

УДК [57.084.1+546.16]:616.31-08-039.71
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.1.12>

Д. С. Шнайдер,

аспірант,

Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082

А. Е. Дєньга,

доктор медичних наук, професор,

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

Л. П. Зубкова,

доктор медичних наук, професор,

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

Ю. М. Бунь,

кандидат медичних наук, доцент,

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

Г. І. Корнієнко,

кандидат медичних наук, доцент,

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

О. Т. Федорів,

кандидат медичних наук, доцент,

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

О. М. Гаєва,

асистент,

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

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ НА АКТИВНІСТЬ ФОСФАТАЗ У ГОМОГЕНАТАХ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЩЕЛЕП ТВАРИН НА ТЛІ МОДЕЛЮВАННЯ ФЛЮОРОЗУ ТА ОРТОДОНТИЧНОГО ВТРУЧАННЯ

Надлишкове надходження фтору в організм призводить до флюорозу, що супроводжується дисбалансом кісткового ремоделювання та ураженням зубів і кісток. Оптимізація методів профілактики і корекції таких порушень – актуальне завдання сучасної стоматології. **Мета дослідження.** Оцінити вплив розробленого лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) на

активність фосфатаз у кістковій тканині щелеп щурів за умов експериментального флюорозу та ортодонтичного втручання. **Матеріали та методи.** Досліди проведено на 40 щурах-самцях лінії Wistar (4-місячного віку, 280 ± 14 г), розподілених на 4 групи ($n = 10$): інтактну; флюороз (60-денне споживання NaF у дозі $10 \text{ мг F}^-/\text{кг}$); флюороз + ортодонтичне переміщення зубів; флюороз + ортодонтичне переміщення + ЛПК. Ортодонтичне навантаження моделювали фіксацією пружини між верхніми молярами на 30 діб. У 4-й групі протягом останніх 30 діб перорально вводили ЛПК. В гомогенатах альвеолярної кістки щелеп визначали активність кислої (КФ) та лужної (ЛФ) фосфатаз – маркерів остеокластичної та остеобластичної активності відповідно. Статистичну обробку виконували у програмі STATISTICA 6.1 (t-критерій Стьюдента, $p < 0,01$ вважали значущим). **Результати дослідження.** У щурів з флюорозом активність КФ зросла на 60 %, а ЛФ знизилася на 22 % відносно інтактних тварин, що вказує на посилення резорбції кістки. Ортодонтичне переміщення на тлі флюорозу спричинило подальше підвищення КФ на 112,8 % порівняно з інтактними та часткове зростання ЛФ (на 49,7 %). Застосування ЛПК зменшувало активність КФ на 49,0 % та підвищувало активність ЛФ на 24,1 % порівняно з нелікованими тваринами, нормалізуючи співвідношення ЛФ/КФ до рівня інтактної групи. **Висновки.** Хронічна фториста інтоксикація та ортодонтичне навантаження у щурів індукують виражений дисбаланс кісткового ремоделювання в щелепах – підвищення резорбції (зростання активності кислої фосфатази) супроводжується пригніченням остеогенезу (зниження активності лужної фосфатази). Застосування запропонованого ЛПК на тлі флюорозу достовірно гальмує остеокластичну активність і стимулює остеобластичні процеси, що проявляється відновленням мінералізаційного індексу альвеолярної кістки. Отримані результати демонструють виражений остеопротекторний ефект комплексу та обґрунтовують доцільність його подальшого вивчення як засобу профілактики ускладнень флюорозу під час ортодонтичного лікування. **Ключові слова:** фтор, флюороз, кісткова тканина, щури, експеримент.

D. S. Shnaider,

Post-Graduate Student,

Odesa National Medical University,
2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082

A. E. Dienga,

Doctor of Medical Sciences, Professor,

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

L. P. Zubkova,

Doctor of Medical Sciences, Professor,

PHEI "Lviv Medical University",
76 V. Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

Ya. M. Bun,

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

H. I. Korniienko,

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

O. T. Fedoriv,

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

O. M. Hayeva,

Assistant,
PHEI "Lviv Medical University",
76 V. Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF A THERAPEUTIC-PROPHYLACTIC COMPLEX ON PHOSPHATASE ACTIVITY IN JAW BONE HOMOGENATES OF RATS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL FLUOROSIS AND ORTHODONTIC INTERVENTION

*Excessive fluoride intake leads to fluorosis, accompanied by an imbalance in bone remodelling and damage to teeth and bone. Optimising preventive and corrective strategies for these disorders remains a pressing challenge in contemporary dentistry. **Aim of the study.** To evaluate the influence of a newly developed therapeutic-prophylactic complex (TPC) on phosphatase activity in mandibular bone tissue of rats subjected to experimental fluorosis and orthodontic loading. **Materials and methods.** Forty male Wistar rats (4 months old, 280 ± 14 g) were assigned to four groups ($n = 10$ each): (1) intact control; (2) fluorosis (60 days of NaF in drinking water, 10 mg F/kg); (3) fluorosis + orthodontic tooth movement (OTM); and (4) fluorosis + OTM + TPC. Orthodontic loading was simulated by fixing a spring between the upper molars for 30 days. In group 4 the TPC was administered orally during the final 30 days. Acid (ACP) and alkaline (ALP) phosphatase activities – markers of osteoclastic and osteoblastic activity, respectively – were measured in homogenates of the alveolar bone. Statistical analysis was performed in STATISTICA 6.1 using Student's t-test; $p < 0.01$ was considered significant. **Results.** Fluorosis increased ACP activity by 60 % and decreased ALP activity by 22 % versus intact rats, indicating enhanced bone resorption. Superimposed OTM further elevated ACP by 112.8 % relative to controls and partially increased ALP by 49.7 %. TPC administration reduced ACP activity by 49.0 % and raised ALP activity by 24.1 % compared with untreated animals, restoring the ALP/ACP ratio to control levels. **Conclusions.** Chronic fluoride intoxication and orthodontic loading in rats induce a pronounced imbalance in jaw bone remodelling – heightened resorption (increased*

ACP) coupled with suppressed osteogenesis (decreased ALP). The tested TPC significantly attenuates osteoclastic activity and stimulates osteoblastic processes under fluorotic conditions, normalising the mineralisation index of the alveolar bone. These findings demonstrate a marked osteoprotective effect of the complex and substantiate further investigation of its potential to prevent fluorosis-related complications during orthodontic treatment.

Key words: fluoride; fluorosis; bone tissue; rats; experimental study.

Фтор є необхідним мікроелементом для кістково-зубної системи, але надлишкове його споживання викликає флюороз – хронічне захворювання, що уражає кістки та зуби і залишається актуальною проблемою охорони здоров'я в багатьох країнах світу [1]. Надмірне накопичення фтору в кістковій тканині порушує рівновагу ремоделювання: дослідження показують, що фтор чинить двонаправлену дію на кістковий метаболізм – у помірних дозах він може посилювати остеогенез (викликаючи остеосклероз), тоді як високі концентрації стимулюють остеокластичну активність і резорбцію кістки [2]. Зокрема, встановлено, що при гіперфлюорозі підвищується експресія RANKL в остеобластах та зростає кількість остеокластів у кістковій тканині [1]. Це призводить до посиленої деструкції кістки та погіршення її якості на тлі флюорозу.

Ортодонтичне переміщення зубів є контрольованим процесом ремоделювання альвеолярної кістки: під дією механічної сили у періодонті й кістці утворюються ділянки напруження та стискування, в яких остеобласти забезпечують формування нової кістки, тоді як остеокласти резорбують кісткову тканину [3]. Таким чином, рівновага між кісткоутворенням і резорбцією є критичною для успішного зубного переміщення. Відомо, що різні системні фактори (гормони, медикаменти, токсичні речовини) можуть впливати на перебіг ортодонтичного руху зубів через модулювання кісткового обміну. У контексті флюорозу показано, що надлишок фтору може знижувати швидкість ортодонтичного переміщення зубів за рахунок гальмування кісткової резорбції: зокрема, у експериментах на щурах системне введення фториду спричиняло зменшення кількості остеокластів в зоні тиску та уповільнення руху зубів [4]. Отже, хронічна фторидна інтоксикація може негативно впливати на перебудову альвеолярної кістки при ортодонтичному лікуванні. Однак у літературі бракує даних про біохімічні механізми цього явища та способи його корекції.

Сучасні дослідження сфокусовані на пошуку засобів, здатних захистити кісткову тканину від

надлишку фтору. Зокрема, повідомляється, що додаткове введення кальцію здатне послабити фтор-індуковані ушкодження кістки, що підтверджує принципову можливість фармакологічної корекції скелетного флюорозу [2, 5]. Водночас комплексні препарати профілактично-лікувальної дії, які б одночасно нормалізували кістковий метаболізм і забезпечували остеопroteкцію за умов флюорозу, залишаються недостатньо вивченими. Таким чином, метою нашої роботи стало з'ясування особливостей активності кісткових фосфатаз (маркерів ремоделювання) у щелепах за умов експериментального флюорозу та ортодонтичного переміщення зубів, а також оцінка коригувального потенціалу нового лікувально-профілактичного комплексу.

Мета даного дослідження. Оцінка впливу лікувально-профілактичного комплексу на активність фосфатаз у гомогенатах кісткової тканини щелеп тварин на тлі моделювання флюорозу та ортодонтичного втручання.

Матеріал та методи дослідження. Були проведені експериментальні дослідження, в процесі яких було використано 40 щурів-самців лінії Wistar стадного розведення, 4-х місячного віку із середньою масою тіла 280 ± 14 г. Тварин утримували у звичайних умовах віварію при природному освітленні та з вільним доступом до води та їжі. На протязі всього періоду проведення експерименту були дотримані чітко мікрокліматичні умови навколишнього середовища віварію: температура – $(19\text{--}22^\circ\text{C})$ та вологість – $(55\text{--}70\%)$. Був забезпечений контроль за виконанням санітарно-гігієнічних норм відносно чистоти віварію – проводились регулярні щоденні, щотижневі та генеральні прибирання дезінфікуючими засобами. Щури вживали збалансований корм, який містить добові потреби у поживних речовинах, мінералах, вітамінах, мікроелементах. Також, щури отримували фільтровану воду яку одержували за допомогою зворотного осмосу і ультрафіолетового опромінення. Експериментальні дослідження проводили в лабораторії біохімії та віварію ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»). Усі експерименти на щурах проводилися за затвердженими в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» стандартними операційними процедурами, розробленими відповідно до Методичних вказівок Фармакологічного Комітету МОЗ України та Міжнародних правил роботи з лабораторними тваринами [6, 7].

Тварин розподілили на 4 групи наступним чином:

1 – інтактна (стандартний раціон віварію), $n = 10$;

2 – модель фтористої інтоксикації, $n = 10$;

3 – модель фтористої інтоксикації + ортодонтичне переміщення зубів на верхній щелепі, $n = 10$;

4 – модель фтористої інтоксикації + ортодонтичне переміщення зубів на верхній щелепі + комплекс препаратів, $n = 10$.

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

Моделювання ортодонтичного переміщення зубів у тварин дозволяє переміщати вперед моляри верхньої щелепи щурів. Це переміщення є схожим до процесу природного переміщення зубів, що дозволяє вивчати біохімічні механізми у кістковій тканині альвеолярного відростку щелеп за звичайних умов переміщення зубів. На різцях щурів формували виступ для фіксування ортодонтичної лігатури діаметром 0,012" і довжиною не менше 100 мм, яку вводили у міжзубний проміжок між першим та другим верхніми молярами, при цьому щільно охоплюючи перший мольяр. Два інших кінця лігатури фіксували до різця, натяг лігатури контролювали кожні 3 дні (на протязі 30 діб). Моделювання було здійснено за моделлю Горохівського В.Н., 2006. Модель експериментального флюорозу та ортодонтичного переміщення зубів використовували окремо і в поєднанні при застосуванні ефективності лікувально-профілактичних комплексів.

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

Через 60 діб експерименту здійснювали евтаназію тварин під тіопенталовим наркозом (із розрахунку 40 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця. Після розтину щурів видаляли блоки щелеп для біохімічних досліджень. У гомогенатах альвеолярного відростку щелеп (із розрахунку 75 мг/мл цитратного буферу) визначали показник маркера остеобластів – активність лужної фосфатази та маркер остеокластичної активності – кислій фосфатази [8].

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,01$ [9].

Результати та їх обговорення. Фтор це мінерал, який надходить в організм із водою і їжею та життєво необхідний для підтримки здоров'я, зокрема, для формування кісткової системи, де він присутній у вигляді фторапатита. При нестачі фтору кісткова тканина та зубна емаль руйнуються. Надлишок його призводить до порушення балансу елементів у організмі. Спостерігається накопичувальний ефект мінералу, що приводить до значних порушень – це розвиток флюорозу кісток та зубів.

Через 30 діб застосування NaF при візуальному огляді тварин 2–4 груп помічали уже перші ознаки флюорозу у вигляді посвітлення країв різців. Зовнішній вигляд різців у тварин практично нічим не відрізнявся від ознак флюорозу в дітей. Застосування експериментальної моделі флюорозу допускає одержати стандартну картину флюорозу і дає можливість досліджувати способи лікування флюорозу на дослідних тваринах.

Вивчення процесів остеогенезу та мінералізації кісткової тканини щелеп при ортодонтичних втручаннях на тлі фтористої інтоксикації є актуальними. Кисла та лужна фосфатази – ферменти

що приймають участь у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну та мають прямий вплив на процеси резорбції і регенерації (фізіологічної і репаративної), що повсякчас відбуваються в кістці. [10]. Лужна фосфатаза є маркером остеобластів та бере участь у мінералізації кісткової тканини, у зв'язку з тим що вона активізує перенесення іонів фосфорної кислоти від ефіру до компонентів органічного матриксу кістки. Кисла фосфатаза (маркер резорбції кісткової тканини) синтезується остеобластами й обумовлює процеси руйнування фосфоатитів, спричиняючи демінералізацію кісткової тканини. Одночасне підвищення активності кислої фосфатази та зниження активності лужної фосфатази обумовлює перевагу процесів резорбції кістки над остеогенезом [11].

Результати визначення активності лужної і кислої фосфатази та індекс мінералізації (співвідношення ЛФ/КФ) у кістковій тканині щелеп експериментальних тварин наведені у таблиці 1. Як свідчить із узагальнених даних таблиці 1, що моделювання флюорозу у 2-ій групі щурів викликає вірогідне підвищення активності КФ в кістковій тканині щелеп на 60 % ($p < 0,001$) стосовно показників інтактної групи. Ортодонтичне втручання у тварин 3-ої групи призвело до більш суттєвого підвищення цього маркера на 112,8 % ($p < 0,001$), що говорить про інтенсифікацію резорбційних процесів кісткової тканини щелеп тварин після фіксації пружин на тлі флюорозу. В якості регулярного застосування лікувально-профілактичного комплексу препаратів після ортодонтичного втручання на тлі флюорозу

Таблиця 1

Вплив лікувально-профілактичного комплексу на активність фосфатаз у гомогенатах кісткової тканини щелеп тварин на тлі моделювання флюорозу та ортодонтичного втручання, $M \pm m$

Групи щурів	Показники	Активність кислої фосфатази, мк-кат/кг	Активність лужної фосфатази, мк-кат/кг	ЛФ/КФ
Інтактна група, $n = 10$		$7,0 \pm 0,3$	$43,4 \pm 1,8$	$6,2 \pm 0,3$
Модель флюорозу, $n = 10$		$11,2 \pm 0,6$ $p_2 < 0,002$	$33,8 \pm 1,4$ $p < 0,001$	$3,0 \pm 0,2$ $p < 0,001$
Модель флюорозу + ортодонтичне втручання, $n = 10$		$14,9 \pm 0,9$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$50,6 \pm 2,2$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,02$	$3,4 \pm 0,2$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,2$
Модель флюорозу + ортодонтичне втручання + ЛПК, $n = 10$		$7,6 \pm 0,5$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,002$ $p_2 < 0,002$	$62,8 \pm 4,2$ $p < 0,002$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	$8,3 \pm 0,3$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

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

у щурів 4-ої групи фіксували значне зниження активності кислої фосфатази в кістковій тканині щелеп на 49,0 % ($p_2 < 0,002$), відносно даних 3-ої групи, ці результати сягали показників інтактної групи ($p > 0,1$), що говорить про стабілізацію лізосомальних мембран та дозволяє судити про мембранотропну дію препаратів які входять до розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

Разом з тим, на тлі збільшення активності кислої фосфатази у кістковій тканині щелеп 2-ої дослідної групи із флюорозом зменшилась активність лужної фосфатази на 22,1 % ($p < 0,001$), що слугує про зменшення процесів мінералізації у кістковій тканині альвеолярного відростка щурів на тлі експериментального флюорозу. У 3-ій групі тварин з експериментальним флюорозом та ортодонтичним втручанням фіксували підвищення активності лужної фосфатази на 49,7 % ($p_2 < 0,002$), по відношенню до показників 2-ої групи. Регулярне пер ос введення лікувально-профілактичного комплексу препаратів щурам 4-ої групи сприяло вірогідному підвищенню активності лужної фосфатази відносно даних 3-ої групи на 24,1 % ($p_2 < 0,01$) та на 44,7 % ($p < 0,002$) цей показник був збільшеним за показники інтактної групи. Таким чином, регулярне застосування композиції препаратів чинить стимулюючий вплив на процеси мінералізації кісткової тканини альвеолярного відростку на тлі ортодонтичного втручання та надлишкового надходження фтору із питною водою.

Особливо більш виразно у альвеолярній кістці щелеп тварин співвідношення процесів «резорбція – мінералізація» формулює індекс ЛФ/КФ. На тлі експериментального флюорозу у щурів 2-ої групи індекс мінералізації у кістковій тканині щелеп був значно знижений у 2,1 рази ($p < 0,001$). Слід зазначити, що ортодонтичне втручання на тлі флюорозу у 3-ій групі тварин практично не вплинуло на індекс мінералізації (ЛФ/КФ), цей коефіцієнт був не вірогідно підвищений на 13,3 % ($p_1 > 0,2$) відносно даних 2-ої групи, та у 1,8 рази нижчий за показники здорових тварин. У альвеолярній кістці щурів 4-ої групи, яким щоденно, пер ос вводили розроблений комплекс препаратів на тлі флюорозу та ортодонтичного втручання, співвідношення процесу «резорбція – мінералізація» повернулося в сторону посилення мінералізації альвеолярної кістки, при цьому на 33,9 % ($p < 0,001$) перевищували показники норми.

Таким чином, результати дослідження активності фосфатаз альвеолярного відростка експериментальних тварин підтверджують активацію процесів резорбції в кістковій тканині, індуковану моделюванням флюорозу та ортодонтичним

втручанням. Регулярне введення щурам композиції препаратів на тлі експериментального флюорозу та ортодонтичного втручання попередило в кістковій тканині щелеп тварин порушення активності кислої та лужної фосфатаз.

Висновки. 1. Надлишкове надходження фтору та ортодонтичне навантаження спричиняють дисбаланс кісткового ремоделювання щелеп у щурів. Змоделюваний флюороз призводить до достовірного підвищення активності кислої фосфатази на 60 % при одночасному зниженні активності лужної фосфатази на 22 % порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$), що свідчить про переважання процесів резорбції кістки над її формуванням. Додавання ортодонтичного переміщення зубів на тлі хронічної фторидної інтоксикації поглиблює зазначені зміни: активність кислої фосфатази зростає сумарно в 2,1 рази ($p < 0,001$ відносно інтактних), тоді як індекс мінералізації (співвідношення ЛФ/КФ) знижується майже вдвічі.

2. Застосування лікувально-профілактичного комплексу нормалізує ферментативні маркери кісткового метаболізму за умов флюорозу та ортодонтичного втручання. Введення ЛПК на тлі надлишку фтору достовірно зменшує остеокластичну активність у кістковій тканині (активність кислої фосфатази знижується на 49,0 %; $p_2 < 0,002$) та стимулює остеогенез (активність лужної фосфатази підвищується на 24,1 %; $p_2 < 0,01$) відносно необроблених флюорозних тварин. В результаті співвідношення ЛФ/КФ в альвеолярній кістці зростає до $8,3 \pm 0,3$, що перевищує норму на 33,9 % і вказує на відновлення переваги процесів мінералізації (кісткоутворення) над резорбцією.

3. Розроблений комплекс препаратів проявляє виражену остеопротекторну дію за умов експериментального флюорозу. Отримані дані підтверджують ефективність ЛПК у запобіганні фторіндукованим порушенням кісткового метаболізму: препарат стабілізує баланс між остеокластичною і остеобластичною активністю при ортодонтичному навантаженні. Це обґрунтовує доцільність подальших досліджень даного комплексу як перспективного засобу для профілактики і лікування скелетних ускладнень флюорозу в стоматології.

Література:

1. Pei J., Yao Y., Li B., Wei W., Gao Y., Darko GM, et al. Excessive fluoride stimulated osteoclast formation through up-regulation of receptor activator for nuclear factor- κ B ligand (RANKL) in C57BL/6 mice. *Int J Clin Exp Med*. 2017. № 10(11). P. 15260–8.
2. Dou Y., Zhang H., Zhou G., Ba Y., Yu F. Apoptosis and inflammation involved with fluoride-induced bone

injuries. *Nutrients*. 2024. № 16(15). P. 2500. DOI: 10.3390/nu16152500

3. Feller L., Khammissa R. A. G., Schechter I., Thomadakis G., Fourie J., Lemmer J. Biological events in the periodontal ligament and alveolar bone associated with application of orthodontic forces. *ScientificWorldJournal*. 2015. № 2015. P. 876509. DOI: 10.1155/2015/876509

4. Alrehaili R., Alhujaili A., Alharbi S., Alharbi L., Alharbi W., Alkhatabi R., et al. Medications and orthodontic tooth movement: what accelerates and diminishes tooth movement? *Cureus*. 2024. № 16(6). P. e61840. DOI: 10.7759/cureus.61840

5. Wang J., Xu H., Cheng X., Yang J., Yan Z., Ma H., et al. Calcium relieves fluoride-induced bone damage through the PI3K/AKT pathway. *Food Funct*. 2020. № 11(1). P. 1155–1164. DOI: 10.1039/c9fo02491c

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

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

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

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

10. Stepan J. J., Silinkova-Malkova E., Havranek T., Formankova J., Zichova M., Lachmanova J., et al. Relationship of plasma tartrate-resistant acid phosphatase to the bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta*. 1983. № 133(2). P. 189–200. DOI: 10.1016/0009-8981(83)90404-7

11. Horwitz E. M., Gordon P. L., Koo W. K. K., Marx J. C., Neel M. D., McNall R. Y., et al. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: implications for cell therapy of bone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002. № 99(13). P. 8932–7. DOI: 10.1073/pnas.132252399

References:

1. Pei, J., Yao, Y., Li, B., Wei, W., Gao, Y., Darko, G. M., & et al. (2017). Excessive fluoride stimulated osteoclast formation through up-regulation of receptor activator for nuclear factor- κ B ligand (RANKL) in C57BL/6 mice. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 10(11), 15260–15268.

2. Dou, Y., Zhang, H., Zhou, G., Ba, Y., & Yu, F. (2024). Apoptosis and inflammation involved with fluoride-induced bone injuries. *Nutrients*, 16(15), 2500. DOI: 10.3390/nu16152500

3. Feller, L., Khammissa, R. A. G., Schechter, I., Thomadakis, G., Fourie, J., & Lemmer, J. (2015). Biological events in the periodontal ligament and alveolar bone associated with application of orthodontic forces. *The Scientific World Journal*, 2015, 876509. DOI: 10.1155/2015/876509

4. Alrehaili, R., Alhujaili, A., Alharbi, S., Alharbi, L., Alharbi, W., Alkhatabi, R., & et al. (2024). Medications and orthodontic tooth movement: What accelerates and diminishes tooth movement? *Cureus*, 16(6), e61840. DOI: 10.7759/cureus.61840

5. Wang, J., Xu, H., Cheng, X., Yang, J., Yan, Z., Ma, H., & et al. (2020). Calcium relieves fluoride-induced bone damage through the PI3K/AKT pathway. *Food & Function*, 11(1), 1155–1164. DOI: 10.1039/C9FO02491C

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

7. Nakaz Ukrainyiny “Pro zatverdzhennya Poryadku provedennya naukovymy ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh” [Order of Ukraine “On Approval of the Procedure for Conducting Experiments and Experiments on Animals by Scientific Institutions”]. *Ministerstvo osvity i nauky Ukrainyiny – Ministry of Education and Science of Ukraine*. [zakon.rada.gov.ua](https://zakon.rada.gov.ua/z0416-12#Text). Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text> [in Ukrainian].

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

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

10. Stěpan, J. J., Silinková-Málková, E., Havránek, T., Formánková, J., Zichová, M., Lachmanová, J., & et al. (1983). Relationship of plasma tartrate-resistant acid phosphatase to the bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in hyperparathyroidism. *Clinica Chimica Acta*, 133(2), 189–200. DOI: 10.1016/0009-8981(83)90404-7

11. Horwitz, E. M., Gordon, P. L., Koo, W. K. K., Marx, J. C., Neel, M. D., McNall, R. Y., & et al. (2002). Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(13), 8932–8937. DOI: 10.1073/pnas.132252399