

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Цебенко Марина Олександрівна

УДК 616.31-06:[616-056.52+616.45-001.1/3]-018:577.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ПРИ
ОЖИРІННІ ЗА ДІЇ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА ШЛЯХИ ЇХ
КОРЕКЦІЇ**

091- Біологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ М.О. Цебенко

Науковий керівник: Непорада Каріне Степанівна доктор медичних наук,
професор, завідувач кафедри біологічної та біоорганічної хімії.

АНОТАЦІЯ

Цебенко М.О. Біохімічні механізми порушень у тканинах пародонта при ожирінні за дії психоемоційного стресу та шляхи їх корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія». – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2026.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної задачі сучасної біології та біохімії – на підставі вивчення біохімічних механізмів розвитку патологічних змін у тканинах пародонта тварин за умов поєднаної дії ожиріння та хронічного психоемоційного стресу обґрунтувати ефективність використання нанокристалічного діоксиду церію та пробіотика *Lactobacillus casei* IMV В-7280 для їх корекції.

Експерименти проведені на 151 білих нелінійних статевозрілих щурах обох статей згідно біоетичних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), Директив Ради Європи 2010/63/EU (2010), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001-2019), що засвідчено комітетом з біоетики ПДМУ (протокол № 189 від 26.12.2020, № 245 від 22.01. 2026).

Використовували експериментальні, біометричні, біохімічні та математико-статистичні методи дослідження.

Доведено, що поєднаний вплив глютаматіндукованого ожиріння і хронічного психоемоційного стресу на тварин сприяв достовірному збільшенню індексу Лі й маси вісцерального жиру порівняно із цими показниками у щурів, яким моделювали ізольоване ожиріння та інтактних

тварин. За цих умов виразки слизової оболонки шлунка виявлялися у 60 % тварин із множинністю 0,93 та тяжкістю уражень 5 балів.

Поєднана дія глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу сприяє більш вираженій деструкції опорних тканин зуба, про що свідчить вірогідне зростання вмісту вільної фукози, ГАГ у тканинах пародонта та коефіцієнту оголення коренів молярів у порівнянні з цими показниками у контролі та ізольованим впливом. Оксидативно-нітрозативний стрес та перекисне окиснення ліпідів у тканинах пародонта щурів максимально виражені у тварин яким моделювали психоемоційний стрес на тлі ожиріння у порівнянні з тваринами, яким моделювали парціальні впливи. Встановлено, що максимальне зростання в 3,5 рази активності аргінази в тканинах пародонта тварин відбувалося у щурів з поєднаною дією ожиріння та хронічного стресу у порівнянні з контролем та в 2,8 рази у порівнянні з групою тварин з ожирінням.

Нанокристалічний діоксид церію ефективно запобігав розвитку вісцерального ожиріння у тварин з ізольованим та поєднаним впливом ожиріння і стресу, про що свідчить вірогідне зменшення маси жиру у вісцеральному компартменті жирового депо тварин. Найбільш виражений нормалізуючий ефект спостерігався у групі тварин з глутаматіндукованим ожирінням та хронічним стресом за умов введення наноцерію: маса вісцерального жиру знизилася у 8 разів — до $1,59 \pm 0,47$ г, індекс Лі – до $0,251 \pm 0,003$ г^{1/3}/см, ІМТ – до $0,33 \pm 0,01$ г/см². За цих умов нанокристалічний діоксид церію попереджав розвитку ульceraції слизової оболонки шлунка: частота виразок зменшилась майже у 7 разів, множинність виразок – у 10 разів та тяжкість – в 5 разів порівняно з тваринами, яким моделювали глутаматіндуковане ожиріння та психоемоційний стрес без корекції.

У тварин з поєднаним впливом ожиріння, стресу та введення наноцерію відзначалося достовірне зниження інформативних біомаркерів, що відображають ремоделювання сполучної тканини пародонта: вміст вільної

фукози вірогідно зменшився у 3 рази, ГАГ — в 1,7 рази порівняно з відповідною групою без корекції.

Нанокристалічний діоксид церію попереджав розвиток оксидативного стресу у тканинах пародонта тварин з хронічним психоемоційним стресом на тлі глутаматіндукованого ожиріння про що свідчить достовірне зниження, майже до рівня інтактних тварин, вмісту ТБК-реактивних та ОМБ на тлі вірогідного зростання активності каталази.

Введення нанокристалічного діоксиду церію одномісячним щурам за схемою з двотижневими перервами протягом 3 місяців спричиняє вірогідному зменшенню в 1,7 рази загальної активності NO-синтази у тканинах пародонта тварин з поєднаною дією у порівнянні з щурами, яким моделювали хронічний стрес на тлі ожиріння без корекції. Активність iNOS в м'яких тканинах пародонта щурів, яким моделювали хронічний стрес на тлі ожиріння та за умов введення наноцерію вірогідно зменшилася у майже 2 рази порівняно з цим показником у щурів, яким моделювали хронічний стрес на тлі ожиріння без введення наноцерію. Нанокристалічний діоксид церію попереджав розвиток нітрозативного стресу у тканинах пародонта тварин за умов ожиріння і хронічного стресу про що свідчить достовірне зниження в 3,5 рази вмісту пероксинітритів у порівнянні з групою щурів, яким моделювали поєднану дію ожиріння і стресу без введення наноцерію. Нанокристалічний діоксид церію за цих умов сприяв вірогідному зменшенню в 3 рази активності аргінази та в 2,6 разів ОДК у тканинах пародонта тварин у порівнянні зі щурами, яким моделювали хронічний стрес на тлі ожиріння без введення наноцерію.

Введення пробіотику *Lactobacillus casei* запобігає розвитку ожиріння у тварин з коморбідними станами, про що свідчить достовірне зниження індексу Лі, ІМТ та відсутність вісцерального жиру у цих тварин у порівнянні з щурами, яким моделювали ожиріння на тлі стрес-синдрому без корекції. Експериментальна ефективність пробіотику *Lactobacillus casei* доведена на підставі аналізу показників, що відображають тяжкість стресу, а саме,

розвиток ульceraцій слизової оболонки шлунку: зменшення частоти, тяжкості і множинності виразок у тварин зі стресом, ожирінням зі стресом на тлі корекції у порівнянні з відповідним контролем.

Застосування пробіотику *Lactobacillus casei* за умов поєднаного впливу глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу проявляло виражені протекторні властивості на розвиток оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів: рівень ТБК-реактантів знижувався у три рази, а вміст ОМБ – у 5 разів, одночасно вірогідно підвищувалася активність каталази, що у 6,9 раза перевищує показники відповідної групи тварин без корекції.

Введення *Lactobacillus casei* за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу запобігає деполімеризації екстрацелюлярних білків тканин пародонта про що свідчить вірогідне зменшення вмісту вільної фукози та ГАГ у порівнянні з цими показниками у щурів, яким моделювали поєднану дію ожиріння та стресу без корекції.

У тварин з поєднаним впливом глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу за умов введення пробіотику *Lactobacillus casei* за схемою загальна активність NO-синтаз у тканинах пародонта вірогідно зменшувалась у порівнянні з щурами відповідної групи без корекції та наближалось до контрольних значень з незначним підвищенням індукцйбельної ізоформи NOS. Найбільшу ефективність пригнічувати розвиток нітрозативного стресу шляхом введення пробіотику *Lactobacillus casei* нами встановлено у тварин з поєднаним впливом глутаматіндукованого ожиріння і хронічного стресу, про що свідчить вірогідне зменшення вмісту пероксинітриду у тканинах пародонта у порівнянні з щурами відповідної групи без корекції. У групі тварин з глутаматіндукованим ожирінням та хронічним стресом на тлі введення пробіотику *Lactobacillus casei* активність аргінази у тканинах пародонта вірогідно зменшувалась у порівнянні з групою тварин яким моделювали ожиріння та хронічний стрес без корекції. За цих умов активність ОДК у тканинах пародонта щурів залишалась достовірно

підвищеною у порівнянні з групою тварин яким моделювали ожиріння та хронічний стрес без корекції.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше доведено, що моделювання поєднаної дії ожиріння шляхом неонатального введення глютамату натрію та хронічного психоемоційного стресу щурам призводить до розвитку патологічних змін у тканинах пародонта тварин, які супроводжуються активацією індукцибельної NO-синтази, аргінази та орнітиндекарбоксилази, підвищенням вмісту пероксинітриту та розвитком карбонільно-оксидативного стресу, зменшенням антирадикального захисту, що підвищує руйнування фукопротеїнів та протеогліканів екстрацелюлярного матриксу опорних тканин зубів і сприяє резорбції альвеолярного відростка щелеп.

Вперше обґрунтована експериментальна ефективність нанокристалічного діоксиду церію попереджати розвиток стрес-синдрому: повна відсутність виразкових уражень слизової оболонки шлунка у щурів з ожирінням, зменшення частоти, тяжкості і множинності виразок у тварин з хронічним стресом та поєднаним впливом ожиріння зі стресом. Нанокристалічний діоксид церію запобігав розвитку карбонільно-оксидативного стресу, деполімеризації глікокон'югатів сполучної тканини пародонта та зменшував резорбцію альвеолярного відростка щелеп всіх досліджуваних груп тварин.

Уперше обґрунтовано, що введення нанокристалічного діоксиду церію виявляє потенціал до відновлення метаболізму L-аргініну та зменшення проявів оксидативно-нітрозативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов поєданого впливу глютаміндукованого ожиріння та хронічного стресу: наноцерій достовірно знижував в 1,7 рази загальну активність NO-синтаз, iNOS – в 2 рази, в 3,5 рази вміст пероксинітритів, в 3 рази активність аргінази у порівнянні з групою щурів, яким моделювали поєдану дію ожиріння і стресу без корекції.

Введення пробіотику *Lactobacillus casei* експериментальним тваринам за схемою запобігає розвитку ожиріння у тварин з поєднаним впливом ожиріння та хронічного стресу, про що свідчить достовірне зниження індексу Лі, ІМТ та відсутність вісцерального жиру у цих тварин у порівнянні з щурами, яким моделювали ожиріння на тлі стрес-синдрому без корекції. Експериментальна ефективність пробіотику *Lactobacillus casei* доведена на підставі аналізу показників, що відображають тяжкість стрес-синдрому, а саме, виразкоутворення слизової оболонки шлунку: повна відсутність у щурів з ожирінням на тлі корекції та зменшення частоти, тяжкості і множинності виразок у тварин зі стресом, ожирінням зі стресом на тлі корекції у порівнянні з відповідним контролем.

Уперше доведено, що застосування пробіотика *Lactobacillus casei* за умов поєданого впливу глутаматіндукованого ожиріння та хронічного психоемоційного стресу проявляло виражені протекторні властивості на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу у тканинах пародонта, що запобігало деполімеризації екстрацелюлярних білків опорних тканин зуба та вірогідно зменшувало коефіцієнт оголення коренів молярів.

Практичне значення одержаних результатів.

Одержані результати наукових досліджень доповнюють патогенез розвитку патологічних змін у тканинах пародонта тварин за умов поєднаної дії глутаматіндукованого ожиріння і хронічного психоемоційного стресу та обґрунтовують доцільність використання нанокристалічного діоксиду церію і пробіотику *Lactobacillus casei* для їх корекції. Наукове експериментальне дослідження є підґрунтям для створення терапевтичної стратегії у лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту у пацієнтів з ожирінням на тлі психоемоційного стресу.

Наукові положення кваліфікаційної роботи впроваджені у 2 технологіях: реєстраційна картка технології «Технологія моделювання поєднаної дії ожиріння та стресу у тварин» (державний реєстраційний номер: 0623U000031) та реєстраційна картка технології «Технологія способу

корекції наноцерієм патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та хронічного стресу» (державний реєстраційний номер: 0623U000097).

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу фундаментальних кафедр вищих навчальних закладів України, зокрема: у Івано-Франківському національному медичному університеті, у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, у Харківському національному медичному університеті, у Дніпровському державному медичному університеті, у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова.

Ключові слова: ясна, пародонт, періодонтит, ожиріння, хронічний стрес, оксидативний стрес, активні форми кисню, антиоксиданти ферменти, сполучна тканина, пробіотики, наноцерій, глутамат натрію, морфометрія, щури.

ABSTRACT

Tsebenko M.O. *Biochemical mechanisms of disorders in periodontal tissues under obesity combined with psychoemotional stress and approaches to their correction.* – Qualification scientific work, manuscript rights. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in specialty 091 “Biology”. – Poltava State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2026.

The dissertation presents a theoretical generalization and a novel solution to an актуальна scientific and practical problem of modern biology and biochemistry. Based on the study of biochemical mechanisms underlying the development of pathological changes in periodontal tissues of animals under the combined effects of obesity and chronic psychoemotional stress, the effectiveness

of nanocrystalline cerium dioxide and the probiotic *Lactobacillus casei* IMV B-7280 for their correction is substantiated.

The experiments were performed on 151 white rats of both sexes, randomly assigned to 12 groups. Experimental, biometric, biochemical, and mathematical–statistical research methods were used.

It was demonstrated that the combined impact of monosodium glutamate–induced obesity and chronic psychoemotional stress resulted in a significant increase in the Lee index and visceral fat mass compared with rats with isolated obesity and intact animals. Under these conditions, gastric mucosal ulcers were detected in 60% of animals, with a mean multiplicity of 0.93 and a lesion severity score of 5 points.

The combined action of monosodium glutamate–induced obesity and chronic stress led to more pronounced destruction of the tooth-supporting tissues, as evidenced by a significant increase in free fucose content, glycosaminoglycans (GAGs) in periodontal tissues, and the coefficient of molar root exposure compared with control and isolated exposure groups. Oxidative–nitrosative stress and lipid peroxidation in the periodontal tissues of rats were most pronounced in animals subjected to psychoemotional stress against the background of obesity compared with those exposed to partial factors. The maximal (3.5-fold) increase in arginase activity in periodontal tissues was observed in rats with combined obesity and chronic stress compared with controls, and a 2.8-fold increase compared with obese animals.

Nanocrystalline cerium dioxide effectively prevented the development of visceral obesity in animals with isolated and combined exposure to obesity and stress, as indicated by a significant reduction in visceral fat mass. The most pronounced normalizing effect was observed in animals with monosodium glutamate–induced obesity and chronic stress receiving nanocerium: visceral fat mass decreased eightfold to 1.59 ± 0.47 g, the Lee index to 0.251 ± 0.003 g^{1/3}/cm, and BMI to 0.33 ± 0.01 g/cm². Under these conditions, nanocrystalline cerium dioxide prevented gastric mucosal ulceration: ulcer incidence decreased

nearly sevenfold, ulcer multiplicity tenfold, and lesion severity fivefold compared with animals with obesity and psychoemotional stress without correction.

In animals with combined exposure to obesity and stress receiving nanocerium, a significant decrease in informative biomarkers reflecting periodontal connective tissue remodeling was observed: free fucose content decreased threefold ($1.70 \pm 0.57 \mu\text{mol/g}$), and GAGs decreased 1.7-fold ($1.94 \pm 0.13 \mu\text{mol/g}$) compared with the corresponding uncorrected group.

Nanocrystalline cerium dioxide prevented the development of oxidative stress in periodontal tissues of animals with chronic psychoemotional stress against the background of monosodium glutamate-induced obesity, as evidenced by a significant reduction—almost to the level of intact animals—of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) and oxidatively modified proteins (OMP), accompanied by a significant increase in catalase activity.

Administration of nanocrystalline cerium dioxide to one-month-old rats according to a regimen with two-week intervals over three months resulted in a significant 1.7-fold decrease in total NO synthase activity in periodontal tissues of animals with combined exposure compared with rats with chronic stress and obesity without correction. Inducible NOS (iNOS) activity in periodontal soft tissues decreased almost twofold compared with uncorrected animals. Nanocrystalline cerium dioxide prevented the development of nitrosative stress, as evidenced by a 3.5-fold decrease in peroxynitrite content. Under these conditions, nanocerium also significantly reduced arginase activity threefold and ornithine decarboxylase (ODC) activity 2.6-fold compared with uncorrected animals.

Administration of the probiotic *Lactobacillus casei* prevented the development of obesity in animals with comorbid conditions, as evidenced by significant reductions in the Lee index and BMI and the absence of visceral fat compared with rats with obesity induced under stress without correction. The experimental efficacy of *Lactobacillus casei* was confirmed by indicators reflecting stress severity, particularly gastric mucosal ulceration: complete absence of ulcers in obese rats receiving correction and a reduction in ulcer frequency,

severity, and multiplicity in animals with stress and obesity under correction compared with respective controls.

Use of *Lactobacillus casei* under combined monosodium glutamate–induced obesity and chronic stress exhibited pronounced protective effects against oxidative stress in periodontal tissues: TBARS levels decreased threefold and OMP content fivefold, while catalase activity significantly increased, exceeding that of the uncorrected group by 6.9 times.

Administration of *Lactobacillus casei* under monosodium glutamate–induced obesity and chronic stress prevented depolymerization of extracellular proteins in periodontal tissues, as indicated by significant reductions in free fucose and GAG content compared with animals without correction.

In animals with combined obesity and chronic stress receiving *Lactobacillus casei*, total NO synthase activity in periodontal tissues significantly decreased compared with the uncorrected group and approached control values, with a slight increase in inducible NOS. The greatest efficacy in suppressing nitrosative stress was observed in animals with combined obesity and stress, as evidenced by a significant decrease in peroxynitrite content compared with uncorrected animals. In this group, arginase activity in periodontal tissues significantly decreased, whereas ODC activity remained significantly elevated compared with uncorrected animals.

Scientific novelty of the obtained results.

For the first time, it was demonstrated that modeling the combined effects of obesity induced by neonatal monosodium glutamate administration and chronic psychoemotional stress leads to pathological changes in periodontal tissues accompanied by activation of inducible NO synthase, arginase, and ornithine decarboxylase; increased peroxynitrite content; development of carbonyl–oxidative stress; reduced antioxidant defense; enhanced degradation of fucoproteins and proteoglycans of the extracellular matrix of tooth-supporting tissues; and promotion of alveolar bone resorption.

For the first time, the experimental effectiveness of nanocrystalline cerium dioxide in preventing stress syndrome was substantiated, as evidenced by the complete absence of gastric mucosal ulcers in obese rats and a reduction in ulcer frequency, severity, and multiplicity in animals with chronic stress and combined obesity and stress. Nanocrystalline cerium dioxide prevented the development of carbonyl–oxidative stress, depolymerization of periodontal connective tissue glycoconjugates, and alveolar bone resorption in all studied animal groups.

It was first demonstrated that nanocrystalline cerium dioxide has the potential to restore L-arginine metabolism and reduce oxidative–nitrosative stress in periodontal tissues under combined monosodium glutamate–induced obesity and chronic stress, significantly decreasing total NO synthase activity (1.7-fold), iNOS activity (twofold), peroxynitrite content (3.5-fold), arginase activity (threefold), and ODC activity (2.6-fold) compared with uncorrected animals.

For the first time, it was established that administration of the probiotic *Lactobacillus casei* prevents the development of obesity under combined obesity and chronic stress, as evidenced by significant reductions in the Lee index and BMI and the absence of visceral fat compared with animals with obesity induced under stress without correction. The experimental efficacy of *Lactobacillus casei* was confirmed by indicators of stress severity, particularly gastric ulceration.

For the first time, it was shown that *Lactobacillus casei* under combined monosodium glutamate–induced obesity and chronic psychoemotional stress exerts pronounced protective effects against oxidative–nitrosative stress in periodontal tissues, preventing depolymerization of extracellular proteins and reducing the coefficient of molar root exposure.

Practical significance of the obtained results.

The results expand the understanding of the pathogenesis of periodontal tissue pathology under combined monosodium glutamate–induced obesity and chronic stress and substantiate the feasibility of using nanocrystalline cerium dioxide and the probiotic *Lactobacillus casei* for correction. The present experimental scientific study provides a foundation for the development of a therapeutic strategy for the

treatment of chronic generalized periodontitis in patients with obesity under conditions of psychoemotional stress.

The scientific provisions of the qualification work have been implemented in two registered technologies: the technology registration certificate “Technology for modeling the combined effect of obesity and stress in animals” (State Registration No. 0623U000031) and the technology registration certificate “Technology for nanoceria-based correction of pathological changes in periodontal tissues of rats under conditions of obesity and chronic stress” (State Registration No. 0623U000097).

The main provisions and conclusions of the dissertation have been introduced into the educational process and research activities of fundamental departments of higher education institutions in Ukraine, including: Ivano-Frankivsk National Medical University; Danylo Halytsky Lviv National Medical University; O.O. Bohomolets National Medical University; Kharkiv National Medical University; Dnipro State Medical University; and M.I. Pyrohov Vinnytsia National Medical University.

Keywords: gingiva, periodontium, periodontitis, obesity, chronic stress, oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidant enzymes, connective tissue, probiotics, nanoceria, monosodium glutamate, morphometry, rats.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Tsebenko MO, Yevtushok VV, Neporada KS. The effect of obesity, stress and probiotics on the resorption of the alveolar process of the jaws in rats. *Med and Ecol probl.* 2022 Apr 15;26(1–2):7–10. <https://ecomед-journal.org/index.php/journal/article/view/237> (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження, статистична обробка даних, літературний пошук, підготовка тексту статті. Співавтори: В.В. Євтушок – статистична обробка даних, літературний пошук, підготовка тексту статті; проф. К.С. Непорада – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).
2. Цебенко МО, Білець МВ, Омельченко ОЄ, Криворучко ТД, Непорада КС. Розвиток пародонтального синдрому в щурів за умов поєданого впливу ожиріння і стресу. *Медична та клінічна хімія.* 2023. 25 (1), 22-28. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13460> (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження м'яких тканин пародонта, статистична обробка даних, літературний пошук, підготовка тексту статті. Співавтори: М.В. Білець – біохімічні методи дослідження; О.Є. Омельченко – біохімічні методи дослідження; Т.Д. Криворучко – біохімічні методи дослідження; проф. К.С. Непорада – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).
3. Цебенко МО, Білець МВ, Омельченко ОЄ, Євтушок ВВ, Непорада КС, Лазаренко ЛМ. Корекція пробіотиком пародонтального синдрому у тварин за умов ожиріння і хронічного стресу. *Mikrobiolohichni Zhurnal*, 2024 86(4), 76-85. <https://doi.org/10.15407/microbiolj86.04.076> (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження м'яких тканин пародонта, статистична обробка даних, літературний пошук, підготовка тексту статті).

- Співавтори: М.В. Білець – біохімічні методи дослідження; О.Є. Омельченко – біохімічні методи дослідження; В.В. Євтушок – статистична обробка даних, літературний пошук; проф. К.С. Непорада – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; Л.М. Лазаренко – редакція тексту статті).
4. Tsebenko MO, Bilets MV, Omelchenko OE, Spivak MYa, Neporada KS. Effect of nanocerium on stress syndrome severity and anthropometry in rats with chronic stress and obesity. *Medical and Clinical Chemistry*, 2025 (4), 48–52. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2024.i4.15119>
(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, статистична обробка даних, літературний пошук, підготовка тексту статті. Співавтори: М.В. Білець – біохімічні методи дослідження; О.Є. Омельченко – біохімічні методи дослідження; М.Я. Співак – дизайн дослідження; проф. К.С. Непорада – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).
5. Tsebenko M.O., Bilets M.V., Omelchenko O.Ye., Spivak M.Ya., Neporada K.S. Mechanisms of development and correction of nitrosative stress in periodontal tissues of rats under obesity and chronic stress conditions. *Journal of marine medicine* 2025. №2(107):158-168. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855854> (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження м'яких тканин пародонта, статистична обробка даних, літературний пошук, підготовка тексту статті. Співавтори: М.В. Білець – біохімічні методи дослідження; О.Є. Омельченко – біохімічні методи дослідження; М.Я. Співак – дизайн дослідження; проф. К.С. Непорада – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).
6. Tsebenko, M., Bilets, M., Omelchenko, O., Spivak, M., Neporada, K. Correction of the Development of Periodontal Syndrome with Nanocerium in Rats under Conditions of Obesity and Stress. *Materials International*, Volume 7, Issue 2, 2025, 11. <https://doi.org/10.33263/Materials72.011>

(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження м'яких тканин пародонта, статистична обробка даних, літературний пошук, підготовка тексту статті. Співавтори: М.В. Білець – біохімічні методи дослідження; О.Є. Омельченко – біохімічні методи дослідження; М.Я. Співак – дизайн дослідження; проф. К.С. Непорада – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).

Список праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Цебенко М.О., Чижанська Ю.О., Непорада К.С. Показники тяжкості стрес-синдрому в залежності від стресостійкості тварин на тлі ожиріння. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвячена 140-річчю з дня народження академіка О.О. Богомольця, (Україна, м. Київ 24 травня 2021 р.) – С.81.
2. Цебенко М.О., Криворучко Т.Д., Непорада К.С. Біохімічні механізми порушень у тканинах пародонта при ожирінні за умов хронічного стресу. Матеріали всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА - століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)», (Україна, м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.) – С.180 – 181.
3. Цебенко М.О., Білець М.В., Непорада К.С. Зміни сполучної тканини пародонта у тварин при ожирінні на тлі стресу. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини», (Україна, м. Полтава 2021 р.) – С. 167.
4. Цебенко М.О., Непорада К.С. Розвиток пародонтального синдрому у тварин за умов ожиріння та тлі стресу. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА – 2022», Полтава: 2022. р. С.45–46.

5. Цебенко М.О. Патогенез пародонтального синдрому у щурів при ожирінні та хронічного стресу. Матеріали конференції «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора О. В. Катрушова, м. Полтава, Україна, 19 травня 2023 р.
6. М.О. Цебенко, К.С. Непорада. Пародонтопротекторна дія наноцерію у тварин за умов ожиріння та стресу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» присвячена пам'яті академіка Г.О.Бабенка. – Івано-Франківськ, 26-27 жовтня 2023 року – С. 85.
7. Цебенко М.О., Білець М.В., Омельченко К.С., Непорада К.С. Роль NO-синтаз в патогенезі пародонтального синдрому у щурів при ожирінні та стресі. Матеріали ІХ Національного Конгресу патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» присвячений 100-річчю Української патологічної фізіології, м. Івано-Фанківськ, 19-21 вересня 2024 року - С. 214-215.
8. Цебенко М.О., Омельченко О.Є., Білець М.В., Непорада К.С. Механізми розвитку та впливу нітрозативного стресу на тканини пародонта щурів за умов поєднаної дії психоемоційного стресу та ожиріння. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених: Медична наука – 2024. – (5 грудня 2024 р.). – Полтава, 2024. – С. 67–68.

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Реєстраційна картка технології № 0623U000031. Технологія моделювання поєднаної дії ожиріння та стресу у тварин / К. С. Непорада, М.О. Цебенко, М.В. Білець, О.С. Свирида; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502. – Дата реєстрації: 06.02.2023.

2. Реєстраційна картка технології № 0623U000097. Технологія способу корекції наноцерієм патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та хронічного стресу / К. С. Непорада, М.О. Цебенко, М.Я. Спивак; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502. – Дата реєстрації: 04.05.2023.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	22
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	34
1.1. Механізми розвитку патологічних змін в органах ротової порожнини, зокрема, у тканинах пародонта: вплив ожиріння та хронічного стресу	34
1.2. Сучасні уявлення використання пробіотиків та нанокристалічного діоксиду церію для корекції патологічних змін в органах ротової порожнини за умов ожиріння та стрес-синдрому	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	48
2.1. Моделювання ожиріння та психоемоційного стресу у тварин	48
2.2. Біометричні методи дослідження та оцінка тяжкості стресу у тварин .	52
2.3. Біохімічні методи дослідження	55
2.4. Методи математично-статистичного аналізу	60
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ТВАРИН ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ ОЖИРІННЯ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ	62
3.1. Зміни біометричних показників тварин та тяжкості стрес-синдрому за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу.....	63
3.2. Зміни протеїназно-інгібіторного потенціалу та вмісту фукози і глікозаміногліканів у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та психоемоційного стресу	70
3.3. Показники карбонільно-оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу.....	74
3.4. Показники нітрозативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу.....	76

РОЗДІЛ 4. ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ПРОБІОТИКУ <i>LACTOBACILLUS CASEI</i> ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ ОЖИРІННЯ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ	84
4.1. Зміни біометричних показників тварин та тяжкості стрес-синдрому за умов глутамат-індукованого ожиріння та хронічного стресу на тлі введення пробіотику	84
4.2. Зміни протеїназно-інгібіторного потенціалу та вмісту фукози і ГАГ у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та психоемоційного стресу на тлі введення пробіотику <i>Lactobacillus casei</i>	96
4.4. Показники нітрозативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу на фоні введення <i>Lactobacillus casei</i>	104
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ НАНОЦЕРІЮ НА ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ ОЖИРІННЯ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ	113
5.1. Зміни біометричних показників тварин та тяжкості стрес-синдрому за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу на тлі введення нанокристалічного діоксиду церію	113
5.2. Зміни протеїназно-інгібіторного потенціалу та вмісту фукози і ГАГ у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та психоемоційного стресу на тлі введення нанокристалічного діоксиду церію	121
5.3. Показники карбонільно-оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та стресу на тлі введення нанокристалічного діоксиду церію.....	125
5.4. Вплив нанокристалічного діоксиду церію на показники нітрозативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння та стресу	127
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	134
ВИСНОВКИ	163

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ:.....	166
ДОДАТКИ	197

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ІМТ – індекс маси тіла

cNOS - конститутивна ізоформа NO-синтази

O^{2•} - супероксид аніон радикал

ONOO⁻ - пероксинітрит

NO - оксид азоту

NOS1, nNOS - нейрональна ізоформа NO-синтази

NOS2, iNOS – індукцибельна ізоформа NO-синтази

NOS3, eNOS - ендотеліальна ізоформа NO-синтази

NO²⁻ - нітрит-іон

ГАГ – глікозаміноглікани

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

АФК – активні форми кисню

NF-κβ – ядерний фактор транскрипції κβ

IL – інтерлейкіни

TNF-α – фактор некрозу пухлин

ЦНС – центральна нервова система

ПНС – периферична нервова ситема

КПГ – кінцеві продукти глікації

RAGE – рецептори до КПГ

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

ОМБ – окисно-модифіковані білки

ТБК-реактанти – реактанти тіобарбітурової кислоти

ДНФГ – динітрофенілгідразин

ТХО – трихлороцтова кислота

SH-групи – сульфгідрильні групи

МДА – малоновий діальдегід

МСМ – молекули середньої маси

ММП – матриксні металопротеїнази

ТІМП – тканинні інгібітори металопротеїназ

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЕПР – ендоплазматична сітка

ПК С – протеїнкаіаза С

Присвячується 90-річчю введення поняття «стрес»
«Stress is the spice of life»
Hans Selye

та 89-річчю з дня народження Вчителя
«Життя без проблем - не життя,
Немає проблем – ти мертвий...»
Л.М. Тарасенко

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Захворювання тканин пародонта займають шосте місце серед найрозповсюджених захворювань людини та визначаються хронічним запаленням, що спричиняє втрату зубів у 5 разів частіше ніж карієс та його ускладнення. Взаємозв'язки між пародонтитом та іншими системними захворюваннями все частіше визнаються значним фактором, що сприяє загальному обтяженню захворювань [1].

У 2026 році виповнюється 90 років від першого згадування та використання терміну «стрес» видатним вченим Гансом Сельє у фаховому виданні *Nature* (1936 р.). І хоча минуло 90 років дослідження загального адаптаційного синдрому, як не специфічної відповіді організму на стресорні фактори, питання про механізми стресорного ушкодження органів і тканин у термінальну стадію стрес-синдрому – виснаження, залишаються відкритими, особливо ті, що пов'язані з індивідуально-типологічними особливостями організму та стресостійкістю.

Науковою школою професора Тарасенко Лідією Мусіївною обґрунтовані механізми стресорного ушкодження тканин пародонта. На теперішній час взаємозв'язок між стрес-синдромом та розвитком хронічного генералізованого пародонтиту доведений чисельними науковцями [2–5]. Стрес порушує імунну регуляцію та сприяє погіршенню здоров'я порожнини рота, змінюючи запальні реакції, викликаючи імуносупресію, модифікуючи бактеріальний склад пародонтальних кишень та впливаючи на поведінкові

фактори, що сприяють пародонтиту [6]. Згідно з дослідженнями Gurav T et al., неадекватні механізми подолання стресу та тривалий стрес є факторами, що сприяють ризику та прогресуванню пародонтиту [7]. Результати дослідження Coelho JMF et al. показали позитивний зв'язок між впливом стресу та наявністю пародонтиту, що підтверджує необхідність запобігання та контролю стрес-синдрому [8].

Всесвітня організація охорони здоров'я описує ожиріння як одну з найбільш помітних і недооцінених проблем громадського здоров'я, що збільшує ризик розвитку багатьох захворювань, таких як цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання, гіпертонія, неалкогольна жирова хвороба печінки та інші. Хоча позитивний зв'язок між ожирінням та індивідуальною смертністю/захворюваністю визнається вже понад 20 років, глобальна поширеність ожиріння продовжує зростати, і ВООЗ оцінює, що до 2026 року кожен п'ятий дорослий у світі страждатиме на ожиріння [9]. Відомо, що ожиріння, особливо вісцеральне, призводить до синдрому системної запальної відповіді, що сприяє розвитку патологічних процесів у органах і тканинах, зокрема, порожнині рота [10,11].

Двонаправлений зв'язок між ожирінням та пародонтитом є складним та багатогранним [12]. Жирова тканина функціонує як ендокринний орган, вивільняючи прозапальні цитокіни та гормони, що сприяють системному запаленню та оксидативному стресу – спільним патофізіологічним механізмам, що притаманні обом станам [13]. Епідеміологічні дослідження підтверджують припущення, що ожиріння є значним фактором ризику розвитку та загострення пародонтиту [14,15]. Так само, кілька досліджень показують, що пародонтит може посилювати пов'язані з ожирінням розлади, такі як дисбактеріоз кишечника [16] та інсулінорезистентність [17].

Нанотехнології відкрили нові і перспективні напрями в сучасній біології та медицині. За останні роки значно зріс інтерес до вивчення біоефектів нанокристалічного діоксиду церію – поліфункціонального неорганічного матеріалу, який нині широко застосовується в медицині за

рахунок над проникності через мембрани клітин і величезні поверхні з унікальними властивостями. Нині накопичений значний експериментальний матеріал, який свідчить про високу біологічну активність нанокристалічного діоксиду церію і розкриває потенційну можливість його використання в медицині. In vitro та in vivo доведено, що наноцерій впливає на адипогенез та попереджає накопиченню триацилгліцеролів у преадипоцитах; інтраперітоніальне введення наноцерію щурам призводило до зменшення маси тіла, рівня інсуліну, лептину, глюкози та триацилгліцеролів в плазмі крові [18,19].

Загально відомо, що провідним фактором у розвитку альтерації тканин пародонта за різних умов відводиться мікробному. Саме порушення цілісності зубоепітеліального прикріплення формує пародонтальну кишню та перехід гінгівіту до пародонтиту. Вагомим фактором збереження цілісності зубоепітеліального прикріплення та запобігання розвитку пародонтиту є епітеліальна біоплівка та пробіотичні мікроорганізми в її складі, які за рахунок потужної антагоністичної взаємодії та продукції великої кількості бактеріоцинів та інших сполук протидіють пародонтопатогенам.

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає пробіотики як «живі мікроорганізми, які приносять користь здоров'ю свого господаря при введенні в адекватних кількостях», до них відносяться *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Streptococcus* та інші [20,21]. Пробіотичні бактерії були запропоновані як альтернатива або доповнення до традиційного лікування пародонтиту, яке включає механічне видалення зубних відкладень та використання антибактеріальної терапії у важких випадках [22]. Через різке зростання резистентності до антимікробних препаратів докладається багато зусиль для зменшення призначення антибіотиків та переходу від терапії до профілактики. Jansen PM et al. стверджують, що пробіотики можуть допомогти запобігти інфекційним захворюванням або мікробному дисбіозу, причому захворювання тканин

пародонта є популярною мішенню через їх високу поширеність та ризик наслідків [23]. Точний механізм дії пробіотиків у ротовій порожнині до кінця не вивчений: може бути пряма взаємодія із зубним нальотом, що порушує біоплівку завдяки їхнім антимікробним продуктам, конкурентній адгезії та сукцесії, а також непряма дія, що модулює імунну відповідь хазяїна. Інші запропоновані ефекти пробіотиків включають: здатність конкурувати з патогенами за адгезію епітеліальних клітин [24], зниження продукції прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-17) [25], зниження експресії MMP-8, яка є основною колагеназою, що бере участь у розвитку хронічного пародонтиту, та збільшення TIMP-1, який є модулюючим фактором активності MMP. Тим не менш, дослідження показують, що різні штами *Lactobacillus* (пробіотичні льодяники, що містять *Lactobacillus reuteri*), знижують глибину зондування кишені у помірних пародонтальних кишнях (4-6 мм) порівняно із застосуванням плацебо. Результати доводять, що пероральне застосування льодяників з *L. reuteri* може бути корисним доповненням до комплексного лікування хронічного пародонтиту [26–28].

З огляду на сучасні літературні дані механізми виникнення уражень органів порожнини рота, зокрема, тканин пародонта за умов ожиріння та загального адаптаційного синдрому досліджені недостатньо, що потребує подальшого детального їх вивчення. Отже, вплив поєднаної дії ожиріння та стрес-синдрому на органи порожнини рота залишається відкритими, а враховуючи сучасний стан проблеми, зокрема, в Україні, що пов'язано з тривалим хронічним емоційним стресом у зв'язку з повномасштабною війною, є надзвичайно актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота була виконана на базі кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету у рамках науково-дослідних тем «Особливості розвитку патологічних змін в органах системи травлення за різних умов та розробка методів їх корекції» (№ держреєстрації 0120U100502, 2019-2023 рр.) та «Розробка засобів

корекції патологічних змін у органах системи травлення за умов хвороб цивілізації» (№ держреєстрації 0124U001922, 2024-2029 рр.). Здобувачка є співвиконавцем цих тем.

Мета дослідження: на підставі вивчення біохімічних механізмів розвитку патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов поєднаного впливу ожиріння та хронічного стресу обґрунтувати ефективність корекції пробіотиком *Lactobacillus casei* та нанокристалічним діоксидом церію.

У відповідності з метою роботи були поставлені наступні **завдання дослідження:**

1. Дослідити біометричні показники та тяжкість стрес-синдрому у тварин за умов глутаматіндукованого ожиріння і хронічного стресу.
2. Проаналізувати протеїназно-інгібіторний потенціал та вміст фукози і ГАГ у м'яких тканин пародонта за умов поєднаної дії ожиріння і хронічного стресу.
3. Вивчити показники перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації протеїнів, антиоксидантної системи у м'яких тканинах пародонта за умов глутаматіндукованого ожиріння і хронічного стресу.
4. Дослідити показники нітрозативного стресу у м'яких тканинах пародонта за умов глутаматіндукованого ожиріння і хронічного стресу.
5. Обґрунтувати ефективність використання пробіотика *Lactobacillus casei* для корекції патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов поєднаної дії ожиріння і хронічного стресу.
6. Проаналізувати вплив нанокристалічного діоксиду церію на тканини пародонта тварин за умов поєднаної дії глутаматіндукованого ожиріння і хронічного стресу.

Об'єкт дослідження: механізми розвитку патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу.

Предмет дослідження: зміни показників біометричних, тяжкості стрес-синдрому та біохімічних показників у тканинах пародонта щурів за умов

введення нанокристалічного діоксиду церію і пробіотики *Lactobacillus casei* на тлі ожиріння і хронічного стресу.

Методи дослідження: експериментальні (моделювання глутамат-індукованого ожиріння, хронічного стресу), біохімічні (в м'яких тканинах пародонта визначали активність каталази, загальну протеолітичну та загальну антитриптичну активність, вміст ТБК-реактивних молекул середньої маси, окисно-модифікованих протеїнів, вміст вільної фукози та глікозаміногліканів, активність загальної NO-синтази та її ізоформ, вміст нітрит-аніонів, вміст нітрозотіолів, концентрацію пероксинітритів, активність аргінази та орнітиндекарбоксилази), біометричні (ІМТ, індекс Лі, вміст вісцерального жиру, коефіцієнт оголення коренів молярів) та математико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уперше доведено, що моделювання поєднаної дії ожиріння шляхом неонатального введення глутамату натрію та хронічного психоемоційного стресу щурам призводить до розвитку патологічних змін у тканинах пародонта тварин, які супроводжуються активацією індукбельної NO-синтази, аргінази та орнітиндекарбоксилази, підвищенням вмісту пероксинітриту та розвитком карбонільно-оксидативного стресу, зменшенням антирадикального захисту, що підвищує руйнування фукопротеїнів та протеогліканів екстрацелюлярного матриксу опорних тканин зубів і сприяє резорбції альвеолярного відростка щелеп.

Вперше обґрунтована експериментальна ефективність нанокристалічного діоксиду церію попереджати розвиток стрес-синдрому: повна відсутність виразкових уражень слизової оболонки шлунка у щурів з ожирінням, зменшення частоти, тяжкості і множинності виразок у тварин з хронічним стресом та поєднаним впливом ожиріння зі стресом. Нанокристалічний діоксид церію запобігав розвитку карбонільно-оксидативного стресу, деполімеризації глікокон'югатів сполучної тканини

пародонта та резорбції альвеолярного відростка щелеп всіх досліджуваних груп тварин.

Уперше обґрунтовано, що введення нанокристалічного діоксиду церію виявляє потенціал до відновлення метаболізму L-аргініну та зменшення проявів оксидативно-нітрозативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов поєданого впливу глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу: наноцерій достовірно знижував в 1,7 рази загальну активність NO-синтаз, iNOS – в 2 рази, в 3,5 рази вміст пероксинітритів, в 3 рази активність аргінази та в 2,6 рази ОДК у порівнянні з групою щурів, яким моделювали поєдану дію ожиріння і стресу без корекції.

Введення пробіотику *Lactobacillus casei* тваринам за схемою запобігає розвитку ожиріння у тварин з поєднаним впливом ожиріння та хронічного стресу, про що свідчить достовірно зниження індексу Лі, ІМТ та відсутність вісцерального жиру у цих тварин у порівнянні з щурами, яким моделювали ожиріння на тлі стрес-синдрому без корекції. Експериментальна ефективність пробіотику *Lactobacillus casei* доведена на підставі аналізу показників, що відображають тяжкість стрес-синдрому, а саме, виразкоутворення слизової оболонки шлунку: повна відсутність у щурів з ожирінням на тлі корекції та зменшення частоти, тяжкості і множинності виразок у тварин зі стресом, ожирінням зі стресом на тлі корекції у порівнянні з відповідним контролем.

Уперше доведено, що застосування пробіотика *Lactobacillus casei* за умов поєданого впливу глутаматіндукованого ожиріння та хронічного психоемоційного стресу проявляло виражені протекторні властивості на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу у тканинах пародонта, що запобігало деполімеризації екстрацелюлярних білків та зменшувало коефіцієнт оголення коренів молярів.

Практичне значення одержаних результатів.

Одержані результати доповнюють патогенез розвитку патологічних змін у тканинах пародонта тварин за умов поєднаної дії глутаматіндукованого

ожиріння і хронічного стресу та обґрунтовують доцільність використання нанокристалічного діоксиду церію і пробіотику *Lactobacillus casei* для їх корекції. Наукове експериментальне дослідження є підґрунтям для створення терапевтичної стратегії у лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту у пацієнтів з ожирінням на тлі психоемоційного стресу.

Наукові положення кваліфікаційної роботи впроваджені у 2 технологіях: реєстраційна картка технології «Технологія моделювання поєднаної дії ожиріння та стресу у тварин» (державний реєстраційний номер: 0623U000031) та реєстраційна картка технології «Технологія способу корекції наноцерієм патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та хронічного стресу» (державний реєстраційний номер: 0623U000097).

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу фундаментальних кафедр вищих навчальних закладів України, зокрема: у Івано-Франківському національному медичному університеті, у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, у Харківському національному медичному університеті, у Дніпровському державному медичному університеті, у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Аналіз літератури, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка та написання рукопису дисертації виконані здобувачкою самостійно. Планування експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, формулювання висновків здійснено за участю наукового керівника професора Непоради К.С. Автор сердечно вдячна академіку Співаку М.Я. за надання нанокристалічного діоксиду церію і пробіотику *Lactobacillus casei*. В обговоренні отриманих результатів дослідження брали участь співавтори

наукових публікацій. Автор не запозичував ідеї та/або результати роботи інших співавторів у сумісних публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на: науково-практичній конференції з міжнародною участю присвяченої 140-річчю з дня народження академіка О.О. Богомольця (Київ, 2021), Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА - століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» (Полтава, 2021), міжнародній науково-практичній конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини» (Полтава, 2021), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2022» (Полтава, 2022), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора О. В. Катрушова «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» (Полтава, 2023), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» присвяченої пам'яті академіка Г.О.Бабенка (Івано-Франківськ, 2023), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2024» (Полтава, 2024), ІХ Національному Конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» присвяченому 100-річчю Української патологічної фізіології (Івано-Франківськ, 2024), засіданнях Полтавського відділення Українського біохімічного товариства (Полтава, 2024, 2025, 2026).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових робіт, у тому числі 6 статей (4 статті у фаховому виданні, рекомендованих МОН України, 1 стаття в журналі що входять до наукометричної бази Scopus, 1 стаття в закордонному виданні), 8 публікацій у матеріалах конференцій та конгресів, 2 технологій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 3 розділів з викладенням отриманих результатів, аналізу та обговорення результатів

дослідження, висновків та списку літератури, що містить 242 джерел, додатків. Матеріали дисертаційної роботи викладені на 195 сторінці друкованого тексту, ілюстрована 25 таблицями та 11 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Механізми розвитку патологічних змін в органах ротової порожнини, зокрема, у тканинах пародонта: вплив ожиріння та хронічного стресу

Захворювання тканин пародонта належать до найбільш поширених хвороб ротової порожнини, що характеризуються прогресуючим ураженням пародонтальних структур і призводять до резорбції альвеолярної кістки, рухомості та втрати зубів. Відомо, що саме, захворювання тканин пародонта у 5 разів частіше викликають вторинну адентію ніж карієс та його ускладнення. За даними епідеміологічних досліджень, ураження тканин пародонта діагностують у понад 50% дорослого населення, причому частота тяжких форм підвищується з віком і наявністю супутніх соматичних розладів [29]. Класично вважалося, що провідним етіологічним фактором розвитку захворювань тканин пародонта є бактеріальна інфекція, однак сучасні моделі патогенезу передбачають участь широкого спектра системних механізмів, зокрема метаболічних, нейроендокринних та імунозапальних [30].

Серед системних факторів, що модифікують перебіг пародонтальної патології, особливе місце займають ожиріння та хронічний стрес. Ожиріння на сучасному етапі розглядається не лише як порушення енергетичного балансу, а як хронічний низькоградієнтний запальний стан, що супроводжується ендокринною дисфункцією жирової тканини та змінами імунної відповіді організму [31].

Хронічний психоемоційний стрес, у свою чергу, через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та симпато-адреналової системи модифікує вроджений та адаптивний імунітет, сприяє оксидативному дисбалансу і прискорює деструкцію пародонтальних тканин [32,33] Взаємодія цих факторів створює патогенетичну основу для більш

інтенсивного та швидкого прогресування пародонтальних уражень, що підтверджено клінічними спостереженнями та експериментальними біохімічними дослідженнями [34–36].

Пародонт включає комплекс структур: ясна, періодонтальна зв'язка, цемент зуба та альвеолярна кістка, які забезпечують анатомічну та функціональну стабільність зубів та зубного ряду в цілому [37]. Мікрооточення пародонта є складною інтегрованою багаторівневою системою, де беруть участь фібробласти, остеобласти, хондроцити, імунні клітини, ендотеліоцити, а також сполучнотканинний матрикс, багатий на колаген I типу та глікокон'югати, зокрема, глікопротеїди та протеоглікани. Функціональна стабільність тканин пародонта залежить від балансу між процесами ремоделювання кісткової тканини, синтезу та деградації колагену, судинного тонуусу та імунного гомеостазу.

Одним із ключових патогенетичних процесів при пародонтиті є порушення рівноваги між протеїназами (зокрема, металопротеїнази — ММП) та їх інгібіторами (TIMP), що призводить до порушення ремоделювання міжклітинного матриксу сполучної тканини та втрати структурної цілісності пародонта [38]. Також провідну роль відіграє цитокінинний баланс: прозапальні медіатори, такі як TNF- α , IL-1 β , IL-6, індукують активацію преостеокластів, стимулюють резорбцію альвеолярної кістки та посилюють локальне запалення [39,40].

Робоча модель розвитку ушкоджень тканин пародонта включає мікробний фактор як первинний тригер запалення, проте тяжкість уражень, темпи прогресування та реактивність імунної системи визначаються системними метаболічними та нейроендокринними впливами [41]. Мікробіота зубної бляшки містить патогенні штами які відносяться до пародонтопатогенів, зокрема *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, які здатні запускати каскад імунозапальних реакцій через TLR-рецептори та NF- κ B-залежні шляхи [42]. Активація макрофагів та нейтрофілів призводить до «респіраторного вибуху»

та утворенню реактивних форм кисню і нітрогену, секреції прозапальних цитокінів та активації протеолітичних ферментів, що ушкоджують періодонтальні структури.

Важливо, що на відміну від гострого інфекційного процесу, при хронічному пародонтиті формується персистуюче низькоінтенсивне запалення, при якому імунна відповідь стає дизрегульованою: домінує Th1/Th17 профіль, з підвищеним рівнем IL-17, IFN- γ та TNF- α , що корелює з прогресуючою резорбцією кісткової тканини пародонта [43]. Прозапальні цитокіни стимулюють RANK/RANKL-сигнальний шлях, активуючи диференціацію остеокластів та процес остеолізу, тоді як секреція остеопротегіну знижується [44]. Таким чином, на системному рівні захворювання тканин пародонтита являє собою порушення балансу між остеогенезом і остеолізісом, що є спільною ланкою з багатьма соматичними метаболічними станами, зокрема, загальним адаптаційним синдромом та ожирінням.

Надмірне відкладення жиру при ожирінні має багатофакторну етіологію, але широко вважається результатом порушення балансу між споживанням та витратами енергії. Незважаючи на специфічну політику охорони здоров'я та індивідуальні зусилля з лікування епідемії ожиріння, понад 2 мільярди людей у всьому світі мають надмірну вагу або ожиріння [45].

Ожиріння визначають як захворювання, що супроводжується не лише надмірним накопиченням жирової тканини в жировому депо, а й ендокринною активністю адипоцитів, здатних синтезувати широкий спектр адипокінів, цитокінів та гормоноподібних медіаторів здатних запускати синдром системної запальної відповіді [46]. Жирова тканина на теперішній час розглядається не тільки як статичне депо триацилгліцеролів, але і як ендокринний орган, що секретує велику кількість адипоцитокінів, зокрема, TNF- α , IL-6, MCP-1, лептин, резистин [47]. Хронічна адипокін-індукована

запальна відповідь сприяє системному метаболічному стресу, інсулінорезистентності та ендотеліальній дисфункції.

1 жовтня 2025 року італійський парламент схвалив перший у світі закон, який офіційно визнав ожиріння хронічним та рецидивуючим захворюванням, що може призвести до небезпечних для життя ускладнень. Цей знаковий законодавчий акт з'явився одразу після публікації національних рекомендацій щодо діагностики та лікування ожиріння [48], що стало ключовим моментом у стратегії охорони здоров'я країни. Стаття 1 закону визначає ожиріння як хворобу — вже не просто попередник інших хвороб, — а «справжній пріоритет клінічних втручань та стратегій громадського здоров'я». Це офіційне визнання являє собою фундаментальну зміну парадигми в політиці охорони здоров'я, виходячи за межі історичного сприйняття ожиріння лише як метаболічного та серцево-судинного фактора ризику та визнаючи його натомість окремою патологією, яка вимагає структурованих профілактичних та терапевтичних програм [49].

Взаємозв'язок захворювань органів порожнини рота з ожирінням відомий та експериментально і клінічно доведений [50,51].

Дані епідеміологічних досліджень підтверджують, що пацієнти з підвищеним індексом маси тіла мають більшу частоту захворювань тканин пародонт та тяжкість їх форм [52]. У дослідженні Al-Zahrani MS та співавт. встановлено, що ожиріння підвищує ризик розвитку пародонтиту на 76% незалежно від віку та супутніх факторів [53,54]. Подібні результати продемонстровано у наукових працях Keller A. et al., де виявлено асоціацію між високим вмістом вісцерального жиру та інтенсивністю резорбції альвеолярної кістки [11,35].

Відомо, що ожиріння посилює оксидативний дисбаланс шляхом надмірної генерації реактивних форм кисню, порушення редокс-гомеостазу та виснаження антиоксидантних систем, включаючи глутатіонову ланку [55]. Результатом стає підвищення рівня ТБК-реактивних, малонового діальдегіду, протеїнкарбонілів та нітрозативних продуктів, що встановлено в

експериментальних моделях ожиріння у щурів та у клінічних спостереженнях у пацієнтів з метаболічним синдромом. Ці зміни потенціюють деструкцію пародонтального матриксу шляхом активації ММП-2, ММП-9 та інгібування ТІМР [56].

Хронічний психоемоційний стрес активує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь та симпато-адреналову систему, збільшуючи вивільнення стрес-гормонів: кортизолу та катехоламінів [57]. Кортизол має потужний імуномодулюючий ефект, пригнічуючи Th1-відповідь, знижуючи активність макрофагів і нейтрофілів, однак при тривалій дії викликає парадоксальну дизрегуляцію імунної відповіді, що проявляється підвищенням прозапальних цитокінів та активацією оксидативного стресу [58].

Клінічні дослідження показують, що стресові стани асоціюються зі зниженням секреторного IgA у слині, порушенням бар'єрних властивостей слизової оболонки порожнини рота та підвищеною активністю симпатичного відділу нервової системи, що змінює мікроциркуляцію у пародонтальних тканинах [59]. Експериментально встановлено, що стрес індукує апоптоз фібробластів та остеобластів через активацію каспаз-залежного шляху, що прискорює деградацію сполучнотканинного матриксу [60].

Одним із ключових патогенетичних факторів ушкодження тканин пародонта при ожирінні є дисбаланс адипокінів, зокрема, надлишкова продукція лептину індукує синтез прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-6) та підвищує експресію RANKL на остеобластах, що активує остеокластогенез та резорбцію альвеолярної кістки [61]. Натомість рівень адипонектину у пацієнтів із ожирінням знижений, що позбавляє тканини його протекторних ефектів: антиоксидантних, протизапальних та антиапоптичних [62,63]. Адипонектин також стимулює синтез остеопротегерину (OPG), блокуючи зв'язування RANKL з рецептором RANK на остеокластах, тому його дефіцит безпосередньо сприяє ремоделюванню кісткової тканини у бік резорбції [64].

Інсулінорезистентність, яка часто супроводжує ожиріння, додатково поглиблює запальні та оксидативні зрушення у тканинах пародонта. Підвищений рівень інсуліну та глюкози змінює метаболізм фібробластів, спричиняє накопичення кінцевих продуктів глікації (AGEs), що активують рецептори RAGE на ендотеліальних клітинах, макрофагах і фібробластах, індуюючи продукцію TNF- α , IL-6 та підсилюючи оксидативний стрес [38,59,65]. Результатом є порушення мікроциркуляції, ендотеліальна дисфункція та деградація позаклітинного матриксу.

У протеомних підходах традиційні біомаркери ожиріння, такі як лептин, FABP4 та IL-6, були повторно ідентифіковані разом з новими білками, такими як фактор комплементу I та RAGE (рецептор кінцевих продуктів глікозилювання), хоча їхня релевантність для ризику захворювання потребує встановлення [66]. Біомаркери ожиріння – це кількісні показники в біологічних зразках, на які причинно впливає надлишок жирової тканини. Біомаркери ожиріння в крові мають найбільшу клінічну значущість і включають маркери, що безпосередньо секретуються жировою тканиною (тобто адипокіни, запальні цитокіни та статеві стероїдні гормони). З традиційних біомаркерів ожиріння найбільш переконливі докази доступні для циркулюючого IL-6, який відіграє причинну роль у ризику серцево-судинних захворювань, та естрадіолу, який є фактором ризику раку молочної залози та ендометрію в постменопаузі [66].

Важливо також підкреслити роль мікробіоти порожнини рота, яка у пацієнтів з ожирінням характеризується дисбіозом зі збільшенням кількості анаеробних патогенних таксонів (*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*), що підсилює перебіг пародонтита [39,67]. Такі бактерії здатні індукувати експресію протеїназ (MMP-8, MMP-9), руйнуючи колагенові структури зв'язкового апарату зуба та міжклітинний матрикс [68].

Хронічний психологічний стрес є незалежним фактором ризику розвитку пародонтальних ушкоджень, хоча його механізми

багатокомпонентні. Під дією стресорів активується гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова вісь, що призводить до підвищення секреції кортикотропін-рилізінг-фактора, адренкортикотропного гормону та кортизолу [6]. Кортизол, будучи глюкокортикоїдом, модулює імунну відповідь, пригнічуючи проліферацію Т- і В-лімфоцитів, знижуючи фагоцитоз нейтрофілів та макрофагів, що створює сприятливі умови для бактеріальної інвазії і хронізації патологічного процесу в пародонті на тлі розвитку вторинною імуносупресії [69].

Підвищення рівня кортизолу також пов'язане зі зростанням інсулінорезистентності, активацією ліполізу та збільшенням вмісту вісцерального жиру, що зближує механістичні ланки стресу та ожиріння [70]. На біохімічному рівні хронічний стрес спричиняє підвищення утворення активних форм кисню, зниження активності антиоксидантних ферментів та накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів, що ушкоджує клітинні мембрани, ДНК та білки [71].

Важливо, що стрес також сприяє дисбалансу симпато-адреналової системи, підвищуючи рівні адреналіну та норадреналіну, що призводить до вазоконстрикції та ішемії ясенних тканин [72]. Ішемічні зміни у поєднанні з оксидативним стресом створюють передумови для активації металопротеїназ та ферментів протеолізу, що призводить до руйнування колагенових волокон періодонтальної зв'язки.

Нові клінічні та експериментальні дані свідчать, що поєднання ожиріння та хронічного стресу має адитивний або навіть синергічний ефект, що значно прискорює резорбцію альвеолярної кістки та запально-деструктивні процеси у пародонті [50,73,74].

За даними літератури механізми синергії включають:

- гіперактивацію НРА-осі
- накопичення вісцерального жиру
- підвищення секреції лептину та TNF- α
- інсулінорезистентність

- дисбіоз ротової мікробіоти
- оксидативний стрес
- зниження регенераторного потенціалу тканин.

На молекулярному рівні це виражається у посиленні активності RANKL-залежного остеокластогенезу, підвищенні активація NF-κB, збільшенні продукції MMP та зниженні синтезу OPG [75,76].

З огляду на мультифакторність патологічних змін у тканинах пародонта за умов ожиріння та стресу, сучасні підходи до корекції повинні включати:

- модуляцію мікробіоти (пробіотики, пребіотики, синбіотики)
- антиоксидантну терапію
- зниження НРА-гіперактивації
- інгібітори RANKL/активатори OPG
- протизапальні інтервенції на рівні NF-κB і NLRP3
- остеотропні препарати.

Клінічні випробування останніх років демонструють перспективність застосування пробіотичних штамів *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri* та *Bifidobacterium spp.*, які знижують бактеріальну адгезію, інгібують утворення біоплівки та модулюють цитокінову відповідь у тканинах пародонта [77].

З огляду на мультифакторність патогенезу ушкоджень у тканинах пародонта, завжди залишається відкритим питання щодо того, чи виступає пародонтит первинною ланкою системних метаболічних розладів або є їх вторинним проявом. Низка наукових робіт демонструє, що пародонтит може розглядатися як системно-асоційоване захворювання, оскільки продукти бактеріальної персистенції та цитокіни можуть потрапляти до системного кровотоку та індукувати інсулінорезистентність, хронічне низькорівневе запалення та порушення ліпідного обміну за рахунок розвитку синдрому системної запальної відповіді [50]. Разом з тим, ожиріння та метаболічний синдром, згідно з сучасними позиціями, можуть служити пусковим фактором

прогресування пародонтальної патології, що свідчить про білатеральний причинно-наслідковий зв'язок між цими патологічними станами.

Важливо також підкреслити роль імунного старіння (immunosenescence), що спостерігається як при ожирінні, так і при хронічному стресі. Дефіцит Т-регуляторних клітин, дисбаланс Th1/Th17-відповіді, а також знижена активність НК-клітин призводять до порушення клітинного гомеостазу в умовах бактеріальної інфекції пародонта [78]. Імунні порушення співіснують із зниженням регенераторного потенціалу мезенхімальних стовбурових клітин пародонтальних тканин, що підтверджено зниженням експресії RUNX2, OSX та COL1A1 — ключових показників остеогенезу [75].

Зростаючу увагу привертає роль NLRP3 інфламасоми — мультибілкового комплексу вродженого імунітету, здатного ініціювати активацію каспази-1 та секрецію IL-1 β і IL-18. У моделях ожиріння та високожирового харчування продемонстровано активацію NLRP3 у тканинах пародонта, що корелює з інтенсивністю резорбції альвеолярної кістки [79,80]. Активація NLRP3 є також стрес-індукованою, оскільки реактивні форми кисню є одним із ключових тригерів інфламасомного каскаду [75].

Дисбіотичні зміни на тлі ожиріння та стресу є також джерелом підвищеної проникності епітелію ясен, що сприяє транслокації ліпополісахариду та формуванню системного запалення низької інтенсивності [81].

Показано, що хронічний стрес здатен модифікувати поведінкові характеристики, такі як гігієна ротової порожнини, частота прийому їжі та склад дієти, які виступають додатковими медіаторами впливу на стан пародонта [82]. Такі поведінкові детермінанти посилюють як бактеріальне навантаження, так і метаболічні зсуви, пов'язані з ожирінням.

1.2. Сучасні уявлення використання пробіотиків та нанокристалічного діоксиду церію для корекції патологічних змін в органах ротової порожнини за умов ожиріння та стрес-синдрому

Ожиріння супроводжується системним низькорівневим запаленням, підвищеною продукцією прозапальних цитокінів, інсулінорезистентністю та посиленням оксидативного стресу — стани, які підвищують чутливість пародонтальних тканин до протеолітичного ушкодження і сприяють дисбіотичним зрушенням у ротовій мікробіоті. Клінічні та експериментальні дані демонструють кореляцію між метаболічними порушеннями при ожирінні та інтенсивністю руйнівних процесів у тканинах пародонта [83].

Сучасні уявлення щодо ролі мікробіоти у формуванні патологічних станів різної етіології значно розширилися впродовж останніх десятиліть. Системні метаболічні порушення, зокрема ожиріння та пов'язані з ним кардіометаболічні дисфункції, розглядаються не лише як наслідок надлишкової енергетичної рівноваги, але й як результат хронічного низькоінтенсивного запалення, індукованого дисбіозом кишечника та підвищенням проникності епітеліального бар'єру [84,85]. Додатковим фактором, здатним посилювати метаболічну нестабільність, є хронічний психологічний стрес, який активує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь, змінює секрецію глюкокортикоїдів, порушує функцію імунної системи та модуляцію мікробіоти [86,87].

Тканини пародонта є високочутливими до змін імунного статусу, порушень редокс-балансу, дисбіотичних зрушень та нейроендокринних факторів. Встановлено, що системне запалення, пов'язане з метаболічними та стрес-індукованими змінами, здатне поглиблювати перебіг пародонтальних патологій, спричиняючи ремоделювання сполучної тканини, резорбцію альвеолярної кістки та порушення бар'єрних функцій епітелію [39,43]. У зв'язку з цим значну увагу привертають пробіотичні препарати як потенційні біологічні коректори запальних, метаболічних та бар'єрних порушень.

З погляду на сучасне уявлення розвитку захворювань тканин пародонта, зокрема, роль фізіологічної мікрофлори у підтримці цілісності слизового бар'єру та зубоепітеліального прикріплення розглядається ефективність пробіотикотерапії.

Серед численних пробіотичних штамів особливий інтерес становить *Lactobacillus casei*, який характеризується імуномодулюючими, антиоксидантними, нейроендокринними та протизапальними властивостями, з високою ефективністю сукцесії пародонтопатогенів. Перспективним, на нашу думку, є використання штаму *Lactobacillus casei* IMV B-7280, який демонструє потенціал до корекції метаболічних та імунних розладів, включаючи запальні процеси пародонта.

Сучасні дослідження демонструють, що пробіотики можуть виступати як модулятори імунних, метаболічних та нейроендокринних процесів [88]. Їхня дія включає: зниження продукції TNF- α , IL-1 β , IL-6, інгібування сигнального шляху NF- κ B, стимуляцію синтезу протизапальних цитокінів (IL-10, TGF- β), відновлення балансу Th17/Treg, нормалізацію бар'єрної функції кишечника, зниження ендотоксемії через LPS, модифікацію запальних процесів через систему ацетат, пропіонат, бутират; вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему та рівні кортизолу.

Пробіотичні бактерії, зокрема *Lactobacillus casei*, здатні знижувати експресію генів, асоційованих з активацією TLR-4 та NF- κ B у кишечнику та інших тканинах [89]. Жирні кислоти, зокрема, ацетат, пропіонат, бутират, що продукуються пробіотичними та симбіотичними бактеріями, є ключовими регуляторами запальних процесів, адже вони інгібують HDAC, активують рецептори GPR41/GPR43 та обмежують продукцію прозапальних цитокінів [90].

Пробіотики також впливають на психонейроімунні процеси через вісь «кишечник–мозок», зокрема модулюючи синтез GABA, серотоніну та регулюючи викид кортизолу [91,92], що є важливим механізмом у моделі стрес-індукованих змін у пародонтальних тканинах.

Хронічний стрес активує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь із збільшенням синтезу кортизолу, що супроводжується метаболічними та імунними порушеннями. Кортизол змінює проникність кишкового бар'єру, сприяє дисбіозу та збільшує транслокацію бактеріальних компонентів у системний кровообіг, що спричиняє розвиток системної запальної відповіді. Дані ефекти є принципово важливими для патологій порожнини рота, оскільки стрес та ожиріння діють адитивно:

- ожиріння → системне запалення (TNF- α , IL-6, лептин)
- стрес → кортизол → інгібування регенерації, атрофія тканин
- обидва → порушення мікроциркуляції та оксидативний стрес.

Штам *Lactobacillus casei* IMV B-7280 має підтверджену імуномодулюючу і безпечну профільну характеристику в експериментальних дослідженнях, що робить його перспективним кандидатом для корекції метаболічних і запальних порушень [93].

Церій (Ce) – рідкоземельний елемент (порядковий номер 58), який належить до лантанодів. Унікальність церію обумовлена тим, що він може існувати у різних станах окиснення (Ce³⁺ та Ce⁴⁺) на відміну від більшості інших рідкоземельних металів, які переважно існують у тривалентному стані [94,95].

Сучасна біомедична нанотехнологія приділяє зростаючу увагу наночастинкам діоксиду церію [96,97]. Киснево-вакансійна стехіометрія наноцерію забезпечує перебіг редокс-процесів, каталіз та підвищення антиоксидантних властивостей за рахунок самовідновлення та повторного використання у редокс-системах, а також його нанозимні властивості надають потужні коригуючі ефекти за умов оксидативного стресу [98], продемонстрував здатність до реалізації протизапальних ефектів [99] та ефективно імітує каталітичну активність [100], таку як супероксиддисмутазаподібна [101,102], каталаза-подібна [103,104],

фосфатазоподібна [105], пероксидазоподібна [106], оксидаза-подібна [107] та інші активності.

Існує низка досліджень, які підтверджують антибактеріальну ефективність наноцерію та демонструють значне пригнічення як грамнегативних, так і грампозитивних бактерій [108–110]. Показано, що наноцерій може прямо або опосередковано впливати на сигнальні шляхи, залучені до нейрональної загибелі та нейропротекції [111], а також знижувати активацію та міграцію мікроглії [112].

Наночастинки діоксиду церію також здатні модулювати функцію клітин імунної системи: доведено зниження синтезу прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1 β та IL-6, при одночасному зростанні рівня IL-10 [113,114]. Імуномодуючі властивості наноцерію можуть відігравати важливу роль у профілактиці хронічного запального процесу в тканинах пародонта за умов ожиріння і стресу.

Хронічний стрес супроводжується активацією мікроглії, порушенням функцій астроцитів, гіперпродукцією вільних радикалів та зниженням метаболічної функції клітин ЦНС. Наночастинки церію здатні зменшувати активність мікроглії, знижувати апоптоз і нормалізувати рівень прозапальних цитокінів у нервовій тканині [115].

В останні роки зростає кількість наукових робіт, що обґрунтовують використання нанопрепаратів у стоматології. Наноцерій досліджують у контексті: захисту тканин пародонта [116], запобігання карієсу [117], стимуляції остеогенезу [118], покращенню біоінтеграції імплантів [119], протимікробного покриття ортодонтичних апаратів [119], оптимізації загоєння ран слизової порожнини рота [120], CeO₂ демонструє високу біосумісність та низьку цитотоксичність при терапевтичних концентраціях, що підтверджено *in vitro* та *in vivo*.

Токсичність наночастинок церію залежить від розміру, форми, поверхневої зарядової щільності, концентрації та агрегаційної здатності. У більшості експериментальних моделей нанокристалічний діоксид церію

проявляє низьку токсичність та не викликає мутагенних ефектів при дотриманні дозових меж [121,122].

Таким чином, вивчення впливу наноцерію та пробіотику у тканинах пародонта тварин за умов ізольованої та поєднаної дії ожиріння та стресу може допомогти в розробці нових методів лікування та профілактики захворювань пародонта, зокрема хронічного генералізованого пародонтиту. Проте обґрунтованість патогенезу ушкодження тканин пародонта щурів за умов хронічного стресу на тлі глутаматіндукованого ожиріння та введення наноцерію і пробіотику, залишається відкритим, що і стало об'єктом і предметом дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні дослідження виконані на базі наукової лабораторії кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету. Упродовж усього експерименту тварини перебували у віварії Полтавського державного медичного університету відповідно до правил зоогієни та підтриманні 12/12 годинного добового циклу «світло-темрява» з постійними аерацією, температурою повітря 26 °С й вологістю (43±2)%. Щури отримували *ad libitum* змішану зерново-овочеву дієту та воду. При роботі з тварина дотримувалися вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), [123] Директив Ради Європи 2010/63/EU (2010), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001-2019) [124], що засвідчено комітетом з біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 189 від 26.12.2020, № 245 від 22.01. 2026).

В науковому дослідженні використали експериментальну модель глутаматіндукованого ожиріння та хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу.

2.1. Моделювання ожиріння та психоемоційного стресу у тварин

Глутамінова кислота є однією з протеїногенних амінокислот з функціональною групою бічного ланцюга карбонової кислоти. Глутамат є найбільш розповсюдженим збуджувальним нейротрансмітером в центральній нервовій системі і відіграє ключову роль в довготривалій потенціації [125,126], приймає участь в більшості аспектів нормальних функцій мозку, включає пізнання, пам'ять і навчання. Глутамат натрію E621, натрієва сіль

глутамінової кислоти, використовується в якості посилення смаку в харчовій промисловості [127,128].

Глутамат біосинтезується в мітохондріях з проміжного продукту циклу трикарбонових кислот α -кетоглутарату за допомогою трансамінази [129]. Він не перетинає гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), але транспортується високоафінною транспортною системою. Він також може бути перетворений на глутамін, який здатний перетинати ГЕБ, а потім перетворюватися на глутамат під дією фосфат-активованої глутамінази [130] наступним чином: $\text{Глутамін} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Глутамат} + \text{NH}_3$. Схоже, що глутамат, отриманий з глутаміну цим шляхом, утворюється внутрішньомітохондріально і згодом може піддаватися трансамінуванню, каталізованому мітохондріальною ізоформою аспаратамінотрансферази (АСТ). Утворений α -кетоглутарат транслокується з мітохондрій дикарбоксилатним переносником і трансамінується в цитоплазму цитоплазматичною ізоформою АСТ. Альтернативно, глутамат може утворюватися з α -кетоглутарату та аланіну в реакції, що каталізується аланінамінотрансферазою (АЛТ). Цей цитоплазматичний глутамат транспортується везикулярними транспортерами глутамату, а їх вивільнення контролюється концентрацією внутрішньоклітинного кальцію [131,132].

Існує широкий спектр пресинаптичних рецепторів, включаючи метаботропні, холінергічні та гамма-аміномасляні (ГАМК) рецептори. Зокрема, глутаматні рецептори можна розділити відповідно до механізму їх активації на дві групи: іонотропні та метаботропні. Існує три родини іонотропних рецепторів: N-метил-D-аспаратні (NMDA) рецептори, не-NMDA рецептори, що включають α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонову кислоту (AMPA), та кайнатні рецептори. Метаботропні рецептори (mGluR₁) розподілені по всій ЦНС, включаючи мигдалину, гіпокамп та гіпоталамус, де вони регулюють багато життєво важливих метаболічних та вегетативних функцій [133,134]. Ці рецептори мають спільну молекулярну морфологію з іншими метаботропними рецепторами,

пов'язаними з G-білком [135]. Метаботропні рецептори (mGluR₁) збільшують активність NMDA і ризик до ексайтотоксичності. Збудження центральних NMDA та кайнатних рецепторів призводить до порушень морфофункціонального стану шлунку: гіперсекрецію соляної кислоти, розвитку ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунку.

Модель глутаматіндукованого ожиріння у щурів, шляхом неонатального введення моновалентної солі глутамінової кислоти, широко використовується для дослідження метаболічних наслідків надлишку енергетичного навантаження. Цей підхід підтверджено численними дослідженнями, зокрема щодо збільшення вісцеральної жирової маси та порушень ліпідного обміну.

Моделювання ожиріння відтворювали шляхом постнатального введення підшкірно новонародженим щурят глутамату натрію [136] у дозі 4 мг/г на 2, 4, 6, 8 і 10 дні після народження розчиненому у фізіологічному розчині. Об'єм введеного розчину глутамату натрію складав 8 мкл/г ваги щурят.

Психоемоційний хронічний іммобілізаційний стрес за Г. Сельє відтворювали шляхом фіксацію щурів за кінцівки впродовж 5 днів щодня на 1 годину у положенні лежачи на спині, у віці 4 місяців.

Починаючи з одномісячного віку після моделювання глутаматіндукованого ожиріння, або психоемоційного стресу, або поєднаної їх дії щурам за допомогою зонду ендogaстрально вводили пробіотик *Lactobacillus casei* IMV B-7280 в об'ємі 1мл ($5 \cdot 10^8$ КУО) двотижневими курсами з перервами у 2 тижні упродовж трьох наступних місяців та нанокристалічний діоксид церію (2–7 нм, стабілізований цитратом натрію) у дозі 1 мг/кг, розчинений у воді для ін'єкцій, з об'ємом 2,9 мл/кг за наступним режимом: щоденне введення протягом двох тижнів, з подальшою двотижневою перервою.

Тварин з експерименту виводили під тіопенталовим наркозом шляхом кровопускання. Тіопентал натрію («ARTERIUM», Україна) вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 50 мг/кг.

Для проведення експерименту було використано 151 білих нелінійних щурів обох статей масою 180-250 г, яких розподілили на 12 груп (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Кількісний розподіл тварин у дослідних групах

№	Групи тварин	Кількість тварин 151
1	Інтактні	10
2	Ожиріння	14
3	Ожиріння + стрес	17
4	Стрес	10
5	Контроль наноцерій	10
6	Ожиріння + наноцерій	16
7	Ожиріння + стрес + наноцерій	16
8	Стрес + наноцерій	10
9	Контроль пробіотик	10
10	Ожиріння + пробіотик	12
11	Ожиріння + стрес + пробіотик	16
12	Стрес + пробіотик	10

Група 1 – інтактні тварини (n=10), 2 – тварини з глутаматіндукованим ожирінням (n=14), яке моделювали підшкірним введенням 8 мкл/г маси тіла глутамату натрію у дозі 4 мг/г, розведеному у фізіологічному розчині на 2, 4, 6, 8 і 10 дні після народження, 3 – тварини, яким моделювали поєднану дію психоемоційного стресу на тлі ожиріння (n=17); тваринам з глутаматіндукованим ожирінням на останньому тижні перед виведенням їх з

експерименту моделювали психоемоційний іммобілізаційний стрес, 4 – тварини, яким моделювали психоемоційний стрес (n=10) шляхом фіксації за кінцівки щура до предметного столику на одну годину, у положенні лежачи на спині протягом 5 днів, 5 – контроль наноцерій (n=10) – інтактні тварини, що отримували нанокристалічний діоксид церію, який вводили у дозі 1 мг/кг, розчинений у воді для ін'єкцій, з об'ємом 2,9 мл/кг за наступним режимом: щоденне введення протягом двох тижнів, з подальшою двотижневою перервою, 6 – ожиріння + нанокристалічний діоксид церію (n=16) – щури одномісячного віку з глутаматіндукованим ожирінням, яким вводили наноцерій у дозі 1 мг/кг, розчинений у воді для ін'єкцій, з об'ємом 2,9 мл/кг за наступним режимом: щоденне введення протягом двох тижнів, з подальшою двотижневою перервою, 7 – ожиріння + стрес + наноцерій (n=16) – тварини з поєднаним впливом глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу, які отримували наноцерій за схемою, 8 – стрес + наноцерій (n=10) – тварини, яким моделювали психоемоційний стрес та вводили наноцерій за схемою, 9 – контроль пробіотик (n=10) – інтактні тварини, які отримували пробіотик *Lactobacillus casei* починаючи з одномісячного віку внутрішньошлунково в об'ємі 1мл ($5 \cdot 10^8$ КУО) двотижневими курсами з перервами у 2 тижні, 10 – ожиріння + пробіотик (n=12) – тварини з глутаматіндукованим ожирінням, яким вводили пробіотик *Lactobacillus casei* за, 11 – ожиріння + стрес + пробіотик (n=16) – щури з поєднаною дією глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного іммобілізаційного стресу, що отримували пробіотик *Lactobacillus casei* за схемою, 12 – стрес + пробіотик (n=10) – тварини, яким моделювали психоемоційний стрес та отримували пробіотик *Lactobacillus casei* за схемою.

2.2. Біометричні методи дослідження та оцінка тяжкості стресу у тварин

Впродовж усього експерименту раз на тиждень щурів зважували, вимірювали назально-ректальну відстань та розраховували ІМТ (відношення маси тіла (г) щурів до квадрату довжини тіла (см²)) [137], індекс Лі (відношення кубічного кореня маси тіла у грамах до довжини тіла у сантиметрах [138]. Після виведення тварин з експерименту вилучали епідидимальну, ретроперитонеальну та мезентеріальну жирову тканину, підсушували фільтрувальним папером, зважували на аналітичних вагах.

Тяжкість стрес-синдрому оцінювали за відносною масою органів-маркерів стресу тимусу, наднирників та станом слизової оболонки шлунку. Маса тимусу та наднирників вимірювали на торсійних вагах.

Шлунок розтинали по великій кривизні, промивали фізіологічним розчином (0,9% розчин хлориду натрію) та за допомогою лупи проводили макроскопічну оцінку стану слизової оболонки шлунку, з урахуванням частоти, множинності та тяжкості виразок. Частоту ураження вираховували як співвідношення кількості щурів з виразками до загальної кількості тварин у групі. Множинність ураження оцінювали як співвідношення кількості виразок у всіх уражених щурів до кількості тварин у групі. Тяжкість виразкоутворення оцінювали середнім балом за кількістю виразок: 1-5 виразок – 1-5 балів, 6-10 – 6 балів, 10-15 – 7 балів, 16-20 – 8 балів, 21-30 – 9 балів.

Методика розрахунку коефіцієнту оголення коренів молярів нижньої щелепи щурів

Об'єктом дослідження були альвеолярні відростки нижніх щелеп щурів, які після вилучення були ретельно очищені від м'яких тканин, а кісткова складова була досліджена на предмет втрати альвеолярної кістки шляхом визначення коефіцієнту оголення коренів молярів, що дорівнює $\Delta L/L * 100$, де L – це відстань від маргінального краю альвеолярного відростку до верхнього краю коронки зубу, а ΔL - це відстань від маргінального краю альвеолярного відростку до нижнього краю коронки (рис. 2.1). Вимірювання

проводилось по кожному з трьох молярів нижньої щелепи за допомогою стереомікроскопу з окуляром мікрометром (рис. 2.2).



Рис. 2.1 Методика розрахунку коефіцієнту оголення коренів молярів нижньої щелепи щурів. Червона лінія означає довжину L , зелена лінія означає довжину ΔL

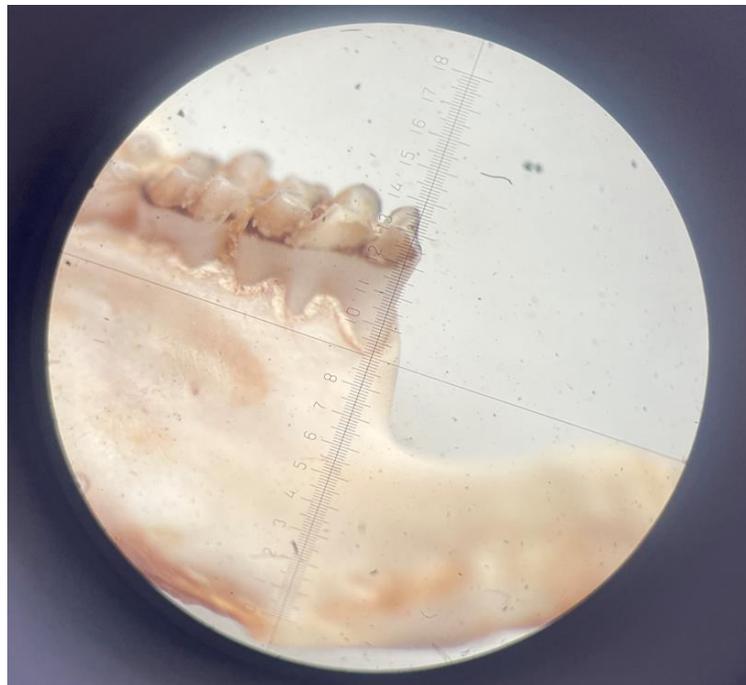


Рис. 2.2 Зображення зі стереомікроскопу з окуляром мікрометром

2.3. Біохімічні методи дослідження

Біохімічні дослідження виконані на базі кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету за безпосередньої участі автора. Засоби вимірювальної техніки, які використовувались в дослідженні, пройшли метрологічний контроль.

Для біохімічних досліджень використовували 1% гомогенат м'яких тканин пародонта, які після вимірювання наважки гомогенізували у 10 мМ трис (2-аміно-2-гідроксиметил-пропан-1,3-діол)-HCl буфері, із рН 7,4. Усі маніпуляції проводились при температурі від 0° до +4° С (на льодяній бані).

У гомогенаті м'яких тканин пародонта щурів визначали загальну протеолітичну та загальну антитриптичну активність, вміст молекул середньої маси, окисно-модифікованих протеїнів, вміст ТБК-реактивів, активність каталази, вміст вільної фукози та глікозаміногліканів (ГАГ), активність аргінази, орнітиндекарбоксилази, загальну NO-синтазу та її ізоформи, вміст нітритів, S-нітрозотіолів, концентрацію пероксинітритів.

Протеїназно-інгібіторний потенціал визначали за показниками загальної протеолітичної активності та загальної антитриптичної активності [139]. Протеолітичну активність оцінювали за кількістю вільних амінокислот, що вивільнилися під час гідролізу білкового субстрату (казеїну). Вільні амінокислоти взаємодіють з нінгідрином, утворюючи забарвлений комплекс синього кольору, інтенсивність якого прямо пропорційна концентрації амінокислот і визначається колориметрично при 360 нм. Гомогенат тканини інкубували із казеїном у цитратному буфері при 37 °С протягом 30 хв. Реакцію зупиняли додаванням 10 % розчину трихлороцтової кислоти та центрифугували для осадження білка. Надосадову рідину брали для визначення аміноазоту, додавали 2 % нінгідрином, кип'ятили 20 хв на водяній бані, охолоджували та розводили водно-спиртовою сумішшю. Оптичну густину вимірювали на фотоелектроколориметрі.

Антитриптичну активність оцінювали за здатністю інгібіторів у досліджуваній пробі інактивувати трипсин. Активність визначали як різницю між кількістю трипсину, що прореагував із казеїном у контрольній пробі, та кількістю активного трипсину, що залишився після взаємодії з інгібіторами проби. Рівень протеолізу реєстрували фотометрично за інтенсивністю забарвлення продуктів розщеплення казеїну при 280 нм. Дослідний гомогенат інкубували із розчином трипсину при кімнатній температурі, після чого додавали казеїн у трис-буфері й повторно інкубували 20 хв при 37 °С. Реакцію зупиняли додаванням 5 % розчину трихлороцтової кислоти, центрифугували та фільтрували. Оптичну густину фільтрату вимірювали при 280 нм на фотоелектроколориметрі.

Визначення вмісту глікозаміногліканів (ГАГ) у тканинах пародонта щурів ґрунтується на вимірюванні гексуранових кислот, що входять до складу глікозаміногліканів, після попереднього видалення білків трихлороцтовою кислотою. Кількісне визначення проводили за інтенсивністю фіолетово-рожевого забарвлення, яке утворюється при взаємодії гексуранових кислот з карбазолом у присутності концентрованої сірчаної кислоти, з наступною фотометрією при 530 нм [140]. ГАГ преципітували 94 % етанолом, осад гідролізували у 6 % трихлороцтовій кислоті на киплячій водяній бані (30 хв), після чого центрифугували. У надосадовій рідині визнали гексуранові кислоти: додали концентровану сірчану кислоту, нагріваючи 10 хв, охолоджуючи та додаючи карбазол. Після повторного короткочасного нагрівання забарвлення вимірювали спектрофотометрично при 530 нм відносно контрольної проби. Кількісний вміст глікозаміногліканів розраховували за калібрувальним графіком, побудованим на стандартних розчинах глюкуронової кислоти.

Визначення вмісту фукози не зв'язаної з білками у тканинах пародонта щурів ґрунтується на кількісній оцінці вільної фукози та фукозовмісних олігомерів після осадження білків етанолом. Фукоза в умовах послідовної дії концентрованої сірчаної кислоти та солянокислого цистеїну утворює

хромоген, інтенсивність забарвлення якого фотометрично вимірювали на 396 і 430 нм [141]. Гомогенат тканини обробляли етанолом для осадження білків, центрифугували та відбирали надосад. Суміш піддавали гідролізу концентрованою сірчаною кислотою на водяній бані, після охолодження додавали цистеїновий реактив. Після 60–90 хв інкубації вимірювали оптичну густину при 396 і 430 нм, обчислюючи різницю екстинцій та визначаючи концентрацію фукози за калібрувальним графіком.

Активність каталази оцінювали за кількістю перекису водню, який розклався під дією ферменту. Нерозкладений H_2O_2 після інкубації зв'язували з молібдатом амонію, утворюючи стабільний комплекс, оптичну густину якого вимірювали при 405 нм [141]. Гомогенат інкубували з 0,03 % розчином H_2O_2 при кімнатній температурі 10 хв, реакцію зупиняли додаванням 4 % розчину молібдату амонію та фотометрували проти контролю.

Вміст ТБК-реактантів (малонового діальдегіду — МДА) у тканинах пародонта визначали за методом Стальної І.Д. та Гарішвілі Т.Г. [142] із модифікаціями, адаптованими до умов дослідження. ТБК-реактанти (реактивні з тіобарбітуровою кислотою речовини, переважно малоновий діальдегід – МДА) є продуктами перекисного окиснення ліпідів. Принцип методу базується на утворинні МДА під час перекисного окиснення ліпідів, який взаємодіє з тіобарбітуровою кислотою у кислому середовищі з утворенням рожевого триметинового комплексу, який має максимум поглинання при 532 нм. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації МДА в зразку. До 2,5 мл гомогенату додавали 1 мл 17% розчину трихлороцтової кислоти, струшували, центрифугували 10 хвилин при 3000 об/хв. Відбирали 2 мл надосадової рідини і додавали до нього 1 мл тиобарбітурової кислоти після чого ставили на 10 хвилин на киплячу водяну баню. Охолоджували проточною водою, колориметрували в кюветах з товщиною 5 мм при довжині хвилі 532 нм. Концентрацію ТБК-реактантів виражали в мкмоль/г.

Визначення вмісту молекул середньої маси у тканинах пародонта

щурів базується на спектрофотометричному вимірюванні оптичної густини надосадової рідини, звільненої від грубодисперсних білків осаджених 10 % розчином трихлороцтової кислоти (ТХО), при довжині хвилі 254 нм. Поглинання пропорційне концентрації молекул середньої маси (МСМ) [142]. Гомогенат обробляли 10 % ТХО (1:0,5), центрифугували 30 хв при 3000 об/хв. До 0,5 мл надосаду додавали 4,5 мл дистильованої води, аналогічно готували контроль (ТХО + вода). Оптичну густину вимірювали при 254 нм відносно контролю. Результати виражали у умовних одиницях, що відповідають значенням екстинкції.

Визначення вмісту окисно-модифікованих протеїнів у тканинах пародонта щурів ґрунтується на реакції карбонільних груп, що утворюються при окисній модифікації білків активними формами кисню, з 2,4-динітрофенілгідразином (ДНФГ) з утворенням гідразонів, які спектрофотометрично визначали при 405 нм [142]. Гомогенат інкубували із 0,1 % розчином ДНФГ 20 хв, білки осаджували 5 % ТХО, промивали осад до знебарвлення та розчиняли у 2,5 % NaOH. Оптичну густину супернатанту вимірювали при 405 нм відносно контролю (2 М NaCl). Результати виражали в умовних одиницях, пропорційних вмісту карбонільних груп.

Активність NOS визначали за приростом концентрації нітритів до і після інкубації гомогенату тканин у присутності L-аргініну та НАДФН. Концентрацію нітритів вимірювали за інтенсивністю утворення азобарвників у реакції діазотування (реактив Грісса-Ілосвая) при 530 нм. Для визначення конститутивної та індукційної форм ферменту застосовували селективний інгібітор — аміногуанідин. Білки видаляли осадженням, надосад інкубували у трис-буфері з аргініном і НАДФН (\pm аміногуанідин), відбирали проби до та після інкубації, нітрити визначали за реакцією з сульфаніловою кислотою та α -нафтиламіном, фотометрично обліковуючи результат при 530 нм. Загальну (V_1) та конститутивну (V_2) активність NOS розраховували за різницею оптичних густин до і після інкубації з урахуванням концентрації білка. Активність індукційної NOS визначали як різницю: $V_3 = V_1 - V_2$.

Концентрацію нітритів (С) обчислювали за формулою: $C = A_1 \cdot 0,30104$ (мкмоль/л) [143,144].

Кількісне визначення нітрозотіолів (SNO) ґрунтується на порівнянні концентрацій нітритів (NO^2) до і після окиснення нітрозотіольних комплексів розчином HgCl_2 з подальшим спектрофотометричним визначенням нітритів за реакцією з реактивом Грісса-Ілосвая при 530 нм [142]. Гомогенат інкубували із фосфатним буфером (рН 7,4) та NaF, відбирали пробу для визначення початкової концентрації нітритів (C_1). До залишкового об'єму додавали 2 % HgCl_2 , інкубували 30 хв при 37 °С, відбирали пробу для визначення кінцевої концентрації нітритів (C_2). Нітрити визначали спектрофотометрично за допомогою сульфанілової кислоти та α -нафтиламіну.

Пероксинітрити (ONOO^-) відновлюють атомарний йод із калію йодиду з утворенням трийодид-іону, який має максимум поглинання при 355 нм ($\epsilon = 2,5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Швидкість реакції значно перевищує швидкість ізомеризації пероксинітриту в нітрат, що дозволяє кількісно визначати ONOO^- у біологічних зразках. До 0,1 мл 10 % гомогенату тканини додавали 3,9 мл фосфатного буфера (рН 7,0) та 1 мл 5 % розчину KI, витримували 1 хв. Оптичну густина вимірювали при 355 нм відносно контрольної проби (без гомогенату) [145]. Для оцінки швидкості генерації пероксинітриту інкубували 0,1 мл гомогенату з буфером, НАДН або НАДФН (по 0,1 мл 3 % розчину кожного) протягом 5 хв при 37 °С, після чого визначали концентрацію за наведеною методикою. Швидкість утворення розраховували як $V = (C_{\text{індукція}} - C_{\text{баз}})/5$ (мкмоль/хв·г).

Методика визначення кількості загального білка у тканинах пародонта щурів ґрунтується на принципі, що білки у лужному середовищі взаємодіють із сірчаноокислою міддю з утворенням фіолетово забарвленого комплексу (біуретова реакція). Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації білка і вимірюється спектрофотометрично при 540 нм [142].

Для визначення загальної аргіназної активності у тканинах пародонта щурів використовували метод, що базується на визначенні різниці концентрації L-орнітину до та після інкубації в фосфатному буферному розчині, що містить L-аргінін. Концентрацію L-орнітину визначали по кольоровому продукту, що утворюється в реакції із реактивом Chinard в модифікації Храмова. Вимірювали поглинання 1 мл над осаду кюветою 10 мм при довжині хвилі 515 нм проти води. Розраховували активність аргіназ за формулою: $ARG=1000 \cdot (C_2-C_1)/(T \cdot N)$ де ARG – загальна аргіназна активність, а T – час інкубації (20 годин = 1200 хв.), а N – концентрація білка порохована біуретовим методом. Одиниці виміру – мкмоль/хв. • г білка, 1000 – перерахунок на 1 л гомогенату [146,147].

Активність орнітиндекарбоксилази визначали в гомогенаті м'яких тканин пародонта за нінгідриновою реакцією. Для аналізу по 0,2 мл гомогенату вносили у дві пробірки. У контрольній пробірці гомогенат кип'ятили 20–30 с і додавали 0,2 мл 0,002 М розчину L-орнітину гідрохлориду. У дослідній пробірці субстрат додавали без попереднього кип'ятіння. Пробірки інкубували при 40 °С протягом 30 хв. Після інкубації додавали 0,8 мл льодяної оцтової кислоти та 0,2 мл реактиву Chinard, проби кип'ятили 40 хв для розвитку забарвлення. Після охолодження до проб додавали 1 мл води, визначали оптичну щільність при 490 нм у кюветі 0,5 см. Активність ферменту розраховували за різницею екстинцій між пробами і виражали у нмоль/г • хв [147].

2.4. Методи математично-статистичного аналізу

Отримані результати експериментальних досліджень обраховували з використанням ряду методів статистичної обробки даних. Отримані показники у процесі дослідження вносили до таблиці Excel та обробляли

методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень.

Статистичну обробку було проведено в програмі IBM SPSS Statistics v.26.0 , для аналізу виду розподілу використовували W-критерій Шапіро-Уїлка та для параметричних даних використовували ANOVA з поправкою Бонферроні, для непараметричних даних застосовували критерій Краскела-Уолліса.

Для оцінки щотижневого моніторингу маси щурів використовували метод Repeated Measures ANOVA з подальшим порівнянням критерію t-Вілкоксона для зв'язаних вибірок.

Відмінності вважали вірогідними при загальноприйнятій у біологічних дослідженнях ймовірності $p < 0,05$.

Побудова графіків здійснювалася у IBM SPSS Statistics v.26.0, GraphPad Prism 10 та Microsoft Excel 2021.

Результати досліджень, наведені у даному розділі, опубліковані: Реєстраційна картка технології № 0623U000031. Технологія моделювання поєднаної дії ожиріння та стресу у тварин / К. С. Непорада, М.О. Цебенко, М.В. Білець, О.С. Свирида; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502. – Дата реєстрації: 06.02.2023.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ТВАРИН ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ ОЖИРІННЯ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ

Епігенетичні чинники, зокрема нездоровий спосіб життя, відіграють важливу роль у зростанні поширеності неінфекційних захворювань, таких як злоякісні новоутворення, цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, остеоартрит та інші [148,149]. Серед них особливе місце займає ожиріння, яке набуло глобального поширення та фактично переросло у світову пандемію.

Експериментальні дослідження на тваринах і клінічні спостереження підтверджують, що хронічний стрес і пов'язані з ним зміни у симпатико-парасимпатичному балансі та в роботі гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи сприяють прискоренню процесів біологічного старіння, включаючи патологічні зсуви в обміні речовин і функціонуванні імунної системи [150]. Хронічний стрес виступає також значущим прогностичним фактором, оскільки сприяє прогресуванню метаболічних захворювань, формуванню мультиморбідності та підвищенню ризику летальних наслідків. Накопичуються дані, що тривале психоемоційне навантаження може індукувати імунне старіння, спричиняти епігенетичні зміни у вигляді ДНК-метилування та накопичення сенесцентних клітин у ключових метаболічних органах – печінці, жировій тканині, кістково-м'язовій системі та головному мозку.

Стрес-індуковану гіперфагію підтверджено як у моделях психосоціального стресу на тваринах, так і у людей [151]. Одним із найбільш суттєвих патогенетичних моментів є формування замкненого патологічного кола, в якому ожиріння спричиняє розвиток стресу, а стрес, у свою чергу, індукує ожиріння. Хронічний стрес модифікує харчову поведінку, порушує

цикл сну та зумовлює як фізичні, так і психологічні зміни, що негативно позначаються на виконавчих, когнітивних і саморегуляційних функціях мозку. Порушення механізмів самоконтролю поглиблює патологічні харчові звички, підсилює розлади сну та знижує рівень фізичної активності. Додатковим психосоціальним чинником є стигматизація пацієнтів з ожирінням, що поглиблює порочне коло взаємозв'язку стресу та ожиріння [152].

Тканини пародонта мають високу метаболічну активність, багату іннервацію та густе судинне русло, що робить їх надзвичайно чутливими до стресорних впливів. Під дією системного чи локального стресу активуються симпато-адреналові та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркові механізми, що зумовлюють зміни мікроциркуляції, імунної відповіді та метаболічних процесів у пародонті. Хронічний стрес сприяє активації прозапальних цитокінів, підвищенню рівня кортизолу та катехоламінів, що веде до дисбалансу між процесами резорбції та формування кісткової тканини. Це зумовлює прогресуючу деструкцію структур пародонта, порушення регенераторних можливостей і розвиток пародонтиту. Таким чином, пародонт можна розглядати як «стрес-чутливу тканину», яка не лише сприймає системні стресорні сигнали, але й реагує на них морфологічними та функціональними змінами, що поглиблюють перебіг запальних і дегенеративних процесів.

3.1. Зміни біометричних показників тварин та тяжкості стрес-синдрому за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу

Глутамат натрію володіє нейротоксичністю і ушкоджує клітини дугоподібного ядра гіпоталамусу (ARC) і додаткових ділянок, викликаючи некроз нейронів. Нейрони ARC мають вирішальне значення для регуляції ліпостату, метаболічного гомеостазу в цілому [153].

Нами встановлено вплив глутаматіндукованого ожиріння на ІМТ, вміст вісцерального жиру та індекс Лі щурів чотиримісячного віку, яким підшкірно в постнеонатальному періоді вводили 5 ін'єкцій глутамату натрію з подальшим стандартним раціоном харчування віварію. Отримані результати висвітлені у таблиці 3.1.

Нами встановлено через 4 місяці після народження у щурів, яким неонатально вводили глутамат натрію, розвиток вісцерального ожиріння, про що свідчить вірогідне зростання в майже 26 разів маси вісцерального жиру тварин з поєднаної дією ожиріння та стресу у порівнянні з контролем (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Біометричні показники 4-х місячних тварин за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу

Група тварин	Індекс Лі, г ^{1/3} /см	Маса вісцерального жиру, г	ІМТ, г/см ²
1.Інтактні (n=10)	0,254±0,003	0,50±0,26	0,35±0,01
2.Ожиріння (n=14)	0,268±0,003*	11,42±1,30*	043±0,01*
3.Ожиріння+стрес (n=17)	0,263±0,002**	12,90±0,74**	0,39±0,01
4.Стрес (n=10)	0,258±0,002	0,09±0,09***	0,37±0,01
Статистичний показник	*P ₁₋₂ <0,05	**P ₁₋₃ <0,05	***P ₂₋₄ <0,05

Примітка: n – кількість тварин

Найбільш об'єктивними біометричними показниками оцінки розвитку ожиріння є визначення індексу маси тіла й індексу Лі. Нами встановлено, що ІМТ зріс на 23 % у щурів, яким неонатально вводили глутамат натрію, що підтвердило розвиток ожиріння у тварин цієї групи. Встановлено, що

глутаматіндуковане ожиріння зумовило суттєве зростання індексу Лі. У щурів, яким моделювали ожиріння та хронічний стрес, даний показник вірогідно підвищувався порівняно з інтактними тваринами. Поєднаний вплив ожиріння і хронічного психоемоційного стресу на тварин сприяв достовірному збільшенню індексу Лі й маси вісцерального жиру порівняно із цими показниками у щурів, яким моделювали ізолюване ожиріння та інтактних тварин (табл. 3.1).

Морфологічним відображенням та підтвердженням стрес-реакції є «тріада Сельє», що описує системну реакцію організму на дію різних стресорів, яку Ганс Сельє назвав загальним адаптаційним синдромом. Цей синдром розглядається як універсальна, неспецифічна відповідь організму на стрес, що спрямована на підтримання гомеостазу. Три основні морфологічні ознаки, які виникають у відповідь на стрес: гіпертрофія надниркових залоз – пов'язана з активацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та підвищеним синтезом глюкокортикоїдів та катехоламінів, інволюція тимуса та лімфоїдних органів – свідчить про розвиток вторинної імуносупресії та ураження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки.

Аналізуючи відносну масу наднирників, тимуса та стан слизової оболонки шлунка нами встановлено, що у інтактних щурів патологічних змін з боку слизової оболонки шлунка не спостерігалось, відносна маса тимуса та надниркових залоз перебувала у фізіологічних межах $1,08 \pm 0,17$ мг/г та $0,23 \pm 0,02$ мг/г відповідно (табл. 3.2).

У тварин з глутаматіндукованим ожирінням виразкових уражень слизової оболонки шлунка не реєструвалася, показники відносної маси тимуса ($1,10 \pm 0,07$ мг/г) були співставні з контролем, проте спостерігалася тенденція до зниження маси надниркових залоз ($0,16 \pm 0,02$ мг/г) (табл. 3.2).

У групі щурів з поєднанням впливом ожиріння та стресу виразки слизової оболонки шлунка виявлялися у 60 % тварин із середньою кратністю 0,93 та середньою тяжкістю уражень 5 балів. Це супроводжувалося

зниженням маси тимуса ($0,99 \pm 0,07$ мг/г) та тенденцією до зменшення маси надниркових залоз ($0,17 \pm 0,02$ мг/г) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Показники тяжкості стрес-синдрому у тварин за умов
глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу

Групи тварин	Стан слизової оболонки шлунка			Відносна маса тимуса, мг/г	Відносна маса надниркових залоз, мг/г
	Частота виразок слизової оболонки шлунка, %	Множинність (кількість виразок на одного щура в групі)	Тяжкість, бали		
1.Інтактні (n=10)	–	–	–	$1,08 \pm 0,17$	$0,23 \pm 0,02$
2.Ожиріння (n=14)	–	–	–	$1,10 \pm 0,07$	$0,16 \pm 0,02$
3.Ожиріння+ стрес (n=17)	60	0,93	5	$0,99 \pm 0,07$	$0,17 \pm 0,02$
4.Стрес (n=10)	75	1,79	6	$0,77 \pm 0,16$	$0,30 \pm 0,04$

Примітка: n – кількість тварин.

Максимально виражені зміни виявлені у групі тварин, які зазнавали ізолюваного впливу хронічного психоемоційного стресу: частота виразок становила 75 %, середня кратність – 1,79, а тяжкість уражень сягала 6 балів. При цьому відзначалося достовірне зменшення відносної маси тимуса ($0,77 \pm 0,16$ мг/г) та підвищення відносної маси надниркових залоз ($0,30 \pm 0,04$ мг/г, $p < 0,05$) (табл. 3.2).

Таким чином, хронічний іммобілізаційний стрес чинить найбільш виражений ушкоджувальний ефект на слизову оболонку шлунка та імунно-

ендокринні органи, тоді як поєднання ожиріння зі стресом також асоціюється з розвитком патологічних змін, проте менш інтенсивних порівняно з ізольованим стресом.

Загально прийнятим морфометричним показником, який відображає резорбцію альвеолярного відростка щелеп є коефіцієнт оголення коренів молярів, який розраховується з використанням бінокулярного стереомікроскопу та окуляром мікрометром. Нами досліджено стан кісткової тканини пародонта в умовах ожиріння та хронічного психоемоційного впливу, що продемонстровано на рисунку 3.1.

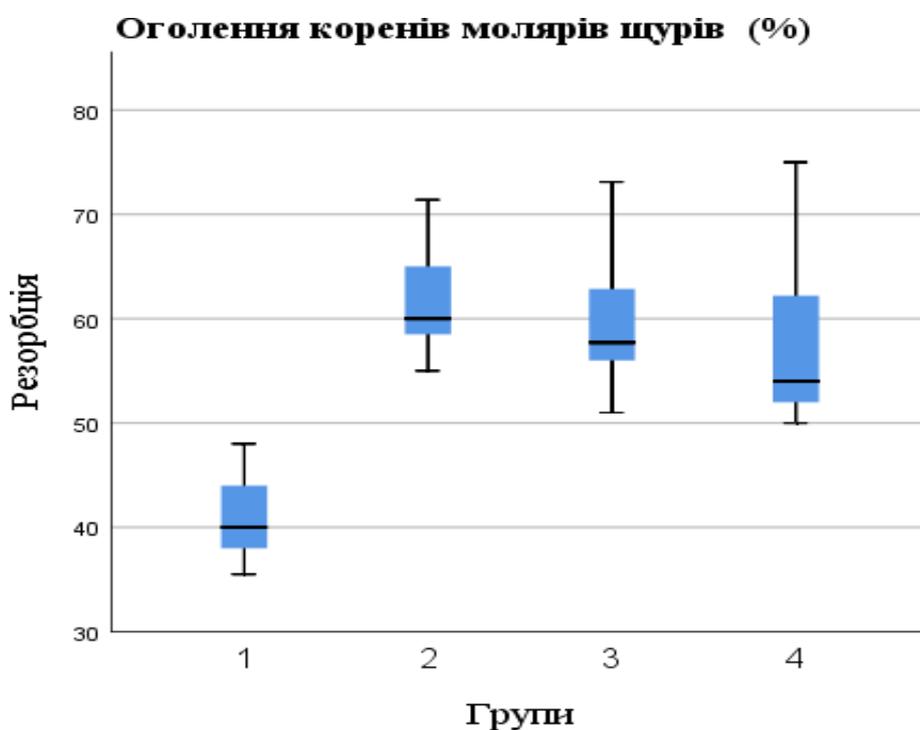


Рис. 3.1 Оголення кореня молярів (%). Група 1 – інтактні, група 2 – ожиріння, група 3 – ожиріння + стрес, група 4 – стрес.

За даними коефіцієнта резорбції альвеолярного відростка у інтактних тварин оголення коренів молярів є найнижчим (медіана близько 40%). У групі тварин з ожирінням спостерігається суттєве підвищення показників резорбції альвеолярного відростка (медіана ~60%), що свідчить про негативний вплив вісцерального ожиріння на кісткову тканину пародонта.

Поєднаний вплив глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу, також зумовлює високий рівень коефіцієнта оголення коренів (медіана ~59%), при цьому варіабельність результатів зростає, що може відображати посилення патологічного процесу при комбінованій дії факторів. У групі тварин, яким моделювали хронічний іммобілізаційний стрес виявляється значне коливання даного показника (медіана ~58%, максимальні значення сягають 75%), що свідчить про індивідуально різний ступінь реактивності тканин пародонта до стресорного впливу, тобто різну стресостійкість тварин (рис. 3.1).

Таким чином, отримані результати демонструють, що як ожиріння, так і хронічний стрес окремо та у поєднанні призводять до підвищення резорбції альвеолярного відростка щелеп та оголення коренів молярів щурів, порівняно з інтактними тваринами.

Упродовж всього дослідження нами було проведено моніторинг ІМТ та індексу Лі протягом 12 тижнів, від народження до виведення тварин з експерименту, ці данні дали нам можливість спостерігати динаміку маси тіла у досліджуваних груп тварин, що відображено на рисунках 3.2 та 3.3.

Аналізуючи динаміку змін індексу Лі, нами встановлено, що у контрольній групі ці показники упродовж експерименту коливалися в межах 0,25–0,27, демонструючи незначні фізіологічні коливання без вираженої тенденції до зростання (рис. 3.2).

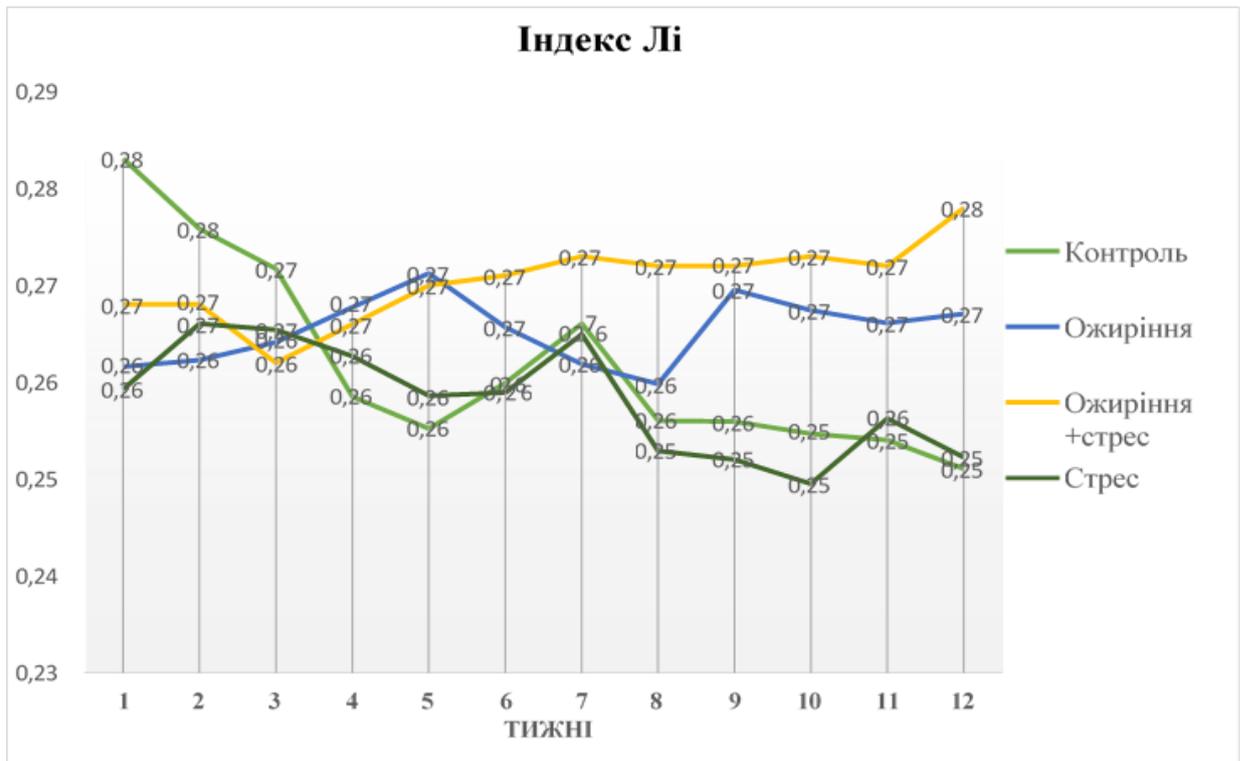


Рис. 3.2 Щотижневий моніторинг індексу Лі упродовж 4 місяців експерименту.

У групі тварин з ожирінням цей показник залишався відносно стабільним упродовж усього періоду спостереження. Поєднання глутаматіндукованого ожиріння зі хронічним стресовим впливом супроводжувалося помірним і стабільним підвищенням індексу Лі порівняно з контролем та групою ізольованого ожиріння. Найбільш виражене зростання показника зареєстровано наприкінці експерименту (12 тиждень – 0,28), що свідчить про кумулятивний ефект поєднаної дії стресу та ожиріння (рис. 3.2).

У групі тварин, яким моделювали психоемоційний стрес спостерігалось стійке зниження індексу Лі протягом експерименту: з 0,28 на першому тижні до 0,25 наприкінці спостереження (рис. 3.2).

Аналізуючи показник ІМТ у динаміці протягом 4 місяців у досліджуваних тварин нами встановлено повільне зростання його у всіх групах щурів, але суттєвих достовірних змін між ними не виявлено (рис. 3.3).

Отже, глутаматіндуковане ожиріння як парціальне так і у поєднанні з хронічним іммобілізаційним стресом сприяє гіперфагії та розвитку вісцерального ожиріння.

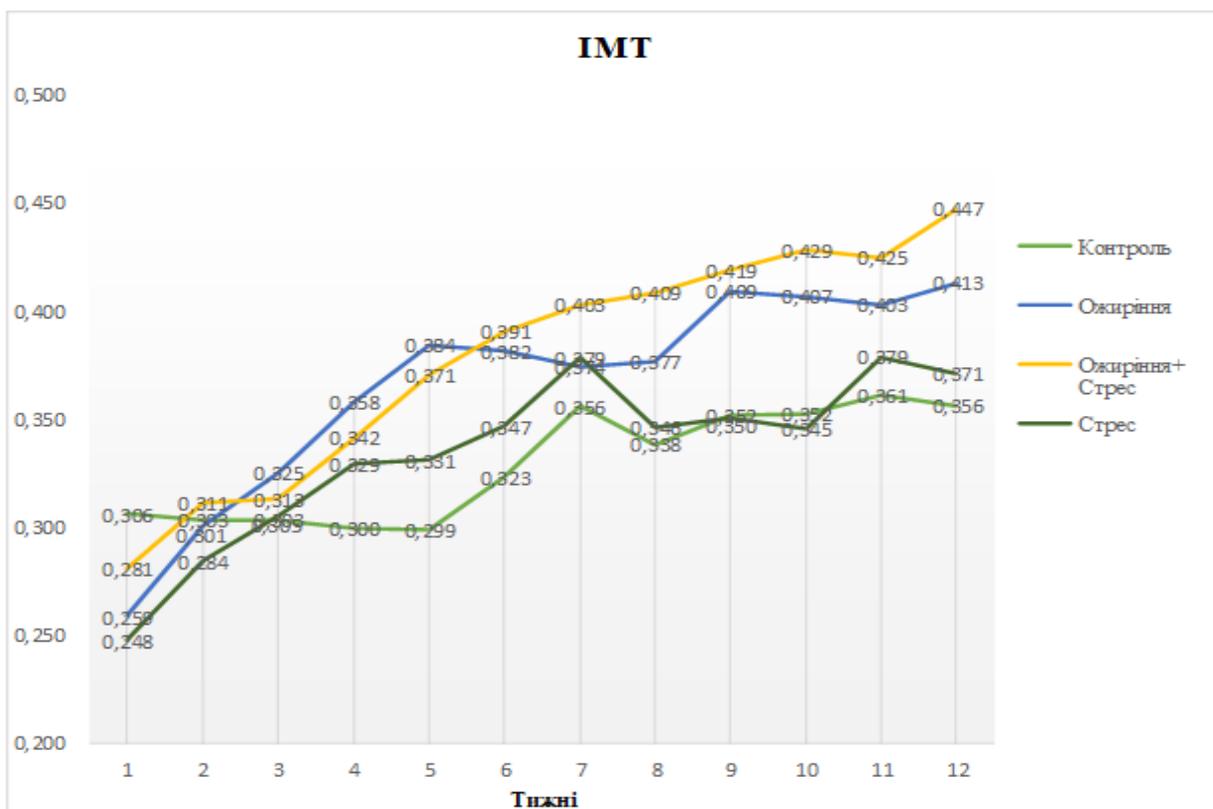


Рис. 3.3 Щотижневий моніторинг ІМТ тварин упродовж 4 місяців експерименту.

3.2. Зміни протеїназно-інгібіторного потенціалу та вмісту фукози і глікозаміногліканів у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та психоемоційного стресу

Загальновідомо, що тканини пародонта належать до сполучнотканинних структур, від яких залежать опора та фіксація зуба в лунці альвеолярного відростка. Значну частку екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини займають глікокон'югати, зокрема глікопротеїни та протеоглікани. Вміст вільної фукози, не зв'язаної з протеїном, є інтегральним показником деполімеризації фукопротеїнів сполучної тканини, а вміст

гетерополісахаридів глікозаміногліканів (ГАГ) – протеогліканів. Встановлено, що вміст вільної фукози та ГАГ у м'яких тканинах пародонта щурів з глутаматіндукованим ожирінням і хронічним стресом достовірно збільшувався порівняно із цими показниками в інтактних тварин. У тканинах пародонта щурів, яким моделювали поєднану дію ожиріння і хронічного стресу, вони вірогідно зростали порівняно з даними показниками у тварин з ізольованими впливами (табл. 3.3)

Таблиця 3.3

Вміст вільної фукози і глікозаміногліканів у тканинах пародонта тварин за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу

Групи тварин	Вміст вільної фукози, мкмоль/г	Вміст ГАГ, мкмоль/г
1.Інтактні (n=10)	2,98±0,71	1,94±0,37
2.Ожиріння (n=14)	2,53±0,30	1,57±0,35
3.Ожиріння+стрес (n=17)	4,75±2,32*.&	3,29±0,37*.&
4.Стрес (n=10)	3,99±0,42**	2,08±0,15**
Статистичний показник	*P ₁₋₃ <0,05 **P ₁₋₄ <0,05 &P ₂₋₃ <0,05	

Примітка: n – кількість тварин

Аналіз даних таблиці 3.3 свідчать про суттєві зміни у структурно-метаболічних характеристиках сполучної тканини пародонта під впливом ожиріння та стрес-синдрому. У контрольних тварин рівень вільної фукози та ГАГ в м'яких тканинах пародонта відповідає фізіологічним показникам.

За умов глутаматіндукованого ожиріння у тканинах пародонта спостерігалось вірогідно незначущі зміни вмісту вільної фукози та ГАГ порівняно з контрольними тваринами. Найбільш виражені достовірні зміни виявлені у групі тварин з поєднаним впливом ожиріння і хронічного психоемоційного стресу, де вміст вільної фукози у тканинах пародонта

зростав майже вдвічі ($4,75 \pm 2,32$ мкмоль/г, $p < 0,05$) порівняно з контролем. За цих умов одночасно спостерігалось вірогідне підвищення вмісту ГАГ ($3,29 \pm 0,37$ мкмоль/г, $p < 0,05$). Отже, поєднана дія ожиріння та хронічного стресу викликає деполімеризацію глікокон'югатів позаклітинного матриксу, що призводить до декструктивних змін та розвитку резорбції альвеолярного відростка. В умовах моделювання ізольованого хронічного стресу у тварин, також реєструвалося зростання вмісту вільної фукози у тканинах пародонта ($3,99 \pm 0,42$ мкмоль/г, $p < 0,001$) при відносно стабільному рівні ГАГ ($2,08 \pm 0,15$ мкмоль/г) (табл. 3.3). Таким чином, поєднання ожиріння та стрес-синдрому має синергічний ефект на метаболізм глікокон'югатів тканин пародонта, проявляючись у різкому зростанні вільної фукози та ГАГ. Це може розглядатися як біохімічний маркер посиленої деградації структурних компонентів сполучної тканини та активації процесів ремоделювання при глутаматіндукованому ожирінні та хронічному стресі.

У патогенезі широкого спектра патологічних процесів важливу роль відіграють порушення протеїназно-інгібіторної системи, яка забезпечує регуляцію обмеженого протеолізу та ремоделювання екстрацелюлярного матриксу. Цей механізм є ключовим у перетворенні неактивних попередників на активні форми ферментів, гормонів і деяких білків плазми крові, а також у синтезі та інактивації біологічно активних пептидів, що беруть участь у контролі судинного тонуусу, мікроциркуляції та функцій нервової системи.

У нормі активність протеолітичних ферментів збалансована з рівнем їх ендогенних інгібіторів. Порушення цієї рівноваги при критичних станах призводить до надмірної активації протеолізу, розвитку так званого “протеазного вибуху” та гіперактивації низки фізіологічних систем — згортальної, фібринолітичної, калікреїн-кінінової, ренін-ангіотензин-альдостеронової та системи комплементу. Такі зміни спричиняють деструктивні, запальні й імунні реакції, що значною мірою визначають тяжкість перебігу патологічних процесів.

Протеїназо-інгібіторний потенціал тканин пародонта тварин з
глутаматіндукованим ожирінням та хронічним стресом

Група тварин	Загальна антитриптична активність, г/кг	Загальна протеолітична активність, мкмоль/г×хв
1.Інтактні (n=10)	27,88 ± 4,52	1,61 ± 0,09
2.Ожиріння (n=14)	56,12 ± 11,09*	1,60 ± 0,07
3.Ожиріння+стрес (n=17)	98,27 ± 14,95**	1,80 ± 0,06
4.Стрес (n=10)	22,56 ± 2,23&	1,54 ± 0,08
Статистичний показник	*P ₁₋₂ <0,05 **P ₁₋₃ <0,05	&P ₂₋₃ <0,05

Примітка: n – кількість тварин

За умов ожиріння спостерігалось значне підвищення загальної антитриптичної активності (56,12 ± 11,09 г/кг, p<0,05) при практично незміненому рівні протеолітичної активності (1,60 ± 0,07 мкмоль/г×хв). У тварин, яким моделювали поєднану дію ожиріння і стресу, підвищення цього показника було найбільш вираженим: антитриптична активність зростала більш ніж утричі відносно контролю (98,27 ± 14,95 г/кг, p<0,01), тоді як протеолітична активність помірно зростала (1,80 ± 0,06 мкмоль/г×хв). На відміну від цього, при моделюванні ізольованого психоемоційного стресу рівень антитриптичної активності знижувався (22,56 ± 2,23 г/кг, p<0,05), тоді як протеолітична активність залишалася близькою до контрольної (1,54 ± 0,08 мкмоль/г×хв).

Таким чином, отримані результати демонструють, що глутаматіндуковане ожиріння та хронічний стрес, як ізольований вплив так і поєднаний, мають вплив на протеїназо-інгібіторну систему тканин пародонта за компенсаторним типом: вірогідне зростання загальної антитриптичної активності на тлі не достовірних змін активності протеїназ.

3.3. Показники карбонільно-оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов глютаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу

Загально відомо, що оксидативний стрес є спільним у патогенезі ожиріння, стрес-синдрому та захворювань тканин пародонта. У сучасній біомедицині дедалі більшу увагу привертає проблема карбонільно-оксидативного стресу як ключових ланок патогенезу метаболічних і запальних захворювань. Особливе місце серед них посідають захворювання тканин пародонта, які розглядаються не лише як локальне ураження тканин ротової порожнини, але й як системний феномен, що віддзеркалює загальний стан організму [154,155].

Відомо, що ожиріння супроводжується дисбалансом редокс-гомеостазу, активацією перекисного окиснення ліпідів, утворенням активних форм кисню та реактивних карбонільних сполук, зокрема метилгліоксалу, що призводить до ковалентної модифікацій білків з накопичення кінцевих продуктів глікації [156].

У поєднаних моделях ожиріння та стресу виявлено поглиблення оксидативного дисбалансу та системного запального навантаження [155,157]. Це підтверджує синергічний ефект метаболічного та стресорного впливів на пародонтальні тканини.

Таким чином, сучасні дослідження демонструють, що карбонільно-оксидативний стрес є інтегративним механізмом, який об'єднує метаболічні порушення, психоемоційний стрес та локальне запалення у формуванні деструктивних змін тканин пародонта.

Не менш важливим чинником є психоемоційний стрес, який здатен поглиблювати ураження тканин пародонта через посилення продукції активних форм кисню, активацію транскрипційного фактора NF-κB та зменшення активності антиоксидантних ферментів [158]. Поєднання

ожиріння та стресу, за літературними даними експериментальних робіт, супроводжується найбільш вираженим дисбалансом редокс-системи, що проявляється не лише локально у тканинах пародонта, а й системно — у плазмі крові та внутрішніх органах [20,159].

Таблиця 3.5

Показники карбонільно-оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу

Групи тварин	Вміст ТБК-реактантів, мкмоль/г	Вміст ОМБ, ум. од.	Активність каталази, мккат/г	Вміст МСМ, ум. од.
1.Інтактні (n=10)	10,00±2,13	0,036±0,003	0,34±0,02	0,042±0,014
2.Ожиріння (n=14)	12,43±3,03	0,076±0,007	0,37±0,01	0,145±0,017
3.Ожиріння+ стрес (n=17)	22,77±5,25*.&	0,082±0,004*.&	0,16±0,02*.&	0,086±0,021*.&
4.Стрес (n=10)	21,04±8,27**	0,108±0,005**	0,10±0,02**	0,042±0,012
Статистичний показник	*P ₁₋₃ <0,05	**P ₁₋₄ <0,05	&P ₂₋₃ <0,05	

Примітка: n – кількість тварин

Таким чином, карбонільно-оксидативний стрес можна розглядати як провідний патогенетичний механізм уражень пародонта за умов ожиріння та хронічного стресу. Його характеристика у тканинах пародонта щурів є актуальним завданням експериментальної медицини, оскільки дозволяє не лише глибше зрозуміти молекулярні механізми руйнування пародонтальних структур, а й визначити потенційні мішені для розробки терапевтичної корекції.

За умов поєднаного впливу експериментального ожиріння на тлі стрес-синдрому в тканинах пародонта щурів вірогідно збільшувався вміст вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів – ТБК-реактантів

порівняно з інтактними тваринами. При цьому спостерігали розвиток карбонільно-оксидативного стресу, про що свідчило достовірне зростання вмісту окисномодифікованих протеїнів у тканинах пародонта щурів на тлі вірогідного зниження каталазної активності. Розвиток оксидативного стресу сприяв виникненню синдрому ендогенної інтоксикації, на що вказувало підвищення у 2 рази вмісту молекул середньої маси у тканинах пародонта тварин порівняно з контролем за умов поєднаного впливу ожиріння та стресу (табл. 3.5). Проаналізувавши ізольовані впливи ожиріння та стресу порівняно зі щурами з поєднаною дією цих факторів на тканини пародонта, виявили вірогідні зміни інтенсифікації вільнорадикального окиснення, а саме збільшення в 1,8 раза вмісту ТБК-реактивних та зниження у 2,3 раза каталазної активності порівняно з цими показниками у тварин з ожирінням (табл. 3.5).

3.4. Показники нітрозативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу

Ожиріння – одна з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасності, що асоціюється з розвитком системних порушень, включаючи метаболічні, судинні та імунні зміни. У контексті фундаментальної стоматології особливу увагу привертають запальні й дегенеративні процеси у тканинах пародонта тварин, адже ожиріння посилює оксидативний та нітрозативний стрес, які можуть скоординовано сприяти руйнуванню періодонтальних структур.

Відомо, що глутаматіндуковане ожиріння активує NO-ергичну систему: відзначають достовірне збільшення загальної активності NO-синтаз та накопичення нітрит-іонів (NO^2^-) у великих слинних залозах щурів [160].

Аргінін є ключовим субстратом метаболічних шляхів, що визначають баланс між фізіологічними та патологічними реакціями в клітинах: з одного боку, він залучений у синтез оксиду азоту (NO) за допомогою NO-синтаз

(NOS), з іншого — у шлях, опосередкований аргіназою, яка гідролізує його до орнітину та сечовини. Таким чином, аргіназа та NOS конкурують за субстрат — аргінін — і зміщення балансу між цими шляхами прямо впливає на рівень NO та розвиток нітрозативного стресу в клітинах. Підвищена активність аргінази знижує доступність аргініну для NOS, спричиняючи роз'єднання NOS, що веде не до синтезу NO, а до утворення супероксиданіон радикалу, який швидко реагує з NO, формуючи пероксинітрит — центральну речовину нітрозативного стресу [161].

Оксид азоту (NO) є універсальною сигнальною молекулою, яка бере участь у регуляції судинного тону, імунних реакцій та міжклітинної комунікації. Проте при надмірній активації індукційної NO-синтази (iNOS), що характерно для запальних і стрес-асоційованих станів, відбувається накопичення реактивних форм азоту, зокрема пероксинітриту. Саме цей метаболіт має виражений цитотоксичний ефект, спричиняючи нітрування тирозину в білках, модифікацію ліпідів і ушкодження ДНК, що визначається як нітрозативний стрес [162]. Важливим маркером функціонування NO-залежних механізмів є S-нітрозотіоли (RSNOs) — стабільні похідні оксиду азоту, які виконують роль депо NO та регуляторних молекул. У фізіологічних умовах вони сприяють вазодилатації, підсилення антиоксидантних та імунних реакцій. Однак за умов оксидативного та нітрозативного стресу відзначається дисбаланс: зменшення захисних S-нітрозотіолів та зростання токсичних похідних NO, що зумовлює переважання ушкоджувальних ефектів [163].

У тканинах пародонта ці процеси мають особливе значення, оскільки вони чутливі до порушень окисно-антиоксидантної рівноваги. Як доведено, оксидативний та нітрозативний стреси відіграють критичну роль у розвитку і прогресуванні пародонтальних уражень, а також є важливою ланкою взаємозв'язку між пародонтальною патологією та системними захворюваннями, включно з ожирінням та стрес-індукованими станами [164].

Локалізація аргіназ в клітинах відіграє важливу роль у метаболізмі аргініну. Відомо, що цитоплазматична аргіназа I із орнітиндекарбоксилазою (ОДК) у цитозолі клітин спрямовує перетворення орнітину на синтез поліамінів, тоді як у мітохондріях гідроліз аргініну за участю аргінази II та орнітинамінотрансферази зумовлює біосинтез таких амінокислот, як проліну і глутамату.

Таблиця 3.6

Активність орнітиндекарбоксилази та аргінази у тканинах пародонта щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу

Групи тварин	Активність орнітиндекарбоксилази нмоль/г*хв	Активність аргінази мкмоль/хв*г
1.Контроль (n=10)	6,20 ± 1,98 ^a	7,33 ± 1,87
2.Ожиріння (n=14)	9,63 ± 2,44 ^b	8,97 ± 1,52
3.Ожиріння+стрес (n=17)	9,99 ± 2,08 ^{ab}	25,52 ± 10,05 ^{ab}
4.Стрес (n=10)	35,07 ± 18,11	6,12 ± 0,99

Примітка: різними літерами позначені значення, які достовірно відрізнялися одна від одної в межах одного стовпця таблиці за результатами Краскела-Уолліса та Манна-Уїтні.

Аналізуючи активність орнітиндекарбоксилази у тканинах пародонта експериментальних груп тварин нами встановлено, що у контрольної групи тварин активність ОДК становила (6,20 ± 1,98 нмоль/г·хв), тоді як активність аргінази - 7,33 ± 1,87 мкмоль/хв·г, що відповідає фізіологічному рівню (табл. 3.6).

За умов глутаматіндукованого ожиріння спостерігалось підвищення активності ОДК у пародонті до (9,63 ± 2,44 нмоль/г·хв) (p<0,05), що відображає активацію поліамінного шляху. Паралельно активність аргінази у пародонті дещо зростала 8,97 ± 1,52 мкмоль/хв·г, що вказує на збільшене

використання аргініну в орнітиновому циклі та потенційне зниження його доступності NOS для біосинтезу монооксиген нітрогену (табл. 3.6).

У групі тварин з поєднаною дією глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу активність ОДК в тканинах пародонта залишалася підвищеною ($9,99 \pm 2,08$ нмоль/г·хв), однак найбільш вираженим було вірогідне зростання активності аргінази до $25,52 \pm 10,05$ мкмоль/хв·г. В умовах ізольованого хронічного стресу виявлено різке зростання активності ОДК у тканинах пародонта ($35,07 \pm 18,11$ нмоль/г·хв), що перевищує контроль у понад 5 разів. За цих умов активність аргінази у тканинах пародонта знижувалася ($6,12 \pm 0,99$ мкмоль/хв·г), що може бути проявом адаптивного перерозподілу метаболічних шляхів аргініну за цих умов (табл. 3.6).

Таким чином, поєднання глутаматіндукованого ожиріння і психоемоційного стресу створює унікальну ситуацію: одночасна активація ОДК і аргінази підсилює використання аргініну у двох напрямках — синтез поліамінів і орнітину, що в комплексі знижує біодоступність аргініну для NOS, яка в цих умовах спричиняє продукції супероксиданіон радикалу, що сприяє розвитку оксидативно-нітрозативного стресу у тканинах пародонта.

Біохімічні дослідження м'яких тканин пародонта щурів, яким моделювали глутаматіндуковане ожиріння, хронічний іммобілізаційний стрес та їх поєднану дію довели, що максимальне зростання майже в 2 рази загальної активності NO-синтаз в тканинах пародонта спостерігали у тварин з поєднаним впливом порівняно з контролем та в 1,6 рази більшою у порівнянні з щурами, яким моделювали ізольоване ожиріння (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Активність NO – синтаз у тканинах пародонта щурів за умов
 глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу

Групи тварин	Активність NO – синтаз мкмоль/Г·хв		
	Загальна активність NOS	Активність конститутивних форм NOS	Активність індуцибельної NOS
1.Контроль (n=10)	0,287 ± 0,038 ^a	0,081 ± 0,005 ^b	0,208 ± 0,037 ^a
2.Ожиріння (n=14)	0,372 ± 0,113 ^b	0,080 ± 0,008 ^a	0,291 ± 0,114
3.Ожиріння+стрес (n=17)	0,587 ± 0,094 ^b	0,079 ± 0,002 ^a	0,505 ± 0,091
4.Стрес (n=10)	0,573 ± 0,066 ^b	0,098 ± 0,009 ^b	0,475 ± 0,067 ^b

Примітка: різними літерами позначені значення, які достовірно відрізнялися одна від одної в межах одного стовпця таблиці за результатами Краскела-Уолліса та Манна-Уїтні.

Біохімічні дослідження м'яких тканин пародонта щурів, яким моделювали глутаматіндуковане ожиріння, хронічний іммобілізаційний стрес та їх поєднану дію довели, що максимальне зростання майже в 2 рази загальної активності NO-синтаз в тканинах пародонта спостерігали у тварин з поєднаним впливом порівняно з контролем та в 1,6 рази більшою у порівнянні з щурами, яким моделювали ізольоване ожиріння (табл. 3.7).

Активність iNOS в м'яких тканинах пародонта щурів, яким моделювали хронічний стрес на тлі ожиріння була підвищена в 2,42 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$) та в 1,73 рази більшою ніж у тварин з ізольованим ожирінням. Також, підвищення активності iNOS у 2,3 рази порівняно з контролем спостерігали у щурів, яким моделювали хронічний стрес. Активність конститутивних ізоформ cNOS в тканинах пародонта щурів, яким моделювали ожиріння та поєднаний вплив ожиріння і стресу вірогідно не змінювались у порівнянні з цими показниками у контрольних

тварин. За цих умов вміст стабільних метаболітів нітроген оксигену - нітрит аніонів в тканинах пародонта тварин вірогідно зростав у всіх досліджуваних групах тварин (табл. 3.7, 3.8).

Таблиця 3.8

Вміст нітрит аніону, нітрозотіолів, пероксинітритів у тканинах пародонта щурів за умов глютаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу

Групи тварин	NO ²⁻ нмоль/г	Вміст нітрозотіолів, мкмоль/г	Концентрація пероксинітритів, мкмоль/г
1.Контроль (n=10)	2,20 ± 0,26 ^a	0,075 ± 0,010	0,63 ± 0,15 ^a
2.Ожиріння (n=14)	2,78 ± 0,54 ^a	0,105 ± 0,007 ^b	1,13 ± 0,17 ^b
3.Ожиріння+стрес (n=17)	2,63 ± 0,17 ^a	0,087 ± 0,015	1,83 ± 0,22 ^b
4.Стрес (n=10)	2,79 ± 0,21 ^a	0,050 ± 0,007 ^a	1,77 ± 0,07 ^a

Примітка: різними літерами позначені значення, які достовірно відрізнялися одна від одної в межах одного стовпця таблиці за результатами Краскела-Уолліса та Манна-Уїтні.

Аналізуючи ступінь розвитку нітрозативного стресу в тканинах пародонта за вмістом пероксинітритів нами встановлено, що підвищення їх концентрації в майже 3 рази спостерігали у щурів з поєднаною дією глютаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу порівняно з контролем та в 1,6 рази - у порівнянні з тваринами, яким моделювали глютаматіндуковане ожиріння (табл. 3.8).

Оборотне S-нітрозилування цистеїну або глутатіону призводить до утворення S-нітрозотіолів, які є сигнальними молекулами та діють як депо оксиду азоту, та його трансфер на великі відстані. Нами встановлено, що вміст нітрозотіолів у тканинах пародонта тварин з поєднаною дією ожиріння

та хронічного стресу збільшувався в 1,2 рази порівняно з контролем та щурами з ізолюваним ожирінням (табл. 3.8).

Таким чином, найбільш виражені прояви нітрозативного стресу у тканинах пародонта спостерігалися у тварин з поєднаною дією глутаматіндукованого ожиріння і психоемоційного хронічного стресу у порівнянні з парціальними впливами.

Висновки розділу 3:

1. Виявлено вплив глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу на біометричні показники тварин та тяжкості стрес-синдрому як окремо, так і у випадку поєднаного впливу цих станів у тварин, про що свідчить збільшення маси вісцерального жиру, індексу маси тіла, індексу Лі та множинність виразок на слизовій оболонці шлунку, інволюція тимусу та гіперплазія наднирників.
2. Поєднана дія ожиріння та хронічного стресу сприяє більш вираженій деструкції опорних тканин зуба, про що свідчить вірогідне зростання вмісту вільної фукози та ГАГ у тканинах пародонта у цієї групи тварин у порівнянні з контролем та ізолюваними впливами.
3. Карбонільно-оксидативний стрес та перекисне окиснення ліпідів у тканинах пародонта максимально виражені у тварин яким моделювали психоемоційний стрес на тлі ожиріння у порівнянні з тваринами, яким моделювали ізолювані впливи.
4. Поєднана дія ожиріння та психоемоційного стресу максимально підвищувала загальну активність NO-синтази у тканинах пародонта щурів у порівнянні з ізолюваними впливами. Зростання загальної активності NO-синтази у тканинах пародонта тварин за умов поєднаної дії ожиріння і хронічного стресу було за рахунок вірогідного підвищення індукцйбельної NO-синтази. Максимальна концентрація пероксинітритів у тканинах пародонта спостерігалась у тварин з хронічним стресом на тлі ожиріння.

Результати досліджень, наведені у даному розділі, опубліковані у нижче зазначених наукових публікаціях:

[165] Цебенко МО, Білець МВ, Омельченко ОЄ, Криворучко ТД, Непорада КС. Розвиток пародонтального синдрому в щурів за умов поєднаного впливу ожиріння і стресу. *Medical and Clinical Chemistry*. 2023 Apr 27;(1):22–8. doi:[10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13460](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13460)

РОЗДІЛ 4

ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ
ПРОБІОТИКУ *LACTOBACILLUS CASEI* ДЛЯ КОРЕКЦІЇ
ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЗА УМОВ
ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ ОЖИРІННЯ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО
СТРЕСУ

У пацієнтів з ожирінням доведено підвищення рівнів прозапальних цитокінів, розвиток інсулінорезистентності, зростання оксидативного стресу та дисбіотичні зрушення, які сприяють прогресуванню запально-деструктивних процесів у пародонті [83,166]. Психоемоційний стрес, активуючи гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь та системи стрес-реалізуючих медіаторів, підсилює ці зміни, зумовлюючи порушення мікроциркуляції, посилення протеолізу і зниження компенсаторно-захисних механізмів тканин. Водночас вплив комбінованої дії ожиріння та стресу є більш вираженим, ніж дія кожного з чинників окремо, що робить такі моделі особливо цінними для дослідження патогенезу пародонтальних уражень [157].

4.1. Зміни біометричних показників тварин та тяжкості стрес-синдрому за умов глутамат-індукованого ожиріння та хронічного стресу на тлі введення пробіотику

Ожиріння та хронічний психоемоційний стрес розглядаються як взаємопов'язані патогенетичні чинники, що зумовлюють розвиток системних метаболічних і нейроендокринних порушень, а також зниження адаптаційних можливостей організму. В експериментальних умовах глутаматіндуковане ожиріння супроводжується прогресуючим збільшенням маси тіла, змінами біометричних показників, розвитком хронічного низькорівневого запалення та дисфункцією регуляторних систем, що створює несприятливе тло для реалізації стрес-індукованих ушкоджень [47].

Останніми роками особлива увага приділяється ролі кишкової мікробіоти у регуляції метаболічних процесів і стрес-реакцій організму. Доведено, що порушення мікробіоценозу здатні впливати на масу тіла, енергетичний баланс і нейроендокринні механізми адаптації, формуючи так звану вісь «кишківник–мозок» [167].

У зв'язку з цим перспективним напрямом є застосування пробіотиків як засобів корекції метаболічних і стрес-асоційованих порушень. Пробиотичні штами, зокрема *Lactobacillus*, здатні модулювати обмінні процеси, впливати на нейроендокринну регуляцію та знижувати прояви стрес-синдрому. Однак особливості змін біометричних показників і тяжкості стрес-синдрому за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу на тлі пробиотичної корекції залишаються недостатньо вивченими, що й зумовлює актуальність даного дослідження.

Таблиця 4.1

Біометричні показники у 4-х місячних щурів з глутаматіндукованим ожирінням, хронічним стресом та корекцією пробіотиком *Lactobacillus casei*

Групи тварин	Індекс Лі, г ^{1/3} /см	Маса вісцерального жиру, г	ІМТ, г/см ²
1.Контроль n=10	0,254+0,003	0,50+0,26	0,35+0,010
2.Ожиріння n=14	0,268+0,003	11,42+1,30	0,43+0,010
3.Ожиріння+стрес n=17	0,263+0,002	12,90+0,74	0,39+0,010
4.Стрес n=10	0,258+0,002	0,09+0,09	0,37+0,010
5.Пробиотик n=10	0,250+0,001*	2,45+0,36*	0,33+0,005
6.Ожиріння+ Пробиотик n=12	0,253+0,003#	7,38+0,85#	0,39+0,010#
7.Ожиріння+стрес +пробиотик n=10	0,243+0,004**	-	0,36+0,010**
8.Стрес+пробиотик n=16	0,260+0,004	3,18+0,38	0,39+0,004
Статистичний показник	P ₁₋₅ <0,05*	P ₂₋₆ <0,05#	P ₃₋₇ <0,05**

Отримані дані, наведені в таблиці 4.1, відображають динаміку змін основних біометричних показників у тварин різних експериментальних груп, що дозволяє оцінити вираженість ожиріння, вплив стресового чинника та ефективність корекції пробіотика *Lactobacillus casei* IMV B-7280.

Аналіз біометричних показників 4-місячних щурів, яким неонатально вводили глютамат натрію свідчить, що глютаматіндуковане ожиріння супроводжується вираженими змінами показників маси тіла та вмісту жирової тканини у вісцеральному компартменті жирового депо тварин. Зокрема, у тварин з ожирінням відзначено статистично значуще підвищення індексу Лі, маси вісцерального жиру та індексу маси тіла (ІМТ) порівняно з інтактною групою, що підтверджує формування ожиріння за використаної експериментальної моделі (табл. 4.1).

У тварин, які піддавалися лише хронічному психоемоційному стресу, біометричні показники суттєво не відрізнялися від інтактних, що вказує на відсутність самостійної стимуляції ліпогенезу за умов стрес-синдрому. Введення пробіотика *Lactobacillus casei* інтактним тваринам не призводило до патологічних змін біометричних параметрів і супроводжувалося тенденцією до зниження індексу Лі та ІМТ.

У групі тварин з глютаматіндукованим ожирінням на тлі введення пробіотика встановлено статистично значуще зниження індексу Лі та маси вісцерального жиру порівняно з групою тварин з ожирінням без корекції, а також достовірні відмінності від інтактної групи. Це вказує на часткову корекцію ожиріння під впливом *Lactobacillus casei* та зменшення вісцерального жирового депо (табл. 4.1).

Найбільш виражений коригувальний ефект пробіотика спостерігався у тварин з поєднаним впливом ожиріння та хронічного стресу: індекс Лі та ІМТ були статистично значуще нижчими порівняно з відповідною групою без пробіотичної корекції, що свідчить про нормалізацію біометричних показників і зниження тяжкості метаболічних порушень.

Таким чином, результати, подані в таблиці 4.1, демонструють, що глутаматіндуковане ожиріння супроводжується достовірним збільшенням індексу Лі, ІМТ та маси вісцерального жиру, тоді як введення пробіотика *Lactobacillus casei* сприяє зменшенню проявів ожиріння, особливо за умов поєднаного впливу метаболічного навантаження та хронічного стресу, що обґрунтовує доцільність його використання як засобу метаболічної корекції.

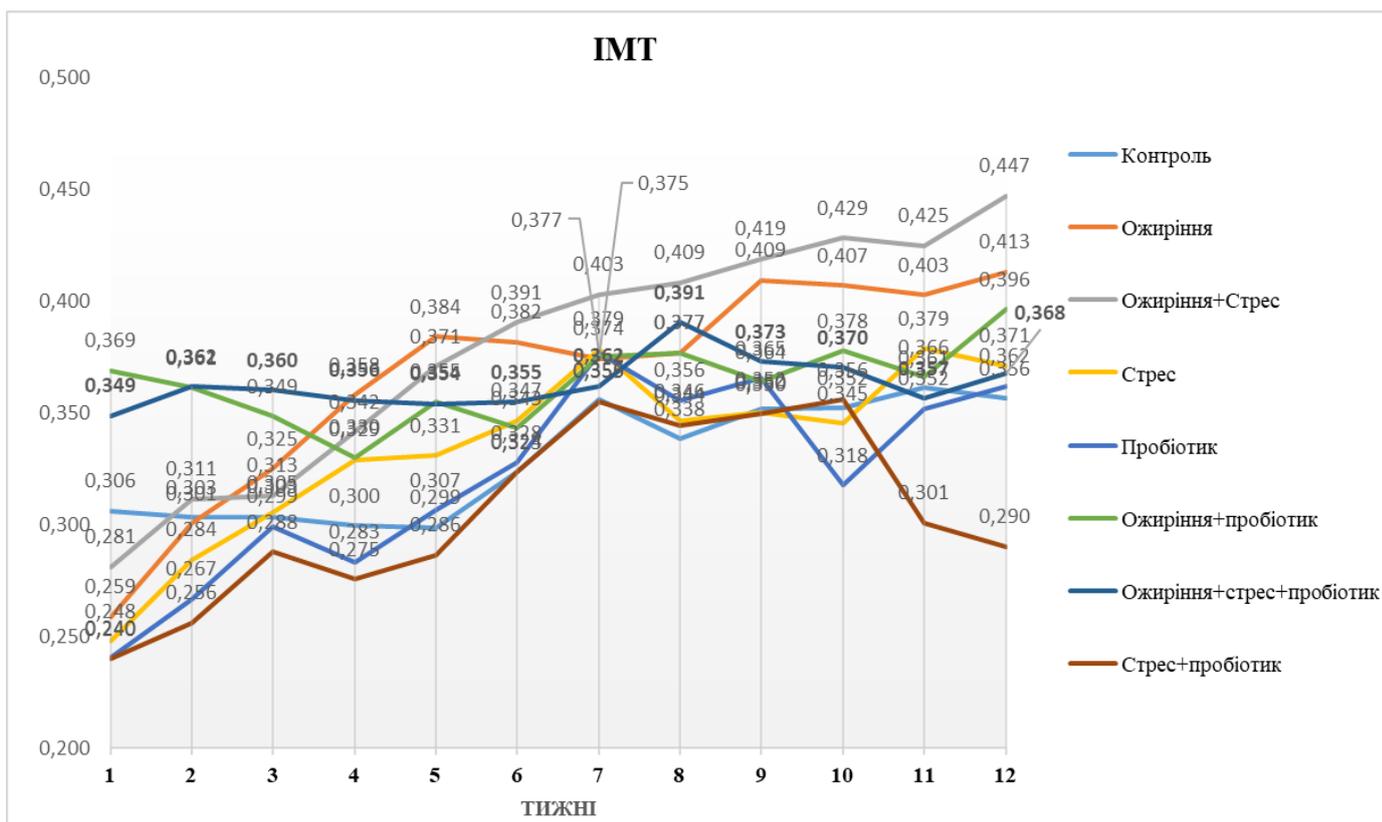


Рис. 4.1 Щотижневий моніторинг індексу маси тіла (г/см^2) у щурів з глутаматіндукованим ожирінням, хронічним стресом та корекцією пробіотиком *Lactobacillus casei* IMV B-7280.

Аналіз динаміки змін індексу маси тіла (ІМТ) у щурів протягом 12-тижневого експериментального періоду виявив суттєві відмінності між дослідними групами залежно від характеру метаболічного навантаження, дії стресового чинника та пробіотичної корекції.

В інтактній контрольній групі тварин протягом усього періоду спостереження відзначалося поступове та рівномірне зростання ІМТ, що відображало фізіологічні процеси росту та розвитку тварин. Початкові значення ІМТ на 1-му тижні становили близько 0,28–0,29, тоді як на 12-му тижні вони досягали приблизно 0,36–0,37, без різких коливань у проміжні терміни (рис. 4.1).

У групі тварин з глутаматіндукованим ожирінням вже з перших тижнів експерименту спостерігалася тенденція до більш інтенсивного зростання ІМТ порівняно з контролем. Протягом 4–6-го тижнів цей показник достовірно перевищував контрольні значення, а максимальні значення ІМТ реєструвалися на 9–10-му тижнях експерименту. Надалі динаміка ІМТ стабілізувалася, однак залишалася вищою за контроль (рис. 4.1).

Найбільш виражене зростання ІМТ було характерним для групи тварин з ожирінням у поєднанні з хронічним психоемоційним стресом. Уже з 5–6-го тижнів експерименту значення ІМТ у цій групі суттєво перевищували відповідні показники не лише контрольної групи, але й групи тварин з ізольованим ожирінням. Максимальні значення ІМТ спостерігалися наприкінці експерименту (11–12-й тижні), що свідчить про синергічний негативний вплив метаболічного та стресорного чинників на масу тіла тварин.

У групі тварин з ізольованим хронічним стресом динаміка ІМТ мала хвилеподібний характер. На ранніх етапах експерименту відзначалося помірне зростання показника, однак у подальшому спостерігалися періоди стабілізації та незначного зниження ІМТ. Це може бути зумовлено катаболічним впливом хронічного стресу, що обмежує накопичення маси тіла, незважаючи на загальний вік тварин.

Введення пробіотика тваринам без метаболічного навантаження супроводжувалося помірним та більш стабільним зростанням ІМТ, близьким до контрольних значень. При цьому істотних піків або різких коливань показника не спостерігалося. У групі тварин з глутаматіндукованим

ожирінням на тлі введення пробіотики відзначалося уповільнення темпів зростання ІМТ порівняно з групою тварин з ожирінням без корекції. Починаючи з середини експерименту (6–7-й тижні), показники ІМТ у цій групі тварин були нижчими, ніж у групі ожиріння, і наближалися до контрольних значень, що вказує на частковий коригувальний вплив пробіотики на метаболічні порушення.

Застосування пробіотики на тлі гдутамаіндукованого ожиріння та хронічного психоемоційного стресу зумовлювало більш варіабельну динаміку змін ІМТ. Хоча на ранніх етапах експерименту показник зростав подібно до групи тварин з ожирінням та стресом без корекції, у подальшому спостерігалася тенденція до стабілізації або навіть зниження ІМТ, особливо на 10–12-му тижнях. Це свідчить про обмеження надмірного приросту маси тіла під впливом пробіотичної корекції навіть за умов багатofакторного навантаження.

У групі тварин з хронічним стресом під впливом *Lactobacillus casei* динаміка ІМТ характеризувалася відсутністю різких змін і наближалася до показників контрольної групи, що може вказувати на потенційний нормалізувальний ефект пробіотики щодо стрес-індукованих метаболічних зрушень.

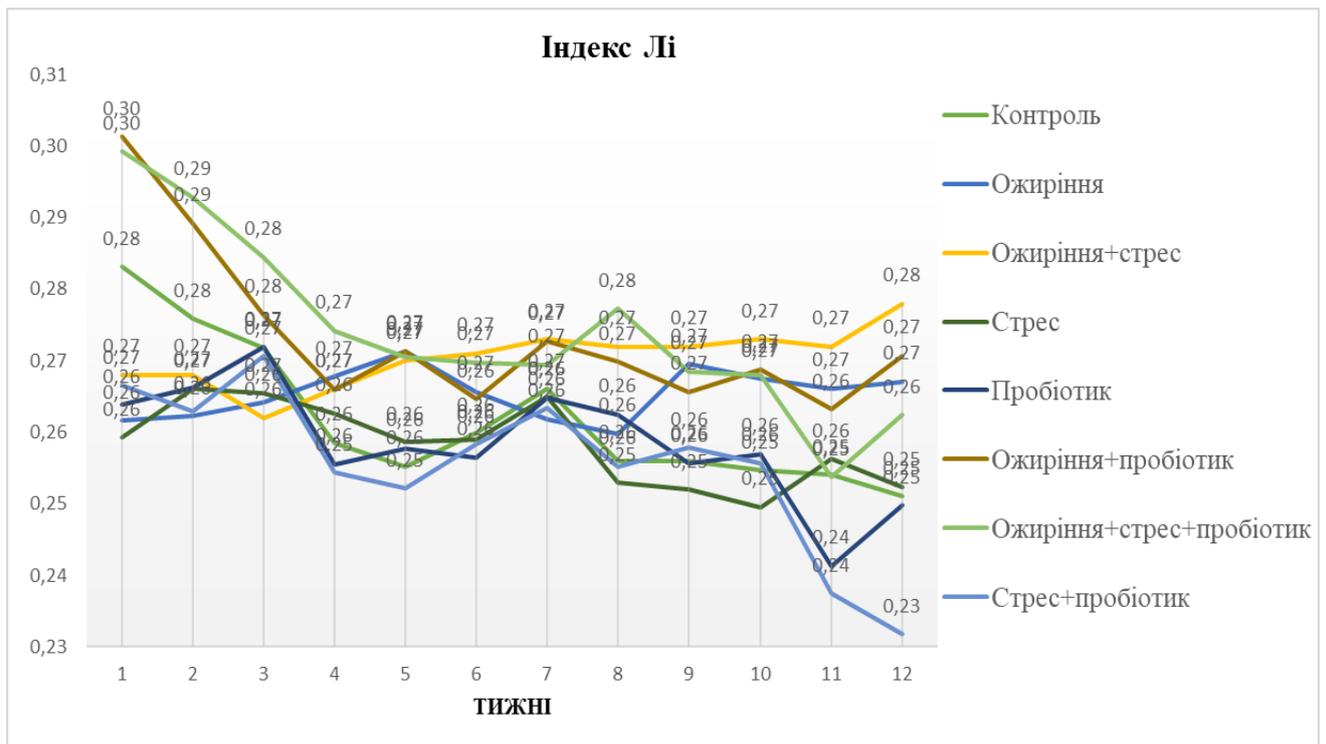


Рис. 4.2 Щотижневий моніторинг індексу Лі ($\sqrt[3]{\text{г/см}}$) у щурів з глутаматіндукованим ожирінням, хронічним стресом та корекцією *Lactobacillus casei* IMV B-7280.

Аналіз змін індексу Лі протягом 12 тижнів експерименту засвідчив наявність виражених міжгрупових відмінностей, зумовлених впливом глутаматіндукованого ожиріння, хронічного стресу та пробіотичної корекції.

В інтактній контрольній групі тварин індекс Лі на початкових етапах експерименту мав відносно високі значення (близько 0,30–0,29 на 1–2-му тижнях), після чого спостерігалось поступове фізіологічне зниження показника до 0,26–0,25 наприкінці дослідження. Така динаміка є типовою для росту тварин і відображає випереджальне збільшення довжини тіла порівняно з масою.

У групі тварин з глутаматіндукованим ожирінням індекс Лі протягом усього періоду спостереження характеризувався нижчими значеннями порівняно з контролем, із тенденцією до подальшого зниження у пізні терміни експерименту. Мінімальні значення індексу реєструвалися на 11–12-му тижнях (близько 0,24–0,23), що може свідчити про диспропорційне

збільшення маси тіла відносно лінійних розмірів та структурну перебудову соматичних параметрів за умов експериментального ожиріння.

У групі тварин ожиріння у поєднанні з хронічним стресом індекс Лі демонстрував відносно стабільність протягом усього експерименту. Показник коливався в межах 0,27–0,28 без різкого зниження наприкінці дослідження, що свідчить про зміну характеру росту та масонакопичення за умов комбінованого метаболічного і стресорного навантаження.

За умов ізольованого хронічного психоемоційного стресу спостерігалася тенденція до поступового зниження індексу Лі впродовж експерименту: початкові значення (близько 0,28) зменшувалися до 0,25–0,26 на 12-му тижні, що може бути пов'язано з катаболічною спрямованістю стрес-індукованих метаболічних змін та обмеженням приросту маси тіла.

У групі тварин, які отримували пробіотик *Lactobacillus casei*, динаміка індексу Лі була більш згладженою та наближеною до контрольних значень. Показник утримувався в межах 0,26–0,27 протягом більшої частини експерименту, без різких коливань, що вказує на стабілізуючий вплив пробіотичної корекції на співвідношення маси тіла та довжини.

У групі тварин з глутаматіндукованим ожирінням на тлі введення пробіотика *Lactobacillus casei* індекс Лі зберігався на відносно стабільному рівні (близько 0,27–0,28) і не демонстрував вираженого зниження наприкінці експерименту, на відміну від групи тварин з ожирінням без корекції. Застосування пробіотика за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу супроводжувалося підтриманням індексу Лі в межах 0,26–0,27 протягом усього експерименту. У групі тварин з хронічним стресом під впливом пробіотика *Lactobacillus casei* індекс Лі демонстрував незначні коливання з тенденцією до стабілізації наприкінці експерименту, що підтверджує нормалізувальний вплив пробіотичної корекції за умов хронічного стресу.

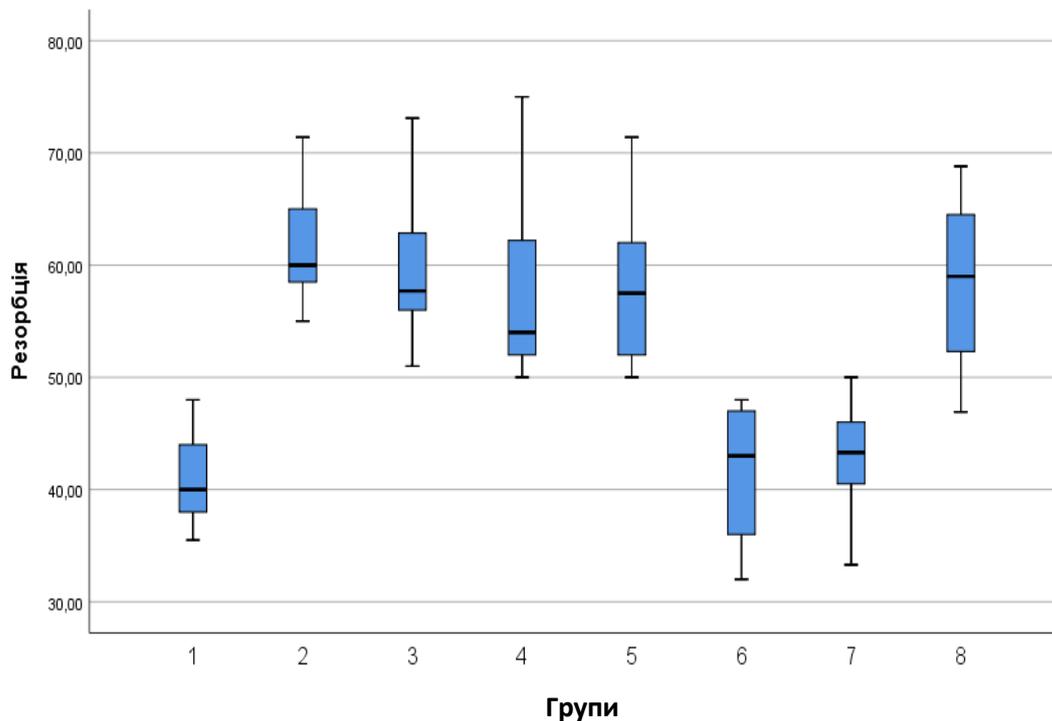


Рис. 4.3 Оголення кореня молярів (%). Група 1 – інтактні, група 2 – ожиріння, група 3 – ожиріння + стрес, група 4 – стрес, група 5 – пробіотик, група 6 – ожиріння + пробіотик, група 7 – ожиріння + стрес + пробіотик, група 8 – стрес + пробіотик

За даними, представленими на рис. 4.3, встановлено, що рівень оголення коренів молярів суттєво варіює залежно від експериментальних умов, що свідчить про різний ступінь резорбції альвеолярної кістки у дослідних групах.

В інтактній групі тварин відсоток оголення коренів молярів був мінімальним і становив близько 38–42 %, що відображає фізіологічний рівень вікових змін тканин пародонта.

У групі тварин глютаматіндукованого ожиріння спостерігалось достовірне зростання резорбції альвеолярної кістки нижньої щелепи щурів,

близько 58–62 %. Це вказує на негативний вплив метаболічних порушень, асоційованих з ожирінням на стан кісткової тканини пародонта.

У тварин з поєднаним впливом ожиріння з хронічним стресом супроводжувалося подальшим посиленням резорбтивних процесів, при цьому показники оголення коренів досягали приблизно 60–65 %. Це свідчить про синергічну дію метаболічного та стресорного чинників на прогресування деструктивних змін у пародонті.

У групі тварин з ізольованим хронічним стресом також реєструвалися, високі значення коефіцієнту оголення коренів молярів (близько 55–60 %), що порівнювано з групами тварин з ожирінням та хронічний стрес на тлі ожиріння.

У групах тварин з ожирінням та поєднаною дією ожиріння і хронічного стресу з пробіотичною корекцією відзначалося істотне зниження відсотка оголення коренів молярів порівняно з контрольними щурами та з ожирінням, ожирінням з хронічним стресом, без корекції.

У тварин з хронічним психоемоційним стресом за умов введення пробіотику спостерігалася тенденція до зниження відсотка оголення коренів молярів (близько 52–60 %) порівняно з групою тварин з ізольованим стресом.

Отримані результати свідчать про чіткий патогенетичний зв'язок між хронічним стресом та прогресуванням резорбції альвеолярної кістки. Стрес супроводжується активацією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, підвищенням рівня глюкокортикоїдів та катехоламінів, що призводить до порушення кісткового ремоделювання в бік резорбції. Одночасно відбувається активація прозапальних цитокінів і зростання рівня оксидативного та нітрозативного стресу, які стимулюють остеокластогенез і пригнічують активність остеобластів.

Застосування пробіотики *Lactobacillus casei* зменшувало вираженість стрес-індукованої резорбції альвеолярної кістки, імовірно, за рахунок нормалізації кишково-імунної осі, зниження системного запалення та ослаблення оксидативно-нітрозативного дисбалансу. Таким чином, стрес

виступає ключовим модифікуючим чинником ушкодження тканин пародонта, а пробіотична корекція – перспективним засобом обмеження резорбтивних процесів.

Аналіз показників тяжкості стрес-синдрому у щурів із глутамат-індукованим ожирінням та хронічним стресом засвідчив наявність виражених морфофункціональних порушень, що проявлялися змінами відносної маси тимусу й наднирників, а також розвитком ушкоджень слизової оболонки шлунка.

Таблиця 4.2

Показники тяжкості стрес-синдрому у тварин з глутаматіндукованим ожирінням та хронічним стресом і корекції пробіотиком *Lactobacillus casei*

Група тварин	Відносна вага тимусу, мг/г	Відносна вага наднирників, мг/г	Показники СОШ		
			Частота виразок, %	Множинність виразок, к-сть виразок на 1 щура	Тяжкість, бали
1.Контроль n=10	1,08+0,17	0,21+0,02	-	-	-
2.Ожиріння n=14	1,10+0,07	0,16+0,02	-	-	-
3.Ожиріння+стрес n=17	0,99+0,09	0,20+0,02	59,2	0,93	5
4.Стрес n=10	0,77+0,16	0,30+0,04	75	1,79	6
5.Пробіотик n=10	1,17+0,18	0,20+0,03	-	-	-
6.Ожиріння+пробіотик n=16	1,49+0,11	0,20+0,03	-	-	-
7.Ожиріння+стрес + пробіотик n=16	1,29+0,09*	0,25+0,02*	15,3	0,31	2
8.Стрес+пробіотик n=10	0,85+0,10	0,22+0,05	14,3	0,14	1

Примітка: n – кількість тварин, *– P <0,05 порівняно з 3-ою групою

У інтактних тварин показники стрес-синдрому відповідали фізіологічній нормі: виразкові ураження слизової оболонки шлунка були

відсутні, відносна маса тимусу становила $1,08 \pm 0,17$ мг/г, а наднирників – $0,21 \pm 0,02$ мг/г.

У щурів із глутаматіндукованим ожирінням без стресового впливу істотних змін показників тяжкості стрес-синдрому не зафіксовано. Відносна маса тимусу ($1,10 \pm 0,07$ мг/г) та наднирників ($0,16 \pm 0,02$ мг/г) не відрізнялася від інтактних тварин, а ураження слизової оболонки шлунка були відсутні.

Поєднання глутаматіндукованого ожиріння з хронічним стресом призводило до розвитку виражених проявів стрес-синдрому: частота виразкових уражень слизової оболонки шлунка становила 59,2 %, множинність – 0,93 виразки на одну тварину в групі, а тяжкість ураження досягала 5 балів. Одночасно спостерігалось зниження відносної маси тимусу до $0,99 \pm 0,09$ мг/г, що на 8,3 % менше порівняно з інтактною групою, що свідчить про стрес-індуковану інволюцію імунного органу. Відносна маса наднирників ($0,20 \pm 0,02$ мг/г) залишалася близькою до контрольних значень.

У тварин, підданих лише хронічному стресу, прояви стрес-синдрому були найбільш вираженими: частота виразок слизової оболонки шлунка досягала 75 %, множинність уражень – 1,79, а тяжкість – 6 балів. Відносна маса тимусу зменшувалася до $0,77 \pm 0,16$ мг/г, що на 28,7 % нижче порівняно з інтактною групою, тоді як відносна маса наднирників зростала на 42,9 % до $0,30 \pm 0,04$ мг/г, що свідчить про гіпертрофію залози в умовах тривалої активації стрес-реалізуючих механізмів.

У тварин, які отримували пробіотик *Lactobacillus casei* без патологічних впливів, показники стрес-синдрому залишалися в межах фізіологічних значень. Виразкові ураження слизової оболонки шлунка не реєструвалися.

Застосування *Lactobacillus casei* у тварин з глутаматіндукованим ожирінням супроводжувалося істотним підвищенням відносної маси тимусу до $1,49 \pm 0,11$ мг/г, що на 35,5 % перевищувало показник групи ожиріння без корекції та на 38 % – інтактної групи. Відносна маса наднирників залишалася

стабільною ($0,20 \pm 0,03$ мг/г), а ознак ушкодження слизової оболонки шлунка не виявлено.

Найбільш коригуючий ефект пробіотика встановлено у групі тварин з поєднанням глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу, які отримували *Lactobacillus casei*: частота виразкових уражень слизової оболонки шлунка зменшувалася до 15,3 %, що у 3,9 раза нижче порівняно з групою тварин з ожирінням та хронічним стресом без корекції. Множинність виразок знижувалася у 3 рази з 0,93 до 0,31, а тяжкість уражень – з 5 до 2 балів. Відносна маса тимусу достовірно зростала до $1,29 \pm 0,09$ мг/г, що на 30,3 % перевищувало показник некоригованої групи щурів ($p < 0,05$), а відносна маса наднирників становила $0,25 \pm 0,02$ мг/г, що свідчить про зменшення напруження стрес-реалізуючих механізмів.

У тварин з хронічним стресом на тлі введення пробіотика спостерігалось суттєве послаблення проявів стрес-синдрому: частота виразкових уражень знижувалася до 14,3 %, множинність – до 0,14, а тяжкість – до 1 бала; відносна маса тимусу ($0,85 \pm 0,10$ мг/г) була вищою, ніж у групі щурів з ізольованим стресом, а відносна маса наднирників ($0,22 \pm 0,05$ мг/г) наближалася до контрольних значень.

4.2. Зміни протеїназно-інгібіторного потенціалу та вмісту фукози і ГАГ у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та психоемоційного стресу на тлі введення пробіотику *Lactobacillus casei*

Баланс між протеолітичними ферментами та їх інгібіторами є фундаментальним чинником підтримки структурно-функціональної цілісності пародонтальних тканин. Надмірна активність протеаз, як ендогенних, так і бактеріальних, призводить до деградації фукопротеїнів, протеогліканів і колагенових білків, що відіграє ключову роль у прогресуванні запально-деструктивних змін у пародонті; водночас протеазні

інгібітори (секреторний лейкоцитарний інгібітор протеаз — SLPI, елафін та ін.) виконують захисну функцію, обмежуючи тканинний протеоліз [168].

Показники вмісту вільної фукози та глікозаміногліканів (ГАГ) у тканинах пародонта розглядаються як інформативні маркери деградації фукопротеїнів і протеогліканів — структурних компонентів міжклітинного матриксу, що забезпечують бар'єрні і механічні властивості тканин. Збільшення вільної фукози свідчить про деполімерацію фукопротеїнів, тоді як зміни сумарного вмісту ГАГ відображають руйнування протеогліканної матриці і переструктуризацію міжклітинного середовища [169].

Таблиця 4.3

Протеїназно-інгібіторний потенціал тканини пародонта щурів за умов ожиріння, хронічного стресу та корекції пробіотиком *Lactobacillus casei*

Групи тварин	Загальна антитриптична активність, г/кг	Загальна протеолітична активність, мкмоль/г×хв
1. Інтактні n=10	27,88 ± 4,52	1,61 ± 0,09
2. Ожиріння n=14	56,12 ± 11,09*	1,60 ± 0,07
3. Ожиріння+стрес n=17	98,27 ± 14,95**	1,80 ± 0,06
4. Стрес n=10	22,56 ± 2,23	1,54 ± 0,08
5. Пробіотик n=10	34,7 ± 6,36	1,51 ± 0,06
6. Ожиріння+пробіотик n=16	111,6 ± 19,81^	1,85 ± 0,13
7. Ожиріння+стрес+пробіотик n=16	76,9 ± 14,27#	1,31 ± 0,36
8. Стрес+пробіотик n=10	28,8 ± 5,11	1,61 ± 0,08
Статистичний показник	P ₁₋₂ <0,05* P ₁₋₃ <0,05** P ₂₋₆ <0,05^ P ₃₋₇ <0,05#	

Засіб корекції спрямований на відновлення та збереження структури міжклітинного матриксу; у цьому контексті пробіотики демонструють потенціал як мульти-механістичні агенти, що модулюють мікробіоту, знижують запальну активацію, посилюють антиоксидантні шляхи (Nrf2) і

можуть впливати на продукцію та активність протеаз та їх інгібіторів [170,171].

Отримані результати свідчать про істотні зміни протеїназно-інгібіторного балансу в тканинах пародонта щурів за умов ожиріння, хронічного психоемоційного стресу та пробіотичної корекції *Lactobacillus casei*.

У інтактних тварин показники загальної антитриптичної активності та загальної протеолітичної активності в тканинах пародонта перебували в межах фізіологічної норми, що відображає збережений баланс між процесами протеолізу та їх інгібування і свідчить про стабільний стан міжклітинного матриксу пародонтальних тканин.

За умов експериментального ожиріння відзначалося достовірне підвищення загальної антитриптичної активності у тканинах пародонта порівняно з інтактною групою, при цьому загальна протеолітична активність істотно не змінювалася. Таке зростання інгібіторної активності можна розцінювати як компенсаторно-захисну реакцію тканин пародонта у відповідь на метаболічно зумовлене напруження протеолітичних механізмів.

Найбільш виражені порушення протеїназно-інгібіторного потенціалу спостерігалися у тварин з поєднаною дією глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу: загальна антитриптична активність зростала більш ніж утричі порівняно з інтактними тваринами, одночасно відзначалася тенденція до підвищення загальної протеолітичної активності. У тварин з ізольованим хронічним стресом показники загальної антитриптичної та загальної протеолітичної активності не мали достовірних відмінностей від інтактної групи, що може свідчити про відносну збереженість протеїназно-інгібіторного балансу при короткотривалій або менш інтенсивній дії стресорного чинника.

Введення пробіотика інтактним тваринам супроводжувалося помірним підвищенням антитриптичної активності без змін протеолітичної активності. Пробіотична корекція за умов глутаматіндукованого ожиріння призводила до

ще більш вираженого підвищення загальної антитриптичної активності порівняно з групою щурів з ожирінням без корекції. Особливий інтерес становить аналіз групи тварин з поєднаним впливом глутаматіндукованого ожиріння і хронічного стресу на тлі пробіотичної корекції. У цій групі тварин загальна антитриптична активність була достовірно нижчою, ніж у тварин з ожирінням і стресом без корекції, наближаючись до значень інтактної групи. Отримані дані вказують на нормалізацію протеїназно-інгібіторного балансу під впливом *Lactobacillus casei* та обмеження ушкоджувальної дії поєднаних метаболічних і стресорних факторів.

У тварин з хронічним психоемоціональним стресом та введені пробіотика, показники протеїназно-інгібіторного потенціалу практично не відрізнялися від інтактних значень, що підтверджує протективний вплив *Lactobacillus casei* та його здатність запобігати розвитку порушень регуляції протеолізу за умов психоемоційного навантаження.

Вміст вільної фукози та глікозаміногліканів (ГАГ) у тканинах пародонта є інформативними маркерами ремоделювання міжклітинного матриксу, інтенсивності катаболізму глікопротеїнів і протеогліканів, а також ступеня структурно-функціональних порушень сполучної тканини. Отримані дані свідчать про суттєвий вплив ожиріння, хронічного психоемоційного стресу та пробіотичної корекції на ці показники (табл. 4.4).

Нами встановлено, що у тварин з поєднаною дією глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу вміст вільної фукози вірогідно зростав майже на 60% порівняно з інтактними тваринами (4,75 проти 2,98 мкмоль/г; $P < 0,05$) та на 88% порівняно з групою тварин з ізольованим ожирінням. За цих умов у тканинах пародонта рівень ГАГ підвищувався на 70% відносно інтактного контролю (3,29 проти 1,94 мкмоль/г; $P < 0,05$) та на 110% порівняно з групою щурів з ожирінням. Це вказує на інтенсивну деградацію протеогліканів і глікопротеїнів міжклітинного матриксу пародонта за умов сумарної дії метаболічного і стресорного чинників.

Вміст вільної фукози та ГАГ у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння, хронічного стресу та корекції пробіотиком *Lactobacillus casei*

Групи тварин	Вміст вільної фукози, мкмоль/г	Вміст ГАГ, мкмоль/г
1. Інтактні n=10	2,98 ± 0,71	1,94 ± 0,37
2. Ожиріння n=14	2,53 ± 0,30	1,57 ± 0,39
3. Ожиріння+стрес n=17	4,75 ± 0,32*	3,29 ± 0,37*#
4. Стрес n=10	3,99 ± 0,42	2,08 ± 0,15
5. Пробіотик n=10	2,40 ± 0,46	2,14 ± 0,25
6. Ожиріння+пробіотик n=16	1,39 ± 0,34	2,95 ± 0,59
7. Ожиріння+стрес+пробіотик n=16	2,81 ± 0,91**	1,29 ± 0,23**
8. Стрес+пробіотик =10	2,75 ± 0,43^	2,17 ± 0,21
Статистичний показник	P ₁₋₃ <0,05* P ₃₋₈ <0,05** P ₄₋₇ <0,05^ P ₂₋₃ <0,05#	

У тварин з ізольованим хронічним стресом вміст вільної фукози у тканинах пародонта підвищувався на 34%, а ГАГ — на 7,2% порівняно з цими показниками у інтактних тварин.

Введення *Lactobacillus casei* інтактним тваринам не спричиняло істотних змін у тканинах пародонта: рівень вільної фукози знижувався на 19,5%, а ГАГ збільшувався лише на 10,3%, що перебуває в межах фізіологічних коливань.

У тварин з глютаматіндукованим ожирінням на тлі пробіотичної корекції вміст вільної фукози у тканинах пародонта зменшувався на 44% порівняно з групою тварин з ожирінням, тоді як вміст ГАГ зростав на 87,9%.

У групі тварин з поєднаним впливом глютаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу на тлі введення пробіотику вміст вільної фукози знижувався на 40,8% порівняно з відповідною групою тварин без корекції

(2,81 проти 4,75 мкмоль/г; $P < 0,05$), а рівень ГАГ — на 60,8% (1,29 проти 3,29 мкмоль/г; $P < 0,05$). У тварин з хронічним психоемоційним стресом на тлі пробіотичної корекції вміст вільної фукози у тканинах пародонта знижувався на 31,1% порівняно з групою щурів з ізольованим стресом без корекції.

4.3. Вплив *Lactobacillus casei* на показники карбонільно-оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та стресу

Однією з ключових ланок патогенезу уражень тканин пародонта за умов метаболічних порушень і психоемоційного навантаження є розвиток оксидативного стресу, який супроводжується надмірною генерацією активних форм кисню, порушенням антиоксидантного захисту. Ожиріння, як системний метаболічний стан, поєднується з синдромом системної запальної відповіді і дисбалансом про- та антиоксидантних процесів, тоді як хронічний стрес потенціює ці порушення через активацію нейроендокринних та катаболічних механізмів [172].

За умов поєднаної дії ожиріння і хронічного стресу формується синергічний негативний вплив на тканини пародонта, що проявляється максимальним напруженням прооксидантних механізмів, виснаженням ферментної ланки антиоксидантного захисту та розвитком ендогенної інтоксикації. Саме підвищення вмісту ТБК-реактивних, окисно модифікованих білків і молекул середньої маси розглядається як універсальні маркери тяжкості патологічного процесу та прогресування пародонтальних ушкоджень [173].

У зв'язку з цим актуальним є пошук засобів патогенетичної корекції, здатних обмежувати інтенсивність оксидативного стресу та відновлювати антиоксидантний потенціал тканин пародонта. Особливий інтерес викликають пробіотики, зокрема *Lactobacillus casei* IMV B7280, які поряд із модулюванням мікробіоценозу проявляють антиоксидантні, протизапальні та

цитопротекторні властивості, зокрема через активацію Nrf2-залежних механізмів клітинного захисту [174].

Таблиця 4.5

Показники карбонільно-оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу на тлі введення пробіотика *Lactobacillus casei*

Групи тварин	Вміст ТБК-реактантів, мкмоль/г	Вміст ОМБ, у.о.	Активність каталази, мккат/г	Вміст молекул середньої маси, у.о.
1. Інтактні n=10	10,00 ± 2,13	0,036 ± 0,003	0,34 ± 0,02	0,042 ± 0,014
2. Ожиріння n=14	12,43 ± 3,03	0,076 ± 0,007#	0,37 ± 0,01	0,145 ± 0,017#
3. Ожиріння+стрес n=17	22,77 ± 5,25*	0,082 ± 0,004*	0,16 ± 0,02*	0,086 ± 0,021*
4. Стрес n=10	21,04 ± 8,27**	0,108 ± 0,005**	0,10 ± 0,02**	0,042 ± 0,012
5. Пробіотик n=10	12,91 ± 3,19	0,039 ± 0,021	0,40 ± 0,01	0,049 ± 0,019
6. Ожиріння+пробіотик n=16	6,13 ± 1,38^	0,010 ± 0,005^	0,44 ± 0,01	0,019 ± 0,007^
7. Ожиріння+стрес+пробіотик n=14	7,52 ± 1,38^^	0,016 ± 0,091^^	1,11 ± 0,12^^	0,049 ± 0,042^^
8. Стрес+пробіотик n=12	11,48 ± 1,21&	0,088 ± 0,009&	0,37 ± 0,01	0,030 ± 0,019
Статистичний показник	P ₁₋₃ < 0,05* P ₁₋₄ < 0,05** P ₁₋₂ < 0,05# P ₂₋₆ < 0,05^ P ₃₋₇ < 0,05^^ P ₄₋₈ < 0,05&			

За умов поєданого впливу глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу спостерігалось різке підсилення процесів ліпопероксидації, про що свідчить більш ніж дворазовий приріст рівня ТБК-реактантів (22,77 ± 5,25 мкмоль/г; P < 0,05). Аналогічні зрушення відмічено й у біомаркерах білкової модифікації тканин пародонта: показники ОМБ зростали до 0,082 ± 0,004 у.о. (P < 0,05), що вказує на накопичення окисно модифікованих білкових структур. За цих умов каталазна активність тканин пародонта знижувалася більш ніж удвічі (0,16 ± 0,02 мккат/г), що свідчить про виснаження ферментативної антиоксидантної ланки. У цілому комбінація ожиріння та стресу проявляє синергічний ушкоджувальний ефект,

поглиблюючи прояви оксидативного стресу та метаболічної деструкції в тканинах пародонта.

У щурів, які зазнавали хронічного стресу без ожиріння, також зафіксовано суттєве підвищення маркерів оксидативного стресу у тканинах пародонта: рівень ТБК-реактантів зростав у понад два рази відносно контролю ($21,04 \pm 8,27$ мкмоль/г; $P < 0,05$), тоді як вміст ОМБ досягав максимальних значень серед усіх груп ($0,108 \pm 0,005$ у.о.; $P < 0,05$). Одночасно активність каталази у тканинах пародонта знижувалася до $0,10 \pm 0,02$ мккат/г. Застосування *Lactobacillus casei* на тлі глютаматіндукованого ожиріння чинить коригуючий ефект: показники вмісту ТБК-реактантів і ОМБ у тканинах пародонта знижувалися. За цих умов активність каталази у тканинах пародонта зростала до $0,44 \pm 0,01$ мккат/г, що перевищує як значення контролю, так і цей показник у тварин з ожирінням без корекції. Значне зниження у тканинах пародонта вмісту МСМ (до $0,019 \pm 0,007$ у.о.) підтверджує зменшення розвитку ендогенної інтоксикації та ефективно гальмування окисно-модифікованих метаболітів. Ці зміни демонструють, що пробіотик *Lactobacillus casei* забезпечує виражений мембраностабілізуючий, антирадикальний.

У тварин з хронічним стресом та введенням пробіотика *Lactobacillus casei* також сприяло нормалізації прооксидантно-антиоксидантної рівноваги: рівень ТБК-реактантів у тканинах пародонта знижувався удвічі порівняно з відповідним контролем без корекції ($11,48 \pm 1,21$ мкмоль/г; $P < 0,05$), а активність каталази відновлювалася до значень, близьких до інтактних тварин ($0,37 \pm 0,01$ мккат/г).

Введення *Lactobacillus casei* тваринам за умов поєданого впливу глютаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу демонструвало протективний ефект на розвиток оксидативного стресу у тканинах пародонта: рівень ТБК-реактантів знижувався у три рази порівняно з відповідною групою тварин без корекції (до $7,52 \pm 1,38$ мкмоль/г; $P < 0,05$) та вірогідне зниження вмісту ОМБ. Особливо значущим є різке підвищення каталазної

активності у тканинах пародонта до $1,11 \pm 0,12$ мккат/г ($P < 0,05$), що у 6,9 разів перевищує цей показник у тварин з ожирінням та хронічним стресом без корекції і вказує на активацію ферментативного антиоксидантного захисту.

4.4. Показники нітрозативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу на фоні введення *Lactobacillus casei*

Нітрозативний стрес, що пов'язаний із порушенням обміну оксиду азоту (NO) і його метаболітів, є важливою складовою цього процесу і тісно взаємодіє з реактивними формами кисню в патогенезі пародонтальних ушкоджень [175].

NO-синтази (NOS) є ключовими ферментами, які каталізують утворення NO із L-аргініну. Активність цих ферментів та накопичення продуктів їхньої діяльності у тканинах пародонта значно зростає при експериментальному пародонтиті, що підтверджує роль NO у підтримці патогенетичного каскаду запалення та окисно-нітрозативного стресу [176]. NO виконує подвійні функції: при фізіологічних концентраціях він бере участь у регуляції судинного тонуусу і імунних реакцій, тоді як надмірне утворення NO сприяє утворенню пероксинітриту, потужного окисника, що ушкоджує клітинні компоненти тканин пародонта [177].

У таблицях 4.6, 4.7 наведено показники активності NO-синтаз, вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту, нітрозотіолів та концентрації пероксинітритів у тканинах пародонта щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння, хронічного психоемоційного стресу та пробіотичної корекції *Lactobacillus casei*.

У контрольній групі тварин загальна активність NO-синтаз у тканинах пародонта становила $0,287 \pm 0,038$ мкмоль/г·хв, при цьому активність конститутивних форм складала $0,081 \pm 0,005$ мкмоль/г·хв, а індукцибельної форми — $0,208 \pm 0,037$ мкмоль/г·хв (табл. 4.6).

За умов поєднання глутаматіндукованого ожиріння з хронічним стресом загальна активність NO-синтаз у тканинах пародонта вірогідно зростала до $0,587 \pm 0,094$ мкмоль/г·хв; основний внесок у ці зміни забезпечувало зростання активності індукбельної ізоформи NOS ($0,505 \pm 0,091$ мкмоль/г·хв), тоді як активність конститутивних форм ферменту залишалася на рівні, близькому до контрольних значень (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Активність NO – синтаз у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння, психоемоційного стресу та корекція пробіотиком *Lactobacillus casei*

Групи тварин	Активність NO – синтаз мкмоль/г·хв		
	Загальна активність NOS	Активність конститутив- них форм NOS	Активність індукбельної NOS
1.Контроль n=10	$0,287 \pm 0,038^a$	$0,081 \pm 0,005^b$	$0,208 \pm 0,037^a$
2.Ожиріння n=14	$0,372 \pm 0,113^b$	$0,080 \pm 0,008^a$	$0,291 \pm 0,114$
3.Ожиріння+стрес n=17	$0,587 \pm 0,094^b$	$0,079 \pm 0,002^a$	$0,505 \pm 0,091$
4.Стрес n=10	$0,573 \pm 0,066^b$	$0,098 \pm 0,009^b$	$0,475 \pm 0,067^b$
5.Пробіотик n=10	$0,287 \pm 0,056^b$	$0,081 \pm 0,002^a$	$0,205 \pm 0,057$
6.Ожиріння+пробіотик n=16	$0,229 \pm 0,037^a$	$0,084 \pm 0,003^a$	$0,145 \pm 0,093$
7.Ожиріння+стрес +пробіотик n=16	$0,282 \pm 0,235^b$	$0,086 \pm 0,007^a$	$0,196 \pm 0,035^b$
8.Стрес+ пробіотик n=10	$0,318 \pm 0,094$	$0,079 \pm 0,003$	$0,239 \pm 0,092^b$

Примітка: різними літерами позначені значення, які достовірно відрізнялися одна від одної в межах одного стовпця таблиці за результатами Краскела-Уолліса та Манна-Уїтні.

У групі тварин з ізольованим хронічним стресом загальна активність NO-синтаз у тканинах пародонта вірогідно підвищувалася $0,573 \pm 0,066$

мкмоль/Г·хв за рахунок зростання активності як конститутивних форм NOS до $0,098 \pm 0,009$ так і індукцйбельної форми ферменту $0,475 \pm 0,067$ (табл. 4.6).

Введення пробіотику *Lactobacillus casei* тваринам контрольної групи без ожиріння та стресу не змінювала статистично значуще показники активності NO-синтаз у тканинах пародонта від інтактних тварин.

У групі щурів з глутаматіндукованим ожирінням на тлі пробіотичної корекції загальна активність NO-синтаз становила $0,229 \pm 0,037$ мкмоль/Г·хв та активності індукцйбельної ізоформи NOS - $0,084 \pm 0,003$, активність конститутивних ізоформ ферменту $0,329 \pm 0,093$ (табл. 4.6).

У тварин з поєднаним впливом глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу за умов введення пробіотику за схемою загальна активність NO-синтаз у тканинах пародонта вірогідно зменшувалась у порівнянні з щурами відповідної групи без корекції та наближалось до контрольних значень з незначним підвищенням індукцйбельної ізоформи NOS.

У тварин, яким моделювали ізолюваний хронічний стрес на тлі введення пробіотику загальна активність NO-синтаз у тканинах пародонта становила $0,318 \pm 0,094$ мкмоль/Г·хв, а активність конститутивних форм ферменту наближалась до контрольних показників з незначним підвищенням індукцйбельної форми NOS (табл. 4.6).

У контрольній групі тварин вміст нітрит аніонів у тканинах пародонта становив $2,20 \pm 0,26$ нмоль/Г, а вміст нітрозотіолів — $0,075 \pm 0,010$ мкмоль/Г та концентрація пероксинітриту - $0,63 \pm 0,15$. За умов моделювання як поєданого впливу глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу, так і ізолювані впливи сприяли зростанню вмісту стабільних метаболітів нітроген оксигену - нітрит аніонів порівняно з інтактними тваринами (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Вміст нітрит аніону, нітрозотіолів, пероксинітритів у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння, психоемоційного стресу та корекція пробіотиком

Lactobacillus casei

Групи тварин	Вміст NO ²⁻ нмоль/г	Вміст нітрозотіолів мкмоль/г	Концентрація пероксинітритів мкмоль/г
1.Контроль n=10	2,20 ± 0,26 ^a	0,075 ± 0,010	0,63 ± 0,15 ^a
2.Ожиріння n=14	2,78 ± 0,54 ^a	0,105 ± 0,007 ^b	1,13 ± 0,17 ^b
3.Ожиріння+стрес n=17	2,63 ± 0,17 ^a	0,087 ± 0,015	1,83 ± 0,22 ^b
4.Стрес n=10	2,79 ± 0,21 ^a	0,050 ± 0,007 ^a	1,77 ± 0,07 ^a
5.Пробіотик n=10	2,06 ± 0,45 ^a	0,068 ± 0,008 ^b	0,53 ± 0,23 ^b
6.Ожиріння+ пробіотик n= 16	2,50 ± 0,96 ^a	0,066 ± 0,010 ^b	1,24 ± 0,22 ^b
7.Ожиріння+стрес +пробіотик n=16	2,95 ± 1,35 ^a	0,054 ± 0,009	1,25 ± 0,28 ^b
8.Стрес+ пробіотик n=10	2,78 ± 0,22 ^b	0,088 ± 0,014 ^a	1,40 ± 0,33

Примітка: різними літерами позначені значення, які достовірно відрізнялися одна від одної в межах одного стовпця таблиці за результатами Краскела-Уолліса та Манна-Уїтні.

Аналізуючи ступінь розвитку нітрозативного стресу в тканинах пародонта щурів всіх досліджуваних груп за вмістом пероксинітритів нами встановлено, що підвищення їх концентрації в майже 3 рази спостерігали у щурів з поєднаною дією глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу порівняно з контролем та в 1,6 рази - у порівнянні з тваринами, яким моделювали глутаматіндуковане ожиріння (табл. 4.7).

Вміст нітрозотіолів у тканинах пародонта тварин з поєднаною дією ожиріння та хронічного стресу збільшувався в 1,2 рази порівняно з цим показником у контрольних тварин та ізольованим глутаматіндукованим ожирінням (табл. 4.7).

Таким чином, найбільш виражені прояви нітрозативного стресу у тканинах пародонта спостерігалися у тварин з поєднаною дією глутаматіндукованого ожиріння і психоемоційного хронічного стресу у порівнянні з парціальними впливами.

Введення пробіотику *Lactobacillus casei* супроводжувалося вірогідним зменшенням вмісту нітрозотіолів у тканинах пародонта щурів, яким моделювали ожиріння та поєднану дію ожиріння зі стресом порівняно з відповідними групами тварин без корекції (табл. 4.7).

Найбільшу ефективність пригнічувати розвиток нітрозативного стресу шляхом введення пробіотику *Lactobacillus casei* нами встановлено у тварин з поєднаним впливом глутаматіндукованого ожиріння і хронічного стресу, про що свідчить вірогідне зменшення вмісту пероксинітриту у тканинах пародонта у порівнянні з щурами відповідної групи без корекції (табл. 4.7).

Отримані дані щодо показників нітрозативного стресу тісно узгоджуються зі змінами активності аргінази та орнітиндекарбоксилази в тканинах пародонта досліджуваних груп тварин, що відображені у таблиці 4.8. Зміни в NO-синтазній системі тканин пародонта за умов глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу супроводжувалося перерозподілом метаболізму L-аргініну у бік аргіназного та поліамінового шляхів, що проявлялося змінами активності аргінази та орнітиндекарбоксилази. Відомо, що посилення аргіназної активності обмежує доступність субстрату L-аргініну для NO-синтаз, сприяючи зниженню продукції оксиду азоту та формуванню нітрозативного дисбалансу за рахунок збільшеної продукції супероксид аніон радикалу, тоді як активація орнітиндекарбоксилази відображає стимуляцію проліферативно-ремоделювальних процесів у відповідь на ушкодження тканин. Пробиотична корекція *Lactobacillus casei* частково нормалізувала співвідношення між NO-залежним і аргіназа-орнітиновим шляхами метаболізму L-аргініну, що узгоджується зі зменшенням проявів нітрозативного стресу та стабілізацією структурно-функціонального стану тканин пародонта.

Активність орнітиндекарбоксілази та аргінази у тканинах пародонта щурів за умов глютаматіндукованого ожиріння, хронічного стресу та корекції пробіотиком *Lactobacillus casei*

Групи тварин	Активність орнітиндекарбоксілази, нмоль/Г*хв	Активність аргінази, мкмоль/хв*Г
1. Контроль n=10	6,20 ± 1,98	7,33 ± 1,87
2. Ожиріння n=14	9,63 ± 2,44	8,97 ± 1,52
3. Ожиріння+стрес n=17	9,99 ± 2,08*	25,52 ± 10,05*
4. Стрес n=10	35,07 ± 18,11	6,12 ± 0,99
5. Пробіотик n=10	20,91 ± 4,88	3,63 ± 0,80
6. Ожиріння+пробіотик n=16	12,18 ± 4,46	5,96 ± 1,19
7. Ожиріння+стрес+пробіотик n=14	24,28 ± 18,77**	9,12 ± 18,01**
8. Пробіотик+стрес n=12	19,72 ± 4,06	5,72 ± 0,97
Статистичний показник:	P ₁₋₃ <0,05* P ₃₋₇ < 0,05**	

Наведені дані свідчать про суттєві порушення поліамінового та аргінінового метаболізму в тканинах пародонта щурів за умов глютаматіндукованого ожиріння, хронічного стресу та їх поєднання, а також про коригуючий вплив пробіотика *Lactobacillus casei*.

У контрольній групі активність орнітиндекарбоксілази (ОДК) та аргінази перебувала в межах фізіологічної норми, що відображає збалансований обмін орнітину й аргініну та адекватні процеси клітинної проліферації й репарації у тканинах пародонта.

За умов глутаматіндукованого ожиріння у тканинах пародонта вірогідних змін активності ОДК та аргінази у порівнянні з контролем не виявлено. Поєднання ожиріння з хронічним стресом супроводжувалося достовірним зростанням активності ОДК та аргінази відносно цих показників у контрольних щурів. У групі тварин з ізольованим хронічним стресом виявлено найбільш виражене підвищення активності ОДК в тканинах пародонта; водночас активність аргінази в цій групі тварин не перевищувала контрольні значення (табл. 4.8).

Введення пробіотику *Lactobacillus casei* інтактним тваринам супроводжувалося зростанням активності ОДК на тлі зниження активності аргінази, що може вказувати на стимуляцію репаративних процесів і зменшення конкуренції за аргінін, потенційно сприятливу для NO-залежних механізмів захисту пародонта.

У тварин з ізольованим ожирінням, які отримували пробіотик, відзначалася тенденція до нормалізації обох показників: активність ОДК знижувалася порівняно з некоригованим ожирінням, а активність аргінази наближалася до контрольних значень.

У групі тварин з глутаматіндукованим ожирінням та хронічним стресом на тлі введення пробіотику *Lactobacillus casei* активність аргінази у тканинах пародонта вірогідно зменшувалась у порівнянні з групою тварин яким моделювали ожиріння та хронічний стрес без корекції. За цих умов активність ОДК у тканинах пародонта щурів залишалася достовірно підвищеною у порівнянні з групою тварин яким моделювали ожиріння та хронічний стрес без корекції (табл. 4.8).

У групі тварин з ізольованим хронічним стресом на тлі введення пробіотику активність ОДК і аргінази залишалася нижчою, ніж при поєднанні ожиріння та хронічного стресу, що підтверджує частковий протективний ефект пробіотику щодо стрес-індукованих змін у тканинах пародонта.

Таким чином, глутаматіндуковане ожиріння та хронічний психоемоційний стрес істотно змінюють активність ключових ферментів метаболізму L-аргініну в тканинах пародонта тварин. Пробіотик *Lactobacillus casei* виявляє коригуючий і протективний ефект на тканини пародонта за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного психоемоційного стресу.

Висновки до розділу 4:

1. Моноштамний пробіотик *Lactobacillus casei* ефективно запобігав розвитку вісцерального ожиріння у тварин з парціальним та поєднаним впливом глутаматіндукованого ожиріння і хронічного психоемоційного стресу, про що свідчить вірогідне зменшення маси вісцерального жиру у досліджуваних тварин та достовірне зменшення ІМТ, індексу Лі.

2. Введення пробіотику *Lactobacillus casei* сприяло зменшенню частоти, тяжкості і множинності виразок слизової оболонки шлунка у тварин з хронічним стресом та поєднаним впливом ожиріння зі стресом.

3. Використання пробіотику *Lactobacillus casei* двотижневими курсами за схемою сприяє антирезорбтивну дію на кісткову тканину нижньої щелепи щурів за умов ізольованого впливу ожиріння та поєднання ожиріння зі стресом.

4. Введення пробіотику *Lactobacillus casei* сприяло пригніченню розвитку оксидативного стресу, що уповільнювало підвищений катаболізм глікокон'югатів сполучної тканини пародонта всіх досліджуваних груп тварин.

5. Пробіотик *Lactobacillus casei* гальмував розвиток нитрозативного стресу у тканинах пародонта щурів, про що свідчить зменшення загальної активності NO-синтаз у тканинах пародонта тварин з хронічним стресом на тлі глутаматіндукованого ожиріння за рахунок зменшення активності iNOS та достовірне зниження вмісту нітрозотіолів, пероксинітритів, та зростання активності ОДК і зменшення до контрольних значень активності аргінази у

порівнянні з групою тварин, яким моделювали поєднану дію ожиріння і хронічного стресу без корекції.

Результати досліджень, наведені у даному розділі, опубліковані у нижче зазначених наукових публікаціях:

[178] Tsebenko MO, Yevtushok VV, Neporada KS. The effect of obesity, stress and probiotics on the resorption of the alveolar process of the jaws in rats. *Med and Ecol probl.* 2022 Apr 15;26(1–2):7–10.

[179] Цебенко МО, Білець МВ, Омельченко ОС, Євтушок ВВ, Непорада КС, Лазаренко ЛМ. Корекція пробіотиком пародонтального синдрому у тварин за умов ожиріння і хронічного стресу. *Мікробіол З.* 2024 Sep 3;86(4):76–85.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ НАНОЦЕРІЮ НА ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ ОЖИРІННЯ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ

Нанотехнології відкрили нові і перспективні напрями в сучасній біології та медицині. Провідну роль в них займають нанокристалічні матеріали, до яких відносяться і наноматеріали на основі діоксиду церію. Нині накопичений значний експериментальний матеріал, який свідчить про високу біологічну активність нанокристалічного діоксиду церію і розкриває потенційну можливість його використання для розробки і застосування наноконструкцій, здатних активувати системи клітинного та гуморального імунного захисту. Показано, що нанокристалічний церій має високу антиоксидантну активність та може розглядатися, як претендент для створення лікарського засобу у корекції захворювань, провідної ланкою патогенезу яких є оксидативний стрес.

5.1. Зміни біометричних показників тварин та тяжкості стрес-синдрому за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу на тлі введення нанокристалічного діоксиду церію

Введення перорально нанокристалічного церію тваринам, яким моделювали ожиріння та хронічний стрес на тлі ожиріння сприяло вірогідному зменшенню ІМТ у порівнянні з відповідними контрольними тваринами. Наноцерій ефективно запобігав розвитку вісцерального ожиріння у тварин з ізольованим та поєднаним впливом ожиріння і стресу, про що свідчить вірогідне зменшення маси жиру у вісцеральному компартменті жирового депо тварин. Таким чином, нанокристалічний діоксид церію є потенційним засобом для корекції експериментального ожиріння за умов хронічного стресу, що підтверджується іншими дослідженнями.

Отримані дані, наведені в таблиці 5.1, відображають динаміку змін основних біометричних показників у тварин різних експериментальних груп, що дозволяє оцінити розвиток ожиріння, вплив стресового чинника та ефективність корекції наночастинками діоксиду церію.

Таблиця 5.1

Біометричні показники у 4-х місячних щурів з глутаматіндукованим ожирінням, хронічним стресом та корекцією наноцерієм

Групи тварин	Індекс Лі, $\Gamma^{1/3}/\text{см}$	Маса вісцерального жиру, г	ІМТ, $\text{г}/\text{см}^2$
1. Інтактні n=10	0,254±0,003	0,50±0,26	0,35±0,01
2. Ожиріння n=14	0,268±0,003*	11,42±1,30*	0,43±0,01*
3. Ожиріння+ стрес n=17	0,263±0,002**	12,90±0,74**	0,39±0,01
4. Стрес n=10	0,258±0,002***	0,09±0,09#	0,37±0,01
5. Контроль НДЦ n=10	0,257±0,002#	0,00±0,00##	0,39±0,01
6. Ожиріння+ НДЦ n=12	0,258±0,002	5,05±1,08***	0,37±0,01**
7. Ожиріння+ стрес+ НДЦ n=16	0,251±0,003##,& &	1,59±0,47^^,&&	0,33±0,01***, #
8. Стрес +НДЦ n=10	0,255±0,003&,&	0,71±0,38&,&	0,36±0,01
Статистичний показник	*P ₁₋₂ <0,05 **P ₁₋₃ <0,05 ***P ₂₋₄ <0,05 #P ₂₋₅ <0,05 ##P ₂₋₇ <0,05 &P ₂₋₈ <0,05 &&P ₃₋₇ <0,05 ^P ₃₋₈ <0,05	*P ₁₋₂ <0,05 **P ₁₋₃ <0,05 ***P ₁₋₆ <0,05 #P ₂₋₄ <0,05 ##P ₂₋₅ <0,05 ^^P ₂₋₇ <0,05 &P ₂₋₈ <0,05 &&P ₃₋₇ <0,05 ^P ₃₋₈ <0,05	*P ₁₋₂ <0,05 **P ₂₋₆ <0,05 ***P ₃₋₇ <0,05 #P ₅₋₇ <0,05

Згідно з даними таблиці 5.1, у щурів із глутаматіндукованим ожирінням спостерігалось достовірне підвищення біометричних параметрів порівняно з інтактною групою: індекс Лі у тварин із ожирінням зріс до $0,268 \pm 0,003 \text{ г}^{1/3}/\text{см}$, що перевищує контрольне значення $0,254 \pm 0,003 \text{ г}^{1/3}/\text{см}$. Це свідчить про збільшення загальної маси тіла відносно довжини тіла, характерне для розвитку ожиріння.

Маса вісцерального жиру у щурів з глутаматіндукованим ожирінням сягала $11,42 \pm 1,30 \text{ г}$, що у понад 20 разів перевищує показник інтактних тварин. Індекс маси тіла (ІМТ) у щурів з ожирінням також достовірно зріс до $0,43 \pm 0,01 \text{ г}/\text{см}^2$ порівняно з контролем $0,35 \pm 0,01 \text{ г}/\text{см}^2$. У групі тварин ожиріння + стрес спостерігалось подальше наростання маси вісцерального жиру до $12,90 \pm 0,74 \text{ г}$ при ІМТ $0,39 \pm 0,01 \text{ г}/\text{см}^2$. У досліджених тварин, що зазнавали лише хронічного стресу, значення індексу Лі $0,258 \pm 0,002 \text{ г}^{1/3}/\text{см}$ і ІМТ $0,37 \pm 0,01 \text{ г}/\text{см}^2$ практично не відрізнялися від інтактних, тоді як маса вісцерального жиру знижувалася до $0,09 \pm 0,09 \text{ г}$ (табл. 5.1).

Введення нанокристалічного діоксиду церію тваринам з ожирінням призвело до істотного зменшення маси вісцерального жиру до $5,05 \pm 1,08 \text{ г}$ при зниженні ІМТ до $0,37 \pm 0,01 \text{ г}/\text{см}^2$. Найбільш виражений нормалізуючий ефект спостерігався у групі тварин ожиріння + стрес + наноцерій: маса вісцерального жиру знизилася у 8 разів — до $1,59 \pm 0,47 \text{ г}$, індекс Лі — до $0,251 \pm 0,003 \text{ г}^{1/3}/\text{см}$, а ІМТ — до $0,33 \pm 0,01 \text{ г}/\text{см}^2$. Така динаміка вказує на потужний антистресовий та антиадипогенний ефект наноцерію, ймовірно пов'язаний з його антиоксидантними та протизапальними властивостями.

Таким чином, отримані результати підтверджують, що введення нанокристалічного діоксиду церію справляє виражений коригуючий ефект на біометричні показники тварин із глутаматіндукованим ожирінням, особливо за умов хронічного психоемоційного стресу.

Нами було проведено моніторинг ІМТ та індексу Лі протягом 12 тижнів, від народження до виведення тварин з експерименту, ці данні дали

нам можливість спостерігати динаміку маси тіла у груп тварин упродовж експерименту.

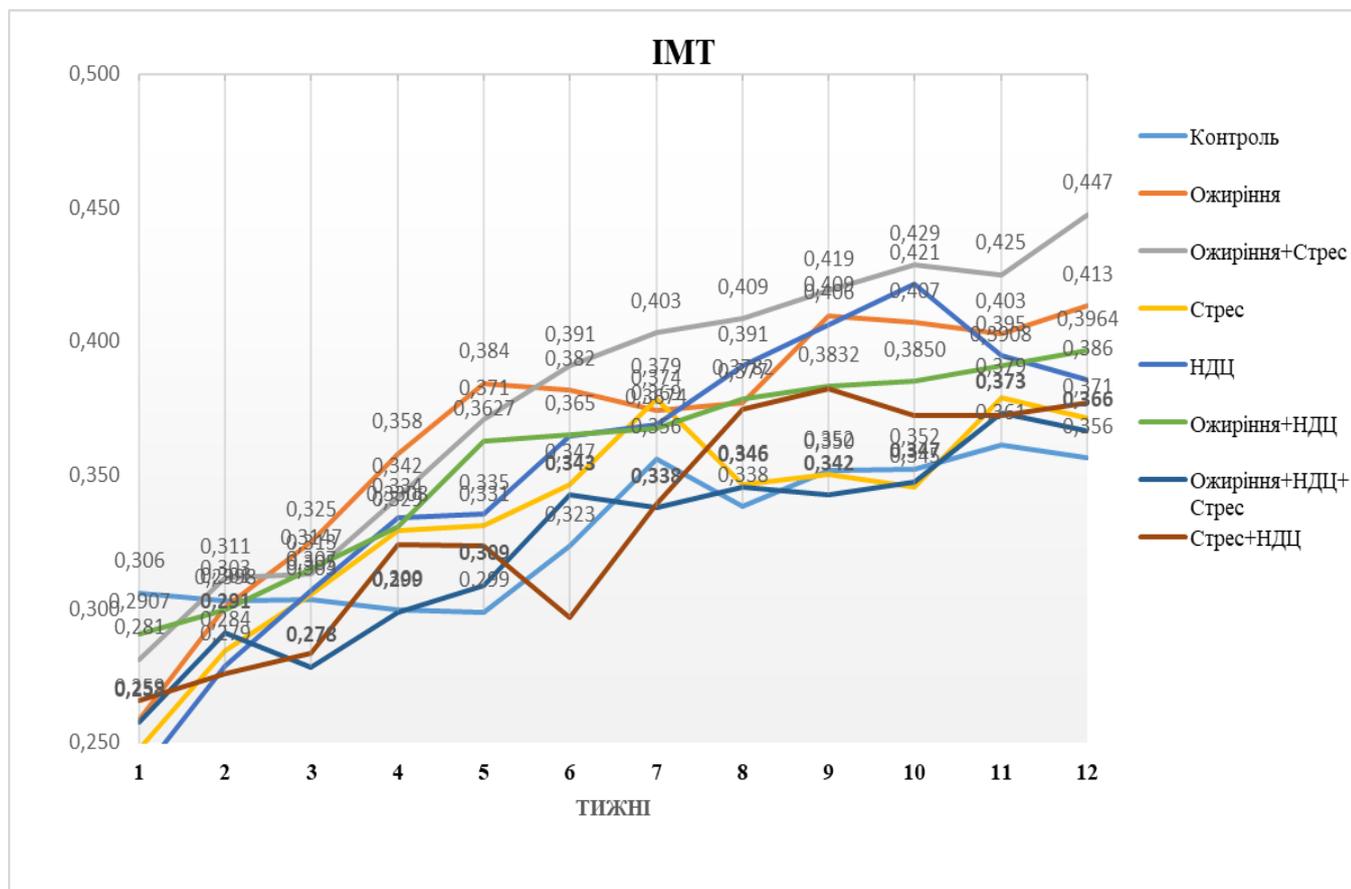


Рис. 5.1 Щотижневий моніторинг індексу маси тіла (г/см^2) у щурів з глутаматіндукованим ожирінням, хронічним стресом та корекцією наноцерієм.

На графіку представлено зміни ІМТ упродовж 12 тижнів спостереження у різних експериментальних групах. У інтактних тварин (контрольна група) ІМТ зростає поступово від 0,23 до 0,35, що відображає природне вікове збільшення маси тіла без патологічних проявів. У щурів з глутаматіндукованим ожирінням спостерігалось стійке підвищення ІМТ, який уже з 3–4 тижня перевищував контрольні значення, досягаючи максимуму (0,413) наприкінці експерименту. Це підтверджує розвиток ожиріння у тварин за умов неонатального введення глутамату натрію.

Поєднання глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу призводило до ще більш вираженого збільшення ІМТ (до 0,447), що вказує на синергічний вплив метаболічних та стресових факторів у формуванні надмірної маси тіла. У тварин із ізольованим хронічним стресом ІМТ також підвищувався, але менш інтенсивно (до 0,379).

Введення нанокристалічного діоксиду церію сприяло нормалізації ІМТ у всіх досліджуваних груп тварин. У групі тварин з глутаматіндукованим ожирінням на тлі введення наноцерію спостерігалось зменшення темпів приросту ІМТ порівняно з некорегованими тваринами. Найбільш виражений коригуючий ефект нанокристалічного діоксиду церію виявлено у групі тварин з поєднаним впливом ожиріння та хронічного стресу, де ІМТ залишався нижчим за цей показник у тварин комбінованої дії без корекції.

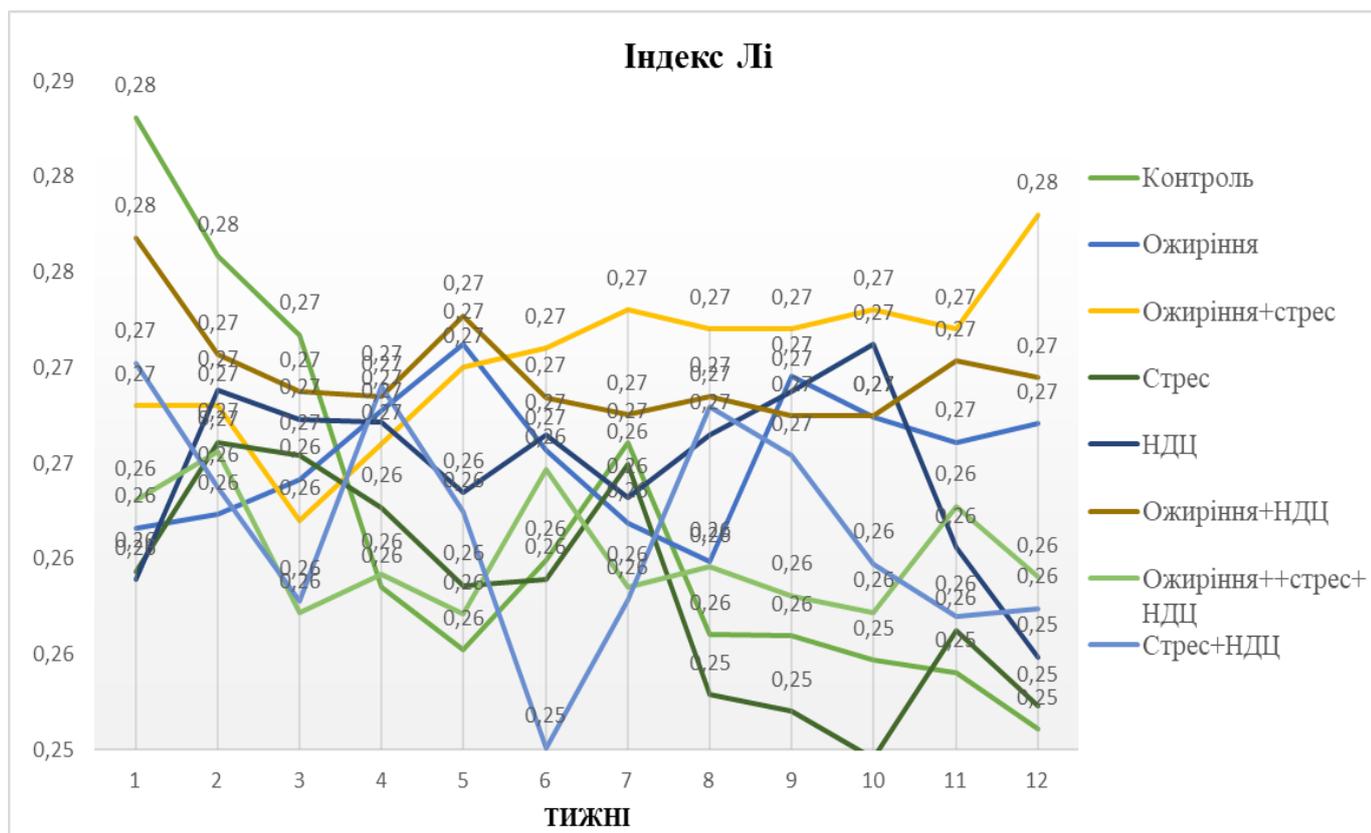


Рис. 5.2 Щотижневий моніторинг індексу Лі ($\sqrt[3]{\text{г/см}}$) у щурів з глутаматіндукованим ожирінням, хронічним стресом та корекцією наноцерієм.

У контрольній групі щурів протягом експерименту індекс Лі залишався відносно стабільним (0,25–0,27), що свідчить про відсутність значних коливань масо-лінійних параметрів тіла тварин. У тварин з глутамат-індукованим ожирінням показник мав тенденцію до незначного підвищення порівняно з контролем, що відображає збільшення маси тіла. За умов поєднання глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу спостерігалось подальше зростання індексу Лі (до 0,28 на 12-му тижні), що вказує на адитивний ефект метаболічного навантаження та хронічного стресу.

У тварин зі іммобілізаційним хронічним стресом без ожиріння коливання індексу Лі мали помірний характер (0,25–0,27), але не перевищували контрольних значень. Введення нанокристалічного діоксиду церію сприяло частковій нормалізації параметра у всіх експериментальних групах щурів.

Експериментальна ефективність наноцерію доведена нами на підставі аналізу показників, що відображають тяжкість стресу, а саме, розвиток виразкових уражень слизової оболонки шлунку: повна відсутність у щурів з ожирінням на тлі введення наноцерію та зменшення частоти, тяжкості і множинності виразок у тварин зі стресом, ожирінням зі стресом на тлі корекції у порівнянні з відповідним контролем (табл. 5.2).

Аналізуючи показники тяжкості стрес-синдрому у щурів із глутамат-індукованим ожирінням та хронічним стресом нами встановлено виразні групові відмінності у стані слизової оболонки шлунка та відносній масі вілочкової та наднирникових залоз. В інтактних тварин ознак виразкових уражень слизової оболонки шлунка не спостерігалось, тяжкість стресової відповіді була мінімальною, а відносні маси тимусу ($1,08 \pm 0,17$ мг/г) та наднирників ($0,23 \pm 0,02$ мг/г) відповідали фізіологічним нормам, що свідчить про відсутність активації стрес-індукованих механізмів (табл. 5.2).

Показники тяжкості стрес-синдрому у тварин з глутуматіндукованим ожирінням та хронічним стресом і корекції наноцерієм

Групи тварин	Стан слизової оболонки шлунка			Відносна вага тимусу, мг/г	Відносна вага наднирників, мг/г
	Частота виразок СОШ, %	Множинність (кількість виразок на 1 щура в групі)	Тяжкість, бали		
1.Інтактні n=10	–	–	–	1,08±0,17	0,23±0,02
2.Ожиріння n=14	–	–	–	1,10±0,07	0,16±0,02
3.Ожиріння+ стрес n=17	60	0,93	5	0,99±0,07	0,17±0,02
4.Стрес n=10	75	1,79	6	0,77±0,16	0,30±0,04
5. Контроль НДЦ n=10	–	–	–	0,89±0,13	0,20±0,04
6.Ожиріння+ НДЦ n=16	–	–	–	1,15±0,08	0,23±0,02
7.Ожиріння+ стрес+ НДЦ n=16	9	0,09	1	1,27±0,10*	0,31±0,06
8.Стрес +НДЦ n=10	10	0,4	2	0,79±0,06	0,29±0,04

Примітка: n – кількість тварин, * – $P < 0,05$ порівняно з 3-ю групою

Поєднання ожиріння та хронічного стресу призводило до зростання частоти виразок слизової оболонки шлунка - 60 %, множинності уражень, що складала 0,93 на тварину та тяжкості ульceraцій – 5 балів. У тварин, підданих лише хронічному стресу, прояви стрес-синдрому були максимально виражені: частота виразок – 75 %, множинність – 1,79, тяжкість – 6 балів, а відносна маса тимусу знизилася до $0,77 \pm 0,16$ мг/г, тоді як відносна маса наднирників зросла до $0,30 \pm 0,04$ мг/г.

Введення нанокристалічного діоксиду церію мав найбільш виражений ефект у тварин з глутаматіндукованим ожирінням та хронічним стресом: частота виразок знизилася до 9%, множинність – до 0,09, тяжкість – до 1 балу. Це свідчить про здатність нанокристалічного діоксиду церію ефективно зменшувати морфологічні та функціональні прояви стрес-синдрому на рівні слизової оболонки шлунка.

Об'єктивним критерієм розвитку патологічних змін у тканинах пародонта тварин є визначення коефіцієнту оголення коренів молярів, як показника резорбції альвеолярного відростка щелеп.

Оголення коренів молярів (%)

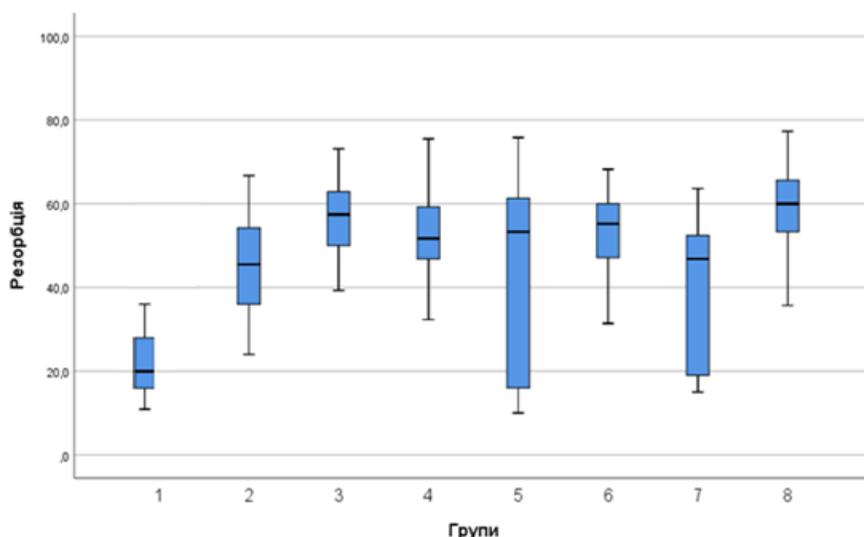


Рис. 5.3 Коефіцієнт оголення кореня молярів (%). Група 1 – інтактні, 2 – ожиріння, 3 – ожиріння + стрес, 4 – стрес, 5 – НДЦ, 6 – ожиріння + НДЦ, 7 – ожиріння + стрес + НДЦ, 8 – стрес + НДЦ

За результатами дослідження коефіцієнта оголення коренів молярів у тварин, встановлено суттєві відмінності між експериментальними групами: у інтактних тварин рівень резорбції альвеолярного відростка був найнижчим (медіана близько 25%), з мінімальними коливаннями показника. У тварин з глутаматіндукованим ожирінням спостерігалось достовірне підвищення

ступеня резорбції альвеолярної кістки нижньої щелепи тварин (медіана ~50%). Поєднання ожиріння та хронічного стресу зумовило подальше зростання коефіцієнту оголення коренів молярів (медіана ~60%), а також розширення інтерквартильного діапазону, що може свідчити про синергічний вплив обох чинників на розвиток резорбції альвеолярного відростка. У тварин з ізолюваним хронічним стресом показники резорбції кісткової тканини пародонта були подібними до групи 3, з медіаною близько 55–60% і високою варіабельністю, що вказує на індивідуальну стресостійкість.

У щурів з ожирінням на тлі введення наноцерію рівень резорбції був нижчим (медіана ~55%) порівняно з тваринами з ожирінням без корекції, що свідчить про протекторний ефект нанокристалічного діоксиду церію. При комбінованій дії глутаматіндукованого ожиріння, хронічного стресу та введенні наноцерію за схемою спостерігалось помітне зменшення деструктивних змін (медіана ~45%), хоча показник залишався вищим, ніж у інтактних тварин.

Отримані результати демонструють, що глутаматіндуковане ожиріння та хронічний стрес є ключовими чинниками оголення коренів молярів, що відображає інтенсивність резорбційних процесів у кістковій тканині пародонта. Введення нанокристалічного діоксиду церію двотижневими курсами сприяє антирезорбтивну дію на кісткову тканину пародонта щурів.

5.2. Зміни протеїназно-інгібіторного потенціалу та вмісту фукози і ГАГ у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та психоемоційного стресу на тлі введення нанокристалічного діоксиду церію

Функціональний стан тканин пародонта значною мірою визначається активністю протеїназно-інгібіторної системи, яка регулює процеси обмеженого протеолізу, ремоделювання міжклітинного матриксу та збереження структурної цілісності тканин. Порушення балансу між

протеолітичними ферментами та їх інгібіторами супроводжується активацією протеолізу, вивільненням фукозовмісних олігосахаридів та деполімеризації глікозаміногліканів (ГАГ), що призводить до деструктивно-запальних змін у пародонті.

У тканинах пародонта інтактних тварин виявлено: загальна антитриптична активність становила $27,88 \pm 4,52$ г/кг, загальна протеолітична активність — $1,61 \pm 0,09$ мкмоль/г×хв. У тварин з глутаматіндукованим ожирінням спостерігається достовірне підвищення загальної антитриптичної активності до $56,12 \pm 11,09$ г/кг, що у 2 рази перевищує контрольні значення, водночас загальна протеолітична активність ($1,60 \pm 0,07$ мкмоль/г×хв) залишалася близькою до контрольної (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Протеїназно-інгібіторний потенціал тканин пародонта тварин з глутаматіндукованим ожирінням та хронічним стресом при введенні нанокристалічного діоксиду церію

Групи тварин	Загальна антитриптична активність, г/кг	Загальна протеолітична активність, мкмоль/г×хв
1. Інтактні n=10	$27,88 \pm 4,52$	$1,61 \pm 0,09$
2. Ожиріння n=14	$56,12 \pm 11,09^{\wedge}$	$1,60 \pm 0,07$
3. Ожиріння+стрес n=17	$98,27 \pm 14,95^{*,\&}$	$1,80 \pm 0,06$
4. Стрес n=10	$22,56 \pm 2,23^{\#}$	$1,54 \pm 0,08$
5. Контроль НДЦ n=10	$46,06 \pm 4,52$	$1,66 \pm 0,08$
6. Ожиріння+ НДЦ n=16	$48,91 \pm 5,98$	$1,70 \pm 0,07$
7. Ожиріння+стрес + НДЦ n=16	$56,17 \pm 10,89^{**}$	$1,73 \pm 0,10$
8. Стрес + НДЦ n=10	$27,13 \pm 1,84$	$1,53 \pm 0,09$
Статистичний показник	* $P_{1-3} < 0,05$ ** $P_{3-7} < 0,05$ & $P_{2-3} < 0,05$ # $P_{3-4} < 0,05$ ^ $P_{1-2} < 0,05$	

Примітка: n – кількість тварин

Поєднання глутаматіндукованого ожиріння з хронічним стресом сприяло зростанню антитриптичної активності до $98,27 \pm 14,95$ г/кг, без вірогідних змін активності протеїназ. У групі тварин, що зазнавали лише хронічного стресу, антитриптична активність знижувалася до $22,56 \pm 2,23$ г/кг без суттєвих змін загальної протеолітичної активності. У групі контрольних тварин, яким вводили нанокристалічний діоксид церію показники антитриптичної ($46,06 \pm 4,52$ г/кг) і протеолітичної активності ($1,66 \pm 0,08$ мкмоль/г×хв) не відрізнялися від контролю (табл. 5.3).

Після введення нанокристалічного діоксиду церію тваринам з глутаматіндукованим ожирінням ($48,91 \pm 5,98$ г/кг) спостерігалось зниження антитриптичної активності порівняно з тваринами з ожирінням без корекції, загальна протеолітична активність ($1,70 \pm 0,07$ мкмоль/г×хв) залишалася у межах контрольних значень. У тварин з поєднаним впливом ожиріння та хронічного стресу на тлі введення наноцерію рівень антитриптичної активності у тканинах пародонта знижувався майже вдвічі порівняно з тваринами без корекції. У тварин з хронічним стресом, яким вводили нанокристалічний діоксид церію, рівень антитриптичної активності у пародонті повертався до контрольних значень, а протеолітична активність залишалася без змін.

У тканинах пародонта тварин, досліджених за різних експериментальних умов, виявлено суттєві зміни у вмісті вільної фукози та глікозаміногліканів (ГАГ), що відображають порушення обміну вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини під впливом ожиріння, хронічного стресу та введення нанокристалічного діоксиду церію. У інтактних тварин вміст вільної фукози становив $2,98 \pm 0,71$ мкмоль/г, а ГАГ — $1,94 \pm 0,37$ мкмоль/г. Поєднання глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу спричиняє виражене зростання вмісту обох показників у тканинах пародонта — фукози до $4,75 \pm 2,32$ мкмоль/г і ГАГ до $3,29 \pm 0,37$ мкмоль/г, що свідчить

про активацію катаболічних процесів у сполучній тканині та підвищення інтенсивності деградації глікокон'югатів (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Вміст вільної фукози і глікозаміногліканів у тканинах пародонта тварин за умов глютаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу при введенні нанокристалічного діоксиду церію

Групи тварин	Вміст вільної фукози, мкмоль/г	Вміст ГАГ, мкмоль/г
1. Інтактні n=10	2,98 ± 0,71	1,94 ± 0,37
2. Ожиріння n=14	2,53 ± 0,30	1,57 ± 0,35
3. Ожиріння+стрес n=17	4,75 ± 2,32 *.&	3,29 ± 0,37*.&
4. Стрес n=10	3,99 ± 0,42***	2,08 ± 0,15 [#]
5. Контроль наноцерій n=10	2,47 ± 0,70	2,42 ± 0,57
6. Ожиріння+ наноцерій n=12	1,76± 0,41	1,49± 0,29
7. Ожиріння+стрес+ наноцерій n=16	1,70 ± 0,57**	1,94 ± 0,13**
8. Стрес + наноцерій n=10	2,61 ± 0,53 ^{##}	2,59 ± 0,32
Статистичний показник	*P ₁₋₃ <0,05 ** P ₃₋₇ <0,05 *** P ₁₋₄ <0,05 & P ₂₋₃ <0,05 # P ₃₋₄ <0,05 ^{##} P ₄₋₈ <0,05	

Примітка: n – кількість тварин

У групі тварин з ізольованим впливом хронічного стресу рівень вільної фукози вірогідно підвищувався в 1,3 рази порівняно з контролем. Введення нанокристалічного діоксиду церію призводило до нормалізації досліджуваних показників: у групі ожиріння + наноцерій вміст вільної

фукози знижувалися до $1,76 \pm 0,41$ мкмоль/г, а ГАГ — до $1,49 \pm 0,29$ мкмоль/г, наближаючись до рівня інтактних тварин; в групі ожиріння + стрес + наноцерій вміст фукози становив $1,70 \pm 0,57$ мкмоль/г, а ГАГ — $1,94 \pm 0,13$ мкмоль/г (табл. 5.4).

У тварин з хронічним психоемоційним стресом, яким вводили нанокристалічний діоксид церію, вміст вільної фукози вірогідно зменшувався у порівнянні з групою тварин, яким моделювали хронічний стрес без корекції.

Таким чином, поєднання ожиріння та хронічного стресу призводить до порушень вуглеводно-білкових біополімерів у сполучній тканині пародонта, тоді як введення нанокристалічного діоксиду церію попереджає підвищений катаболізм глікокон'югатів.

5.3. Показники карбонільно-оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та стресу на тлі введення нанокристалічного діоксиду церію

Оксидативний та карбонільний стрес є ключовими ланками патогенезу уражень пародонта при системних метаболічних порушеннях, зокрема ожирінні та хронічному стресі. Ці стани супроводжуються активацією перекисного окиснення ліпідів, надмірним утворенням реактивних форм кисню і азоту, що призводить до окисної модифікації білків, ліпідів та нуклеїнових кислот.

За умов поєднання глютаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу рівень ТБК-реактантів в тканинах пародонта вірогідно зріс більш ніж удвічі порівняно з контролем та ізольованим ожирінням, що вказує на підсилення процесів ліпопероксидації. За цих умов достовірно збільшилися показники окисно-модифікованих білків (ОМБ) ($0,082 \pm 0,004$ у.о.; $P_{1-3} < 0,05$) та МСМ ($0,086 \pm 0,021$; $P_{1-3} < 0,05$) на тлі достовірного зменшення активності каталази, що вказує на декомпенсований баланс

антиоксидантної/прооксидантної системи (табл. 5.5). Таким чином, комбінація глутаматіндукованого ожиріння та іммобілізаційного хронічного стресу має синергічний ефект, активуючи розвиток карбонільно-оксидативного стресу в тканинах пародонта щурів.

Таблиця 5.5

Показники карбонільно-оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу при введенні наноцерію

Групи тварин	Вміст ТБК-реактантів, мкмоль/г	Вміст ОМБ, у.о.	Активність каталази, мккат/г	Вміст молекул середньої маси, у.о.
1. Інтактні n=10	10,00 ± 2,13	0,036 ± 0,003	0,34 ± 0,02	0,042 ± 0,014
2. Ожиріння n= 14	12,43 ± 3,03	0,076 ± 0,007 [^]	0,37 ± 0,01	0,145 ± 0,017 [^]
3. Ожиріння+стрес n=17	22,77 ± 5,25 *.&	0,082 ± 0,004 *	0,16±0,02*.&	0,086 ± 0,021 *.&
4. Стрес n=10	21,04 ±8,27 ***	0,108 ±0,005 ***	0,10±0,02***	0,042 ± 0,012
5. Контроль НДЦ n=10	12,74 ± 3,17	0,046 ± 0,003	0,37 ± 0,01	0,047 ± 0,034
6. Ожиріння+НДЦ n=12	10,10 ± 1,02	0,031±0,013 ^{^^}	0,39 ± 0,01	0,084 ± 0,028
7. Ожиріння+стрес+ НДЦ n=16	10,19 ± 1,73**	0,025 ± 0,009 **	0,41 ± 0,01**	0,038 ± 0,031 **
8. Стрес + НДЦ n=10	11,61 ± 1,61 ^{##}	0,030 ± 0,012 ##	0,36 ± 0,02 ^{##}	0,048 ± 0,016
Статистичний показник	*P ₁₋₃ <0,05 # P ₃₋₄ <0,05	** P ₃₋₇ <0,05 ##P ₄₋₈ <0,05	*** P ₁₋₄ <0,05 ^ P ₁₋₂ <0,05	& P ₂₋₃ <0,05 ^^ P ₂₋₆ <0,05

Примітка: n – кількість тварин

У тварин, які зазнавали ізольованого впливу хронічного стресу, рівень ТБК-реактантів також зростав більш ніж удвічі, тоді як показники ОМБ досягали максимальних значень серед усіх досліджуваних груп тварин. За цих умов активність каталази в тканинах пародонта знижувалася у 3,4 раза нижче контролю (табл. 5.5).

Введення нанокристалічного діоксиду церію за схемою у групі тварин з глутаматіндукованим ожирінням призводило до зниження, майже до рівня

інтактних тварин, вміст ТБК-реактивів та ОМБ на тлі зростання активності каталази (табл. 5.5).

Особливо показовим є коригуючий вплив нанокристалічного діоксиду церію за умов комбінованого впливу глутаматіндукованого ожиріння і психоемоційного стресу: вміст ТБК-реактивів знижувався у 2,2 раза, ОМБ – у 3,3 раза, а активність каталази підвищувалася до $0,41 \pm 0,01$ мккат/г (табл. 5.5.). Це свідчить про те, що наночастинки діоксиду церію ефективно нейтралізують активні форми кисню, стабілізують клітинні мембрани і попереджають вторинну білкову деструкцію.

5.4. Вплив нанокристалічного діоксиду церію на показники нітрозативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння та стресу

Нітрозативний стрес є одним із ключових механізмів ушкодження тканин при багатьох патологічних станах. Відомо, що реактивні азотисті сполуки, такі як пероксинітрит, відіграють важливу роль у розвитку хронічного запалення та за рахунок розвитку нітрозативного стресу сприяють модифікації та підвищеному розпаду біополімерів тканин, що сприяє прогресуванню захворювань. Важливим фактором, що посилює нітрозативну модифікації та підвищений катаболізм біомолекул, є хронічний стрес.

Аналізуючи показники нітрозативного стресу у тканинах пародонта контрольних тварин спостерігали базовий рівень активності NO-синтаз ($0,287 \pm 0,038$ мкмоль/г·хв). При цьому вміст стабільних метаболітів оксиду азоту (NO^2^- – $2,20 \pm 0,26$ нмоль/г) та нітрозотіолів ($0,075 \pm 0,010$ мкмоль/г) відповідає нормальному рівню NO-залежного сигналіngu, а вміст пероксинітритів ($0,63 \pm 0,15$ мкмоль/г) свідчить про відсутність надмірного утворення реактивних нітрогенових сполук (табл. 5.6,5.7).

Таблиця 5.6

Активність NO – синтаз у тканинах пародонта щурів за умов
 глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу при введенні
 наноцерію

Групи тварин	Активність NO – синтаз мкмоль/г·хв		
	Загальна активність NOS	Активність конститутивних сNOS	Активність індуцибельної іNOS
1. Інтактні n=10	0.287 ± 0.038 ^a	0.081 ± 0.005 ^b	0.208 ± 0.037 ^a
2. Ожиріння n= 14	0.372 ± 0.113 ^b	0.080 ± 0.008 ^a	0.291 ± 0.114
3. Ожиріння+стрес n=17	0.587 ± 0.094 ^b	0.079 ± 0.002 ^a	0.505 ± 0.091
4. Стрес n=10	0.573 ± 0.066 ^b	0.098 ± 0.009 ^b	0.475 ± 0.067 ^b
5. Контроль НДЦ n=10	0.298 ± 0.073 ^b	0.056 ± 0.002 ^a	0.241 ± 0.071
6. Ожиріння+НДЦ n=12	0.289 ± 0.052 ^a	0.066 ± 0.005 ^a	0.223 ± 0.048
7. Ожиріння+ стрес+ НДЦ n=16	0.344 ± 0.051 ^b	0.079 ± 0.002 ^a	0.265 ± 0.050 ^b
8. Стрес + НДЦ n=10	0.361 ± 0.197	0.083 ± 0.001	0.278 ± 0.196 ^b

Примітка: різними літерами позначені значення, які достовірно відрізнялися одна від одної в межах одного стовпця таблиці за результатами Краскела-Уолліса та Манна-Уїтні.

У щурів із глутаматіндукованим ожирінням встановлено зростання загальної активності NOS до $0,372 \pm 0,113$ мкмоль/г·хв у тканинах пародонта, що на 30 % перевищує контроль. При цьому активність сNOS залишалася практично незмінною, тоді як індуцибельна ізоформа ферменту (іNOS) зросла майже в 1,4 раза. За цих умов нами встановлено зростання вмісту NO_2^- ($2,78 \pm 0,54$ нмоль/г) та пероксинітритів ($1,13 \pm 0,17$ мкмоль/г) у тканинах пародонта, що підтверджує розвиток нітрозативного стресу (табл.

5.7). Водночас підвищення рівня нітрозотіолів ($0,105 \pm 0,007$ мкмоль/г) може розглядатися як механізм депонування активних форм азоту, оскільки S-нітрозотіоли є відносно стабільними резервуарами NO у тканинах (табл. 5.7).

У групі тварин з глутаматіндукованим ожирінням та хронічним стресом виявлено максимальне зростання загальної активності NOS у тканинах пародонта, що перевищує цей показник у контрольних тварин у 2,0 рази. Активність iNOS у тканинах пародонта за цих умов, також значно підвищується ($0,505 \pm 0,091$ проти $0,208 \pm 0,037$ у контролі) та зростає вміст пероксинітритів, що свідчить про розвиток нітрозативного стресу (табл. 5.6, 5.7).

За умов ізолюваного хронічного стресу активність загальної NOS в тканинах пародонта зростає ($0,573 \pm 0,066$ мкмоль/г·хв), однак на відміну від тварин з ізолюваним ожирінням, підвищення стосується обох ізоформ ферменту — і конститутивної і індукбельної. Хронічний стрес сприяє зростанню рівня пероксинітритів у тканинах пародонта, що підтверджує розвиток вираженого нітрозативного ушкодження тканин (табл. 5.7).

Введення нанокристалічного діоксиду церію тваринам із ожирінням та/або хронічним стресом сприяло вірогідному зниженню активності iNOS і нормалізації рівнів метаболітів NO. Так, у групі щурів з глутаматіндукованим ожирінням та хронічним стресом за умов введення нанокристалічного діоксиду церію загальна активність NOS в тканинах пародонта зменшилась на 41 % порівняно з відповідним контролем без корекції, а рівень пероксинітритів знизився утричі (табл. 5.6, 5.7).

Це свідчить про виражений антиоксидантно-антинітрозативний ефект наноцерію, що, ймовірно, зумовлений його здатністю реверсивно змінювати ступінь окиснення $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$, нейтралізуючи супероксид-аніони й запобігаючи реакції з NO до утворення ONOO^- та наноензимною властивістю мімікрії більшості антиоксидантних ферментів, зокрема, каталази і СОД.

Таблиця 5.7

Вміст нітрит аніону, нітрозотіолів, пероксинітритів у тканинах пародонта щурів за умов глютаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу при введенні наноцерію

Групи тварин	Вміст NO ₂ ⁻ нмоль/г	Вміст нітрозотіолів мкмоль/г	Вміст пероксиніт- ритів мкмоль/г
1. Інтактні n=10	2.20 ± 0.26 ^a	0.075 ± 0.010	0.63 ± 0.15 ^a
2. Ожиріння n= 14	2.78 ± 0.54 ^a	0.105 ± 0.007 ^b	1.13 ± 0.17 ^b
3. Ожиріння+стрес n=17	2.63 ± 0.17 ^a	0.087 ± 0.015	1.83 ± 0.22 ^b
4. Стрес n=10	2.79 ± 0.21 ^a	0.050 ± 0.007 ^a	1.77 ± 0.07 ^a
5. Контроль НДЦ n=10	2.23 ± 0.49 ^a	0.115 ± 0.008 ^b	0.85 ± 1.33 ^b
6. Ожиріння+НДЦ n=12	2.20 ± 0.26 ^a	0.089 ± 0.012 ^b	1.06 ± 0.10 ^b
7. Ожиріння+ стрес+ НДЦ n=16	2.48 ± 0.28 ^a	0.088 ± 0.009	0.52 ± 0.64 ^b
8. Стрес + НДЦ n=10	2.39 ± 0.64 ^b	0.056 ± 0.010 ^a	1.04 ± 0.20

Примітка: різними літерами позначені значення, які достовірно відрізнялися одна від одної в межах одного стовпця таблиці за результатами Краскела-Уолліса та Манна-Уїтні.

Аналізуючи активність орнітиндекарбоксилази у тканинах пародонта тварин досліджуваних груп тварин нами встановлено вірогідне зростання в 1,6 рази у щурів з поєднаною дією глютаматіндукованого ожиріння і хронічного психоемоційного стресу порівняно з контролем. Введення нанокристалічного діоксиду церію за цих умов сприяло підвищенню активності орнітиндекарбоксилази в 2,4 рази у порівнянні з щурами, яким моделювали ожиріння і стрес без корекції (табл. 5.8).

Таблиця 5.8.

Активність орнітиндекарбоксілази та аргінази у тканинах пародонта щурів за умов глютаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу при введенні наноцерію

Групи тварин	Активність орнітиндекарбоксілази нмоль/Г*хв	Активність аргінази мкмоль/Г*хв
1. Інтактні n=10	6,20 ± 1,98 ^a	7,33 ± 1,87
2. Ожиріння n= 14	9,63 ± 2,44 ^b	8,97 ± 1,52
3. Ожиріння+стрес n=17	9,99 ± 2,08 ^{ab}	25,52 ± 10,05 ^{ab}
4. Стрес n=10	35,07 ± 18,11	6,12 ± 0,99
5. Контроль НДЦ n=10	20,91 ± 4,88	3,63 ± 0,80 ^a
6. Ожиріння+НДЦ n=12	12,18 ± 4,46	5,96 ± 1,19
7. Ожиріння+ стрес+ НДЦ n=16	24,28 ± 18,77 ^b	8,12 ± 8,01 ^b
8. Стрес + НДЦ n=10	19,72 ± 4,06	5,72 ± 0,97

Примітка: різними літерами позначені значення, які достовірно відрізнялися одна від одної в межах одного стовпця таблиці за результатами Краскела-Уолліса та Манна-Уїтні.

Максимальне зростання в 3,5 рази активності аргінази в м'яких тканинах пародонта тварин нами встановлено у щурів з поєднаною дією ожиріння та хронічного стресу у порівнянні з контролем та в 2,8 рази у порівнянні з групою тварин з ізольованим глютаматіндукованим ожирінням. Введення нанокристалічного діоксиду церію за цих умов сприяло вірогідному зменшенню в 3 рази активності аргінази у тканинах пародонта тварин у порівнянні зі щурами, яким моделювали хронічний стрес на тлі ожиріння без введення наноцерію (табл. 5.8).

Висновки до розділу 5:

1. Нанокристалічний діоксид церію ефективно запобігав розвитку вісцерального ожиріння у тварин з ізольованим та поєднаним впливом ожиріння і хронічного стресу, про що свідчить вірогідне зменшення маси жиру у вісцеральному компартменті жирового депо досліджуваних щурів та вірогідне зменшення ІМТ, індексу Лі.
2. Використання нанокристалічного діоксиду церію сприяло зменшенню стресорного ушкодження слизової оболонки шлунка у досліджуваних тварин: зменшення частоти, тяжкості і множинності виразок у тварин з хронічним стресом та поєднаним впливом ожиріння зі стресом.
3. Введення нанокристалічного діоксиду церію двотижневими курсами тваринам всіх досліджуваних груп сприяє антирезорбтивну дію на кісткову тканину пародонта щурів.
4. Нанокристалічний діоксид церію запобігав розвитку оксидативного стресу та деполімеризації неколагенових білків сполучної тканини пародонта всіх досліджуваних груп тварин.
5. Нанокристалічний діоксид церію попереджав зростання загальної активності NO-синтаз у тканинах пародонта тварин з хронічним стресом на тлі глутаматіндукованого ожиріння за рахунок зменшення активності iNOS та попереджав розвиток нітрозативного стресу у тканинах пародонта про що свідчить достовірне зниження в 3,5 рази вмісту пероксинітритів у порівнянні з групою щурів, яким моделювали поєднану дію ожиріння і хронічного стресу без введення наноцерію.

Результати досліджень, наведені у даному розділі, опубліковані у нижче зазначених наукових публікаціях:

[180]Tsebenko MO, Bilets MV, Omelchenko OE, Spivak MYa, Neporada KS. Effect of nanocerium on stress syndrome severity and anthropometry in rats with chronic stress and obesity. *mcch.* 2025 Feb 21;(4):48–52.

[181] Tsebenko M.O., Bilets M.V., Omelchenko O.Ye., Spivak M.Ya., Neporada K.S. Mechanisms of development and correction of nitrosative stress in periodontal tissues of rats under obesity and chronic stress conditions // *Вісник морської медицини.* – 2025. - №2(107). – С. 158-168.

[182] Tsebenko, M., Bilets, M., Omelchenko, O., Spivak, M., Neporada, K. Correction of the Development of Periodontal Syndrome with Nanocerium in Rats under Conditions of Obesity and Stress. *Materials International*, Volume 7, Issue 2, 2025, 11.

Реєстраційна картка технології № 0623U000097. Технологія способу корекції наноцерієм патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та хронічного стресу / К. С. Непорада, М.О. Цебенко, М.Я. Спивак; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502. – Дата реєстрації: 04.05.2023.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Науковою школою професора Тарасенко Лідією Мусіївною обґрунтовано та доведено, що тканини пародонта відносяться до стресочувливих тканин і майже у 100% тварин за умов моделювання стресу, наряду з класичною тріадою Сельє гіпертрофією наднирників, інволюцією лімфоїдних органів та виразкоутворенням слизової оболонки шлунка, фіксуються ушкодження тканин пародонта [183].

Стрес і депресія тісно пов'язані з пародонтитом як через поведінкові, так і фізіологічні механізми: дослідження показують, що людям, які відчувають хронічний стрес або депресію, може знадобитися більш інтенсивне лікування захворювань тканин пародонта, причому коефіцієнти шансів досягають приблизно 1,5 порівняно з тими, хто не має цих станів [184]. Фактори поширені серед людей, які перебувають у стресі або депресії, такі як погана гігієна порожнини рота, куріння та несприятливі дієтичні звички, можуть посилити прогресування захворювань тканин пародонта, крім того, стрес та депресія посилює системне запалення, сприяючи руйнуванню тканин пародонта [185]. Гормони, які пов'язані зі стресом, зокрема кортизол, перешкоджають імунній відповіді, пригнічуючи активність імунних клітин, що спрямовані на патогени пародонта, що може призвести до посилення проліферації бактерій та запалення [186].

У 2026 році виповнюється 90 років від першого згадування та використання терміну «стрес» видатним вченим Гансом Сельє у фаховому виданні Nature (1936 р.). І хоча минуло 90 років дослідження загального адаптаційного синдрому, як не специфічної відповіді організму на стресорні фактори, питання про механізми стресорного ушкодження органів і тканин у термінальну стадію стрес-синдрому – виснаження, залишаються відкритими, особливо ті, що пов'язані з індивідуально-типологічними особливостями організму та стресостійкістю. Наразі, дослідження впливу хронічного

психоемоційного стресу на організм залишається актуальним, з огляду на те, що 4 рік поспіль в Україні відбувається повномаштабна війна і населення країни має хронічний психоемоційний стан.

Ожиріння, на теперішній час розглядається ВООЗ, світовою пандемією, про що свідчить майже 2 млрд людей з надмірною вагою та з продовженням розповсюдження та поширення цього захворювання. Відомо, що ожиріння, особливо вісцеральне, призводить до синдрому системної запальної відповіді, що сприяє розвитку патологічних процесів у органах і тканинах, зокрема, порожнини рота [187,188].

За даними Kim MY «пародонтит – це хронічне запальне захворювання зі значними наслідками для системного здоров'я. Це більше, ніж просто локалізоване захворювання ротової порожнини, про що свідчить його встановлений зв'язок із системними станами, такими як цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, несприятливі наслідки вагітності, респіраторні розлади, аутоімунні захворювання та нейродегенеративні захворювання. Ці зв'язки опосередковуються дисбіотичними біоплівками, системним запаленням та поширенням бактеріальних компонентів і медіаторів запалення в кровообіг – механізмами, що беруть участь у патогенезі численних системних захворювань» [189].

Ожиріння спричиняє синдром системної запальної відповіді, що характеризується підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкін-6 та С-реактивний білок [190]. Ці цитокіни посилюють руйнування тканин пародонта, порушуючи баланс між резорбцією та регенерацією кістки [191]. Дисбіотичні зміни в мікробіомі ротової порожнини, такі як збільшення кількості грамнегативних анаеробних бактерій, створюють ідеальне середовище для розвитку захворювань тканин пародонта [192]. Інші фактори, такі як адипокіни, також пов'язують ожиріння з пародонтитом [193]. Наприклад, підвищений рівень лептину опосередковує запалення, тоді як низький рівень адипонектину погіршує відновлення та регенерацію тканин [194]. Інсулінорезистентність, пов'язана з ожирінням, ще

більше порушує функцію імунних клітин, знижуючи здатність імунної системи захищатися від бактеріальних інфекцій тканин пародонта [195].

Поєднаний вплив ожиріння та стресу на тканини пародонта залишається недостатньо вивченим, що і стало об'єктом та предметом наукового дослідження.

Для реалізації мети та завдань дослідження ми використали експериментальну модель ожиріння шляхом введення неонатально новонародженим щурятам глутамату натрію, що за рахунок ексайтотоксичності та інших механізмів сприяє у дорослому віці тварин, що знаходяться на стандартному раціоні віварію, гіперфагії з розвитком вісцерального ожиріння [196,197].

Моделювання хронічного психоемоційного стресу здійснювали шляхом фіксації тварин у положенні на спині експозицією 1 година протягом 5 днів; для моделювання поєданого впливу глутаматіндукованого ожиріння та стресу, хронічний стрес відтворювали на останньому тижні перед виведення тварин з експерименту.

Стрес-індуковану гіперфагію підтверджено як у моделях психосоціального стресу на тваринах, так і у людей [198]. Одним із найбільш суттєвих патогенетичних моментів є формування замкненого патологічного кола, в якому ожиріння спричиняє розвиток стресу, а стрес, у свою чергу, індукує ожиріння. Хронічний стрес модифікує харчову поведінку, порушує цикл сну та зумовлює як фізичні, так і психологічні зміни, що негативно позначаються на виконавчих, когнітивних і саморегуляційних функціях мозку. Порушення механізмів самоконтролю поглиблює патологічні харчові звички, підсилює розлади сну та знижує рівень фізичної активності. Додатковим психосоціальним чинником є стигматизація пацієнтів з ожирінням, що поглиблює порочне коло взаємозв'язку стресу та ожиріння [199].

Нами встановлено, що поєднаний вплив ожиріння і хронічного психоемоційного стресу на тварин сприяв достовірному збільшенню індексу

Лі й маси вісцерального жиру порівняно із цими показниками у щурів, яким моделювали ізольоване ожиріння та інтактних тварин.

У групі щурів з поєднанням впливом глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу виразки слизової оболонки шлунка виявлялися у 60 % тварин із множинністю 0,93 та середньою тяжкістю уражень 5 балів.

Об'єктивним критерієм резорбції альвеолярного відростка щелеп є біометричний показник – коефіцієнт оголення коренів молярів, який визначали за допомогою бінокулярного мікроскопу з використанням окуляру мікрометра. Нами встановлено, що за умов як парціальних впливів так і поєднаної дії глутаматіндукованого ожиріння та хронічного іммобілізаційного стресу вірогідно зростає коефіцієнт оголення коренів молярів у порівнянні з контролем: поєднаний вплив глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу - рівень коефіцієнта оголення коренів ~59%.

Отже, доведено що вплив глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу викликає вірогідні зміни у біометричних показниках тварин, тяжкості стрес-синдрому та коефіцієнту оголення коренів молярів.

Біополімери сполучної тканини, зокрема глікозаміноглікани (ГАГ) та фукозовмісні глікокон'югати, відіграють ключову роль у підтриманні структурно-функціональної цілісності тканин пародонта, зумовлюючи їхню резистентність до ушкоджувальних впливів. Порушення їхнього обміну розглядається як один із ранніх маркерів деструктивних змін у пародонтальних структурах при метаболічних і стрес-асоційованих патологіях.

У тварин із поєднанням глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу відзначено достовірне підвищення вмісту вільної фукози та ГАГ у тканинах пародонта у порівнянні з цими показниками у щурів з ізольованими впливами та у контролі. Таке зростання може бути наслідком активації катаболічних процесів у сполучній тканині, що відбувається на тлі стрес-індукованого надлишку глюкокортикоїдів, які стимулюють розпад

структурних макромолекул екстрацелюлярного матриксу. Вивільнення вільної фукози фукози з глікокон'югатів може розглядатися як маркер посиленої деградації глікопротеїнів і гліколіпідів, тоді як зростання вмісту ГАГ відображає підвищену протеолітичну активність та ремоделювання міжклітинного матриксу тканин пародонта.

Протеолітична активність тканин пародонта є інтегральним показником функціонального стану системи обмеженого протеолізу, яка забезпечує контрольоване оновлення білкових структур міжклітинного матриксу сполучної тканини. До основних ферментів, що беруть участь у цих процесах, належать серинові протеїнази (трипсиноподібні, еластазоподібні), катепсини лізосомального типу, а також матриксні металопротеїнази (ММР) — кальцій- та цинкзалежні ендопептидази, здатні катаболізувати основні білкові компоненти позаклітинного матриксу (колаген, еластин, ламінін, фібронектин, протеоглікани).

У фізіологічних умовах активність ММР регулюється інгібіторами тканинних металопротеїназ (ТІМР), що забезпечує динамічну рівновагу між процесами синтезу та деградації матриксу. Ця регуляція є надзвичайно важливою для підтримання структурно-функціональної цілісності пародонтальних тканин, де постійно відбуваються ремоделювання та адаптаційні зміни у відповідь на механічне навантаження.

В умовах ожиріння та хронічного стресу спостерігається дисбаланс між активністю ММР і ТІМР, що зумовлює активацію протеолізу. Під впливом оксидативного та нітрозативного стресу активується індукцйбельна форма ММР-9 (желатиназа В) та ММР-2 (желатиназа А), які відповідальні за катаболізм колагену IV типу — основного білка базальної мембрани. Це сприяє порушенню адгезійних контактів між клітинами епітелію та сполучною тканиною, посиленню проникності судин і запуску запальних реакцій у пародонті. Нами встановлено, що поєднання дія ожиріння та хронічного стресу сприяє вірогідному зростанню інгібіторів протеаз та незначному підвищенню загальної протеолітичної активності.

За умов поєднаного впливу експериментального ожиріння на тлі стрес-синдрому в тканинах пародонта щурів вірогідно збільшувався вміст ТБК-реактантів порівняно з цим показником у інтактних тварин. За цих умов спостерігали розвиток карбонільно-оксидативного стресу, про що свідчило достовірне зростання вмісту окисномодифікованих протеїнів у тканинах пародонта щурів на тлі вірогідного зниження активності каталази. Розвиток оксидативного стресу сприяв виникненню синдрому ендогенної інтоксикації, на що вказувало підвищення у 2 рази вмісту молекул середньої маси у тканинах пародонта тварин порівняно з контролем за умов поєднаного впливу глутаматіндукованого ожиріння та хронічного психоемоційного стресу.

Аналізуючи NO-ергічну систему у тканинах пародонта тварин за умов поєднаного впливу ожиріння та стресу нами встановлено максимальне зростання майже в 2 рази загальної активності NO-синтаз в тканинах пародонта порівняно з контролем та в 1,6 рази більшою у порівнянні з щурами, яким моделювали ізольоване ожиріння. Активність iNOS в м'яких тканинах пародонта щурів, яким моделювали хронічний стрес на тлі ожиріння була підвищена в 2,42 рази порівняно з контролем та в 1,73 рази більшою ніж у тварин з ізольованим ожирінням. Активність конститутивних ізоформ cNOS в тканинах пародонта щурів, яким моделювали ожиріння та поєднаний вплив ожиріння і стресу вірогідно не змінювались у порівнянні з цими показниками у контрольних тварин. За цих умов вміст стабільних метаболітів нітроген оксигену - нітрит аніонів в тканинах пародонта тварин вірогідно зростав у всіх досліджуваних групах тварин. Аналізуючи ступінь розвитку нітрозативного стресу в тканинах пародонта за вмістом пероксинітритів нами встановлено, що підвищення їх концентрації в майже 3 рази спостерігали у щурів з поєднаною дією глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу порівняно з контролем та в 1,6 рази - у порівнянні з тваринами, яким моделювали глутаматіндуковане ожиріння. Таким чином, найбільш виражені прояви нітрозативного стресу у тканинах пародонта

щурів спостерігалися у тварин з поєднаною дією глутаматіндукованого ожиріння і психоемоційного хронічного стресу у порівнянні з парціальними впливами.

У групі тварин з поєднаною дією глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу активність ОДК в тканинах пародонта залишалася підвищеною ($9,99 \pm 2,08$ нмоль/г·хв), однак найбільш вираженим було вірогідне зростання активності аргінази до $25,52 \pm 10,05$ мкмоль/хв·г.

Таким чином поєднана дія глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу сприяє більш вираженій деструкції опорних тканин зуба, про що свідчить вірогідне зростання вмісту вільної фукози, ГАГ та коефіцієнту оголення коренів молярів у цієї групи тварин у порівнянні з контролем та ізольованими впливами. Оксидативно-нітрозативний стрес та перекисне окиснення ліпідів у тканинах пародонта максимально виражені у тварин яким моделювали психоемоційний стрес на тлі ожиріння у порівнянні з тваринами, яким моделювали парціальні впливи.

Для корекції виявлених патологічних змін у тканинах пародонта тварин за умов моделювання глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу ми використали нанокристалічний діоксид церію, який вводили починаючи з 1 місяця від дня народження та упродовж наступних трьох місяців дослідним щурам перорально за допомогою зонду в дозі 1 мг/кг, розчиненому у воді для ін'єкцій, об'єм якої складав 2,9 мл/кг за схемою: 2 тижні щоденне введення, 2 тижні перерви.

Введення нанокристалічного церію тваринам, яким моделювали ожиріння, хронічний стрес на тлі ожиріння сприяло вірогідному зменшенню ІМТ у порівнянні з відповідними контрольними тваринами. Наноцерій ефективно запобігав розвитку вісцерального ожиріння у тварин з ізольованим та поєднаним впливом ожиріння і стресу, про що свідчить вірогідне зменшення маси жиру у вісцеральному компартменті жирового депо тварин. Найбільш виражений нормалізуючий ефект спостерігався у групі тварин з глутаматіндукованим ожирінням та хронічним стресом за

умов введення наноцерію: маса вісцерального жиру знизилася у 8 разів — до $1,59 \pm 0,47$ г, індекс Лі — до $0,251 \pm 0,003$ г^{1/3}/см, а ІМТ — до $0,33 \pm 0,01$ г/см².

Експериментальна ефективність нанокристалічного діоксиду церію доведена нами на підставі аналізу показників, що відображають тяжкість стресу, а саме, розвиток виразкових уражень слизової оболонки шлунку: зменшення частоти, тяжкості і множинності виразок у тварин зі стресом, ожирінням зі стресом на тлі корекції у порівнянні з відповідним контролем.

У тварин із комбінованим впливом ожиріння, стресу та введення наноцерію відзначалося достовірне зниження обох показників у тканинах пародонта: фукоза — $1,70 \pm 0,57$ мкмоль/г; ГАГ — $1,94 \pm 0,13$ мкмоль/г порівняно з відповідною групою без корекції. Це підтверджує нормалізуючий ефект нанокристалічного діоксиду церію, який завдяки здатності змінювати ступінь окиснення ($\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$) забезпечує антирадикальний та цитопротекторний вплив, стабілізує клітинні мембрани й ферментні системи.

Отже, поєднання ожиріння та хронічного стресу спричинює глибокі порушення обміну біополімерів у тканинах пародонта, що проявляється активацією деградації глікокон'югатів і дисбалансом синтезу ГАГ. Введення нанокристалічного діоксиду церію ефективно коригує ці зміни, що свідчить про його потужні антиоксидантні, антистресорні та тканинопротекторні властивості.

Таким чином, отримані результати свідчать, що поєднання ожиріння та хронічного стресу призводить до значних деструктивних змін у сполучній тканині пародонта, тоді як введення нанокристалічного діоксиду церію чинить виражену антиоксидантну, антистресорну та цитопротекторну дію, сприяючи нормалізації вмісту вільної фукози та глікозаміногліканів.

Введення нанокристалічного діоксиду церію сприяло зниженню активності протеолітичних ферментів, нормалізації співвідношення між MMP і їхніми інгібіторами. Наночастинки CeO_2 завдяки здатності змінювати ступінь окиснення ($\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$) проявляють потужні антиоксидантні,

протизапальні та мембраностабілізуючі властивості, що знижує активацію сигнальних шляхів NF-κB і AP-1, через які регулюється експресія MMP. У результаті в тварин із поєднаним впливом ожирінням та хронічного стресу за умов введення наноцерію спостерігається зменшення протеолітичної активності і нормалізація антитриптичних показників.

Таким чином, посилення протеолітичної активності при ожирінні та стресі пов'язане з активацією матриксних металопротеїназ (MMP-2, MMP-8, MMP-9), що зумовлює деградацію структурних компонентів міжклітинного матриксу, підвищення вмісту глюкозаміногліканів і фукози та розвиток деструктивних змін у пародонті. Нанокристалічний діоксид церію завдяки своїй антиоксидантній дії обмежує активацію MMP, стабілізує протеїназно-інгібіторний баланс і забезпечує цитопротекторний ефект, запобігаючи надмірному протеолізу й руйнуванню сполучнотканинних структур пародонта за умов ожиріння та стресу.

За умов поєднання глютаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу рівень ТБК-реактивних в тканинах пародонта вірогідно зріс більш ніж удвічі порівняно з контролем та ізольованим ожирінням, що вказує на підсилення процесів ліпопероксидації. За цих умов достовірно збільшилися показники окисно-модифікованих білків та МСМ на тлі достовірного зменшення активності каталази, що вказує на декомпенсований баланс антиоксидантної/прооксидантної системи у тканинах пародонта тварин. Таким чином, комбінація глютаматіндукованого ожиріння та іммобілізаційного хронічного стресу має синергічний ефект, активуючи розвиток карбонільно-оксидативного стресу в тканинах пародонта щурів. Глютаматіндуковане ожиріння супроводжується активацією процесів ліпідної та білкової пероксидації та збільшенням ендогенної інтоксикації, що вказує на формування оксидативного дисбалансу в тканинах пародонта.

Комбінація ожиріння та хронічного стресу спричиняє найбільш виражене підсилення оксидативного стресу в тканинах пародонта щурів,

характеризуючись максимальними значеннями продуктів ліпопероксидації та білкової модифікації та істотним пригніченням каталази.

Введення нанокристалічного діоксиду церію за схемою у групі тварин з глутаматіндукованим ожиріння призводило до зниження, майже до рівня інтактних тварин вмісту ТБК-реактантів та ОМБ на тлі зростання активності каталази. Коригуючий вплив наноцерію за умов комбінованого впливу глутаматіндукованого ожиріння і психоемоційного стресу: вміст ТБК-реактантів знижувався у 2,2 рази, ОМБ – у 3,3 рази, а активність каталази підвищувалася. Це свідчить про те, що наночастинки діоксиду церію ефективно нейтралізують активні форми кисню, стабілізують клітинні мембрани і попереджають вторинну білкову деструкцію.

Введення нанокристалічного діоксиду церію одномісячним щурам за схемою з двотижневими перервами протягом 3 місяців спричиняє вірогідному зменшенню в 1,7 рази загальної активності NO-синтаз у тканинах пародонта у тварин з поєднаною дією у порівнянні з щурами, яким моделювали хронічний стрес на тлі ожиріння без корекції. Активність iNOS в м'яких тканинах пародонта щурів, яким моделювали хронічний стрес на тлі ожиріння та за умов введення наноцерію вірогідно зменшилася у майже 2 рази порівняно з цим показником у щурів, яким моделювали хронічний стрес на тлі ожиріння без введення наноцерію. Нанокристалічний діоксид церію попереджав розвиток нітрозативного стресу у тканинах пародонта тварин за умов ожиріння і хронічного стресу про що свідчить достовірне зниження в 3,5 рази вмісту пероксинітритів у порівнянні з групою щурів, яким моделювали поєднану дію ожиріння і стресу без введення наноцерію.

У сфері біомедичних досліджень наноматеріали, що містять церій, привернули значну увагу завдяки своїм відмінним властивостям, зокрема наявності великої кількості кисневих вакансій і здатності до перетворення між іонами Ce (III) та Ce (IV). Ці унікальні характеристики роблять наноматеріали на основі церію перспективними кандидатами для вирішення проблем, пов'язаних з оксидативним стресом. Хімія рідкоземельних металів

відрізняється від інших металів основної групи через природу та зайнятість 4f-орбіталей, що, у свою чергу, надає їм унікальні каталітичні, магнітні та електронні властивості. Наночастинки оксиду церію представляють собою нове покоління штучних ферментів, які привернули велику увагу через їх нанозиматичну активність, низьку токсичність і здатність легко налаштовувати свої електронні конфігурації у відповідь на зміни в біосередовищі. Ці властивості є похідними від швидкого та доцільного взаємоперетворення ступеня окислення між Ce^{4+} і Ce^{3+} та мають кисневі вакансії в структурі решітки, які виникають через втрату кисню та/або електронів під час окисно-відновних реакцій. Завдяки цій подвійній і регенеративній ролі каталізатора окислення та відновлення багато досліджень довели, що наноцерій має численні активності, подібні до антиоксидантних ферментів, включаючи активності, подібні до супероксиддисмутази, каталази і пероксидази [200,201].

Теоретичні розрахунки показали, що кисневі вакансії на поверхні діоксиду церію зменшують енергію активації та утворення тимчасових частинок, відіграючи вирішальну роль у каталітичних процесах [202]. Singh N. et al вперше довели, що нанофермент ванадату церію (CeVO_4) може замінити функцію супероксиддисмутази 1 і 2 у нейрональних клітинах, навіть коли природний фермент пригнічується. Нанофермент ванадат церію запобігає пошкодженню мітохондрій у клітинах, з дефіцитом супероксиддисмутази 1 і 2, регулюючи рівні супероксиду та відновлюючи фізіологічні рівні антиапоптичних білків сімейства Bcl-2. Крім того, нанофермент ефективно запобігає деполяризації мітохондрій, що призводить до значного підвищення рівня АТФ у нейронах під час окислювального стресу [203].

Наноферменти на основі церію можуть ефективно замінити Cu, Zn-супероксиддисмутази і Mn-супероксиддисмутази в нейрональних клітинах. Нанозим CeVO_4 також запобігає окисленню основного компонента

внутрішньої мітохондріальної мембрани, кардіоліпіну, який відіграє важливу роль у мітохондріальних процесах [204].

Неонатальне введення щурятм глутамату натрію та моделювання іммобілізаційного хронічного стресу сприяє зростанню маси тіла, індексу маси тіла та індексу Лі порівняно з цими показниками у контрольних тварин та у щурів з ізольованими впливами ожиріння та стресу. Введення нанокристалічного діоксиду церію запобігало накопиченню жиру у вісцеральному компартменті щурів.

Нанокристалічний діоксид церію попереджав зростання загальної активності NO-синтаз у тканинах пародонта тварин з хронічним стресом на тлі ожиріння за рахунок зменшення активності iNOS та попереджав розвиток нітрозативного стресу у тканинах пародонта про що свідчить достовірне зниження в 3,5 рази вмісту пероксинітритів у порівнянні з групою щурів, яким моделювали поєднану дію ожиріння і стресу без введення наноцерію.

У ссавців оксид азоту є важливою сигнальною молекулою, яка володіє плейотропною дією і відіграє різні ролі у фізіологічних і патологічних процесах [205]. Однією з найважливіших функцій оксиду азоту є вазодилатація, нейротрансмісія, регуляція транскрипції генів, посттрансляційна модифікація білків та інш. Важливим процесом є інактивація оксиду азоту шляхом його реакції з супероксидними радикалами, що призводить до утворення пероксинітриту. Відомо, що пероксинітрит утворюється в результаті реакції супероксидного аніон-радикалу та оксиду азоту і є сильним окислювачем, здатним «атакувати» всі біомолекули. Пероксинітрит модифікує білки шляхом окислення або нітрування тирозину, триптофану, метіоніну та інших амінокислотних залишків [206].

Нами встановлено, що максимальне зростання в 3,5 рази активності аргінази в м'яких тканинах пародонта тварин відбувалося у щурів з поєднаною дією ожиріння та хронічного стресу у порівнянні з контролем та в 2,8 рази у порівнянні з групою тварин з глутаматіндукованим ожирінням. Аргіназа, металофермент, який гідролізує L-аргінін до сечовини та L-

орнітину. Різноманітні прозапальні фактори, а також інтерлейкіни стимулюють підвищену експресію аргінази. Збільшення активності аргінази, як наслідок, призводить до утилізації L-аргініну, необхідного для синтезу оксиду азоту ендотеліальною NO-синтазою. Величезна кількість доказів переконливо показала, що підвищена активність аргінази пов'язана з ендотеліальною дисфункцією у великих судинах. Інгібування аргінази призводить до збільшення біодоступності NO та знижує рівень супероксиду, що призводить до покращення функції ендотелію [207]. Аргіназа пригнічує продукцію оксиду азоту за допомогою кількох потенційних механізмів, включаючи конкуренцію з NO-синтазою за субстрат L-аргінін, інгібування трансляції та стабільності індукованого ензиму NO-синтази, через генерацію сечовини та сенсibilізацію NO-синтази до її ендогенного інгібітора, асиметричного диметил-L-аргініну [208]. Розгляд біохімічних властивостей аргінази та NO-синтази підтверджує думку про те, що аргіназа може інгібувати синтез NO, конкуруючи з NO-синтазою за L-аргінін. Незважаючи на те, що спорідненість L-аргініну набагато вища для NO-синтази ($K_m \sim 2\text{--}20$ мкМ), ніж для аргінази ($K_m \sim 1\text{--}5$ мМ), максимальна активність аргінази більш ніж у 1000 разів перевищує активність NO-синтази, що свідчить про аналогічні швидкості використання субстрату при фізіологічних концентраціях L-аргініну [209]. Насправді ранні дослідження метаболізму аргініну активованими макрофагами показали, що більша частина L-аргініну витрачається на синтез сечовини, а не NO, і що інгібування аргінази або додавання L-аргініну в середовище призводить до посиленого синтезу NO. Зовсім недавно було показано, що інгібування аргінази стимулює синтез NO в ендотеліальних клітинах. Крім того, надмірна експресія аргінази I або аргінази II пригнічує генерацію NO в ендотеліальних клітинах, і це пов'язано зі значним зниженням вмісту внутрішньоклітинного L-аргініну [210]. Цікаво, що конститутивна експресія аргінази в мікросудинних ендотеліальних клітинах протидіє опосередкованій NO вазодилатації, що свідчить про те, що аргіназа виконує тонічну вазоконстрикторну функцію [211]. Введення

нанокристалічного діоксиду церію щурам за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу сприяло вірогідному зменшенню у 3 рази активності аргінази у тканинах пародонта у порівнянні з щурами за цих умов без введення наноцерію.

Нами встановлено, що ожиріння, хронічний стрес, як окремо, так і у поєднанні сприяють резорбції альвеолярного відростка щелеп тварин. Нанокристалічний діоксид церію володіє антирезорбтивним ефектом, про що свідчить вірогідне зменшення коефіцієнту оголення коренів молярів у всіх досліджуваних груп щурів. Wei F. et al продемонстрували, що щури, яким вводили наноцерій, призводить до того, що кісткова тканина здатна зберігати свою архітектуру, об'єм і міцність *in vivo*, незважаючи на вплив іонізуючого опромінення. Загалом, наноцерій, на думку авторів, може представляти нову багатофункціональну терапевтичну стратегію для запобігання пошкодження кісткової тканини, спричиненого іонізуючим опроміненням [212].

Отже, згідно з загальним консенсусом, наноцерій пригнічує сигнали запалення, водночас підсилюючи протизапальні сигнальні шляхи, що сприяє протизапальної дії. Наноцерій є багатофункціональними наноферментами, який проявляє додаткову біоактивність, таку як активність фосфатази, яка, ймовірно, може опосередковувати деякі протизапальні ефекти. Оскільки протизапальна активність наноцерію потенційно є фармакологічним проривом, важливо точно віднести описані ефекти до тих чи інших функцій їх наноферментів, таким чином досягаючи терапевтичної достовірності. Хронічне запалення є причиною більшості захворювань і в даний час визнано основною причиною смерті в світі [213]. У 2009 році Hirst S. et al були одними з перших, хто запропонував наноцерій як потенційно ефективний терапевтичний агент проти запалення, показавши, що він пригнічує індукований ліпополісахаридом окислювальний стрес і запалення в макрофагах тварин [214]. З тих пір кількість досліджень *in vitro* та *in vivo*, які демонструють, що наноцерій може значно полегшити широкий спектр запальних захворювань, збільшилася. Ці ефекти, як правило, пов'язують з

антиоксидантними властивостями наноцерію, що є можливим поясненням, оскільки оксидативний стрес відіграє першорядну роль у запаленні та унікальна СОД- і каталазо-міметична дія наноцерію сама по собі є достатньою для забезпечення протизапальних властивостей. Однак наноцерій є багатофункціональними наноензимами, які виконують додаткові окисно-відновні та не окисно-відновні функції, включаючи фосфатазу, галопероксидазу, фотоліазу та оксидазоподібні активності, які відбуваються незалежно від каталази/СОД-міметичної активності [215].

Таким чином, наше дослідження довело експериментальну ефективність нанокристалічного діоксиду церію попереджати розвиток нітрозативного стресу у тканинах пародонта тварин за умов моделювання хронічного стресу на тлі ожиріння та запобігати резорбції альвеолярного відростка щелеп. Наші дослідження підтверджуються [216], які продемонстрували антиоксидантний потенціал наночастинок церію у лікуванні пародонтиту, підтверджуючи їх безпеку. Ці ефекти охоплюють захист від пошкодження клітин, спричиненого оксидативним стресом, через модуляцію прозапальних медіаторів і пригнічення шляху NF-κB, а також індукцію переходу макрофагів від фенотипу M1 до M2 [217]. Дослідження показали, що наноцерій має протизапальні та антиоксидантні властивості, пригнічуючи сигнальний шлях MAPK-NF-κB і оновлюючи сигналінг Nrf2 на моделі ліпополісахарид-індукованого пародонтиту щурів [218].

Таким чином, періодичне введення нанокристалічного діоксиду церію щурам після неонатального введення глютаму натрію та хронічного стресу суттєво покращувало біохімічні показники та запобігало розвитку нітрозативного стресу у тканинах пародонта і сприяло антирезорбтивному ефекту.

Поєднана дія ожиріння та хронічного стресу максимально підвищувала загальну активність NO-синтази у тканинах пародонта щурів у порівнянні з ізольованими впливами. Зростання загальної активності NO-синтази у тканинах пародонта тварин за умов поєднаної дії ожиріння і хронічного

стресу було за рахунок вірогідного підвищення індукцибельної NO-синтази. Максимальна концентрація пероксинітритів у тканинах пародонта спостерігалась у тварин з хронічним стресом на тлі ожиріння. Наноцерій вірогідно зменшував активність індукцибельної NO-синтази, вміст пероксинітритів у тканинах пародонта тварин з поєднаною дією ожиріння і хронічного стресу у порівнянні з щурами, яким моделювали ожиріння і хронічний стрес без корекції. Наноцерій володіє антирезорбційною дією на кісткову тканину пародонта щурів за умов ожиріння, хронічного стресу та поєднаною їх дії.

Загально відомо, що провідним фактором у розвитку альтерації тканин пародонта за різних умов відводиться мікробному. Саме порушення цілісності зубоепітеліального прикріплення формує пародонтальну кишню та перехід гінгівіту до пародонтиту. Вагомим фактором збереження цілісності зубоепітеліального прикріплення та запобігання розвитку пародонтиту є епітеліальна біоплівка та пробіотичні мікроорганізми в її складі, які за рахунок потужної антагоністичної взаємодії та продукції великої кількості бактеріоцинів та інших сполук протидіють пародонтопатогенам.

На теперішній час чисельними науковими дослідженнями доведений факт, що кишковий мікробіом можна вважати екологічним чинником, який модулює розвиток ожиріння [219,220]. За останні 30 років з'явилося багато доказів існування зв'язку між захворюваннями порожнини рота, такими як пародонтит, і різноманітними системними захворюваннями. Канадська асоціація стоматологічних гігієністів зазначає, що між пародонтитом і ревматоїдним артритом, захворюваннями нирок, пухлинами та когнітивними порушеннями, зокрема, хвороба Альцгеймера, виявлено слабкий зв'язок; між захворюваннями тканин пародонта і ожирінням існує сильніший зв'язок для пацієнтів всіх вікових груп [221]. Систематичний огляд із мета-аналізом показав, що люди з надмірною вагою та ожирінням мають відповідно на 27% та 81% вищі шанси на розвиток пародонтиту, ніж люди з нормальною вагою [222]. Відомо, що пародонтит — мультифакторне

хронічне запальне захворювання тканин пародонта, що характеризується прогресуючою деструкцією опорного апарату зуба і є основною причиною його втрати, він є шостим за поширеністю захворюванням у світі. За сучасними оцінками, 796 мільйонів людей у світі страждають від його важкої форми. Зв'язок між захворюваннями тканин пародонта і неінфекційними захворюваннями був предметом багатьох досліджень протягом останніх кількох років. Як відомо, провідним фактором в розвитку генералізованого пародонтиту є дисбіоз ротової мікробіоти, тому, на нашу думку, використання пробіотикокорекції може бути ефективним у запобіганні розвитку пародонтального синдрому за умов ожиріння на тлі хронічного стресу. Пробіотики – набір живих мікроорганізмів, які при вживанні покращують чи відновлюють мікрофлору реципієнта, зокрема ШКТ, тим самим впливаючи на метаболізм організму в цілому. Досі не існує повного уявлення впливу мікробіому на організм людини. В той же час пробіотики як бактеріальна культура проявляє міжвидову взаємодію, яка добре задокументована в ротовій порожнині, зокрема, *Lactobacillus casei*. Його місцева дія в порожнині рота полягає в когезії і коагрегації, опосередкованою адгезин-рецепторами, а також сукцесії пародонтопатогенів і потужною антагоністичною дією [223]. Також доведено, що пародонтопатогенна мікрофлора не тільки є ключовим джерелом та виконує тригерну роль в розвитку локального та системного хронічного запалення, а і виступає в якості незалежного фактору ризику ішемічної хвороби серця [224].

Тому наш вибір коректора патологічних змін у тканинах пародонта за умов ожиріння та хронічного стресу запинився на пробіотику *Lactobacillus casei* IMV B-7280, який ми починаючи з одномісячного віку тварин після моделювання глютаматіндукованого ожиріння, або психоемоційного стресу, або поєднаної їх дії за допомогою зонду ендogaстрально вводили в об'ємі 1мл ($5 \cdot 10^8$ КУО) двотижневими курсами з перервами у 2 тижні упродовж трьох наступних місяців.

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає пробіотики як «живі мікроорганізми, які приносять користь здоров'ю свого господаря при введенні в адекватних кількостях», до них відносяться *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Streptococcus* та інші [225,226]. *L. reuteri* особливо використовується, оскільки утворює реутерин (3-гідроксипропіональдегід), зменшує оксидативний стрес і конкурує з патогенними штамми за місця адгезії, а також зменшує експресію MMP-8, контролюючи вироблення TNF- α , IL-17, які є прозапальними цитокінами [227]. Точний механізм дії пробіотиків у ротовій порожнині до кінця не вивчений: може бути пряма взаємодія із зубним нальотом, що порушує біоплівку завдяки їхнім антимікробним продуктам, конкурентній адгезії та сукцесії, а також непряма дія, що модулює імунну відповідь хазяїна. Інші запропоновані ефекти пробіотиків включають: здатність конкурувати з патогенами за адгезію епітеліальних клітин [228], зниження продукування прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-17) [229], зниження експресії MMP-8, яка є основною колагеназою, що бере участь у розвитку хронічного пародонтиту, та збільшення TIMP-1, який є модулюючим фактором активності MMP [230]. Тим не менш, дослідження показують, що різні штами *Lactobacillus* (пробіотичні льодяники, що містять *Lactobacillus reuteri*), знижують глибину зондування кишені у помірних пародонтальних кишнях (4-6 мм) порівняно із застосуванням плацебо. Результати показують, що пероральне застосування льодяників з *L. reuteri* може бути корисним доповненням до комплексного лікування хронічного пародонтиту [27,231,232].

Аналізуючи біометричні показники досліджуваних тварин нами встановлено, що постнатальне введення глютамату натрію новонародженим щурам викликає вірогідне зростання маси вісцерального жиру, ІМТ та індексу Лі у 4-х місячних тварин у порівнянні з інтактними. Поєднана дія глютаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу сприяє вірогідному зростанню індексу Лі та кількості вісцерального депо жирової тканини у

порівняні з контрольною групою щурів. Введення *Lactobacillus casei* двотижневими курсами щурам за умов глутаматіндукованого ожиріння сприяє вірогідному зменшенню індексу Лі, ІМТ та вмісту вісцерального жиру у порівнянні з тваринами яким моделювали ожиріння без корекції. Пробіотик *Lactobacillus casei* запобігав розвитку ожиріння у тварин з коморбідними станами, про що свідчить достовірне зниження індексу Лі, ІМТ та відсутність вісцерального жиру у цих тварин у порівнянні з щурами, яким моделювали ожиріння на тлі стрес-синдрому без корекції. Таким чином, пробіотик *Lactobacillus casei* є ефективним для корекції ожиріння у тварин за умов моделювання ізолюваного ожиріння та ожиріння на тлі загального адаптаційного синдрому.

Експериментальна ефективність пробіотику *Lactobacillus casei* доведена нами на підставі аналізу показників, що відображають тяжкість стресу, а саме, розвиток ульceraцій слизової оболонки шлунку: зменшення частоти, тяжкості і множинності виразок у тварин зі стресом, ожирінням зі стресом на тлі корекції у порівнянні з відповідним контролем. У тварин, яким моделювали ожиріння і ожиріння на тлі стрес-синдрому за умов введення пробіотику *Lactobacillus casei* зменшувалась інволюція тимусу, про що свідчать вірогідні зміни відносної ваги вілочкової залози порівняно з відповідними контрольними тваринами. Пробіотикокорекція тварин, що отримували глутамат натрію на 2, 4, 6, 8, 10-ту добу життя, попередила розвиток ожиріння у щурів як окремо, так і в поєднанні з хронічним стресом та сприяла запобіганню розвитку стрес-синдрому на підставі вірогідних змін у виразкоутворенні, гіпертрофії наднирників та інволюції тимусу.

Застосування пробіотика *Lactobacillus casei* за умов ожиріння проявляло виражені протекторні властивості на розвиток оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів: рівень ТБК-реактантів знижувався більш ніж удвічі, а вміст ОМБ – до $0,010 \pm 0,005$ у.о., активність каталази підвищувалася до $0,44 \pm 0,01$ мккат/г, що перевищує значення інтактних тварин. Отримані дані свідчать про мембраностабілізуючий,

антирадикальний та детоксикаційний ефекти *L. casei*. Найбільш виражений коригуючий ефект пробіотики відзначено в групі тварин із комбінованим впливом глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу: вміст ТБК-реактантів знижувався у три рази, одночасно різко підвищувалася активність каталази, що у 6,9 разів перевищує показники відповідної групи тварин без корекції. Сукупність цих даних свідчить про потужну протекторну дію пробіотики в умовах максимального оксидативного навантаження. Пробіотик *Lactobacillus casei* проявляє виражені антиоксидантні, мембраностабілізуючі та детоксикаційні властивості як за умов ожиріння, так і за умов стресу, що підтверджується зниженням ТБК-реактантів, ОМБ та МСМ та відновленням активності каталази. Найсильніший коригуючий ефект *Lactobacillus casei* спостерігається у тварин при поєднанні ожиріння та стресу, коли пробіотик забезпечує відновлення антиоксидантної відповіді, значне зменшення продуктів ліпідної пероксидації та нормалізацію метаболічного гомеостазу. Отримані дані підтверджують перспективність використання *Lactobacillus casei* як ефективного засобу корекції оксидативних порушень у тканинах пародонта при метаболічних та стрес-індукованих патологіях.

Досліджуючи вміст вільної фукози та ГАГ у тканинах пародонта як інформативних маркерів деполімеризації фукопротеїдів та протеогліканів сполучної тканини нами встановлено вірогідні зміни лише у щурів з поєднаною дією ожиріння та хронічного стресу: вміст фукози зростає в 1,6 разів, а вміст ГАГ – у 1,7 разів у порівнянні з цими показниками у контрольних тварин. Отже, сполучення впливів експериментального ожиріння та хронічного стресу супроводжується підвищеним розпадом біополімерів сполучної тканини пародонта. Введення *Lactobacillus casei* двотижневими курсами щурам за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу сприяє вірогідному зменшенню вмісту вільної фукози у 1,7 разів та вмісту ГАГ в 2,5 разів у порівнянні з цими показниками у тварин за цих умов без корекції.

Таким чином, пробіотикокорекція ефективно запобігала деструкції тканин пародонта за умов поєднаної дії глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу.

Аналізуючи резорбцію альвеолярного відростка щелеп всіх досліджуваних груп тварин нами отримано достовірно значиму різницю між групами інтактних щурів та: щурів з індукованим ожирінням; групою щурів що піддавались хронічному стресу, та групою щурів з коморбідністю цих станів. Отримані результати свідчать про резорбтивну дію впливу ожиріння та хронічного стресу на кісткову тканину альвеолярного відростку щелеп. В той же час, статистично значимої різниці між групами щурів з ожирінням, стресом, та ожирінням на тлі стресу не виявлено, що свідчить про приблизно однаковий вплив факторів ожиріння, стресу та їх комбінації на резорбцію альвеолярної кістки щелеп досліджуваних тварин. Аналізуючи ефективність пробіотику *Lactobacillus casei* нами виявлено вірогідні зміни між групою щурів яким моделювали ожиріння та тваринами з поєднанням цих станів у порівнянні з відповідним контролем. Отже, в групах щурів, що піддавались ожирінню; та ожирінню з хронічним стресом корекція пробіотиком показала антирезорбтивний ефект, що підтверджується достовірно значимою різницею коефіцієнту оголення коренів молярів в порівнянні з відповідними групами без корекції.

Стрес і ожиріння взаємопов'язані між собою: по-перше, стрес перешкоджає когнітивним процесам, таким як виконавча функція та саморегуляція; по-друге, стрес може вплинути на поведінку, спонукаючи до переїдання та споживання їжі з високим вмістом калорій; через зниження фізичної активності; і через скорочення сну; по-третє, стрес викликає фізіологічні зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі, обробці винагороди в мозку. Ожиріння саме по собі може бути стресовим станом через високу поширеність стигми щодо ваги та інші механізми [233]. Дослідження в цій галузі є важливими, оскільки вони спрямовані на вирішення двох основних провідних проблем: стресу та ожиріння, які дуже

поширені в сучасному суспільстві. У той час як зростає увага науковців до складних питань, щодо взаємодії між стресом, енергетичним балансом, регуляцією апетиту, харчовою винагородою і мотивацією та їхнім впливом на епідемію ожиріння, існують значні прогалини в нашому розумінні цих взаємозв'язків [234,235]. Дійсно, майбутні дослідження щодо покращення нашого розуміння нервово-поведінкових та метаболічних механізмів, що лежать в основі загального адаптаційного синдрому та його залежності від ожиріння, принесуть величезну користь у розумінні патогенезу та пошуку у розробці нових методів профілактики і лікування.

На теперішній час загально відомо, що мікробіота відіграє вирішальну роль у патогенезе багатьох захворювань [236,237], тому використання пробіотикотерапії є ефективним.

Пробіотикокорекція щурів, що отримували неонатально глутамат натрію, попередила розвиток ожиріння у щурів як окремо, так і в поєднанні з хронічним стресом та сприяла запобіганню розвитку стрес-синдрому про що свідчать вірогідні зміни у виразкоутворенні, гіпертрофії наднирникових залоз та інволюції тимусу. Таким чином, введення пробіотику запобігало розвиток ожиріння та тяжкості стрес-синдрому у щурів з поєднаним впливом ожиріння та хронічного стресу.

На підставі клінічних спостережень, вмісту активних форм кисню та резистину в ясенній рідині та в сироватці крові в осіб із ожирінням або надмірною вагою з пародонтитом і без нього обґрунтовано розвиток оксидативного стресу як провідного механізму ушкодження тканин пародонта за умов ожиріння [238]. Пробіотик *Lactobacillus casei* запобігав розвитку оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння, хронічного стресу як окремо так і з поєднаним впливом, про що свідчить достовірне зниження вмісту ТБК-реактивних, ОМБ, МСМ порівняно з цими показниками у відповідних групах тварин без корекції. Аналізуючи антиоксидантний захист тканин пародонта у тварин то вірогідні зміни отримано у щурів яким моделювали поєднану дію ожиріння та хронічного

стресу у порівнянні з цим показником у відповідній групі тварин без корекції.

Отже, *Lactobacillus casei* є ефективним пробіотиком який запобігає окисному некробіозу тканин пародонта щурів за умов поєднаного впливу глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу.

Нами доведено, що сполучення впливів експериментального ожиріння та хронічного стресу супроводжується підвищенням розпадом фукопротеїдів та протеогліканів сполучної тканини пародонта: вміст фукози зростає в 1,6 разів, а вміст ГАГ – у 1,7 разів у порівнянні з цими показниками у контрольних тварин. Введення *Lactobacillus casei* за умов глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу запобігає деполімеризації екстрацелюлярних білків тканин пародонта про що свідчить вірогідне зменшення вмісту вільної фукози та ГАГ у порівнянні з цими показниками у щурів, яким моделювали поєднану дію ожиріння та стресу без корекції. Таким чином, пробіотикокорекція ефективно запобігала деструкції тканин пародонта за умов поєднаної дії глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу.

Альвеолярний відросток щелеп відрізняється високою швидкістю оновлення, складною асоціацією з зубом і періодонтом, а також високою чутливістю до оральних патогенних уражень і механічного навантаження, що посилює її складність у захисті організму та ремоделюванні кісткової тканини пародонта. До основних механізмів, що пов'язані з активацією запалення при резорбції альвеолярного відростка відноситься: активація остеокластогенезу, M1-подібна поляризація макрофагів, запалення тканин пародонта, піроптоз остеобластів, макрофагів і фібробластів, а також знижений остеогенез [239].

Втрата альвеолярної кістки також бере участь у системному руйнуванні кісткової тканини і на неї впливають локальні або системні патологічні фактори, тому важливо дослідити механізми, що залучені до порушення регуляції ремоделювання альвеолярних відростків щелеп за умов ожиріння

на тлі хронічного стресу. Отримані нами результати свідчать про резорбтивну дію ожиріння та тлі стрес-синдрому на кісткову тканину альвеолярного відростку щелеп у щурів. В той же час, статистично значимої різниці між групами щурів з ожирінням, стресом, та ожирінням на тлі хронічного стресу нами не виявлено, що свідчить про однакові патогенетичні ланки, які реалізуються при ожирінні, стресі та їх комбінації на резорбцію альвеолярної кістки щелеп досліджуваних тварин. Введення пробіотику *Lactobacillus casei* сприяє вірогідним змінам між групою щурів яким моделювали ожиріння та тваринами з коморбідністю цих станів у порівнянні з відповідним контролем. Таким чином, в групах щурів, що піддавались ожирінню; та ожирінню з хронічним стресом корекція пробіотиком показала антирезорбтивний ефект, що підтверджується достовірно значимою різницею коефіцієнту оголення коренів молярів в порівнянні з відповідними групами без корекції. На сьогоднішній день численні дослідження використовуючи різні моделі тварин для визначення ефективності лактобактерій у зниженні як первинної, так і вторинної остеопоротичної втрати кісткової тканини довели ефективність їх використання [240–242].

За умов поєднання глутаматіндукованого ожиріння з хронічним стресом загальна активність NO-синтаз у тканинах пародонта вірогідно зростала до $0,587 \pm 0,094$ мкмоль/г·хв; основний внесок у ці зміни забезпечувало зростання активності індукцйбельної ізоформи NOS, тоді як активність конститутивних форм ферменту залишалася на рівні, близькому до контрольних значень.

У тварин з поєднаним впливом глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу за умов введення пробіотику *Lactobacillus casei* за схемою загальна активність NO-синтаз у тканинах пародонта вірогідно зменшувалась у порівнянні з щурам відповідної групи без корекції та наближалось до контрольних значень з незначним підвищенням індукцйбельної ізоформи NOS.

Аналізуючи ступінь розвитку нітрозативного стресу в тканинах пародонта щурів всіх досліджуваних груп за вмістом пероксинітритів нами встановлено, що підвищення їх концентрації в майже 3 рази спостерігали у щурів з поєднаною дією глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу порівняно з контролем та в 1,6 рази - у порівнянні з тваринами, яким моделювали глутаматіндуковане ожиріння.

Вміст нітрозотіолів у тканинах пародонта тварин з поєднаною дією ожиріння та хронічного стресу збільшувався в 1,2 рази порівняно з цим показником у контрольних тварин та ізольованим глутаматіндукованим ожирінням. Таким чином, найбільш виражені прояви нітрозативного стресу у тканинах пародонта спостерігалися у тварин з поєднаною дією глутаматіндукованого ожиріння і психоемоційного хронічного стресу у порівнянні з парціальними впливами. Введення пробіотику *Lactobacillus casei* супроводжувалося вірогідним зменшенням вмісту нітрозотіолів у тканинах пародонта щурів, яким моделювали ожиріння та поєднану дію ожиріння зі стресом порівняно з відповідними групами тварин без корекції.

Найбільшу ефективність пригнічувати розвиток нітрозативного стресу шляхом введення пробіотику *Lactobacillus casei* нами встановлено у тварин з поєднаним впливом глутаматіндукованого ожиріння і хронічного стресу, про що свідчить вірогідне зменшення вмісту пероксинітриту у тканинах пародонта у порівнянні з щурами відповідної групи без корекції.

Отримані дані щодо показників нітрозативного стресу тісно узгоджуються зі змінами активності аргінази та орнітиндекарбоксилази в тканинах пародонта досліджуваних груп тварин: зміни в NO-синтазній системі тканин пародонта за умов глутаматіндукованого ожиріння та психоемоційного стресу супроводжувалося перерозподілом метаболізму L-аргініну у бік аргіназного та поліамінового шляхів, що проявлялося змінами активності аргінази та орнітиндекарбоксилази. Відомо, що посилення аргіназної активності обмежує доступність субстрату L-аргініну для NO-синтаз, сприяючи зниженню продукції оксиду азоту та формуванню

нітрозативного дисбалансу за рахунок збільшеної продукції супероксид аніон радикалу, тоді як активація орнітиндекарбоксилази відображає стимуляцію проліферативно-ремоделювальних процесів у відповідь на ушкодження тканин. Пробиотична корекція *Lactobacillus casei* частково нормалізувала співвідношення між NO-залежним і аргіназа-орнітиновим шляхами метаболізму L-аргініну, що узгоджується зі зменшенням проявів нітрозативного стресу та стабілізацією структурно-функціонального стану тканин пародонта.

У групі тварин з глутаматіндукованим ожирінням та хронічним стресом на тлі введення пробіотику *Lactobacillus casei* активність аргінази у тканинах пародонта вірогідно зменшувалась у порівнянні з групою тварин яким моделювали ожиріння та хронічний стрес без корекції. За цих умов активність ОДК у тканинах пародонта щурів залишалася достовірно підвищеною у порівнянні з групою тварин яким моделювали ожиріння та хронічний стрес без корекції.

Отже, моноштамний пробіотик *Lactobacillus casei* ефективно запобігав розвитку вісцерального ожиріння у тварин з парціальним та поєднаним впливом глутаматіндукованого ожиріння і хронічного психоемоційного стресу, про що свідчить вірогідне зменшення маси вісцерального жиру у досліджуваних тварин та достовірне зменшення ІМТ, індексу Лі. Ефективність пробіотику *Lactobacillus casei* обґрунтована нами на підставі аналізу показників, що відображають тяжкість стрес-синдрому: повна відсутність виразкових уражень слизової оболонки шлунка у щурів з ожирінням, зменшення частоти, тяжкості і множинності виразок у тварин з хронічним стресом та поєднаним впливом ожиріння зі стресом. Використання пробіотику *Lactobacillus casei* двотижневими курсами за схемою сприяє антирезорбтивну дію на кісткову тканину нижньої щелепи щурів за умов ізольованого впливу ожиріння та поєднання ожиріння зі стресом. Введення пробіотику *Lactobacillus casei* сприяло пригніченню розвитку оксидативного стресу, що уповільнювало підвищений катаболізм

глікокон'югатів сполучної тканини пародонта всіх досліджуваних груп тварин. Пробиотик *Lactobacillus casei* гальмував розвиток нітрозативного стресу у тканинах пародонта щурів, про що свідчить зменшення загальної активності NO-синтаз у тканинах пародонта тварин з хронічним стресом на тлі глутаматіндукованого ожиріння за рахунок зменшення активності iNOS та достовірне зниження вмісту нітрозотіолів, пероксинітритів, та зростання активності ОДК і зменшення до контрольних значень активності аргінази у порівнянні з групою тварин, яким моделювали поєднану дію ожиріння і хронічного стресу без корекції.

Таким чином, отримані дані свідчать, що дисбаланс між NO-синтазним та аргіназним шляхами метаболізму L-аргініну є одним із ключових механізмів розвитку оксидативного стресу за умов ожиріння та хронічного стресу, тоді як поліаміновий шлях, зокрема активація орнітиндекарбоксилази, відіграє адаптаційно-компенсаторну роль, ефективність якої знижується при поєднанні кількох патогенетичних чинників.

Таким чином, глутаматіндуковане ожиріння та психоемоційний стрес супроводжуються глибокими порушеннями NO-синтазної системи та розвитком нітрозативного дисбалансу в тканинах пародонта. Поєднання цих чинників призводить до виснаження адаптаційних механізмів, зниження біодоступності оксиду азоту та активації ушкоджувальних реакцій. Пробиотична корекція *Lactobacillus casei* частково відновлює активність NO-синтаз, нормалізує вміст стабільних метаболітів NO та обмежує прояви нітрозативного стресу, що обґрунтовує доцільність її використання як патогенетично спрямованого засобу корекції пародонтальних порушень за умов метаболічного та стрес-індукованого навантаження.

Більшість досліджень показали, що потенційний патогенний механізм, який лежить в основі взаємозв'язку між ожирінням, хронічним стресом і пародонтитом, може покладатися на спільне та потенційно взаємопов'язане запалення низького ступеня, що включає кілька цитокінів, адипокінів і

окислювальний стрес. У будь-якому випадку, хоча було виділено кілька передбачуваних молекулярно-патогенних зв'язків між ожирінням, хронічним стресом і пародонтитом, необхідні подальші дослідження з більш тривалим спостереженням, щоб краще зрозуміти передбачуваний зв'язок між ожирінням, загальним адаптаційним синдромом і пародонтитом, щоб, можливо, прокласти шлях до нових біомаркерів ожиріння, стресу і пародонтиту, а також для інноваційних профілактичних стратегій і спеціальних рекомендацій для осіб, які страждають ожирінням і захворюваннями пародонта на тлі стресу. Незважаючи на те, що патогенез запальних і метаболічних розладів є багатофакторним і дуже складним, все ж наші дослідження та нещодавня сучасна література пропонує модуляцію кишкової мікробної флори та імунних відповідей за допомогою пробіотиків як основного терапевтичного втручання.

Періодичне введення *Lactobacillus casei* щурам, що отримували глутамат натрію в неонатальному періоді на тлі хронічного стресу, попереджало розвиток ожиріння, тяжкості стрес-синдрому та ушкодженню тканин пародонта про що свідчить запобігання розвитку оксидативного стресу, підвищеному катаболізму естрацелюлярних білків сполучної тканини та антирезорбтивний ефект.

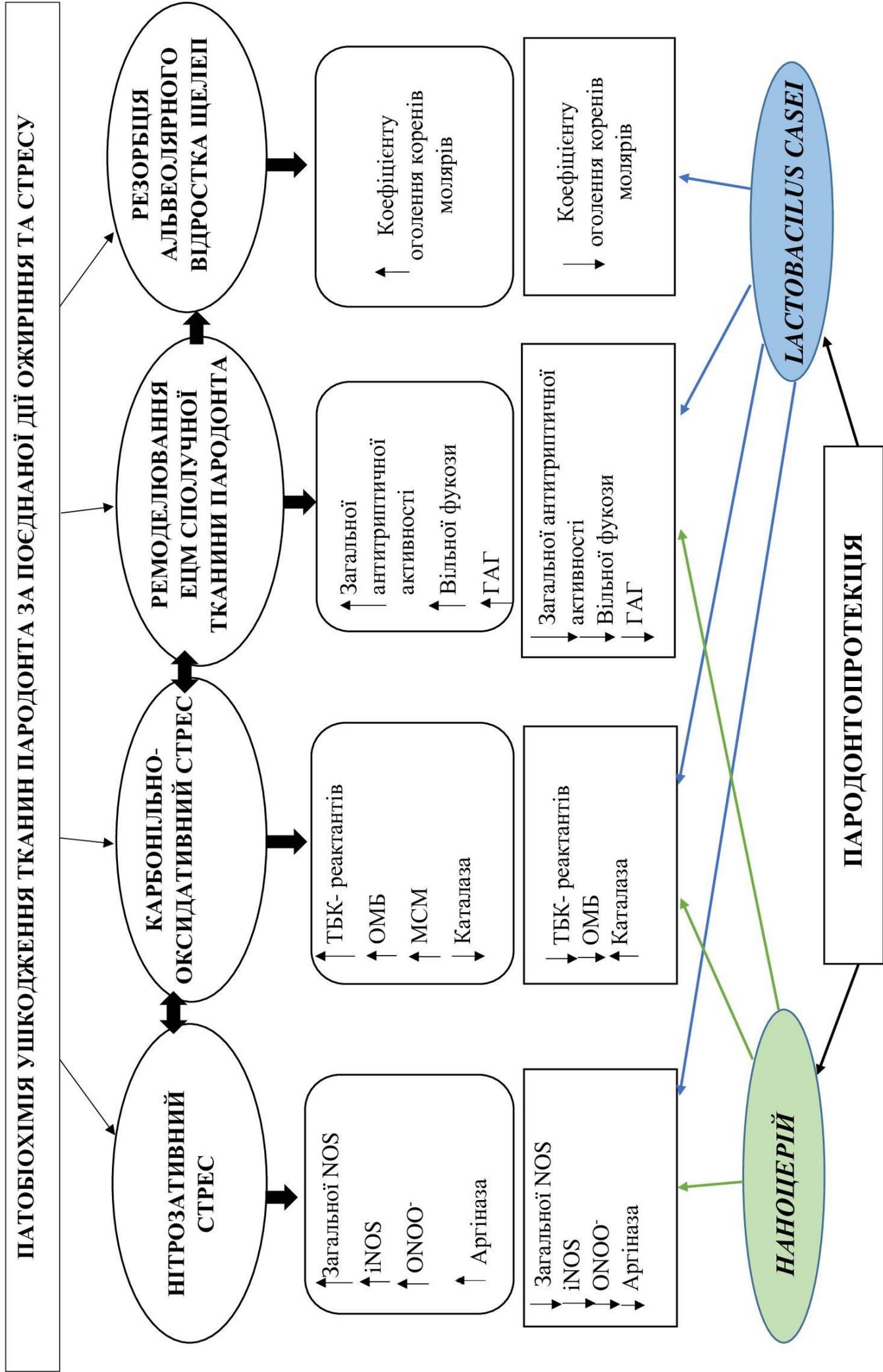


Рис. 6.1 Концептуальна схема патобіохімії ушкодження тканин пародонта за умов поєданого впливу ожиріння та хронічного стресу і введення нанокристалічного діоксиду церію та пробіотику *Lactobacillus casei*.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної задачі сучасної біології та біохімії – на підставі вивчення біохімічних механізмів розвитку патологічних змін у тканинах пародонта тварин за умов поєднаної дії ожиріння та психоемоційного стресу обґрунтувати ефективність використання нанокристалічного діоксиду церію та пробіотика *Lactobacillus casei* IMV В-7280 для їх корекції.

1. За умов поєднаного впливу глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу у тканинах пародонта щурів відбувається порушення прота антиоксидантного балансу, розвиток протеїназно-інгібіторного дисбалансу, активація оксидативно-нітрозативного стресу, збільшення вмісту біомаркерів розпаду глікокон'югатів сполучної тканини, зростання коефіцієнту оголення коренів молярів.

2. Поєднана дія глутаматіндукованого ожиріння та хронічного стресу сприяє більш вираженій деструкції опорних тканин зуба, про що свідчить вірогідне зростання вмісту вільної фукози та ГАГ у тканинах пародонта у порівнянні з контролем та ізольованими впливами. Карбонільно-оксидативний стрес та перекисне окиснення ліпідів у тканинах пародонта максимально виражені у тварин яким моделювали психоемоційний стрес на тлі ожиріння у порівнянні з тваринами, яким моделювали ізольовані впливи.

3. Поєднана дія ожиріння та психоемоційного стресу максимально підвищувала загальну активність NO-синтази у тканинах пародонта щурів у порівнянні з ізольованими впливами. Зростання загальної активності NO-синтази у тканинах пародонта тварин за умов поєднаної дії ожиріння і хронічного стресу було за рахунок вірогідного підвищення індукбельної NO-синтази. Максимальна концентрація пероксинітритів у тканинах пародонта спостерігалась у тварин з хронічним стресом на тлі ожиріння.

4. Моноштамний пробіотик *Lactobacillus casei* ефективно запобігав розвитку вісцерального ожиріння у тварин з парціальним та поєднаним впливом глутаматіндукованого ожиріння і хронічного психоемоційного стресу, про що свідчить вірогідне зменшення маси вісцерального жиру у досліджуваних тварин та достовірне зменшення ІМТ, індексу Лі.

5. Пробіотик *Lactobacillus casei* сприяє антиульцеровеному впливу про що свідчить зменшення частоти, тяжкості і множинності виразок слизової оболонки шлунка у тварин з хронічним стресом та поєднаним впливом ожиріння зі стресом.

6. Введення пробіотику *Lactobacillus casei* сприяло пригніченню розвитку оксидативного стресу, що уповільнювало підвищений катаболізм глікокон'югатів сполучної тканини пародонта всіх досліджуваних груп тварин. Використання пробіотику *Lactobacillus casei* двотижневими курсами за схемою сприяє антирезорбтивну дію на кісткову тканину нижньої щелепи щурів за умов ізольованого впливу ожиріння та поєднання ожиріння зі стресом.

7. Пробіотик *Lactobacillus casei* гальмував розвиток нітрозативного стресу у тканинах пародонта щурів, про що свідчить зменшення загальної активності NO-синтаз у тканинах пародонта тварин з хронічним стресом на тлі глутаматіндукованого ожиріння за рахунок зменшення активності iNOS та достовірне зниження вмісту нітрозотіолів, пероксинітритів, та зростання активності ОДК і зменшення до контрольних значень активності аргінази у порівнянні з групою тварин, яким моделювали поєднану дію ожиріння і хронічного стресу без корекції.

8. Нанокристалічний діоксид церію ефективно запобігав розвитку вісцерального ожиріння у тварин з ізольованим та поєднаним впливом ожиріння і хронічного стресу, про що свідчить вірогідне зменшення маси жиру у вісцеральному компартменті жирового депо досліджуваних щурів та вірогідне зменшення ІМТ, індексу Лі.

9. Використання нанокристалічного діоксиду церію сприяло зменшенню стресорного ушкодження слизової оболонки шлунка у досліджуваних тварин: зменшення частоти, тяжкості і множинності виразок у тварин з хронічним стресом та поєднаним впливом ожиріння зі стресом.

10. Нанокристалічний діоксид церію запобігав розвитку оксидативного стресу та деполімеризації неколагенових білків сполучної тканини пародонта всіх досліджуваних груп тварин. Введення нанокристалічного діоксиду церію двотижневими курсами тваринам всіх досліджуваних груп сприяє антирезорбтивну дію на кісткову тканину пародонта.

11. Нанокристалічний діоксид церію попереджав зростання загальної активності NO-синтаз у тканинах пародонта тварин з хронічним стресом на тлі глутаматіндукованого ожиріння за рахунок зменшення активності iNOS та попереджав розвиток нітрозативного стресу у тканинах пародонта про що свідчить достовірне зниження в 3,5 рази вмісту пероксинітритів у порівнянні з групою щурів, яким моделювали поєднану дію ожиріння і хронічного стресу без введення наноцерію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Mauland EK, Neupane SP. The Influence of Psychological Stress and Stress-Related Disorders in the Treatment Outcome of Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clinic Periodontology*. 2025 Dec;52(12):1760–78. doi:10.1111/jcpe.70022
2. Obulareddy V, Chava V, Nagarakanti S. Association of stress, salivary cortisol, and chronic periodontitis: A clinico-biochemical study. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(6):299. doi:10.4103/ccd.ccd_289_18
3. Decker A, Askar H, Tattan M, Taichman R, Wang HL. The assessment of stress, depression, and inflammation as a collective risk factor for periodontal diseases: a systematic review. *Clin Oral Invest*. 2020 Jan;24(1):1–12. doi:10.1007/s00784-019-03089-3
4. Zheng D, Kang X, Wang Y, Huang Y, Pang C, Chen Y, Kuang Z, Peng Y. Periodontal disease and emotional disorders: A meta-analysis. *J Clinic Periodontology*. 2021 Feb;48(2):180–204. doi:10.1111/jcpe.13395
5. Effect of anxiety and psychologic stress on periodontal health: a systematic review and meta-analysis. *Quintessence International*. 2022 Jan 7;53(2):144–54. doi:10.3290/j.qi.b2091191
6. Skrypnyk M, Spahr A, Berkovsky S, Yatsenko T, Xu C, Zuieva O, Osada T, Takahashi S, Hattori N, Takahashi K, Hattori K, Heissig B. Chronic stress and the IL-10-mediated immunoregulatory loop in the pathogenesis of periodontitis. *Clinical Science*. 2025 Nov 27;139(22):1469–87. doi:10.1042/CS20256843
7. Gurav T, Jaiswal P, Masurkar D. Analyzing the Relationship Between Chronic Periodontitis and Psychological Stress in Elderly Patients: A Study Protocol. *Cureus*. 2024 Jul 4. doi:10.7759/cureus.63869
8. Coelho JMF, Miranda SS, Da Cruz SS, Trindade SC, Passos-Soares JDS, Cerqueira EDMM, Costa MDCN, Figueiredo ACMG, Hintz AM, Barreto ML, Seymour GJ, Scannapieco F, Gomes-Filho IS. Is there association between

- stress and periodontitis? *Clin Oral Invest.* 2020 Jul;24(7):2285–94. doi:10.1007/s00784-019-03083-9
9. Wen X, Zhang B, Wu B, Xiao H, Li Z, Li R, Xu X, Li T. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Sig Transduct Target Ther.* 2022 Aug 28;7(1):298. doi:10.1038/s41392-022-01149-x
 10. Martinez-Herrera M, Silvestre-Rangil J, Silvestre F. Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med Oral.* 2017;0–0. doi:10.4317/medoral.21786
 11. Keller A, Rohde JF, Raymond K, Heitmann BL. Association Between Periodontal Disease and Overweight and Obesity: A Systematic Review. *Journal of Periodontology.* 2015 Jun;86(6):766–76. doi:10.1902/jop.2015.140589
 12. Reytor-González C, Parise-Vasco JM, González N, Simancas-Racines A, Zambrano-Villacres R, Zambrano AK, Simancas-Racines D. Obesity and periodontitis: a comprehensive review of their interconnected pathophysiology and clinical implications. *Front Nutr.* 2024 Aug 7;11:1440216. doi:10.3389/fnut.2024.1440216
 13. Dahiya P, Kamal R, Gupta R. Obesity, periodontal and general health: Relationship and management. *Indian J Endocr Metab.* 2012;16(1):88. doi:10.4103/2230-8210.91200
 14. Zhao P, Xu A, Leung WK. Obesity, Bone Loss, and Periodontitis: The Interlink. *Biomolecules.* 2022 Jun 22;12(7):865. doi:10.3390/biom12070865
 15. Nascimento GG, Leite FRM, Do LG, Peres KG, Correa MB, Demarco FF, Peres MA. Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontology.* 2015 Jun;42(6):495–505. doi:10.1111/jcpe.12417
 16. Ye X, Liu B, Bai Y, Cao Y, Lin S, Lyu L, Meng H, Dai Y, Ye D, Pan W, Wang Z, Mao Y, Chen Q. Genetic evidence strengthens the bidirectional connection between gut microbiota and periodontitis: insights from a two-

- sample Mendelian randomization study. *J Transl Med.* 2023 Sep 28;21(1):674. doi:10.1186/s12967-023-04559-9
17. Shinjo T, Nishimura F. The bidirectional association between diabetes and periodontitis, from basic to clinical. *Japanese Dental Science Review.* 2024 Dec; 60:15–21. doi: 10.1016/j.jdsr.2023.12.002
 18. Rocca A, Mattoli V, Mazzolai B, Ciofani G. Cerium Oxide Nanoparticles Inhibit Adipogenesis in Rat Mesenchymal Stem Cells: Potential Therapeutic Implications. *Pharm Res.* 2014 Nov;31(11):2952–62. doi:10.1007/s11095-014-1390-7
 19. Rocca A, Moscato S, Ronca F, Nitti S, Mattoli V, Giorgi M, Ciofani G. Pilot in vivo investigation of cerium oxide nanoparticles as a novel anti-obesity pharmaceutical formulation. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2015 Oct;11(7):1725–34. doi: 10.1016/j.nano.2015.05.001
 20. Pereira KKY, Jara CM, Antunes GL, Gomes MS, Rösing CK, Cavagni J, Haas AN. Effects of periodontitis and periodontal treatment on systemic inflammatory markers and metabolic profile in obese and non-obese rats. *Journal of Periodontology.* 2022 Sep;93(9):1411–20. doi:10.1002/JPER.21-0575
 21. Sarita B, Samadhan D, Hassan MZ, Kovaleva EG. A comprehensive review of probiotics and human health-current prospective and applications. *Front Microbiol.* 2025 Jan 6;15:1487641. doi:10.3389/fmicb.2024.1487641
 22. Matsubara VH, Bandara HMHN, Ishikawa KH, Mayer MPA, Samaranayake LP. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2016 Jul 2;14(7):643–55. doi:10.1080/14787210.2016.1194198
 23. Jansen PM, Abdelbary MMH, Conrads G. A concerted probiotic activity to inhibit periodontitis-associated bacteria. Omri A, editor. *PLoS ONE.* 2021 Mar 5;16(3):e0248308. doi:10.1371/journal.pone.0248308
 24. İnce G, Gürsoy H, İpçi ŞD, Cakar G, Emekli-Alturfan E, Yılmaz S. Clinical and Biochemical Evaluation of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* as

- an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2015 Jun;86(6):746–54. doi:10.1902/jop.2015.140612
25. Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpiński TM. Effect of Oral Administration Involving a Probiotic Strain of *Lactobacillus reuteri* on Pro-Inflammatory Cytokine Response in Patients with Chronic Periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp*. 2014 Dec;62(6):495–500. doi:10.1007/s00005-014-0277-y
 26. Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontology*. 2013 Nov;40(11):1025–35. doi:10.1111/jcpe.12155
 27. Penala S, Kalakonda B, Pathakota K, Jayakumar A, Koppolu P, Lakshmi B, Pandey R, Mishra A. Efficacy of local use of probiotics as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis and halitosis: A randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(2):86. doi:10.4103/2279-042X.179568
 28. Daily Intake of Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 Decreases the Probing Depth in Patients Undergoing Supportive Periodontal Therapy. *Oral Health and Preventive Dentistry*. 2016 Jun 3;14(3):207–14. doi:10.3290/j.ohpd.a36099
 29. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet*. 2005 Nov;366(9499):1809–20. doi:10.1016/S0140-6736(05)67728-8
 30. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology 2000*. 2013 Jun;62(1):203–17. doi:10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x
 31. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):860–7. doi:10.1038/nature05485
 32. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontology 2000*. 2020 Jun;83(1):7–13. doi:10.1111/prd.12344

33. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Apr;15(4):215–29. doi:10.1038/nrcardio.2017.189
34. Taylor GW. Bidirectional Interrelationships Between Diabetes and Periodontal Diseases: An Epidemiologic Perspective. *Ann Periodontol*. 2001 Dec;6(1):99–112. doi:10.1902/annals.2001.6.1.99
35. Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2007 Feb;43(1):254–66. doi:10.1111/j.1600-0757.2006.00186.x
36. Chaffee BW, Weston SJ. Association Between Chronic Periodontal Disease and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology*. 2010 Dec;81(12):1708–24. doi:10.1902/jop.2010.100321
37. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, editors. Carranza's clinical periodontology. Twelfth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2015.
38. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Diseases*. 2004 Nov;10(6):311–8. doi:10.1111/j.1601-0825.2004.01038.x
39. Graves DT, Cochran D. The Contribution of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor to Periodontal Tissue Destruction. *Journal of Periodontology*. 2003 Mar;74(3):391–401. doi:10.1902/jop.2003.74.3.391
40. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular Oral Microbiology*. 2012 Dec;27(6):409–19. doi:10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x
41. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontology*. 1998 Feb;25(2):134–44. doi:10.1111/j.1600-051X.1998.tb02419.x
42. Tonetti MS, Van Dyke TE, working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of

- the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontology*. 2013 Apr;40(s14). doi:10.1111/jcpe.12089
43. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in Immunology*. 2014 Jan;35(1):3–11. doi:10.1016/j.it.2013.09.001
 44. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003 May;423(6937):337–42. doi:10.1038/nature01658
 45. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, Moreno LA, Bray GA, Martínez JA. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 15; 3:17034. doi: 10.1038/nrdp.2017.34. PMID: 28617414.
 46. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Feb;11(2):85–97. doi:10.1038/nri2921
 47. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006 Oct 1;6(10):772–83. doi:10.1038/nri1937
 48. Barazzoni R, Buscemi S, Busetto L, Sbraccia P, Bo S, Cereda E, Chianelli M, Chiappetta S, Dalle Grave R, De Caro W, Docimo G, Galloro G, Iannone P, Leonetti F, Lisso F, Manca MC, Medea G, Merli M, Moretti AM, Navarra G, Pagotto U, Paolini B, Papa G, Perrotta N, Pession A, Pilone V, Provenzano V, Rizzo CR, Santomauro M, Segura Garcia C, Spandonaro F, Sukkar S, Todisco P, Tuccinardi D, Vania A, Vanzi V, Williams R, Zani I, Raghianti B, Silverii GA, Belluzzi A, Masulli M, Redini M, Monami M. Italian clinical practice GRADE-based guidelines on the diagnosis and treatment of overweight and obesity, endorsed by the Italian National Institute of Health. *Eat Weight Disord*. 2026 Jan 14;31(1):9. doi:10.1007/s40519-026-01813-z
 49. Buscemi S, De Luca M, Busetto L, Barazzoni R, Sbraccia P, Belluzzi A, Monami M, Zani I, Serra F. The Italian parliament first to recognize obesity as a chronic and relapsing disease. *Nat Med*. 2026 Jan;32(1):14–5. doi:10.1038/s41591-025-04112-9

50. Reytor-González C, Parise-Vasco JM, González N, Simancas-Racines A, Zambrano-Villacres R, Zambrano AK, Simancas-Racines D. Obesity and periodontitis: a comprehensive review of their interconnected pathophysiology and clinical implications. *Front Nutr.* 2024 Aug 7;11:1440216. doi:10.3389/fnut.2024.1440216
51. Chen TP, Yu HC, Lin WY, Chang YC. Bidirectional association between obesity and chronic periodontitis: Inflammatory pathways and clinical implications. *Journal of Dental Sciences.* 2025 Oct;20(4):2021–5. doi: 10.1016/j.jds.2025.07.009
52. Chaffee BW, Weston SJ. Association Between Chronic Periodontal Disease and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology.* 2010 Dec;81(12):1708–24. doi:10.1902/jop.2010.100321
53. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA. Obesity and Periodontal Disease in Young, Middle-Aged, and Older Adults. *Journal of Periodontology.* 2003 May;74(5):610–5. doi:10.1902/jop.2003.74.5.610
54. Beck JD, Offenbacher S. Systemic Effects of Periodontitis: Epidemiology of Periodontal Disease and Cardiovascular Disease. *Journal of Periodontology.* 2005 Nov;76(11S):2089–100. doi:10.1902/jop.2005.76.11-S.2089
55. Marseglia L, Manti S, D’Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, Gitto E, Arrigo T. Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *IJMS.* 2014 Dec 26;16(1):378–400. doi:10.3390/ijms16010378
56. Najeeb S, Zafar M, Khurshid Z, Zohaib S, Almas K. The Role of Nutrition in Periodontal Health: An Update. *Nutrients.* 2016 Aug 30;8(9):530. doi:10.3390/nu8090530
57. McEwen BS. Protective and Damaging Effects of Stress Mediators. Flier JS, Underhill LH, editors. *N Engl J Med.* 1998 Jan 15;338(3):171–9. doi:10.1056/NEJM199801153380307
58. Reners M, Brex M. Stress and periodontal disease. *Int J Dental Hygiene.* 2007 Nov;5(4):199–204. doi:10.1111/j.1601-5037.2007. 00267.x

59. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of Stress, Distress, and Inadequate Coping Behaviors to Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*. 1999 Jul;70(7):711–23. doi:10.1902/jop.1999.70.7.711
60. Zhu L, Zhou C, Chen S, Huang D, Jiang Y, Lan Y, Zou S, Li Y. Osteoporosis and Alveolar Bone Health in Periodontitis Niche: A Predisposing Factors-Centered Review. *Cells*. 2022 Oct 26;11(21):3380. doi:10.3390/cells11213380
61. Marcantonio CC, Nogueira AVB, Leguizamón NDP, De Molon RS, Lopes MES, Silva RCL, Cerri PS, Deschner J, Cirelli JA. Effects of obesity on periodontal tissue remodeling during orthodontic movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2021 Apr;159(4):480–90. doi:10.1016/j.ajodo.2019.12.025
62. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, Inflammation, and Periodontal Disease. *J Dent Res*. 2007 May;86(5):400–9. doi:10.1177/154405910708600503
63. Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and Periodontitis. *N Engl J Med*. 1998 Aug 13;339(7):482–3. doi:10.1056/NEJM199808133390717
64. Dursun E, Akalin FA, Genc T, Cinar N, Erel O, Yildiz BO. Oxidative Stress and Periodontal Disease in Obesity. *Medicine*. 2016 Mar;95(12):e3136. doi:10.1097/MD.0000000000003136
65. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jan;15(1):30–44. doi:10.1038/nri3785
66. Pischon T, Nimptsch K. Blood-based obesity biomarkers and their relevance for disease risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2026 Jan 15. doi:10.1038/s41574-025-01229-2
67. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GW, Miller AH, Mantovani A, Weyand CM, Barzilai N, Goronzy JJ, Rando TA, Effros RB, Lucia A, Kleinstreuer N, Slavich GM. Chronic inflammation in the etiology of disease

- across the life span. *Nat Med.* 2019 Dec;25(12):1822–32. doi:10.1038/s41591-019-0675-0
68. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012 Jan;55(1):21–31. doi:10.1007/s00125-011-2342-y
69. Warren KR, Postolache TT, Groer ME, Pinjari O, Kelly DL, Reynolds MA. Role of chronic stress and depression in periodontal diseases. *Periodontology* 2000. 2014 Feb;64(1):127–38. doi:10.1111/prd.12036
70. Gianotti L, Belcastro S, D’Agnano S, Tassone F. The Stress Axis in Obesity and Diabetes Mellitus: An Update. *Endocrines.* 2021 Sep 6;2(3):334–47. doi:10.3390/endocrines2030031
71. Dosseva-Panova V, Mlachkova A, Miteva M, Dimitrov D. Salivary Cortisol and Periodontitis Severity: A Cross-Sectional Biomarker-Based Assessment of Stress and Inflammation. *Medical Sciences.* 2025 Aug 8;13(3):120. doi:10.3390/medsci13030120
72. Zhang WZ. Stress-Induced Metabolic Disorders: Mechanisms, Pathologies, and Prospects [Internet]. *Biology and Life Sciences*; 2025 [cited 2026 Jan 13]. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202504.1086/v1> doi:10.20944/preprints202504.1086.v1
73. Araújo EL, Fernandes LA, Miranda TS, Sanabani SS. The Obesity–Periodontitis Axis: Microbial Mechanisms and Clinical Implications. *Oral.* 2025 Aug 18;5(3):61. doi:10.3390/oral5030061
74. Li Y, Lu Z, Zhang X, Yu H, Kirkwood KL, Lopes-Virella MF, Huang Y. Metabolic Syndrome Exacerbates Inflammation and Bone Loss in Periodontitis. *J Dent Res.* 2015 Feb;94(2):362–70. doi:10.1177/0022034514561658
75. Zhao Y, Quan Y, Lei T, Fan L, Ge X, Hu S. The Role of Inflammasome NLPR3 in the Development and Therapy of Periodontitis. *Int J Med Sci.* 2022;19(10):1603–14. doi:10.7150/ijms.74575

76. Román-Malo L, Bullon P. Influence of the Periodontal Disease, the Most Prevalent Inflammatory Event, in Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Linking Nutrition and Energy Metabolism. *IJMS*. 2017 Jul 5;18(7):1438. doi:10.3390/ijms18071438
77. Leonov GE, Varaeva YR, Livantsova EN, Starodubova AV. The Complicated Relationship of Short-Chain Fatty Acids and Oral Microbiome: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2023 Oct 11;11(10):2749. doi:10.3390/biomedicines11102749
78. Shimi G, Sohoulı MH, Ghorbani A, Shakery A, Zand H. The interplay between obesity, immunosenescence, and insulin resistance. *Immun Ageing*. 2024 Feb 5;21(1):13. doi:10.1186/s12979-024-00414-7
79. Wani K, AlHarthi H, Alghamdi A, Sabico S, Al-Daghri NM. Role of NLRP3 Inflammasome Activation in Obesity-Mediated Metabolic Disorders. *IJERPH*. 2021 Jan 10;18(2):511. doi:10.3390/ijerph18020511
80. Yang W, Zhang Y, Xu Y, Diao J, Zheng S, Yuan C. Gut Microbial Metabolite Butyrate Regulates Treg/Th17 Cell Balance to Alleviate Diabetic Periodontitis. *J Clinic Periodontology*. 2025 Sep 22; jcpe.70041. doi:10.1111/jcpe.70041
81. Leonov GE, Varaeva YR, Livantsova EN, Starodubova AV. The Complicated Relationship of Short-Chain Fatty Acids and Oral Microbiome: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2023 Oct 11;11(10):2749. doi:10.3390/biomedicines11102749
82. Tsebenko M, Bilets M, Omelchenko O, Yevtushok V, Neporada K, Lazarenko L. Probiotic Correction of Periodontal Syndrome in Animals Under Conditions of Obesity and Chronic Stress. *Mikrobiol. Z.* 2024 Sep. 3.2026 Mar. 9];86(4):76-85. <https://ojs.microbiolj.org.ua/index.php/mj/article/view/99>
83. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, Inflammation, and Periodontal Disease. *J Dent Res*. 2007 May;86(5):400–9. doi:10.1177/154405910708600503

84. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007 Jul 1;56(7):1761–72. doi:10.2337/db06-1491
85. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec;444(7122):1027–31. doi:10.1038/nature05414
86. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*. 2017 Dec;7:124–36. doi:10.1016/j.ynstr.2017.03.001
87. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Oct;13(10):701–12. doi:10.1038/nrn3346
88. L.M., Lazarenko, Babenko L.P., Gichka S.G., Sakhno L.O., Demchenko O.M., Bubnov R.V., S. L.M. and Spivak M.Ya.. “Assessment of the Safety of *Lactobacillus casei* IMV B-7280 Probiotic Strain on a Mouse Model.” *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 13 (2021): 1644 - 1657.
89. Di Cerbo A, Palmieri B, Aponte M, Morales-Medina JC, Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. *J Clin Pathol*. 2016 Mar;69(3):187–203. doi:10.1136/jclinpath-2015-202976
90. Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, Gheorghe I, Curutiu C, Holban AM, Picu A, Petcu L, Chifiriuc MC. Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, Immunopathology, and Cancer. *Front Immunol*. 2018 Aug 15;9:1830. doi:10.3389/fimmu.2018.01830
91. Rosas-Sánchez GU, Germán-Ponciano LJ, Puga-Olguín A, Soto MEF, Medina AYN, Muñoz-Carillo JL, Rodríguez-Landa JF, Soria-Fregozo C. Gut–Brain Axis in Mood Disorders: A Narrative Review of Neurobiological Insights and Probiotic Interventions. *Biomedicines*. 2025 Jul 26;13(8):1831. doi:10.3390/biomedicines13081831

92. Куновський ВВ, Лаба ОВ, Куновська ЛМ. Роль пробіотичних культур у формуванні мікробіоти кишки. вісь мікробіота-кишечник-мозок. ІХ. 2024 Dec 17;(4):43–50. doi:10.11603/1681-2727.2024.4.15006
93. L.M., Lazarenko, Babenko L.P., Gichka S.G., Sakhno L.O., Demchenko O.M., Bubnov R.V., S. L.M. and Spivak M. Ya.. “Assessment of the Safety of *Lactobacillus casei* IMV B-7280 Probiotic Strain on a Mouse Model.” *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 13 (2021): 1644 - 1657.
94. Pezzini I, Marino A, Del Turco S, Nesti C, Doccini S, Cappello V, Gemmi M, Parlanti P, Santorelli FM, Mattoli V, Ciofani G. Cerium Oxide Nanoparticles: the Regenerative Redox Machine in Bioenergetic Imbalance. *Nanomedicine (Lond)*. 2017 Feb;12(4):403–16. doi:10.2217/nnm-2016-0342
95. Ferraro D, Tredici IG, Ghigna P, Castillo-Michel H, Falqui A, Di Benedetto C, Alberti G, Ricci V, Anselmi-Tamburini U, Sommi P. Correction: Dependence of the Ce(III)/Ce(IV) ratio on intracellular localization in ceria nanoparticles internalized by human cells. *Nanoscale*. 2017;9(15):5021–5021. doi:10.1039/C7NR90069D
96. Kim YG, Lee Y, Lee N, Soh M, Kim D, Hyeon T. Ceria-Based Therapeutic Antioxidants for Biomedical Applications. *Advanced Materials*. 2024 Mar;36(10):2210819. doi:10.1002/adma.202210819
97. Im G, Kim YG, Yoo TY, Kim YH, Kim K, Hyun J, Soh M, Hyeon T, Bhang SH. Ceria Nanoparticles as Copper Chaperones that Activate SOD1 for Synergistic Antioxidant Therapy to Treat Ischemic Vascular Diseases. *Advanced Materials*. 2023 Apr;35(16):2208989. doi:10.1002/adma.202208989
98. Ma Y, Tian Z, Zhai W, Qu Y. Insights on catalytic mechanism of CeO₂ as multiple nanozymes. *Nano Res*. 2022 Dec;15(12):10328–42. doi:10.1007/s12274-022-4666-y
99. Keum C, Hirschbiegel CM, Chakraborty S, Jin S, Jeong Y, Rotello VM. Biomimetic and bioorthogonal nanozymes for biomedical applications. *Nano Convergence*. 2023 Sep 11;10(1):42. doi:10.1186/s40580-023-00390-6

100. Li H, Xia P, Pan S, Qi Z, Fu C, Yu Z, Kong W, Chang Y, Wang K, Wu D, Yang X. The Advances of Ceria Nanoparticles for Biomedical Applications in Orthopaedics. *IJN*. 2020 Sep; Volume 15:7199–214. doi:10.2147/IJN.S270229
101. Li Y, He X, Yin J, Ma Y, Zhang P, Li J, Ding Y, Zhang J, Zhao Y, Chai Z, Zhang Z. Acquired Superoxide-Scavenging Ability of Ceria Nanoparticles. *Angew Chem Int Ed*. 2015 Feb 2;54(6):1832–5. doi:10.1002/anie.201410398
102. Ragg R, Tahir MN, Tremel W. Solids Go Bio: Inorganic Nanoparticles as Enzyme Mimics. *Eur J Inorg Chem*. 2016 May;2016(13–14):1906–15. doi:10.1002/ejic.201501237
103. Singh R, Singh S. Role of phosphate on stability and catalase mimetic activity of cerium oxide nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2015 Aug;132:78–84. doi:10.1016/j.colsurfb.2015.05.005
104. Sozarukova MM, Shestakova MA, Teplonogova MA, Izmailov DY, Proskurnina EV, Ivanov VK. Quantification of Free Radical Scavenging Properties and SOD-Like Activity of Cerium Dioxide Nanoparticles in Biochemical Models. *Russ J Inorg Chem*. 2020 Apr;65(4):597–605. doi:10.1134/S0036023620040208
105. Heckert EG, Karakoti AS, Seal S, Self WT. The role of cerium redox state in the SOD mimetic activity of nanoceria. *Biomaterials*. 2008 Jun;29(18):2705–9. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.03.014 PubMed PMID: 18395249; PubMed Central PMCID: PMC2396488.
106. Alizadeh N, Salimi A, Sham TK, Bazylewski P, Fanchini G. Intrinsic Enzyme-like Activities of Cerium Oxide Nanocomposite and Its Application for Extracellular H₂O₂ Detection Using an Electrochemical Microfluidic Device. *ACS Omega*. 2020 Jun 2;5(21):11883–94. doi:10.1021/acsomega.9b03252 PubMed PMID: 32548367; PubMed Central PMCID: PMC7271032.
107. Thao NTM, Do HDK, Nam NN, Tran NKS, Dan TT, Trinh KTL. Antioxidant Nanozymes: Mechanisms, Activity Manipulation, and Applications.

- Micromachines (Basel). 2023 May 9;14(5):1017. doi:10.3390/mi14051017
PubMed PMID: 37241640; PubMed Central PMCID: PMC10220853.
108. Estevez A, Ganesana M, Trentini J, Olson J, Li G, Boateng Y, Lipps J, Yablonski S, Donnelly W, Leiter J, Erlichman J. Antioxidant Enzyme-Mimetic Activity and Neuroprotective Effects of Cerium Oxide Nanoparticles Stabilized with Various Ratios of Citric Acid and EDTA. *Biomolecules*. 2019 Oct 3;9(10):562. doi:10.3390/biom9100562
109. Kannan SK, Sundrarajan M. A Green Approach for the Synthesis of a Cerium Oxide Nanoparticle: Characterization and Antibacterial Activity. *Int J Nanosci*. 2014 Jun;13(03):1450018. doi:10.1142/S0219581X14500185
110. Rajeshkumar S, Naik P. Synthesis and biomedical applications of Cerium oxide nanoparticles – A Review. *Biotechnology Reports*. 2018 Mar; 17:1–5. doi:10.1016/j.btre.2017.11.008
111. Zavvari F, Nahavandi A, Shahbazi A. Neuroprotective effects of cerium oxide nanoparticles on experimental stress-induced depression in male rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2020 Jul;106:101799. doi:10.1016/j.jchemneu.2020.101799
112. Fiorani L, Passacantando M, Santucci S, Di Marco S, Bisti S, Maccarone R. Cerium Oxide Nanoparticles Reduce Microglial Activation and Neurodegenerative Events in Light Damaged Retina. Langmann T, editor. *PLoS ONE*. 2015 Oct 15;10(10):e0140387. doi:10.1371/journal.pone.0140387
113. Korsvik C, Patil S, Seal S, Self WT. Superoxide dismutase mimetic properties exhibited by vacancy engineered ceria nanoparticles. *Chem Commun*. 2007;(10):1056. doi:10.1039/b615134e
114. Xue Y, Luan Q, Yang D, Yao X, Zhou K. Direct Evidence for Hydroxyl Radical Scavenging Activity of Cerium Oxide Nanoparticles. *J Phys Chem C*. 2011 Mar 24;115(11):4433–8. doi:10.1021/jp109819u
115. Khurana A, Tekula S, Saifi MA, Venkatesh P, Godugu C. Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019 Mar; 111:802–12. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.146

116. Abdelhamid AM, Mahmoud SS, Abdelrahman AE, Said NM, Toam M, Samy W, Amer MAM. Protective effect of cerium oxide nanoparticles on cisplatin and oxaliplatin primary toxicities in male albino rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2020 Dec;393(12):2411–25. doi:10.1007/s00210-020-01946-7
117. Hamalaw SJ, Kareem FA, Noori AJ. Dispersion and Demineralization Inhibition Capacity of Novel Magnesium Oxide Nanoparticles Varnish on Enamel Surfaces against *Streptococcus mutans* (an in Vitro Study). *Coatings.* 2023 May 30;13(6):1018. doi:10.3390/coatings13061018
118. Luo J, Zhu S, Tong Y, Zhang Y, Li Y, Cao L, Kong M, Luo M, Bi Q, Zhang Q. Cerium Oxide Nanoparticles Promote Osteoplastic Precursor Differentiation by Activating the Wnt Pathway. *Biol Trace Elem Res.* 2023 Feb;201(2):865–73. doi:10.1007/s12011-022-03168-9
119. De Santis S, Sotgiu G, Porcelli F, Marsotto M, Iucci G, Orsini M. A Simple Cerium Coating Strategy for Titanium Oxide Nanotubes' Bioactivity Enhancement. *Nanomaterials.* 2021 Feb 10;11(2):445. doi:10.3390/nano11020445
120. Chigurupati S, Mughal MR, Okun E, Das S, Kumar A, McCaffery M, Seal S, Mattson MP. Effects of cerium oxide nanoparticles on the growth of keratinocytes, fibroblasts and vascular endothelial cells in cutaneous wound healing. *Biomaterials.* 2013 Mar;34(9):2194–201. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.11.061 PubMed PMID: 23266256; PubMed Central PMCID: PMC3552035.
121. Lin W, Huang Y wern, Zhou XD, Ma Y. Toxicity of Cerium Oxide Nanoparticles in Human Lung Cancer Cells. *Int J Toxicol.* 2006 Nov;25(6):451–7. doi:10.1080/10915810600959543
122. Ma Y, Li P, Zhao L, Liu J, Yu J, Huang Y, Zhu Y, Li Z, Zhao R, Hua S, Zhu Y, Zhang Z. Size-Dependent Cytotoxicity and Reactive Oxygen Species of Cerium Oxide Nanoparticles in Human Retinal Pigment Epithelia Cells. *IJN.* 2021 Aug; Volume 16:5333–41. doi:10.2147/IJN.S305676

123. Резніков О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики / О. Г. Резніков // Ендокринологія – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
124. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Конвенція ради Європи, Страсбург, 18.03.1986. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137
125. Ma M, Quan Y, Li Y, He X, Xiao J, Zhan M, Zhao W, Xin Y, Lu L, Luo L. Bidirectional modulation of insulin action by reactive oxygen species in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Med Report*. 2018 May 14. doi:10.3892/mmr.2018.9016
126. Yan M, Zhu W, Zheng X, Li Y, Tang L, Lu B, Chen W, Qiu P, Leng T, Lin S, Yan G, Yin W. Effect of glutamate on lysosomal membrane permeabilization in primary cultured cortical neurons. *Molecular Medicine Reports*. 2016 Mar;13(3):2499–505. doi:10.3892/mmr.2016.4819
127. Boonnate P, Waraasawapati S, Hipkaso W, Pethlert S, Sharma A, Selmi C, Prasongwattana V, Cha'on U. Monosodium Glutamate Dietary Consumption Decreases Pancreatic β -Cell Mass in Adult Wistar Rats. Miele C, editor. *PLoS ONE*. 2015 Jun 29;10(6): e0131595. doi: 10.1371/journal.pone.0131595
128. Ugur Calis I, Turgut Cosan D, Saydam F, Kerem Kolac U, Soyocak A, Kurt H, Veysi Gunes H, Sahinturk V, Sahin Mutlu F, Ozdemir Koroglu Z, Degirmenci I. The Effects of Monosodium Glutamate and Tannic Acid on Adult Rats. *Iran Red Crescent Med J*. 2016 Aug 3;18(10). doi:10.5812/ircmj.37912
129. Tecson MCB, Geluz C, Cruz Y, Greene ER. Glutamine Synthetase: Diverse Regulation and Functions of an Ancient Enzyme. *Biochemistry*. 2025 Feb 4;64(3):547–54. doi: 10.1021/acs.biochem.4c00763
130. Andersen JV, Markussen KH, Jakobsen E, Schousboe A, Waagepetersen HS, Rosenberg PA, Aldana BI. Glutamate metabolism and recycling at the

- excitatory synapse in health and neurodegeneration. *Neuropharmacology*. 2021 Sep; 196:108719. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108719
131. Meldrum BS. Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology. *The Journal of Nutrition*. 2000 Apr;130(4):1007S-1015S. doi:10.1093/jn/130.4.1007S
132. Ni Y, Parpura V. Dual regulation of Ca²⁺-dependent glutamate release from astrocytes: Vesicular glutamate transporters and cytosolic glutamate levels. *Glia*. 2009 Sep;57(12):1296–305. doi:10.1002/glia.20849
133. Helms HC, Madelung R, Waagepetersen HS, Nielsen CU, Brodin B. *In vitro* evidence for the brain glutamate efflux hypothesis: Brain endothelial cells cocultured with astrocytes display a polarized brain-to-blood transport of glutamate. *Glia*. 2012 May;60(6):882–93. doi:10.1002/glia.22321
134. Gammelsaeter R, Coppola T, Marcaggi P, Storm-Mathisen J, Chaudhry FA, Attwell D, Regazzi R, Gundersen V. A Role for Glutamate Transporters in the Regulation of Insulin Secretion. Maedler K, editor. *PLoS ONE*. 2011 Aug 11;6(8): e22960. doi: 10.1371/journal.pone.0022960
135. Rimmele TS, Rocher AB, Wellbourne-Wood J, Chatton JY. Control of Glutamate Transport by Extracellular Potassium: Basis for a Negative Feedback on Synaptic Transmission. *Cerebral Cortex*. 2017 Jun;27(6):3272–83. doi:10.1093/cercor/bhx078
136. Sanabria ERG, Pereira MFS, Dolnikoff MS, Andrade IS, Ferreira AT, Cavalheiro EA, Fernandes MJS. Deficit in hippocampal long-term potentiation in monosodium glutamate-treated rats. *Brain Research Bulletin*. 2002 Oct;59(1):47–51. doi:10.1016/S0361-9230(02)00837-7
137. Novelli ELB, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GMX, Rodrigues HG, Mani F, Fernandes AAH, Cicogna AC, Novelli Filho JLVB. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim*. 2007 Jan 1;41(1):111–9. doi:10.1258/002367707779399518
138. Animal Models for the Study of Human Disease [Internet]. Elsevier; 2013 [cited 2026 Feb 18]. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20110052250>

doi:10.1016/C2011-0-05225-0

139. Kotvytska AA, Kryvoruchko TD, Neporada KS, Berehovi SM. Correction of metabolic disorders in parodontal tissues of rats caused by streptozocin-induced diabetic neuropathy. *VPBM*. 2022;1(1):132. doi:10.29254/2077-4214-2022-1-163-132-135
140. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Назаренко С.М. Патологія системи сполучної тканини: навчальний посібник. 2025th edn. Львів.: Видавництво 'Магнолія 2006' - 172с.
141. Kotvytska AA, Tykhonovych KV, Kryvoruchko TD, Poltava State Medical University, Ukraine, Berehovi SM, Taras Shevchenko National University of Kyiv, ECS "Institute of Biology and Medicine", Ukraine, Neporada KS, Poltava State Medical University, Ukraine. The state of periodontal tissues in rats against the background of their long-term alcoholization. *Fiziol Zh*. 2022 Mar 11;68(2):23–8. doi:10.15407/fz68.02.023
142. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині Беркало П.В., Бобович О.В., Боброва І.О. і др.; Під ред. Кайдашев І.П. - Полтава: Полімет, 2003. - 320 с. ISBN 966-96063-3-0.
143. Akimov OYe, Solovyova NV, Kostenko VO. Influence of nanosized silica oxide suspension on nitric oxide production in rat's testes during chronic nitrate-fluoride intoxication. *Act Probl of the Modern Med*. 2020 Apr 9;20(1):130–4. doi:10.31718/2077-1096.20.1.130
144. Yelins'ka AM, Akimov OYe, Kostenko VO, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine; Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *UkrBiochemJ*. 2019 Jan 28;91(1):80–5. doi:10.15407/ubj91.01.080
145. Yelinska AM, Kostenko VO. Indicators of oxidative-nitrosative stress in periodontal tissues of rats exposed to local irritation of gums during

- lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *womab.* 2019;15(69):184. doi:10.26724/2079-8334-2019-3-69-184-187
146. Деклараційний патент на корисну модель № 111874 Україна, МПК (2013.01) G01N 21/31 G01N 33/52. Спосіб визначення загальної аргіназної активності в гомогенаті м'яких тканин / Акімов О.Є., Костенко В.О.; № у 2016 04957; заявл. 04.05.2016; опубл. 25.11.2016, Бюл. № 22.
147. Akimov OYe, Kostenko VO, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine; Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *UkrBiochemJ.* 2016 Dec 24;88(6):70–5. doi:10.15407/ubj88.06.070
148. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Tabak A, Shipley M, Dugravot A, Kivimäki M. Clinical, socioeconomic, and behavioural factors at age 50 years and risk of cardiometabolic multimorbidity and mortality: A cohort study. Rahimi K, editor. *PLoS Med.* 2018 May 21;15(5):e1002571. doi:10.1371/journal.pmed.1002571
149. Freisling H, Viallon V, Lennon H, Bagnardi V, Ricci C, Butterworth AS, Sweeting M, Muller D, Romieu I, Bazelle P, Kvaskoff M, Arveux P, Severi G, Bamia C, Kühn T, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Dahm CC, Menéndez V, Agudo A, Sánchez MJ, Amiano P, Santiuste C, Gurrea AB, Tong TYN, Schmidt JA, Tzoulaki I, Tsilidis KK, Ward H, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Ricceri F, Panico S, Picavet HSJ, Bakker M, Monninkhof E, Nilsson P, Manjer J, Rolandsson O, Thysell E, Weiderpass E, Jenab M, Riboli E, Vineis P, Danesh J, Wareham NJ, Gunter MJ, Ferrari P. Lifestyle factors and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study. *BMC Med.* 2020 Dec;18(1):5. doi:10.1186/s12916-019-1474-7
150. Kivimäki M, Bartolomucci A, Kawachi I. The multiple roles of life stress in metabolic disorders. *Nat Rev Endocrinol.* 2023 Jan;19(1):10–27. doi:10.1038/s41574-022-00746-8

151. Razzoli M, Bartolomucci A. The Dichotomous Effect of Chronic Stress on Obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016 Jul;27(7):504–15. doi: 10.1016/j.tem.2016.04.007
152. Kumar R, Rizvi MR, Saraswat S. Obesity and Stress: A Contingent Paralysis. *International Journal of Preventive Medicine*. 2022 Jan;13(1). doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_427_20
153. Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019 Mar; 111:503–16. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.108
154. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front Physiol*. 2017; 8:910. doi:10.3389/fphys.2017.00910 PubMed PMID: 29180965; PubMed Central PMCID: PMC5693842.
155. Zhao P, Xu A, Leung WK. Obesity, Bone Loss, and Periodontitis: The Interlink. *Biomolecules*. 2022 Jun 22;12(7):865. doi:10.3390/biom12070865
156. Jung WK, Park SB, Yu HY, Kim J. Improvement effect of gemigliptin on salivary gland dysfunction in exogenous methylglyoxal-injected rats. *Heliyon*. 2024 Apr;10(8): e29362. doi: 10.1016/j.heliyon. 2024.e29362
157. Li Q, Zhao Y, Deng D, Yang J, Chen Y, Liu J, Zhang M. Aggravating Effects of Psychological Stress on Ligature-Induced Periodontitis via the Involvement of Local Oxidative Damage and NF- κ B Activation. Andrukhov O, editor. *Mediators of Inflammation*. 2022 Feb 16; 2022:1–11. doi:10.1155/2022/6447056
158. Li Q, Zhao Y, Deng D, Yang J, Chen Y, Liu J, Zhang M. Aggravating Effects of Psychological Stress on Ligature-Induced Periodontitis via the Involvement of Local Oxidative Damage and NF- κ B Activation. *Mediators Inflamm*. 2022; 2022:6447056. doi:10.1155/2022/6447056 PubMed PMID: 35221795; PubMed Central PMCID: PMC8866020.

159. Lopes Castro MM, Nascimento PC, Souza-Monteiro D, Santos SM, Arouck MB, Garcia VB, Araújo RF de, de Araujo AA, Balbinot G de S, Collares FM, Rosing CK, Monteiro MC, Ferraz Maia CS, Lima RR. Blood Oxidative Stress Modulates Alveolar Bone Loss in Chronically Stressed Rats. *Int J Mol Sci*. 2020 May 25;21(10):3728. doi:10.3390/ijms21103728 PubMed PMID: 32466304; PubMed Central PMCID: PMC7279478.
160. Гордієнко Л. П. Механізми розвитку патологічних змін у слинних залозах щурів за умов експериментального ожиріння: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / Л. П. Гордієнко. – Запоріжжя, 2016. – 23 с.].
161. Martí I Líndez AA, Reith W. Arginine-dependent immune responses. *Cell Mol Life Sci*. 2021 Jul;78(13):5303–24. doi:10.1007/s00018-021-03828-4
162. Gantner BN, LaFond KM, Bonini MG. Nitric oxide in cellular adaptation and disease. *Redox Biology*. 2020 Jul; 34:101550. doi: 10.1016/j.redox.2020.101550
163. Gaston B, Reilly J, Drazen JM, Fackler J, Ramdev P, Arnette D, Mullins ME, Sugarbaker DJ, Chee C, Singel DJ, Loscalzo J, Stamler JS. Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993 Dec;90(23):10957–61. doi:10.1073/pnas.90.23.10957
164. Gumus P, Huseyinalemardoglu B, Buduneli N. The role of oxidative stress in the interaction of periodontal disease with systemic diseases or conditions. *Oxid Antioxid Med Sci*. 2016;5(2):33. doi:10.5455/oams. 310516.rv.024
165. Цебенко МО, Білець МВ, Омельченко ОЄ, Криворучко ТД, Непорада КС. Розвиток пародонтального синдрому в щурів за умов поєданого впливу ожиріння і стресу. *MCCh*. 2023 Apr 27;(1):22–8. doi:10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13460
166. Dursun E, Akalin FA, Genc T, Cinar N, Erel O, Yildiz BO. Oxidative Stress and Periodontal Disease in Obesity. *Medicine*. 2016 Mar;95(12):e3136. doi:10.1097/MD.0000000000003136

167. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cussotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggar M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O’Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, Van De Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*. 2019 Oct 1;99(4):1877–2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018
168. Kretschmar S, Yin L, Roberts F, London R, Flemmig TT, Arushanov D, Kaiyala K, Chung WO. Protease inhibitor levels in periodontal health and disease. *J of Periodontal Research*. 2012 Apr;47(2):228–35. doi:10.1111/j.1600-0765.2011.01425.x
169. Chen Y, Guan Q, Han X, Bai D, Li D, Tian Y. Proteoglycans in the periodontium: A review with emphasis on specific distributions, functions, and potential applications. *J of Periodontal Research*. 2021 Aug;56(4):617–32. doi:10.1111/jre.12847
170. Zhao T, Wang H, Liu Z, Liu Y, DeJi, Li B, Huang X. Recent Perspective of Lactobacillus in Reducing Oxidative Stress to Prevent Disease. *Antioxidants*. 2023 Mar 21;12(3):769. doi:10.3390/antiox12030769
171. Lin X, Xia Y, Wang G, Yang Y, Xiong Z, Lv F, Zhou W, Ai L. Lactic Acid Bacteria with Antioxidant Activities Alleviating Oxidized Oil Induced Hepatic Injury in Mice. *Front Microbiol*. 2018 Nov 6; 9:2684. doi:10.3389/fmicb.2018.02684
172. Pamuk F, Cetinkaya BO, Keles GC, Balli U, Koyuncuoglu CZ, Cintan S, Kantarci A. Ankaferd blood stopper enhances healing after osseous grafting in patients with intrabony periodontal defects. *J of Periodontal Research*. 2016 Aug;51(4):540–7. doi:10.1111/jre.12334
173. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*. 2015 Apr; 4:180–3. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002

174. Amer SA, El-Araby DA, Tartor H, Farahat M, Goda NIA, Farag MFM, Fahmy EM, Hassan AM, Abo El-Maati MF, Osman A. Long-Term Feeding with Curcumin Affects the Growth, Antioxidant Capacity, Immune Status, Tissue Histoarchitecture, Immune Expression of Proinflammatory Cytokines, and Apoptosis Indicators in Nile Tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Antioxidants*. 2022 May 10;11(5):937. doi:10.3390/antiox11050937
175. Silva NS, Cerdeira CD, Dos Reis TM, Rodrigues MR. Effects of Probiotics on Markers of Oxidative/Nitrosative Stress and Damage Associated with Inflammation in Non-Communicable Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Probiotics & Antimicro Prot*. 2025 Aug 15. doi:10.1007/s12602-025-10710-3
176. Torres-Sánchez ED, Salazar-Flores J, Gómez-Sandoval JR, Lomeli-Martinez SM. Membrane Fluidity and Oxidative Stress in Patients with Periodontitis. *Applied Sciences*. 2023 Apr 3;13(7):4546. doi:10.3390/app13074546
177. Patil RT, Dhadse PV, Salian SS, Punse SD. Role of Oxidative Stress in Periodontal Diseases. *Cureus*. 2024 May 21. doi:10.7759/cureus.60779
178. Yevtushok VV, Tsebenko MO, Neporada KS. The effect of obesity, stress and probiotics on the resorption of the alveolar process of the jaws in rats. *Med and Ecol probl*. 2022 Apr 15;26(1–2):7–10. doi:10.31718/med.2022.26.1-2.02
179. Цебенко МО, Білець МВ, Омельченко ОЄ, Євтушок ВВ, Непорада КС, Лазаренко ЛМ. Корекція пробіотиком пародонтального синдрому у тварин за умов ожиріння і хронічного стресу. *Мікробіол З*. 2024 Sep 3;86(4):76–85. doi:10.15407/microbiolj86.04.076
180. Tsebenko MO, Bilets MV, Omelchenko OE, Spivak MYa, Neporada KS. Effect of nanocerium on stress syndrome severity and anthropometry in rats with chronic stress and obesity. *mcch*. 2025 Feb 21;(4):48–52. doi:10.11603/mcch.2410-681X.2024.i4.15119
181. Tsebenko M, Bilets M, Omelchenko O, Spivak M, Neporada K. Mechanisms of development and correction of nitrosative stress in periodontal tissues of rats under obesity and chronic stress conditions = Механізми розвитку та

- корекції нітрозативного стресу у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та хронічного стресу [Internet]. 2025 Jun 27. doi:10.5281/ZENODO.15855854
182. Tsebenko, M., Bilets, M., Omelchenko, O., Spivak, M., Neporada, K. Correction of the Development of Periodontal Syndrome with Nanocerium in Rats under Conditions of Obesity and Stress. *Materials International*, Volume 7, Issue 2, 2025, 11.
183. Тарасенко Л.М., Петрушанко Т.А. Стрес і пародонт. – Полтава, 1999. – 192 с. In.
184. Zheng D, Kang X, Wang Y, Huang Y, Pang C, Chen Y, Kuang Z, Peng Y. Periodontal disease and emotional disorders: A meta-analysis. *J Clinic Periodontology*. 2021 Feb;48(2):180–204. doi:10.1111/jcpe.13395
185. Decker A, Askar H, Tattan M, Taichman R, Wang HL. The assessment of stress, depression, and inflammation as a collective risk factor for periodontal diseases: a systematic review. *Clin Oral Invest*. 2020 Jan;24(1):1–12. doi:10.1007/s00784-019-03089-3
186. Mengel R, Bacher M, Flores-de-Jacoby L. Interactions between stress, interleukin-1 β , interleukin-6 and cortisol in periodontally diseased patients. *J Clinic Periodontology*. 2002 Nov;29(11):1012–22. doi:10.1034/j.1600-051X.2002.291106.x
187. Martinez-Herrera M, Silvestre-Rangil J, Silvestre F. Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med Oral*. 2017;0–0. doi:10.4317/medoral.21786
188. Keller A, Rohde JF, Raymond K, Heitmann BL. Association Between Periodontal Disease and Overweight and Obesity: A Systematic Review. *Journal of Periodontology*. 2015 Jun;86(6):766–76. doi:10.1902/jop.2015.140589

189. Kim MY, Pang EK. Relationship between periodontitis and systemic health conditions: a narrative review. *Ewha Med J.* 2025 Apr 30;48(2):e27. doi:10.12771/emj.2025.00101
190. Martinez-Herrera M, Silvestre-Rangil J, Silvestre F. Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med Oral.* 2017;0–0. doi:10.4317/medoral.21786
191. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, Mergl R, Kirkby KC, Faßhauer M, Stumvoll M, Holdt LM, Teupser D, Hegerl U, Himmerich H. Inflammatory Cytokines in General and Central Obesity and Modulating Effects of Physical Activity. Eckel J, editor. *PLoS ONE.* 2015 Mar 17;10(3): e0121971. doi: 10.1371/journal.pone.0121971
192. Haffajee AD, Socransky SS. Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *J Clin Periodontology.* 2009 Feb;36(2):89–99. doi:10.1111/j.1600-051X.2008. 01356.x
193. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, Mergl R, Kirkby KC, Faßhauer M, Stumvoll M, Holdt LM, Teupser D, Hegerl U, Himmerich H. Inflammatory Cytokines in General and Central Obesity and Modulating Effects of Physical Activity. Eckel J, editor. *PLoS ONE.* 2015 Mar 17;10(3): e0121971. doi: 10.1371/journal.pone.0121971
194. Zimmermann GS, Bastos MF, Dias Gonçalves TE, Chambrone L, Duarte PM. Local and Circulating Levels of Adipocytokines in Obese and Normal Weight Individuals with Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology.* 2013 May;84(5):624–33. doi:10.1902/jop.2012.120254
195. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2011 Jun 1;121(6):2111–7. doi:10.1172/JCI57132
196. Sanabria ERG, Pereira MFS, Dolnikoff MS, Andrade IS, Ferreira AT, Cavalheiro EA, Fernandes MJS. Deficit in hippocampal long-term potentiation in monosodium glutamate-treated rats. *Brain Research Bulletin.* 2002 Oct;59(1):47–51. doi:10.1016/S0361-9230(02)00837-7

197. Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019 Mar; 111:503–16. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.108
198. Razzoli M, Bartolomucci A. The Dichotomous Effect of Chronic Stress on Obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016 Jul;27(7):504–15. doi: 10.1016/j.tem.2016.04.007
199. Kumar R, Rizvi MR, Saraswat S. Obesity and Stress: A Contingent Paralysis. *International Journal of Preventive Medicine*. 2022 Jan;13(1). doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_427_20
200. Bai Y, Li Y, Li Y, Tian L. Advanced Biological Applications of Cerium Oxide Nanozymes in Disease Related to Oxidative Damage. *ACS Omega*. 2024 Feb 27;9(8):8601–14. doi:10.1021/acsomega.3c03661
201. Hang C, Moawad MS, Lin Z, Guo H, Xiong H, Zhang M, Lu R, Liu J, Shi D, Xie D, Liu Y, Liang D, Chen YH, Yang J. Biosafe cerium oxide nanozymes protect human pluripotent stem cells and cardiomyocytes from oxidative stress. *J Nanobiotechnol*. 2024 Mar 26;22(1):132. doi:10.1186/s12951-024-02383-x
202. Wang Z, Shen X, Gao X, Zhao Y. Simultaneous enzyme mimicking and chemical reduction mechanisms for nanoceria as a bio-antioxidant: a catalytic model bridging computations and experiments for nanozymes. *Nanoscale*. 2019;11(28):13289–99. doi:10.1039/C9NR03473K
203. Singh N, NaveenKumar SK, Geethika M, Mugesh G. A Cerium Vanadate Nanozyme with Specific Superoxide Dismutase Activity Regulates Mitochondrial Function and ATP Synthesis in Neuronal Cells. *Angew Chem Int Ed*. 2021 Feb 8;60(6):3121–30. doi:10.1002/anie.202011711
204. Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-

- molecular-weight antioxidants. *Arch Toxicol.* 2024 May;98(5):1323–67. doi:10.1007/s00204-024-03696-4
205. Gantner BN, LaFond KM, Bonini MG. Nitric oxide in cellular adaptation and disease. *Redox Biology.* 2020 Jul;34:101550. doi:10.1016/j.redox.2020.101550
206. Bartesaghi S, Radi R. Fundamentals on the biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration. *Redox Biology.* 2018 Apr;14:618–25. doi:10.1016/j.redox.2017.09.009
207. Wernly B, Pernow J, Kelm M, Jung C. The role of arginase in the microcirculation in cardiovascular disease. *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* 2020 Feb 22;74(1):79–92. doi:10.3233/CH-199237
208. Durante W, Johnson FK, Johnson RA. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clin Exp Pharma Physio.* 2007 Sep;34(9):906–11. doi:10.1111/j.1440-1681.2007.04638.x
209. Wu G, Morris SM. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochemical Journal.* 1998 Nov 15;336(1):1–17. doi:10.1042/bj3360001
210. Li H, Meininger CJ, Hawker JR, Haynes TE, Kepka-Lenhart D, Mistry SK, Morris SM, Wu G. Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline syntheses in endothelial cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2001 Jan 1;280(1): E75–82. doi:10.1152/ajpendo.2001.280.1. E75
211. Johnson FK, Johnson RA, Peyton KJ, Durante W. Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2005 Apr;288(4): R1057–62. doi:10.1152/ajpregu.00758.2004
212. Wei F, Neal CJ, Sakthivel TS, Fu Y, Omer M, Adhikary A, Ward S, Ta KM, Moxon S, Molinari M, Asiatico J, Kinzel M, Yarmolenko SN, San Cheong V, Orlovskaya N, Ghosh R, Seal S, Coathup M. A novel approach for the prevention of ionizing radiation-induced bone loss using a designer

- multifunctional cerium oxide nanozyme. *Bioactive Materials*. 2023 Mar; 21:547–65. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.09.011
213. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GW, Miller AH, Mantovani A, Weyand CM, Barzilai N, Goronzy JJ, Rando TA, Effros RB, Lucia A, Kleinstreuer N, Slavich GM. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019 Dec;25(12):1822–32. doi:10.1038/s41591-019-0675-0
214. Hirst SM, Karakoti AS, Tyler RD, Sriranganathan N, Seal S, Reilly CM. Anti-inflammatory Properties of Cerium Oxide Nanoparticles. *Small*. 2009 Dec 18;5(24):2848–56. doi:10.1002/sml.200901048
215. Corsi F, Deidda Tarquini G, Urbani M, Bejarano I, Traversa E, Ghibelli L. The Impressive Anti-Inflammatory Activity of Cerium Oxide Nanoparticles: More than Redox? *Nanomaterials*. 2023 Oct 21;13(20):2803. doi:10.3390/nano13202803
216. Shi R, Zhu Y, Lu W, Zhai R, Zhou M, Shi S, Chen Y. Nanomaterials: innovative approaches for addressing key objectives in periodontitis treatment. *RSC Adv*. 2024;14(38):27904–27. doi:10.1039/D4RA03809F
217. Wang Y, Li C, Wan Y, Qi M, Chen Q, Sun Y, Sun X, Fang J, Fu L, Xu L, Dong B, Wang L. Quercetin-Loaded Ceria Nanocomposite Potentiate Dual-Directional Immunoregulation via Macrophage Polarization against Periodontal Inflammation. *Small*. 2021 Oct;17(41):2101505. doi:10.1002/sml.202101505
218. Yu Y, Zhao S, Gu D, Zhu B, Liu H, Wu W, Wu J, Wei H, Miao L. Cerium oxide nanozyme attenuates periodontal bone destruction by inhibiting the ROS–NF κ B pathway. *Nanoscale*. 2022;14(7):2628–37. doi:10.1039/D1NR06043K
219. Tang C, Kong L, Shan M, Lu Z, Lu Y. Protective and ameliorating effects of probiotics against diet-induced obesity: A review. *Food Research International*. 2021 Sep;147:110490. doi:10.1016/j.foodres.2021.110490

220. Da Silva TF, Casarotti SN, De Oliveira GLV, Penna ALB. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics on the biochemical, clinical, and immunological markers, as well as on the gut microbiota of obese hosts. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021 Jan 19;61(2):337–55. doi:10.1080/10408398.2020.1733483
221. Lavigne SE. Evolving evidence for relationships between periodontitis and systemic diseases: Position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. *Can J Dent Hyg*. 2022 Oct;56(3):155–71. PubMed PMID: 36451995; PubMed Central PMCID: PMC9674001.
222. Da Silva FG, Pola NM, Casarin M, Silva CFE, Muniz FWMG. Association between clinical measures of gingival inflammation and obesity in adults: systematic review and meta-analyses. *Clin Oral Invest*. 2021 Jul;25(7):4281–98. doi:10.1007/s00784-021-03961-1
223. Wen ZT, Liao S, Bitoun JP, De A, Jorgensen A, Feng S, Xu X, Chain PSG, Caufield PW, Koo H, Li Y. *Streptococcus mutans* Displays Altered Stress Responses While Enhancing Biofilm Formation by *Lactobacillus casei* in Mixed-Species Consortium. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Dec 20;7:524. doi:10.3389/fcimb.2017.00524
224. Vesnina L.E., Izmailova O.V., Shlykova O.A., Kaidashev I.P. Features of NF- κ B-mediated signal transduction and development of systemic inflammation in patients with diseases of internal organs are determined by microbial factor and individual reactivity of the body (review of own research findings) *Problemy ekologii ta medytsyny*. 2015. Vol 19, No 3-4, 30-37.
225. Sarita B, Samadhan D, Hassan MZ, Kovaleva EG. A comprehensive review of probiotics and human health-current prospective and applications. *Front Microbiol*. 2025 Jan 6;15:1487641. doi:10.3389/fmicb.2024.1487641
226. Le Morvan De Sequeira C, Hengstberger C, Enck P, Mack I. Effect of Probiotics on Psychiatric Symptoms and Central Nervous System Functions in

- Human Health and Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Jan 30;14(3):621. doi:10.3390/nu14030621
227. Vives-Soler A, Chimenos-Küstner E. Effect of probiotics as a complement to non-surgical periodontal therapy in chronic periodontitis: a systematic review. *Med Oral*. 2020;0–0. doi:10.4317/medoral.23147
228. İnce G, Gürsoy H, İpçi ŞD, Cakar G, Emekli-Alturfan E, Yılmaz S. Clinical and Biochemical Evaluation of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2015 Jun;86(6):746–54. doi:10.1902/jop.2015.140612
229. Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpiński TM. Effect of Oral Administration Involving a Probiotic Strain of *Lactobacillus reuteri* on Pro-Inflammatory Cytokine Response in Patients with Chronic Periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp*. 2014 Dec;62(6):495–500. doi:10.1007/s00005-014-0277-y
230. İnce G, Gürsoy H, İpçi ŞD, Cakar G, Emekli-Alturfan E, Yılmaz S. Clinical and Biochemical Evaluation of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2015 Jun;86(6):746–54. doi:10.1902/jop.2015.140612
231. Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontology*. 2013 Nov;40(11):1025–35. doi:10.1111/jcpe.12155
232. Daily Intake of Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 Decreases the Probing Depth in Patients Undergoing Supportive Periodontal Therapy. *Oral Health and Preventive Dentistry*. 2016 Jun 3;14(3):207–14. doi:10.3290/j.ohpd.a36099
233. Tomiyama AJ. Stress and Obesity. *Annu Rev Psychol*. 2019 Jan 4;70(1):703–18. doi:10.1146/annurev-psych-010418-102936

234. Sinha R, Jastreboff AM. Stress as a Common Risk Factor for Obesity and Addiction. *Biological Psychiatry*. 2013 May;73(9):827–35. doi:10.1016/j.biopsych.2013.01.032
235. Van Der Valk ES, Savas M, Van Rossum EFC. Stress and Obesity: Are There More Susceptible Individuals? *Curr Obes Rep*. 2018 Jun;7(2):193–203. doi:10.1007/s13679-018-0306-y
236. Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, Weersma RK, Harmsen HJM, Faas M, Eggersdorfer M. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur J Nutr*. 2018 May;57(S1):1–14. doi:10.1007/s00394-018-1703-4
237. Amedei A, Boem F. I've Got A Feeling: Microbiota Impacting the Conceptual and Experimental Perspectives of Personalized Medicine. *IJMS*. 2018 Nov 27;19(12):3756. doi:10.3390/ijms19123756
238. Suresh S, Mahendra J, Saketharaman P, Sivsankar P, Selvakumar J, Elangovan R. Evaluation of Reactive Oxygen Metabolites, Resistin, and Red Complex Bacteria in Obese Subjects with or without Periodontitis. *J Contemp Dent Pract*. 2022 Jul 1;23(7):703–8. PubMed PMID: 36440516.
239. Li Y, Ling J, Jiang Q. Inflammasomes in Alveolar Bone Loss. *Front Immunol*. 2021 Jun 9;12:691013. doi:10.3389/fimmu.2021.691013
240. Zhang J, Motyl KJ, Irwin R, MacDougald OA, Britton RA, McCabe LR. Loss of Bone and Wnt10b Expression in Male Type 1 Diabetic Mice Is Blocked by the Probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Endocrinology*. 2015 Sep 1;156(9):3169–82. doi:10.1210/EN.2015-1308
241. Rastogi S, Singh A. Gut microbiome and human health: Exploring how the probiotic genus *Lactobacillus* modulate immune responses. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 24;13:1042189. doi:10.3389/fphar.2022.1042189
242. Zaiss MM, Jones RM, Schett G, Pacifici R. The gut-bone axis: how bacterial metabolites bridge the distance. *Journal of Clinical Investigation*. 2019 Jul 15;129(8):3018–28. doi:10.1172/JCI128521

ДОДАТКИ

Додаток А

1. Tsebenko MO, Yevtushok VV, Neporada KS. The effect of obesity, stress and probiotics on the resorption of the alveolar process of the jaws in rats. *Med and Ecol probl.* 2022 Apr 15;26(1–2):7–10. <https://doi.org/10.31718/mep.2022.26.1-2.02> (фахове видання)
2. Цебенко МО, Білець МВ, Омельченко ОЄ, Криворучко ТД, Непорада КС. Розвиток пародонтального синдрому в щурів за умов поєданого впливу ожиріння і стресу. *Медична та клінічна хімія.* 2023. 25 (1), 22–28. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13460> (фахове видання)
3. Цебенко МО, Білець МВ, Омельченко ОЄ, Євтушок ВВ, Непорада КС, Лазаренко ЛМ. Корекція пробіотиком пародонтального синдрому у тварин за умов ожиріння і хронічного стресу. *Mikrobiolohichniy Zhurnal*, 2024 86(4), 76–85. <https://doi.org/10.15407/microbiolj86.04.076> (Scopus)
4. Tsebenko MO, Bilets MV, Omelchenko OE, Spivak MYa, Neporada KS. Effect of nanocerium on stress syndrome severity and anthropometry in rats with chronic stress and obesity. *Medical and Clinical Chemistry*, 2025 (4), 48–52. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2024.i4.15119> (фахове видання)
5. Tsebenko M.O., Bilets M.V., Omelchenko O.Ye., Spivak M.Ya., Neporada K.S. Mechanisms of development and correction of nitrosative stress in periodontal tissues of rats under obesity and chronic stress conditions. *Journal of marine medicine* 2025. №2(107):158–168. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15855854> (фахове видання)
6. Tsebenko, M., Bilets, M., Omelchenko, O., Spivak, M., Neporada, K. Correction of the Development of Periodontal Syndrome with Nanocerium

in Rats under Conditions of Obesity and Stress. *Materials International*, Volume 7, Issue 2, 2025, 11.

<https://doi.org/10.33263/Materials72.011> (фахове видання)

7. Реєстраційна картка технології № 0623U000031. Технологія моделювання поєднаної дії ожиріння та стресу у тварин / К. С. Непорада, М.О. Цебенко, М.В. Білець, О.С. Свирида; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502. – Дата реєстрації: 06.02.2023.
8. Реєстраційна картка технології № 0623U000097. Технологія способу корекції наноцерієм патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння та хронічного стресу / К. С. Непорада, М.О. Цебенко, М.Я. Співак; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР: 0120U100502. – Дата реєстрації: 04.05.2023.

Список праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Цебенко М.О., Чижанська Ю.О., Непорада К.С. Показники тяжкості стрес-синдрому в залежності від стресостійкості тварин на тлі ожиріння. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвячена 140-річчю з дня народження академіка О.О. Богомольця, (Україна, м. Київ 24 травня 2021 р.) – С.81.
2. Цебенко М.О., Криворучко Т.Д., Непорада К.С. Біохімічні механізми порушень у тканинах пародонта при ожирінні за умов хронічного стресу. Матеріали всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА - століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)», (Україна, м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.) – С.180 – 181.
3. Цебенко М.О., Білець М.В., Непорада К.С. Зміни сполучної тканини пародонта у тварин при ожирінні на тлі стресу. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини», (Україна, м. Полтава 2021 р.) – С. 167.
4. Цебенко М.О., Непорада К.С. Розвиток пародонтального синдрому у тварин за умов ожиріння та тлі стресу. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА – 2022», Полтава: 2022. р. С.45–46.
5. Цебенко М.О. Патогенез пародонтального синдрому у щурів при ожирінні та хронічного стресу. Матеріали конференції «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора О. В. Катрушова, м. Полтава, Україна, 19 травня 2023 р.
6. М.О. Цебенко, К.С. Непорада. Пародонтопротекторна дія наноцерію у тварин за умов ожиріння та стресу. Матеріали науково-практичної

конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» присвячена пам'яті академіка Г.О.Бабенка. – Івано-Франківськ, 26-27 жовтня 2023 року – С. 85.

7. Цебенко М.О., Білець М.В., Омельченко К.С., Непорада К.С. Роль NO-синтаз в патогенезі пародонтального синдрому у щурів при ожирінні та стресі. Матеріали ІХ Національного Конгресу патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» присвячений 100-річчю Української патологічної фізіології, м. Івано-Фанківськ, 19-21 вересня 2024 року - С. 214-215.
8. Цебенко М.О., Омельченко О.Є., Білець М.В., Непорада К.С. Механізми розвитку та впливу нітрозативного стресу на тканини пародонта щурів за умов поєднаної дії психоемоційного стресу та ожиріння. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених: Медична наука – 2024. – (5 грудня 2024 р.). – Полтава, 2024. – С. 67–68.

«Затверджую»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор НАУМР ІГО О.М.

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: біохімічні механізми розвитку пародонтального синдрому у тварин при ожирінні за умов психоемоційного стресу

2. Установа, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра біологічної та біоорганічної хімії, Цебенко Марина Олександрівна

3. Джерело інформації: 1. М.О. Цебенко, В. В. Євтушок, К. С. Непорада, The effect of obesity, stress and probiotics on the resorption of the alveolar process of the jaws in rats / *Проблеми екології та медицини*, 2022, Т 1-2, – С.7-10

<https://doi.org/10.31718/mer.2022.26.1-2.02>

2. М.О. Цебенко, М. Б. Білець, О. Є. Омельченко, Т. Д. Криворучко, К. С. Непорада Розвиток пародонтального синдрому в щурів за умов поєданого впливу ожиріння і стресу / *Медична та клінічна хімія*, 2023 Т.25 №1. – С. 22-28.

DOI [10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13460](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13460)

4. Де впроваджено: на кафедрі хімії ліків та лікарської токсикології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

5. Форма впровадження: включено в лекційний курс та практичні заняття з біологічної хімії.

6. Ефект від впровадження: поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо розвитку біохімічних механізмів порушень у тканинах пародонта тварин при ожирінні за дії психоемоційного стресу.

7. Терміни впровадження: 2023 р.

Протокол № 19 від 09.11. 2023р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри хімії ліків та лікарської токсикології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця д.мед.н., професор

Ірина НІЖЕНКОВСЬКА



«Затверджую»
Перший проректор
науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького
доцент Солонинко І. І.
14.11 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** роль ожиріння та хронічного стресу у розвитку пародонтального синдрому у щурів.
- 2. Установа, автор:** Полтавський державний медичний університет, кафедра біологічної та біоорганічної хімії, викладач Цебенко Марина Олександрівна
- 3. Джерело інформації:** 1. Євтушок В.В., Цебенко М.О., Непорада К.С. Вплив ожиріння, стресу та пробіотика на резорбцію альвеолярного відростка щелеп щурів /Проблеми екології і медицини. 2022, Т. 26, №1-2, 7-10.
2. М. О. Цебенко, М. В. Білець, О. Є.Омельченко, Т. Д. Криворучко, К. С. Непорада Розвиток пародонтального синдрому в щурів за умов поєднаного впливу ожиріння і стресу /Медична та клінічна хімія. 2023. 25 (1), 22-28.
- 4. Де впроваджено:** на кафедрі біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
- 5. Форма впровадження:** включено в лекційний курс та практичні заняття з біологічної хімії для студентів 2 курсу медичного і стоматологічного факультетів.
- 6. Ефект від впровадження:** поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо ролі ожиріння та загального адаптаційного синдрому на розвиток ушкодження тканин пародонта.
- 7. Терміни впровадження:** 2023 р.

Протокол №4 від 10 листопада 2023р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
біологічної хімії
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького,
професор

Леся КОБИЛІНСЬКА

«Затверджую»
Проректор з наукової роботи
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
професор Олег ВЛАСЕНКО
2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: біохімічні механізми розвитку пародонтального синдрому у тварин при ожирінні за дії психоемоційного стресу

2. Установа, автор: Полтавський державний медичний університет, кафедра біологічної та біоорганічної хімії, Цебенко Марина Олександрівна

3. Джерело інформації:

1. М.О. Цебенко, В. В. Євтушок, К. С. Непорада, The effect of obesity, stress and probiotics on the resorption of the alveolar process of the jaws in rats / *Проблеми екології та медицини*, 2022, Т 1-2, – С:7-10
<https://doi.org/10.31718/mep.2022.26.1-2.02>

2. М.О. Цебенко, М. Б. Білець, О. Є. Омельченко, Т. Д. Криворучко, К. С. Непорада Розвиток пародонтального синдрому в щурів за умов поєданого впливу ожиріння і стресу / *Медична та клінічна хімія*, 2023 Т.25 №1. – С. 22-28.
DOI [10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13460](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13460)

4. Де впроваджено: на кафедрі біохімії ім. професора О. О. Пентюка Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

5. Форма впровадження: включено в лекційний курс та практичні заняття з біологічної хімії.

6. Ефект від впровадження: поглиблення знань здобувачів вищої освіти 3 рівня навчання щодо розвитку біохімічних механізмів порушень у тканинах пародонта тварин при ожирінні за дії психоемоційного стресу.

7. Терміни впровадження: 2023 -2024 н.р.

Протокол № 7 від 27.11. 2023р.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри
біохімії ім. професора О. О. Пентюка
Вінницького національного медичного університету
ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор

Наталія ЗАІЧКО

«Затверджую»
В.о. першого проректора
Івано-Франківського національного
медичного університету
професор Трищук А. Р.
2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** біохімічні механізми порушень у тканинах пародонта при ожирінні за дії психоемоційного стресу та шляхи їх корекції
- 2. Установа, автор:** Полтавський державний медичний університет, кафедра біологічної та біоорганічної хімії, Цебенко Марина Олександрівна
- 3. Джерело інформації:**
 1. М.О. Цебенко Вплив ожиріння, стресу та пробіотика на резорбцію альвеолярного відростка щелеп щурів. М.О. Цебенко, В.В. Євтушок, К.С. Непорада – Проблеми екології та медицини. 2022, Т 1-2, – С.7-10.
 2. М.О. Цебенко Розвиток пародонтального синдрому в щурів за умов поєданого впливу ожиріння і стресу. М.О. Цебенко , М.Б. Білець, О.Є. Омельченко, Т.Д.Криворучко,К.С. Непорада – Медична та клінічна хімія. 2023 Т.25 №1. – С. 22-28.
- 4. Де впроваджено:** на кафедрі біологічної та медичної хімії імені академіка Г. О. Бабенка Івано-Франківського національного медичного університету
- 5. Форма впровадження:** включено в лекційний курс та практичні заняття з біологічної хімії.
- 6. Ефект від впровадження:** поглиблення знань здобувачів освіти щодо біохімічних механізмів розвитку патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов ожиріння в залежності від психоемоційного стану тварин , корекцію цих змін шляхом використання нанокристалічного діоксиду церію і пробіотиків.
- 7. Терміни впровадження:** 2023 р.

Протокол № ___ від _____ 2023р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри
біологічної та медичної хімії
імені академіка Г. О. Бабенка
Івано-Франківського національного
медичного університету,
к.б.н., доцент

Тарас МАКСИМЧУК



«Затверджую»
Перший проректор
Дніпровського державного
медичного університету
професор Ігор ШПОНЬКА
_____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** біохімічні механізми розвитку пародонтального синдрому у тварин при ожирінні за дії психоемоційного стресу
- 2. Установа, автор:** Полтавський державний медичний університет, кафедра біологічної та біоорганічної хімії, Цебенко Марина Олександрівна
- 3. Джерело інформації:** 1. М.О. Цебенко, В. В. Євтушок, К. С. Непорада, The effect of obesity, stress and probiotics on the resorption of the alveolar process of the jaws in rats / *Проблеми екології та медицини*, 2022, Т 1-2, – С.7-10
<https://doi.org/10.31718/mep.2022.26.1-2.02>
2. М.О. Цебенко, М. Б. Білець, О. Є. Омельченко, Т. Д. Криворучко, К. С. Непорада Розвиток пародонтального синдрому в щурів за умов поєднаного впливу ожиріння і стресу / *Медична та клінічна хімія*, 2023 Т.25 №1. – С. 22-28.
DOI [10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13460](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13460)
- 4. Де впроваджено:** на кафедрі біохімії та медичної хімії Дніпровського державного медичного університету
- 5. Форма впровадження:** включено в лекційний курс та практичні заняття з біологічної хімії.
- 6. Ефект від впровадження:** поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо розвитку патологічних змін у тканинах пародонта щурів на тлі ожиріння та хронічного стресу.
- 7. Терміни впровадження:** 2023 р.

Протокол № 5 від 27.11. 2023р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри
біохімії та медичної хімії
Дніпровського державного
медичного університету,
д.біол.н., професор

Ганна МАСЛЯК

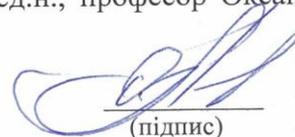

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
професор Валерій М'ЯСОЄДОВ
«__» _____ 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: розвиток біохімічних механізмів порушень у тканинах пародонта тварин при ожирінні за дії психоемоційного стресу та шляхи їх корекції.
2. Ким і коли запропоновано: Полтавський державний медичний університет, кафедра біологічної та біоорганічної хімії, викладач Цебенко Марина Олександрівна
3. Джерело інформації: 1. М.О. Цебенко, В. В. Євтушок, К. С. Непорада, The effect of obesity, stress and probiotics on the resorption of the alveolar process of the jaws in rats / *Проблеми екології та медицини*, 2022, Т 1-2, – С.7-10
<https://doi.org/10.31718/mep.2022.26.1-2.02>
2. М.О. Цебенко, М. Б. Білець, О. Є. Омельченко, Т. Д. Криворучко, К. С. Непорада Розвиток пародонтального синдрому в щурів за умов поєднаного впливу ожиріння і стресу / *Медична та клінічна хімія*, 2023 Т.25 №1. – С. 22-28. DOI [10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13460](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13460)
4. Де і коли введено: на кафедрі біологічної хімії Харківського національного медичного університету, 2023р.
5. Результати застосування методу за період з січня 2023р по грудень 2023р включено в наукові дослідження кафедри
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: поглиблення знань здобувачів вищої освіти 3 рівня навчання щодо розвитку пародонтального синдрому у тварин за умов поєднаної дії ожиріння та хронічного стресу.
7. Зауваження, пропозиції: відсутні.

Відповідальна за впровадження: Завідувачка кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету д.мед.н., професор Оксана НАКОНЕЧНА

13.12.2023 р.
(дата)


(підпис)