was conducted on 24 male white rats, which were divided

into 3 groups of 8 rats each: 1 group – intact animals; 2nd group – introduction of an aqueous solution of aluminum chloride (simulation of dementia); group 3 – modeling of dementia + application of the treatment and prevention complex. **Research results and their discussion.** The determination of biochemical markers in the alveolar homogenates of the jaws indicated a violation of the mineralization processes in the bone tissue when modeling dementia (a significant decrease in the alkaline phosphatase activity, an increase in the acid phosphatase activity, a decrease in calcium concentration). The increased activity of elastase indicated the intensification of the inflammatory process. A significant decrease in total protein in aluminum-intoxicated rats compared to intact rats indicated a disruption of the collagen matrix of bone tissue. Administration of the proposed prophylactic complex to rats of the 3rd group inhibited resorptive and inflammatory processes in the alveolar process of experimental animals, which was confirmed by the dynamics of enzyme activity changes. The content of calcium in the bone tissue of the jaws in rats of the main group was restored almost to the level of intact animals. The concentration of total protein increased, which indirectly indicates an increase in the amount of collagen in the bone tissue. **Conclusions.** It was established that long-term intoxication of rats with aluminum chloride leads to an increase in resorptive processes in the alveolar bone of experimental animals, as evidenced by the dynamics of changes in markers of bone metabolism (increase in the acid phosphatase activity, decrease in the alkaline phosphatase activity), a decrease in total protein, which indicates a violation of the collagen matrix of the bone fabrics. The periodontoprotective effectiveness of the proposed treatment-prophylactic complex has been proven in the conditions of modeling dementia in rats due to intoxication with aluminum chloride, which is confirmed by the inhibition of resorptive processes in the alveolar process of the jaws of experimental animals.

Key words: rats, aluminum intoxication, dementia, alveolar process, resorptive processes, biochemical markers.

Всесвітня організація охорони здоров'я вважає деменцію однією з пріоритетних проблем громадської охорони здоров'я. Для підвищення настороженості як лікарів різних спеціальностей, так і пацієнтів Всесвітня асамблея охорони здоров'я схвалила «Глобальний план дій сектора охорони здоров'я щодо реагування на деменцію на 2017-2025 рр.».

Нещодавно були отримані результати дослідження, проведеного на базі Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, які продемонстрували, що загальна поширеність деменції в осіб віком 60 років становить 10,4 %. При цьому через кожні 5 прожитих років цей показник подвоюється, тобто 4 5% української 80-річної популяції страждає на деменцію [1].

Останні дані свідчать про значний зв'язок між зниженням когнітивних функцій і хронічним пародонтитом у людей з деменцією. Вважається,

що це опосередковується загальними компонентами системного запалення в обох станах [2].

Доклінічні та клінічні дослідження з'ясували зв'язок між деменцією, зокрема хворобою Альцгеймера (ХА), та захворюваннями пародонту. Останні дані свідчать про двонаправлений зв'язок між обома хворобами, однак причинно-наслідковий зв'язок між цими патологіями ще належить встановити [3].

Було висловлено припущення, що захворювання ротової порожнини, зокрема пародонтит, є фактором ризику загострення нейрозапалення, яке може призвести до хронічно підвищеного прозапального статусу, який, в свою чергу, може призвести до нейродегенерації різними шляхами [4, 5].

Ide M. et al. показали, що пародонтит не був пов'язаний з вихідним когнітивним статусом і не був основною причиною розвитку ХА, але пародонтит був пов'язаний з шестикратним збільшенням швидкості зниження когнітивних функцій протягом шестимісячного періоду спостереження [6].

На ранніх стадіях деменції, в тому числі і ХА, стоматологічна допомога повинна бути зосереджена на профілактиці захворювань і підтримці здоров'я порожнини рота. Профілактичний догляд за ротовою порожниною має вирішальне значення для збереження загального здоров'я. З прогресуванням когнітивних порушень ризик захворювань ротової порожнини зростає, оскільки здатність адекватно та/або постійно виконувати гігієну ротової порожнини знижується [7].

Медикаментозні препарати та засоби, які пропонуються для використання пацієнтам з деменцією, спрямовані майже на всі види порушень або ускладнень, виявлених в порожнині рота у дементних хворих, проте у доступній літературі відсутній єдиний комплексний підхід до профілактики стоматологічних захворювань у даній складній категорії хворих, що і обумовило створення патогенетично орієнтованого лікувально-профілактичного комплексу та проведення досліджень з оцінки його ефективності.

Мета роботи. Оцінка впливу запропонованого комплексу засобів геропротекторної, антиоксидантної, гепатопротекторної, пробіотичної, протизапальної дії на стан кісткової тканини альвеолярного відростка щурів в умовах моделювання експериментальної деменції.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені згідно вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [8] та Порядку проведення

науковими установами дослідів, експериментів на тваринах [9] з дотриманням біоетичних норм.

Експеримент був проведений на 24 білих щурах 3-х місячного віку, що були розділені на 3 групи по 8 щурів у кожній: 1 група – контроль (інтактні тварини); 2 група – моделювання деменції; 3 група – моделювання деменції + введення запропонованого супортивного профілактичного комплексу.

Щурів утримували в стандартних умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря.

Для моделювання експериментальної деменції була обрана алюмінієва інтоксикація щурів, враховуючи встановлені зв'язки між алюмінієм та розвитком деменції, в тому числі і ХА [10]. З цією метою щурам 2-ї та 3-ї груп пероральним шляхом вводили 0,5 мл 12 % розчину $AlCl_3 \times 6H_2O$ (80 мг Al/кг) протягом двох місяців.

В якості профілактики на тлі алюмінієвої інтоксикації всім тваринам 3-ї групи давали наступний лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК): «Леквін» (НПА «Одеська біотехнологія», Україна) у дозі 500 мг/кг, «Готу Кола» («Еліт Фарм», Україна) у дозі 300 мг/кг, «Склерозин» (ТОВ «ЕКОСВІТ ОЙЛ», Україна) у дозі 300 мг/кг та «Субалін» («Біофарма», Україна) у дозі 10,5 мг/кг. Всі компоненти змішували та додавали з їжею. Нейропротекторна дія комплексу направлена на попередження розвитку патологічних процесів головного мозку завдяки його складовим.

Для обробки ротової порожнини використовували вранці зубну пасту «Vitis Gingival» («Dentaid», Іспанія), ввечері гель «Квертулідон» (НПА «Одеська біотехнологія»).

Після закінчення експерименту щурів виводили з досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання, виділяли зубощелепні блоки, готували гомогенати альвеолярного відростка для подальших біохімічних досліджень, які включали визначення активності кислоти (КФ) та лужної фосфатази (ЛФ) [11], еластази [12], вмісту кальцію та загального білку [13]. Отримані результати були піддані статистичній обробці з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Визначення біохімічних маркерів у гомогенатах альвеолярного відростка щелеп свідчить про порушення процесів мінералізації у кістковій тканині при моделюванні деменції. Так, активність КФ, яка опосередковано свідчить про остеокластичні процеси, збільшилася в 1,8 рази, а активність ЛФ, відповідної за роботу остеобластів, зменшилася в 1,6 рази (табл. 1).

Таблиця 1

Оцінка біохімічних показників у гомогенатах альвеолярного відростка щурів при моделюванні деменції та під впливом застосування запропонованого ЛПК

Показник, що вивчається	Групи тварин		
	1 група (контроль)	2 група (модель деменції)	3 група (модель деменції + ЛПК)
Активність КФ, мк-кат/кг	4,78±0,24	8,42±0,37 p<0,001	5,90±0,32 p<0,05 (p=0,015030) p ₁ <0,001 (p ₁ =0,000186)
Активність еластази, мккат/кг	16,86±0,58	21,86±0,86 p<0,001	16,42±0,44 p>0,05 p ₁ <0,001
Активність ЛФ, мк-кат/кг	46,64±3,51	29,46±2,10 p<0,001	43,71±2,12 p>0,05 p ₁ <0,001
Концентрація кальцію, ммоль/г	6,29±0,09	5,90±0,08 p<0,05	6,20±0,10 p>0,05 p ₁ <0,05 (p ₁ =0,035715)
Концентрація загального білка, г/кг	2,18±0,15	1,90±0,13 p>0,05	2,50±0,12 p>0,05 (p=0,119642) p ₁ <0,05 (p ₁ =0,004821)

Примітка: p – показник достовірності відмінностей розрахований по відношенню до групи інтактних тварин, p₁ – до 2-ї групи тварин з деменцією.

Концентрація кальцію хоча і зменшилася всього на 7 % за умов моделювання експериментальної патології, проте відмінності були достовірними.

За збільшеною в 1,3 рази активністю еластази можна зробити висновок про інтенсифікацію запального процесу у кістці.

Достовірне зменшення загального білку на 12,8 % у щурів з алюмінієвою інтоксикацією порівняно з інтактними щурами свідчить про порушення колагенової матриці кісткової тканини.

Введення щурам 3-ї групи запропонованого профілактичного комплексу гальмувало резорбтивні процеси в альвеолярному відростку експериментальних тварин, що підтверджується збільшенням активності ЛФ на 48,4 % (p₁<0,05) у порівнянні з 2-ю групою (майже до показників контрольної групи, p>0,05) та зменшенням активності КФ на 30,0 % (p<0,05).

Вміст кальцію у кістковій тканині щелеп у щурів основної групи відновився майже до рівня інтактних тварин (p>0,05).

Зменшення кількості еластази на 24,8 % у щурів 3-ї групи підтверджує протизапальні властивості запропонованого супортивного комплексу.

Концентрація загального білка збільшилася на 24,0 % у порівнянні з групою щурів з моделю

деменції, та була більшою за показник контрольних тварин, хоча дані недостовірні, що опосередковано свідчить про збільшення кількості колагену у кістковій тканині.

Таким чином, за результатами проведених експериментальних досліджень доведено пародонтопротекторну ефективність запропонованого ЛПК у щурів в умовах моделювання експериментальної деменції за допомогою інтоксикації алюмінієм, що обґрунтовує використання запропонованого ЛПК в клініці в осіб з деменцією, зокрема із хворобою Альцгеймера.

Висновки. Встановлено, що тривала інтоксикація щурів хлоридом алюмінію призводить до посилення резорбтивних процесів в альвеолярній кістці експериментальних тварин, про що свідчить динаміка змін маркерів кісткового метаболізму (збільшення в кістковій тканині альвеолярного відростка активності КФ в 1,8 рази, зменшення активності ЛФ в 1,6 рази), зменшення загального білку на 12,8 %, що свідчить про порушення колагенової матриці кісткової тканини.

Доведено пародонтопротекторну ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу в умовах моделювання у щурів деменції через інтоксикацію хлоридом алюмінію, що підтверджується гальмуванням резорбтивних процесів в альвеолярному відростку щелеп експериментальних тварин.

Література:

1. Соколова Л.К., Жерд'ова Н.М., Чабан О.С., Сіренко Ю.М., Холін В.О. Деменція і хвороба Альцгеймера: акцент на профілактику прогресування когнітивних розладів. Здоров'я України. https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/Endo_4_2021/Endo_4_2021_11-13.pdf.

2. Aragón F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, et al. Oral health in Alzheimer's disease: A multicenter case-control study. *Clin Oral Investig*. 2018. № 22. P. 3061-70. doi: 10.1007/s00784-018-2396-z.

3. Wu T. David, Cho Ye Won, Spalti D. Matthew, Bishara M., Nguyen T. Thomas. The link between periodontitis and Alzheimer's disease – emerging clinical evidence. *Dentistry Review*. 2023. № 3(1). 100062. <https://doi.org/10.1016/j.dentre.2022.100062>.

4. Wu H., Qiu W., Zhu X., Li X., Xie Z., Carreras I., et al. The Periodontal Pathogen *Fusobacterium nucleatum* Exacerbates Alzheimer's Pathogenesis via Specific Pathways. *Front Aging Neurosci*. 2022. № 14. P. 912709. doi: 10.3389/fnagi.2022.912709

5. Teixeira F.B., Saito M.T., Matheus F.C., Prediger R.D., Yamada E.S., Maia C.S.F., et al. Periodontitis and Alzheimer's disease: A possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci*. 2017. № 9. P. 327. doi: 10.3389/fnagi.2017.00327

6. Ide M., Harris M., Stevens A., Sussams R., Hopkins V., Culliford D., et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2016. № 11(3). P. e0151081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151081>

7. Lamphere A. Oral Health Management for Patients With Alzheimer's Disease. *Decisions in Dentistry*. 2022. <https://decisionsindentistry.com/article/oral-health-management-patients-with-alzheimers-disease>.

8. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» / Відомості Верховної Ради України. Офіц. вид. 2006; 27: 990, ст. 230. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#>.

9. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах. (Нормативний документ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України. Наказ від 01.03.2012 № 249). *Офіційний вісник України*. 2012. № 24. С. 82. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#>.

10. Mold M.J., O'Farrell A., Morris B., Exley C. Aluminum and Tau in Neurofibrillary Tangles in Familial Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 2021. № 9;5(1). P. 283-294. doi: 10.3233/ADR-210011.

11. Левицький А.П., Деньга О.В., Макаренко О.А. Біохімічні маркери запалення тканин ротової порожнини: методичні рекомендації. Одеса: КП ОГТ, 2010. 16 с.

12. Левицький А.П., Стефанов О.В. Методи визначення активності еластази та її інгібіторів: методичні рекомендації. Київ : ДФЦ, 2002. 15 с.

13. Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів: довідник / О.А. Макаренко та ін. Одеса, 2022. 83 с.

References:

1. Sokolova, L.K., Zherd'ova, N.M., Chaban, O.S., Sirenko, Yu.M., Kholin, V.O. (2021). *Dementsiya i khvoroba Al'tsheymera: aktsent na profilyaktyku prohresuvannya kohnityvnykh rozladiv. Zdorov'ya Ukrayiny*. – [Dementia and Alzheimer's disease: emphasis on the prevention of the progression of cognitive disorders. Health of Ukraine] [in Ukrainian].

2. Aragón F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, et al. (2018). Oral health in Alzheimer's disease: A multicenter case-control study. *Clin Oral Investig*, 22, 3061-70. doi: 10.1007/s00784-018-2396-z.

3. Wu, T. David, Cho, Ye, Won, Spalti, D. Matthew, Bishara, M., Nguyen, T. Thomas. (2023). The link between periodontitis and Alzheimer's disease – emerging clinical evidence. *Dentistry Review*, 3(1), 100062. <https://doi.org/10.1016/j.dentre.2022.100062>.

4. Wu, H., Qiu, W., Zhu, X., Li, X., Xie, Z., Carreras, I., et al. (2022). The Periodontal Pathogen *Fusobacterium nucleatum* Exacerbates Alzheimer's Pathogenesis via Specific Pathways. *Front Aging Neurosci*, 14, 912709. doi: 10.3389/fnagi.2022.912709

5. Teixeira, F.B., Saito, M.T., Matheus, F.C., Prediger, R.D., Yamada, E.S., Maia, C.S.F., et al. (2017). Periodontitis and Alzheimer's disease: A possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci*, 9, 327 doi: 10.3389/fnagi.2017.00327

6. Ide, M., Harris, M., Stevens, A., Sussams, R., Hopkins, V., Culliford, D., et al. (2016). Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One*, 11(3), e0151081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151081>

7. Lamphere A. (2022). Oral Health Management for Patients With Alzheimer's Disease. *Decisions in Dentistry*, <https://decisionsindentistry.com/article/oral-health-management-patients-with-alzheimers-disease>.

8. Zakon Ukrayiny № 3447-IV (2006). "Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennya" (zi zminamy № 1684-IX vid 15.07.2021). Vidomosti Verkhovnoyi Rady Ukrayiny. 2006. № 27. St. 230. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15> – [Law of Ukraine No. 3447-IV "On the Protection of Animals from Cruelty" (as amended No. 1684-IX dated 07/15/2021). Information of the Ver khovna Rada of Ukraine. № 27. Art. 230. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#>] [in Ukrainian].

9. (2012). Porjadok provedennja naukovymy ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynah. (Normatyvnyj dokument Ministerstva osvity, nauky, molodi ta sportu Ukrai'ny. Nakaz vid 01.03.2012 № 249). [Procedure for conducting experiments and experiments on animals by scientific institutions. (Regulatory document of the Ministry of Education, Science, youth and sports of Ukraine.

Order No. 249 of 01.03.2012)]. *Oficijnyj visnyk Ukrainy – Official bulletin of Ukraine*, 24, 82. [in Ukrainian].

10. Mold, M.J., O'Farrell, A., Morris, B., Exley, C. (2021). Aluminum and Tau in Neurofibrillary Tangles in Familial Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep.*, 5(1), 283-294. doi: 10.3233/ADR-210011.

11. Levyts'kyy, A.P., Dyen'ha, O.V., Makarenko, O.A. (2010). *Biokhimichni markery zapalennya tkanyn rotovoyi porozhny: metodychni rekomendatsiyi. – [Biochemical markers of inflammation of tissues of the oral cavity: methodical recommendations]*. Odesa: KP OHT. [in Ukrainian].

12. Levyts'kyy, A.P., Stefanov, O.V. (2002). *Metody vyznachennya aktyvnosti elastazy ta yiyi inhibitoriv: metodychni rekomendatsiyi. – [Methods of determining the activity of elastase and its inhibitors: methodical recommendations]*. Kyi'v : DFTS. [in Ukrainian].

13. Makarenko, O.A., Khromahina, L.M., Khodakov, I.V., Maykova, H.V., Mudryk, L.M., Kika, V.V., Mohilevs'ka, T.V. (2022). *Metody doslidzhennya stanu kyshechnyku ta kistok u laboratornykh shchuriv: dovidnyk [Methods of researching the condition of intestines and bones in laboratory rats: a guide]*. Odesa. [in Ukrainian].