

© 2024 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



How to cite / Як цитувати статтю: Garmash O, Sokolova I, Cherepynska Yu, Ryabokon E, Gubina-Vakulik G. Indicators of collagen metabolism, content of micro- and macro elements as biomarkers for predicting changes in dental status in rats with experimentally induced fetal macrosomia. *East Ukr Med J.* 2024;12(2):245-257

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):245-257](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):245-257)

ABSTRACT

Olga Garmash

<https://orcid.org/0000-0001-7935-9371>

*Department of Therapeutic Dentistry,
Kharkiv National Medical University,
Kharkiv, Ukraine*

Iryna Sokolova

<https://orcid.org/0000-0002-2339-4909>

*Department of Dentistry,
Kharkiv National Medical University,
Kharkiv, Ukraine*

Yuliya Cherepynska

<https://orcid.org/0009-0004-1860-2218>

*Department of Therapeutic Dentistry,
Kharkiv National Medical University,
Kharkiv, Ukraine*

Eugene Ryabokon

<https://orcid.org/0000-0003-3961-4782>

*Department of Therapeutic Dentistry,
Kharkiv National Medical University,
Kharkiv, Ukraine*

Galina Gubina-Vakulik

<https://orcid.org/0000-0003-3816-8530>

*Department of Pathological Anatomy,
Kharkiv National Medical University,
Kharkiv, Ukraine*

INDICATORS OF COLLAGEN METABOLISM, CONTENT OF MICRO- AND MACRO ELEMENTS AS BIOMARKERS FOR PREDICTING CHANGES IN DENTAL STATUS IN RATS WITH EXPERIMENTALLY INDUCED FETAL MACROSOMIA

Diseases that manifest in adult life are largely "pre-programmed" already in utero. Fetal macrosomia defined as a body weight at birth of 4.000 grams or more is a condition associated with a range of immediate and long-term consequences.

Objective. This study is focused on determining the indicators of collagen metabolism and the exchange of micro- and macroelements in the blood serum of experimental animals born macrosomic. The aim is to establish if any of prognostic markers for the emergence of dental disorders can be found.

Material and Methods. Rats of Wistar Albino Glaxo population born with induced macrosomia were used as the test animals. The markers for connective tissue metabolism (free and bound oxyproline) as well as levels of calcium, potassium, copper, magnesium, and zinc were analyzed in the serum of 104 rats in total. The animals were divided into groups immediately after birth according to their weight-height parameters and were sacrificed on the 1st, 90th, 180th, 360th, and 540th day after their birth.

Research Results. In the blood serum of animals born macrosomic but with a relative insufficiency of body weight (a weight-height index was lower than that in the control group), as well as in animals with «harmonious intrauterine development» (a weight-height index was comparable with that in the control group), a decrease in copper concentrations by 5–20% and decrease in magnesium levels by 20–40% were registered. Also, reduction by factor 1.4 of the bound fraction of oxyproline and an increase of no more than by factor 1.7 of its free fraction were found. Such biochemical changes precede the formation of periodontal disease.

In animals born with "intrauterine obesity" (a weight-height index was higher than that in the control group) and who had the highest intensity of caries among all animals, biochemical changes emerged at an earlier stages of the monitored lifespan. In the serum of such animals, a decrease in magnesium levels by 13–38%, a decrease in zinc by 4–12%, and an increase of up to 11% in copper levels were found. A reduction in the bound fraction of hydroxyproline by factor 1.2–1.4 and an increase in its free fraction by factor 1.4–2.6 were also observed.

According to the performed correlation analysis, the significance of the relationship (degree of correlation or anticorrelation and their reliability) between the studied indicators and caries was proven to increase for older animals.

Conclusion: In animals born macrosomic, mineral metabolism as well as significant changes of in the organic component in their connective tissue leading to alterations in the bone tissue of the periodontium and the hard tooth tissues. Biochemical changes in the blood serum of rats precede the development of periodontal tissue diseases and carious lesions in ontogeny and depend on the weight-height parameters of the animals at birth.

Key words: experimental animal, large for gestational age, serum of the blood, biogenic elements, oxyproline, caries, periodontal disease.

Corresponding author: Olga Garmash, Department of Therapeutic Dentistry, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
e-mail: ov.garmash@knmu.edu.ua

РЕЗЮМЕ

Ольга Гармаш

<https://orcid.org/0000-0001-7935-9371>

Кафедра терапевтичної стоматології, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ірина Соколова

<https://orcid.org/0000-0002-2339-4909>

Кафедра стоматології, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Юлія Черепинська

<https://orcid.org/0009-0004-1860-2218>

Кафедра терапевтичної стоматології, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Євген Рябокони

<https://orcid.org/0000-0003-3961-4782>

Кафедра терапевтичної стоматології, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ КОЛАГЕНУ, ВМІСТ МІКРО- ТА МАКРОЕЛЕМЕНТІВ ЯК БІОМАРКЕРИ ПРОГНОЗУВАННЯ ЗМІН СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ЗМОДЕЛЬОВАНОЮ МАКРОСОМІЄЮ ПЛОДА

Захворювання, які виникають у дорослому віці, значною мірою «програмуються» внутрішньоутробно. Макросомія плода, або маса тіла на момент народження яка є більшою, чи дорівнює 4.000 г, є станом, що пов'язаний із низкою безпосередніх та віддалених наслідків.

Мета. Дане дослідження присвячене визначенню показників метаболізму колагену та обміну мікро- та макроелементів, в плазмі експериментальних тварин, які народилися макросомами, з метою застосування їх як прогностичних маркерів виникнення стоматологічних порушень.

Матеріал та методи. Уміст маркерів обміну сполучної тканини (вільний та зв'язаний оксипролін) а також рівні кальцію, калію, купруму, магнію та цинку визначалися в плазмі крові 104 щурів популяції Wistar Albino Glaxo різного віку, які народилися з експериментально змодельованою макросомією. Тварини безпосередньо після народження були розділені на групи згідно з їхніми масо-ростовими параметрами та виводилися з експерименту на 1, 90, 180, 360 та 540 добу після народження.

Результати. У сироватці крові тварин, які народилися макросомами, проте з відносною недостатністю маси тіла (їхній індекс маси тіла був нижчим за контрольний), а також у тварин з «гармонійним внутрішньоутробним розвитком» (їхній індекс маси тіла

Галина Губіна-Вакулік

<https://orcid.org/0000-0003-3816-8530>

Кафедра патологічної анатомії,
Харківський національний медичний
університет, м. Харків, Україна

був співставним із контрольним), виявлені знижені на 5–20 % концентрації купруму та на 20–40 % знижені рівні магнію. Також виявлено зменшення до 1,4 рази зв'язаної фракції оксипроліну та збільшення не більше, ніж у 1,7 рази його вільної фракції. Такі біохімічні зміни передують виникненню захворювань тканин пародонта.

У тварин, які народилися з «внутрішньоутробним ожирінням» (індексом маси тіла вищим за такий у контролі), та мали найвищу серед усіх тварин інтенсивність карієсу, біохімічні зміни відбувалися в більш ранньому віці. У сироватці крові таких тварин виявлено зниження на 13–38 % рівнів магнію, на 4–12 % цинку та підвищення до 11% рівнів купруму. Також виявлено зменшення в 1,2–1,4 рази зв'язаної фракції оксипроліну та збільшення в 1,4–2,6 рази його вільної фракції.

За даними кореляційного аналізу вираженість зв'язку (ступінь кореляції чи антикореляції та їхня достовірність) між вивченими показниками та карієсом збільшується для тварин старшого віку.

Висновки. У тварин, які народилися макросомами, визначаються як зміни мінерального обміну, так і значні зміни органічного компонента сполучної тканини, за рахунок чого відбуваються зміни як у кістковій тканині пародонта, так і в твердих тканинах зубів. Біохімічні зміни в плазмі крові щурів передують виникненню захворювань тканин пародонта та каріозним ураженням в онтогенезі та залежать від масо-ростових показників тварин на момент народження.

Ключові слова: експериментальні тварини, великий для гестаційного віку, сироватка крові, біогенні елементи, оксипролін, карієс, пародонтит.

Автор, відповідальний за листування: Ольга Гармаш, кафедра терапевтичної стоматології Харківський національний медичний університет, Харків, Україна
e-mail: ov.harmash@knmu.edu.ua

INTRODUCTION / ВСТУП

На сьогоднішній день є беззаперечним той факт, що гестаційні захворювання роблять внесок у здоров'я потомства. У вітчизняній та іноземній бібліографії існує велика кількість клінічних та експериментальних досліджень, у яких доведено внутрішньоутробне програмування «дорослих» захворювань [1, 2, 3].

Маса тіла новонародженої дитини 4000 г, чи більше, відома як макросомія плода. Дітей народжених з такою масою можуть ще називати великими для гестаційного віку [4].

Існує думка, що внутрішньоутробний оксидативний стрес може бути пусковим механізмом змін, які відбуваються у плаценті під час вагітності, що патологічно протікає, та підґрунтям для формування хвороб у дорослому житті. На сьогодні доведено, що в осіб, які народилися із макросомією, відзначається посилення й активація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів із

накопиченням активних форм кисню, що призводить до накопичення перекисних продуктів (окисного стресу) і в комбінації із погіршенням захисних механізмів фізіологічної антиоксидантної системи – до подальшого порушення метаболізму. Неспроможність виводити накопичені перекисні продукти може викликати як руйнування клітин, так і прискорений їхній ріст [5]. Відомо також, що при макросомії формування плода відбувається в умовах порушеного гормонального середовища [6].

Макросомія плода відома не тільки безпосередніми, а і віддаленими наслідками для життя та здоров'я матері та новонародженої дитини. В останнє десятиріччя спостерігається збільшення досліджень, присвячених вивченню стоматологічних порушень в осіб, які народилися макросомами [7, 8, 9].

З огляду на складну та багатофакторну етіологію стоматологічних порушень, з метою створення сучасних, спрямованих на патогенетичну корекцію

методів їх профілактики та лікування, особливий інтерес викликають основні ланки патогенезу таких порушень. Відомо, що життєво-важливі процеси в організмі забезпечуються завдяки постійності внутрішнього середовища організму. А в умовах зниженої резистентності тканин щелепно-лицевої ділянки, за умови народження з макросомією, швидше формуються зубощелепні аномалії та карієсогенна ситуація, виникають захворювання тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота [10, 11].

Біохімічні зміни в організмі при макросомії плода з точки зору патогенезу, висвітлені в значній кількості публікацій [12, 13], діагностика цього внутрішньоутробного стану не викликає труднощів. Проте прогнозування макросомії плода і безпосередніх та віддалених наслідків цього внутрішньоутробного стану, на сьогодні є складною задачею. Значна кількість стоматологічних порушень формується на тлі інших захворювань, в тому числі метаболічного характеру [14, 15, 16, 17]. Наукових публікацій стосовно розробки прогностичних критеріїв розвитку стоматологічної патології за умови народження з макросомією з метою своєчасної корекції можливих ускладнень взагалі дуже мало.

Існує декілька класифікацій макросомії плода. Деякі з них враховують так званий ponderal index, для обчислення якого використовується маса та довжина тіла [18]. У більшості випадків його застосовують для оцінювання характеру внутрішньоутробного розвитку [19].

Наші попередні дослідження виявили, що стан стоматологічного здоров'я в онтогенезі залежить не скільки від факту народження з макросомією, а більшою мірою саме від співвідношення показників маси та довжини тіла при народженні [9]. Тому у цьому дослідженні буде використано саме такий підхід до розподілу експериментальних тварин. Значення індексу маси тіла при народженні є визначальним фактором того, чи буде схильність до карієсу чи до хвороб пародонта у подальшому житті. Індекс маси тіла, на момент народження, який відповідає контрольному, або є нижчим за такий, є передумовою для формування порушень тканин пародонта в онтогенезі. А чим більшим є значення індексу маси тіла новонародженого макросома, тим більшою є схильність до карієсу. Це підтверджено як в експерименті, так і клінічними дослідженнями [9, 10].

Зміни концентрації таких біогенних елементів, як кальцій, магній, калій, купрум та цинк, а також вмісту вільного та зв'язаного оксипролінів (ОК) в сироватці крові досліджують у якості маркерів

пародонтиту та карієсу на експериментальних моделях [20, 21].

Також рівні ОК досліджуються науковцями з метою виявлення процесів деградації та синтезу колагену у якості маркерів активності та швидкоплинності карієсу та хвороб пародонту [22].

Отже, цікавим є вивчення предикторів виникнення тих чи інших стоматологічних порушень за умови народження з макросомією.

Мета дослідження: визначити особливості змін показників метаболізму колагену та обміну мікро- та макроелементів, у якості прогностичних маркерів розвитку стоматологічних порушень, у плазмі крові щурів різного віку, які народилися з експериментальною модельованою макросомією з різними індексами маси тіла при народженні.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження було виконано на базі експериментальної біологічної клініки Харківського національного медичного університету (ХНМУ), кафедри патологічної анатомії ХНМУ та ЦНДЛ ХНМУ.

Був поставлений експеримент з формування макросомії плода. Для даного дослідження використовувалися 104 щура популяції Wistar Albino Glaxo. Утримання й маніпуляції з експериментальними тваринами відповідали національним «Спільним етичним принципам досліджень на тваринах» (Україна, 2001р.). Робота була розглянута та одержала позитивну оцінку комісії з питань етики та біоетики ХНМУ (протокол №2 від 10 червня 2020 р).

Новонароджені щури, маса тіла яких на момент народження дорівнювала або була більшою $6,3 \times 10^{-3}$ кг, в рамках нашого дослідження, вважалися макросомами. Бо макросомія у тварин діагностувалася, якщо їхня маса тіла при народженні перевищувала 90-центильний рівень [23], який було розраховано для пів тисячі новонароджених щурят популяції WAG цього самого віварію, (50-центильний рівень був обчислений як $5,28 \times 10^{-3}$ кг). Довжину тіла тварин (l , 10^{-2} м), масу тіла (m , 10^{-3} кг) та індекс маси тіла m/l^2 вимірювали при народженні.

З метою дослідити вікові відмінності у біохімічних показниках сироватки крові були використані тварини різного віку. Безпосередньо після народження щури були зважені й поділені на групи відповідно до їх соматометричних показників (рис. 1). Щури виводилися з експерименту на 1, 90, 180, 360–365 та 540–545 добу після народження. Згідно з протоколом дослідження у кожному віковому періоді було сформовано по 4 групи тварин (по 6 особин у кожній групі віком 1 доба, та

по 5 особин у кожній групі в інші вікові періоди). Групу 1 та контрольну групу склали потомки тварин, яких перед спарюванням та під час вагітності утримували на стандартному харчовому

раціоні. До груп 2 та 3 було віднесене потомство тварин, які перед спарюванням та під час вагітності утримувалися на висококалорійній дієті [24].

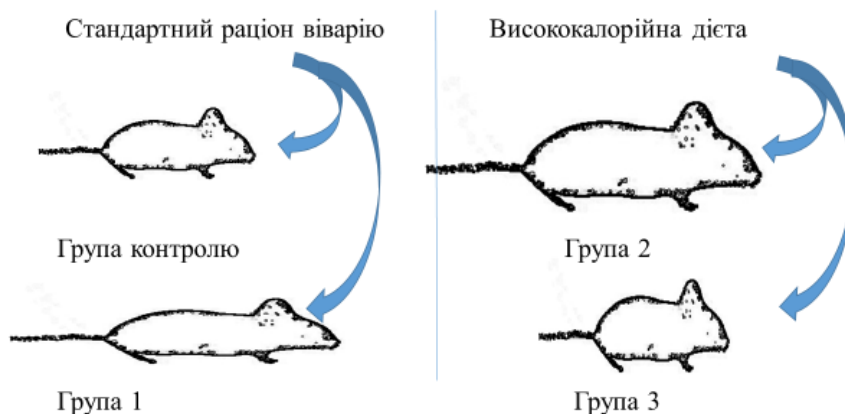


Рисунок 1 – Дизайн розподілу щурів на групи згідно зі соматометричними показниками на момент народження

Тварини, маса тіла яких відповідала макросомії, проте значення m/l^2 яких на момент народження дорівнювало або було меншим за 0,204, були

віднесені до групи 1 (табл. 1). Вони, коли народилися, хоч і важили багато, проте були довгі та худі.

Таблиця 1 – Медіанні значення M_e (Q_3 ; Q_1) маси тіла довжини тіла та m/l^2 при народженні у різних групах тварин

Група	Кількість тварин, n	Маса тіла, m (у $\text{кг} \times 10^3$)	Довжина тіла, l (у $\text{м} \times 10^2$)	m/l^2 (у $\text{кг}/\text{м}^2 \times 10^{-1}$)
Контроль	26	5,80 (6,00; 5,50)	5,00 (5,15; 4,80)	0,233 (0,242; 0,220)
Група 1	26	7,05* ^{†††} (7,75; 6,90) $p < 0,00001$ $p = 0,00008$ $p < 0,00001$	6,15* ^{†††} (6,40; 6,00) $p < 0,00001$ $p < 0,00001$ $p < 0,00001$	0,190* ^{†††} (0,193; 0,182) $p < 0,00001$ $p < 0,00001$ $p < 0,00001$
Група 2	26	6,60*** (6,70; 6,40) $p < 0,00001$; $p = 0,00008$	5,30* ^{***} ; †† (5,20; 5,50) $p < 0,00001$; $p < 0,00001$; $p < 0,00001$	0,233* ^{***} ; †† (0,237; 0,219) $p < 0,00001$; $p < 0,00001$
Група 3	26	6,45*** (6,50; 6,30) $p < 0,00001$; $p < 0,00001$	5,00* [†] (5,00; 4,80) $p < 0,00001$; $p < 0,00001$	0,262* ^{***} ; † (0,290; 0,256) $p < 0,00001$; $p < 0,00001$; $p < 0,00001$

Примітки: * – відмінність від групи контролю достовірна з імовірністю похибки $p < 0,05$;

** – відмінність від групи 1 вірогідна з імовірністю похибки $p < 0,05$;

† – відмінність від групи 2 вірогідна з імовірністю похибки $p < 0,05$;

†† – відмінність від групи 3 вірогідна з імовірністю похибки $p < 0,05$ за критерієм Манна–Уїтні

Тварини, маса тіла яких на момент народження відповідала макросомії, проте, індекс маси тіла був від 0,205 до 0,244, а отже відповідав такому у тварин групи контролю, були віднесені до групи 2. Такі тварини хоч і народилися з великою масою тіла, проте вважалось, що вони мали «гармонійний» внутрішньоутробний розвиток.

Тварини зі значенням m/l^2 вищим за 0,244, склали групу 3. Щури цієї групи були народжені зі стандартною довжиною тіла, але з великими значеннями маси тіла та m/l^2 . Отже у них спостерігалася надмірна маса тіла чи «внутрішньоутробне ожиріння».

До групи контролю було віднесено новонароджених тварин, маса тіла яких була в межах одного стандартного відхилення від медіанної маси тіла.

Усі групи були репрезентативними за статтю. Тварини кожної з груп після народження отримували збалансоване харчування та перебували у звичайних умовах віварію. Евтаназія експериментальних тварин проводилася шляхом передозування тіопенталу натрію в ранковий час натще.

Враховувалися відомості, виявлені раніше, що у тварин груп 1 та 2 зафіксовано схильність до захворювань тканин пародонта а у тварин групи 3 – схильність до виникнення каріозних уражень [9, 10].

У рамках даного дослідження, враховувалися значення кількості зубів, уражених карієсом, у тварин, яким проводився біохімічний аналіз крові. Для фіксації каріозного процесу використовувалася стереолупа МБС-9. Медіанні значення кількості зубів із каріозними порожнинами підраховували за методикою описаною в роботі [25]. У щурів віком 360 діб медіанні значення склали 6, 6, 7 та 9 зубів для контролю та груп 1, 2, 3 відповідно. Вірогідна відмінність від групи контролю за критерієм Манна–Уїтні мала місце тільки для тварин групи 3 ($p = 0,012$). Медіанні значення кількості зубів, уражених карієсом у щурів віком 540 діб склали 6, 7, 7 та 10 зубів для контролю та груп 1, 2, 3 відповідно. Вірогідна відмінність від групи контролю за критерієм Манна–Уїтні мала місце також тільки для тварин групи 3 ($p = 0,014$).

Характеристика біохімічних методів дослідження. Безпосередньо в процесі виведення тварин із експерименту проводився забір крові для біохімічного аналізу. Кров збирали у пробірки для центрифугування та для відокремлення згустку центрифугували протягом 10 хв. при 1,5 тис. обертів.

У сироватці крові експериментальних тварин

проводили визначення показників метаболізму колагену (оксіпролін) та кількісних і якісних характеристик елементного складу (цинк, купрум, кальцій, магній, калій).

Для визначення біогенних показників застосовували спектрофотометричний метод (прилад – аналізатор біохімічний STAT-FAX 303+ (Awareness Technology, США). Визначення загального кальцію проводили з використанням наборів фірми Філісіт-Діагностика (м. Дніпро, Україна). Для визначення цинку, купруму, магнію та калію були використані набори реактивів DAC-SpectroMed (Республіка Молдова). Рівні вільного та зв'язаного ОК визначали за методом Шараєва П.Н (1981).

Результати, одержані в ході дослідження, опрацьовували за допомогою програм Microsoft Excel 2010 та Statistica 14.0. Для визначення статистичних відмінностей між групами застосовували критерій Манна–Уїтні. Розраховували медіани (M) та інтерквартильний розмах (перший і третій квартиль – $Q1$, $Q3$) набору даних. Для виявлення можливого зв'язку між кількістю зубів в тварини із карієсом у віці 360 діб та 540 діб і концентрацією біогенних елементів а також вмісту ОК в сироватці крові були розраховані коефіцієнти кореляції Пірсона.

Результати дослідження. У щурів групи 1, в усі вікові періоди, рівні загального кальцію та магнію були практично такими ж, як і у контролі (табл. 2). Відмінність не перевищувала 2–4 % та 1–9 % відповідно.

У старших вікових періодах у тварин групи 3 спостерігалось збільшення рівнів кальцію на 9–20 % та зниження рівнів магнію на 20–40 %, а також підвищення у 1,4–1,6 раза співвідношення кальцій/магній. У тварин групи 2, у цих вікових періодах, також спостерігався достовірно ($p < 0,05$) знижений на 10–20 % рівень магнію.

У сироватці крові тварин груп 1 та 2 медіанні значення концентрації калію були на рівні контрольних, а у щурів групи 3 в усіх вікових періодах концентрація калію була вищою на 10–30 % за контрольну, хоча ці зміни вірогідні лише для тварин віком 180 діб.

Концентрація купруму у тварин групи 1 в усіх вікових періодах виявилася нижчою в 1,05–1,2 раза, ніж у контролі, а у групі 3 – навпаки, була дещо (на 2–10 %) вищою за такий у контрольних тварин. У щурів групи 2 вміст купруму був на рівні групи контролю. Концентрація цинку виявилась зниженою порівняно з контролем у всіх групах щурів і для всіх вікових періодів.

Таблиця 2 – Рівні кальцію, магнію, співвідношення кальцій/магній, калію, купруму та цинку у сироватці крові щурів різних груп ((моль/л) × 10³, Me(Q3; Q1))

Група	Мікро-, макро елемент	Вік тварин				
		1 доба	90 діб	180 діб	360 діб	540 діб
Контроль	Ca	2,31 (2,40; 2,21);	2,37 (2,46; 2,22);	2,31 (2,32; 2,17);	2,33 (2,50; 2,25);	2,28 (2,30; 2,27);
	Mg	0,94 (1,06; 0,83);	0,95 (1,00; 0,92);	0,98 (1,03; 0,95);	1,00 (1,07; 0,92);	0,98 (1,12; 0,82);
	Ca/Mg	2,44 (2,88; 2,12);	2,37 (2,67; 2,34);	2,36 (2,44; 2,11);	2,33 (2,72; 2,10);	2,44 (2,89; 2,12);
	K	3,64 (3,70; 3,60);	3,75 (3,86; 3,42);	3,32 (3,48; 3,29);	3,48 (3,51; 3,39);	3,92 (3,98; 3,69);
	Cu	18,70 (18,93; 17,67);	19,22 (19,25; 19,00);	18,29 (19,12; 18,15);	19,25 (19,34; 18,75);	19,25 (19,68; 19,03);
	Zn	17,00 (17,16; 16,87)	17,34 (17,65; 13,53)	16,32 (17,43; 16,29)	16,23 (16,44; 16,23)	16,01 (16,09; 15,68)
	Група 1	Ca	2,34 (2,45; 2,29);	2,41 (2,45; 2,38);	2,34 (2,49; 2,17);	2,37 (2,44; 2,27);
Mg	0,95 (1,08; 0,93);	0,90 (0,93; 0,89);	0,92 (0,95; 0,87);	0,95 (0,97; 0,89);	0,89 (0,91; 0,88);	
Ca/Mg	2,45 (2,49; 2,29);	2,68 (2,75; 2,53);	2,28 (2,86; 2,25);	2,49 (2,76; 2,26);	2,51 (2,56; 2,38);	
K	3,51 (3,62; 3,44);	3,68 (3,69; 3,64);	3,42 (3,50; 3,41);	3,49 (3,54; 3,28);	3,88 (3,91; 3,54);	
Cu	15,72 * (15,98; 15,49);	16,89* (17,05; 16,82);	17,32 (17,66; 16,20);	15,90 * (16,98; 15,13);	17,32 * (17,66; 16,20);	
Zn	16,05* (16,36; 15,87)	15,89 (16,05; 15,86)	15,58 (16,00; 15,55)	15,53 (15,63; 15,43)	15,51 (17,64; 15,47)	
Група 2	Ca	2,35 (2,39; 2,26);	2,49 (2,51; 2,46);	2,35 (2,41; 2,34);	2,19 (2,25; 2,12);	2,21 (2,24; 2,15);
	Mg	0,93 (1,06; 0,86);	0,92 (0,94; 0,90);	0,90 * (0,94; 0,76);	0,80 * (0,81; 0,78);	0,76 (0,84; 0,65);
	Ca/Mg	2,53 (2,64; 2,36);	2,71 (2,79; 2,62);	2,61 (3,17; 2,49);	2,65 (2,81; 2,60);	2,95 (3,40; 2,56);
	K	3,70 (4,20; 3,30);	3,71 (4,12; 3,55);	3,65 (3,78; 3,42);	4,07 (4,16; 3,34);	4,18* (4,18; 4,12);
	Cu	17,37 (17,87; 15,34);	17,70 * (18,25; 17,47);	18,55 (19,12; 18,21);	18,13 (18,74; 17,79);	19,84 (20,21; 19,59);
	Zn	16,75 (17,71; 16,32)	16,69 (17,07; 16,62)	15,64 (15,79; 14,18)	15,45 (16,11; 15,21)	15,27 (15,50; 15,23)
	Група 3	Ca	2,20 (2,24; 2,17);	2,27 (2,27; 2,22);	2,51* (2,55; 2,48);	2,48 (2,51; 2,48);
Mg	0,79 (0,80; 0,76);	0,83 (0,92; 0,81);	0,69* (0,77; 0,68);	0,78 * (0,82; 0,76);	0,61* (0,62; 0,57);	
Ca/Mg	2,77 (2,84; 2,68);	2,73 (2,80; 2,41);	3,56* (3,64; 3,27);	3,18* (3,30; 3,02);	3,82* (4,23; 3,79);	
K	4,13 (4,36; 3,94);	4,25 (4,29; 3,62);	4,25* (4,48; 4,09);	4,20 (4,42; 4,00);	4,33 (4,55; 4,32);	
Cu	19,11 (20,17; 18,12);	19,05 (19,63; 18,69);	20,25* (20,43; 19,47);	20,49 (21,08; 19,00);	20,00 (21,11; 19,57);	
Zn	16,28 * (16,55; 16,22)	16,75 (17,34; 16,58)	14,55 * (15,24; 13,27)	14,27 (14,34; 14,22)	14,34 * (14,89; 14,28)	

Примітка: * – відмінність від групи контролю вірогідна з ймовірністю похибки $p < 0,05$ за критерієм Манна–Уїтні

Таблиця 3 – Уміст вільного та зв'язаного оксипроліну та співвідношення «вільний/зв'язаний» у сироватці крові щурів різних груп ((моль/л)×10³, Me (Q3; Q1))

Група	Вік тварин				
	1 доба	90 діб	180 діб	360 діб	540 діб
	Фракції ОК, мкм/л Вільний; Зв'язаний; Вільний/Зв'язаний				
Контроль	6,28 (6,61; 5,87); <u>25,31</u> (25,93; 24,85); 0,25 (0,27; 0,23)	5,68 (6,13; 4,52); <u>25,83</u> (26,00; 24,84); 0,22 (0,24; 0,20)	7,15 (8,05; 6,38); <u>26,59</u> (27,02; 26,55); 0,27 (0,30; 0,24)	6,65 (8,24; 5,48); <u>25,40</u> (27,16; 24,22); 0,26 (0,32; 0,23)	7,55 (10,23; 6,82); <u>28,17</u> (28,43; 28,16); 0,26 (0,36; 0,24)
Група 1	8,59 (10,10; 5,65); <u>26,42</u> (29,29; 24,23); 0,36 (0,39; 0,25)	5,58 (5,95; 5,36); <u>20,48</u> (20,56; 20,33); 0,27 (0,30; 0,20)	12,00* (12,37; 10,25); <u>22,34*</u> (22,86; 20,00); 0,62 * (0,62; 0,44)	11,34 * (11,48; 9,86); <u>21,17</u> (21,22; 20,11); 0,49 * (0,54; 0,46)	13,15* (13,18; 12,07); <u>21,21 *</u> (21,33; 20,85); 0,60 * (0,62; 0,60)
Група 2	6,42 (6,65; 5,72); <u>24,18</u> (25,72; 21,00); 0,26 (0,29; 0,26)	9,16 * (9,45; 9,13); <u>26,33</u> (27,52; 23,06); 0,36 * (0,46; 0,33)	9,33 (9,34; 8,18); <u>20,98 *</u> (21,22; 20,18); 0,44 * (0,45; 0,38)	10,12 (11,89; 9,06); <u>21,78</u> (22,48; 20,25); 0,42 (0,60; 0,42)	10,85 (13,55; 9,11); <u>20,12*</u> (21,12; 20,09); 0,54 * (0,64; 0,45)
Група 3	14,47 * (17,44; 9,98); <u>20,32*</u> (20,89; 19,30); 0,72* (0,76; 0,50)	7,78 * (9,68; 7,53); <u>20,09*</u> (23,78; 19,55); 0,34 * (0,50; 0,32)	15,55* (18,31; 14,89); <u>18,41 *</u> (23,90; 17,66); 0,84 * (0,84; 0,80)	17,34 * (17,58; 16,33); <u>20,45*</u> (20,67; 19,92); 0,84 * (0,86; 0,83)	17,68 * (19,22; 15,42); <u>23,17*</u> (24,15; 20,68); 0,75 * (0,80; 0,73)

Примітка: * – відмінність від групи контролю вірогідна з ймовірністю похибки $p < 0,05$ за критерієм Манна–Уїтні

Зменшення до 1,4 раза зв'язаної фракції оксипроліну та збільшення не більше, ніж у 1,7 раза його вільної фракції у тварин груп 1 та 2 спостерігалось, переважно, у старших вікових періодах (табл. 3). У тварин групи 3 також виявлено зменшення в 1,2–1,4 раза зв'язаної фракції оксипроліну та збільшення в 1,4–2,6 раза вільної фракції практично з самого початку життя.

Незважаючи на невелику кількість особин у групах, виявлені надійні зв'язки між кількістю зубів, уражених карієсом, та показниками, які вивчалися, як для тварин віком 360 діб, так і для тварин віком 540 діб (табл. 4 та табл. 5).

Для щурів віком 360 діб сильна залежність від інтенсивності карієсу (кореляція чи антикореляція) виявлена для калію, купруму, цинку та для вільного ОК, а для тварин віком 540 діб додається також залежність для рівнів кальцію та магнію в окремих групах.

Для тварин групи 3 віком 360 діб та для тварин груп 2 та 3 віком 540 діб достовірно спостерігається сильна кореляція чи антикореляція ($|r| > 0,75$) практично зі всіма розглянутими показниками.

Рівень кальцію в плазмі крові відображає його рівень у кістковій тканині. Низький рівень антагоніста кальцію – магнію та високий рівень кальцію може свідчити про початок остеопоротичних процесів та високий ризик виникнення захворювань тканин пародонта, бо однією із причин підвищення рівня загального кальцію у крові є остеорезорбтивні процеси опосередковані остеокластами [26]. Зменшення рівнів магнію, та збільшені співвідношення Ca/Mg були притаманні шурам груп 2 та 3 у старші вікові періоди. Достовірних змін концентрації кальцію виявлено не було, за виключенням вікового періоду 180 діб у групі 3.

Життєво важливі функції організму порушуються як при недостатності, так і при надмірній кількості

купруму в організмі. Купрум у крові, в основному, знаходиться у комплексі із церулоплазміном, який є компонентом антиоксидантної системи [27]. Отже, зниження концентрації цього металу у плазмі тварин із експериментальною макросомією (в рамках нашого дослідження це тварини групи 1) віддзеркалює переважання прооксидантних процесів (оксидативного стресу), а також є одним із непрямих маркерів виникнення метаболічних порушень та запальних процесів. Це пояснює схильність цих тварин до виникнення захворювань пародонта [10].

Підвищення рівнів калію та купруму, яке спостерігається переважно у тварин груп 2 та 3, та зниження рівня цинку пов'язане з розвитком каріозного процесу [21, 28]. У той же час, зниження рівнів купруму і цинку, яке в рамках нашого дослідження більшою мірою притаманне тваринам

групи 1, є маркером виникнення хвороб пародонта [28].

Зниження вмісту оксипроліну корелює із посиленням синтезу колагену. Зменшення зв'язаної фракції ОК та збільшення вільної фракції, яке спостерігається у тварин групи 3 з самого початку життя, а у тварин груп 1 та 2 у старшому віці (табл. 3), свідчить про порушення метаболізму органічного матриксу сполучної тканини. При цьому розпад колагену превалює над синтезом, що є показником виснаження організму та активної деградації сполучної тканини. Це узгоджується з нашими попередніми відомостями про найвищу кількість каріозних порожнин у щурів групи 3 [10]. Оцінювання швидкості деградації колагену є важливим маркером прогнозування виникнення карієсу [29].

Таблиця 4 – Коефіцієнти кореляції Пірсона r із відповідною ймовірністю похибки (p) між кількістю уражених карієсом зубів у експериментальних тварин різних груп та концентрацією біогенних елементів

Група	Ca	Mg	Ca/Mg	K	Cu	Zn
Тварини віком 360 діб						
Контроль	0,668 (0,218)	-0,754 (0,141)	0,683 (0,204)	0,844 (0,072)	0,922* (0,026)	-0,912* (0,031)
Група 1	0,7636 (0,1330)	-0,717 (0,173)	0,764 (0,132)	0,929* (0,023)	0,979* (0,004)	-0,928* (0,023)
Група 2	0,620 (0,265)	-0,845 (0,072)	0,212 (0,733)	0,945 (0,015)	0,993 ($<0,001$)	-0,719 (0,171)
Група 3	0,854 (0,066)	-0,908* (0,033)	0,916* (0,029)	0,927* (0,024)	0,863 (0,060)	-0,8159 (0,092)
Групи 1 – 3	0,680* (0,005)	-0,823* ($<0,001$)	0,832* ($<0,001$)	0,869* ($<0,001$)	0,921* ($<0,001$)	-0,669* (0,006)
Усі разом	0,592* (0,006)	-0,835* ($<0,001$)	0,845* ($<0,001$)	0,870* ($<0,001$)	0,734* ($<0,001$)	-0,709* ($<0,001$)
Тварини віком 540 діб						
Контроль	0,744 (0,149)	-0,809 (0,098)	0,793 (0,110)	0,814 (0,094)	0,880* (0,049)	-0,832 (0,081)
Група 1	0,737 (0,155)	-0,986* (0,002)	0,838 (0,076)	0,784 (0,116)	0,816 (0,092)	-0,931* (0,022)
Група 2	0,986* (0,002)	-0,881* (0,048)	0,925* (0,024)	0,974* (0,005)	0,879* (0,050)	-0,944* (0,016)
Група 3	0,900* (0,0374)	-0,945* (0,016)	0,985* (0,002)	0,936* (0,019)	0,867* (0,047)	-0,874* (0,043)
Групи 1 – 3	0,895* ($<0,001$)	-0,751* (0,001)	0,861* ($<0,001$)	0,669* (0,006)	0,6012* (0,018)	-0,721* (0,002)
Усі разом	0,751* ($<0,001$)	-0,783* ($<0,001$)	0,881* ($<0,001$)	0,680* (0,001)	0,527* (0,017)	-0,721* ($<0,001$)

Примітка: * – ймовірність похибки $p < 0,05$ за критерієм χ^2

Таблиця 5 – Коефіцієнти кореляції Пірсона r із відповідною ймовірністю похибки (p) між кількістю уражених карієсом зубів у експериментальних тварин різних груп та рівнями вільного та зв'язаного оксипроліна, а також співвідношенням «вільний/зв'язаний»

Група	ОК вільний	ОК зв'язаний	Вільний / Зв'язаний	ОК вільний	ОК зв'язаний	Вільний / Зв'язаний
	Тварини віком 360 днів			Тварини віком 540 днів		
Контроль	0,727 (0,164)	-0,284 (0,644)	0,803 (0,102)	0,874 (0,053)	0,665 (0,221)	0,847 (0,070)
Група 1	0,929* (0,023)	0,124 (0,843)	0,547 (0,340)	0,736 (0,156)	0,516 (0,374)	0,829 (0,083)
Група 2	0,880* (0,049)	-0,579 (0,307)	0,895* (0,040)	0,890* (0,043)	0,883* (0,047)	0,896* (0,039)
Група 3	0,910* (0,032)	0,806 (0,100)	0,934* (0,020)	0,954* (0,012)	0,712 (0,178)	0,972* (0,006)
Групи 1 – 3	0,897* ($<0,001$)	-0,173 (0,538)	0,873* ($<0,001$)	0,892* ($<0,001$)	0,755* (0,001)	0,795* ($<0,001$)
Усі разом	0,8996* ($<0,001$)	-0,369 (0,110)	0,859* ($<0,001$)	0,8966* ($<0,001$)	-0,043 (0,858)	0,862* ($<0,001$)

Примітка: * – ймовірність похибки $p < 0,05$ за критерієм χ^2

Можна також зробити проміжний висновок, що деструкція твердих тканин зубів у тварин починалася саме з органічної складової, оскільки у мінеральному складі (у ранніх вікових періодах) суттєвих змін виявлено не було.

Зважаючи на те, що неонатальна макросомія в значній кількості випадків формується внаслідок ендокринних порушень, результати нашого дослідження можна порівнювати з даними, представленими авторами роботи [30]. У ній приведені результати експерименту, в якому діабет індукувався у ранньому віці тварин. Науковці не знайшли достовірних відмінностей у показниках кальцію, цинку, купруму, заліза, та магнію у сироватці крові дорослих тварин між експериментальною та інтактною групами. Такі результати деякою мірою погоджуються з отриманими нами даними.

Розглянемо обчислені коефіцієнти кореляції між карієсом та показниками, що вивчалися. У жодній з окремих груп тварин віком 360 днів не виявлено достовірного зв'язку між варіаціями карієсу та кальцію чи зв'язаного ОК. Проте, має місце достовірна помірна ($0,25 < |r| \leq 0,75$) кореляція між

варіаціями карієсу та кальцію для об'єднаної групи «макросомі-при-народженні разом» (групи 1, 2 та 3), а також для всіх досліджених тварин разом. Це може бути пов'язано із збільшенням масивів статистики та вказувати на існування такої кореляції і в окремих групах.

Звертає на себе увагу практично повна відсутність достовірної залежності між варіаціями карієсу та зв'язаного ОК в обох вікових періодах як для окремих груп, так і для їх об'єднань. Це свідчить про те, що цей факт не пов'язаний із недостатністю статистики.

Виявлено, що у тварин віком 540 днів кореляція між карієсом та рівнем зв'язаного ОК в окремих групах загалом позитивна (достовірна тільки для випадків групи 2), тобто зі зростанням рівня зв'язаного ОК слід очікувати збільшення інтенсивності карієсу. Проте у випадку об'єднання груп спостерігається антикореляція. Це пояснюється достовірно та суттєво вищим (майже на 30 %) вмістом вільного ОК у тварин контрольної групи (див. табл. 3) при дещо зниженій інтенсивності каріозного процесу.

CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

У щурів «макросомів-при-народженні», народжених з відносною недостатністю маси тіла (група 1) та з «гармонійним» внутрішньоутробним розвитком (група 2) виявлені знижені на 5–20 % рівні купруму та на 20–40 % рівні магнію. Також виявлено зменшення до 1,4 раза зв'язаної фракції

оксипроліну та збільшення не більше, ніж у 1,7 раза його вільної фракції. Такі біохімічні зміни передують виникненню захворювань тканин пародонта.

У тварин, які народилися з «внутрішньоутробним ожирінням» (індексом маси тіла вищим за такий у контролі), та мали найвищу

серед усіх тварин інтенсивність карієсу, біохімічні зміни відбувалися в більш ранньому віці та були більш вираженими. У сироватці крові таких тварин виявлено зниження на 13–38 % рівнів магнію, на 4–12% цинку та підвищення до 11% рівнів купруму. Також виявлено зменшення в 1,2–1,4 раза зв'язаної фракції оксипроліну та збільшення в 1,4–2,6 раза його вільної фракції.

За даними кореляційного аналізу вираженість зв'язку (ступінь кореляції чи антикореляції та їхня достовірність) між вивченими показниками та карієсом збільшується для тварин старшого віку. Біохімічні зміни в сполучній тканині передують розвитку каріозного процесу, бо формування каріозних порожнин потребує часу.

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH / ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Отримані у дослідженні результати слід враховувати для пацієнтів, які народилися з макросомією. Краще розуміння механізмів розвитку патологічних процесів в твердих тканинах зубів та тканинах пародонта допоможе зрозуміти причини формування стоматологічних захворювань

і може стати підґрунтям при створенні нових підходів до прогнозування і належного подальшого спостереження стоматологічних порушень, а також ефективних методів їх профілактики та раціонального лікування. У цьому ми вбачаємо перспективи подальших досліджень.

CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори зробили істотний внесок у розробку цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Scifres CM. Short- and Long-Term Outcomes Associated with Large for Gestational Age Birth Weight. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021 Jun;48(2):325–337. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.02.005>
- Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(6):506–519. <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.6.506>
- Lopes GA, Ribeiro VL, Barbisan LF, Marchesan Rodrigues MA. Fetal developmental programming: insights from human studies and experimental models. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(6):722–728. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1183635>
- Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. *Obstet Gynecol.* 2020 Jan;135(1):e18–e35. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003606>
- Guerrouche B, Soulimane-Mokhtari NA, Bouanane S, Merzouk H, Merzouk S, Narce M. Effect of dietary n - 3 polyunsaturated fatty acids on oxidant/antioxidant status in macrosomic offspring of diabetic rats. *BioMed research international.* 2014 Jun 2; 368107. <https://doi.org/10.1155/2014/368107>
- Marciniak A, Patro-Małyza J, Kimber-Trojnar Ż, Marciniak B, Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017 Apr;56(2):133-138. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.01.001>
- Hisano K, Tanaka K, Nagata C, Arakawa M, Miyake Y. High birthweight is associated with increased prevalence of dental caries in Japanese children. *Int J Dent Hyg.* 018 Aug;16(3): 404–410. <https://doi.org/10.1111/idh.12337>
- Julihn A, Molund U, Drevsäter E, Modéer T. High birth weight is a risk factor of dental caries increment during adolescence in Sweden. *Dentistry Journal.* 2014;2(3): 118-133. <https://doi.org/10.3390/dj2040118>
- Garmash OV. *Patohenez, diahnozyka ta prohnozuvannia stomatolohichnykh porushen v osib, yaki narodylisia z makrosomiieiu.* – Dysertatsiia [Pathogenesis, diagnosis, and prognosis of oral disorders in persons born macrosomic. – Manuscript]. Kharkiv: DVNZ Ukrainy "Kharkivskiy nats. med. un-t", 2021. 466 p.
- Garmash OV, Gubina-Vakulik GI. [State of the pulp, hard tooth tissues and periodontal tissues in twelve- and eighteen-month-old rats born with macrosomia]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biologii ta sportu.* 2020;5(3):107–121. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-365-372>
- Yokomichi H, Tanaka T, Suzuki K, Akiyama T; Okinawa Child Health Study Group; Yamagata Z. Macrosomic neonates carry increased risk of dental caries in early childhood: findings from a cohort study, the Okinawa Child Health Study, Japan. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133872. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133872>

12. Winter JD, Taylor Y, Mowrer L, Winter KM, Dulin MF. BMI at birth and overweight at age four. *Obes Res Clin Pract.* 2017;11(2):151–157. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2016.03.010>
13. Schushan-Eisen I, Cohen M, Leibovitch L, Maayan-Metzger A, Strauss T. Bone density among infants of gestational diabetic mothers and macrosomic neonates. *Maternal and Child Health Journal.* 2015;19(3):578–582. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1541-9>
14. Drohomiretska MS, Akhmad SKhS. [The Morphological and Morphometric Study of Tissues of Dentoalveolar System in Children with Impaired Course of the Antenatal Period]. *Medychni perspektyvy.* 2016;21(1):96–103. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2016_21_1_17
15. Un Lam C, Hsu C, Yee R, Koh D, Lee Y, Chong M, et al. Influence of metabolic-linked early life factors on the eruption timing of the first primary tooth. *Clin Oral Investig.* 2016; 20(8): 1871–1879. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1670-6>
16. Khalkhali H, Mohammadpour M, Entezarmahdi R, Eslamlu N, Gharaaghaji R. Timing of the first deciduous tooth eruption (incisors) and its related factors in infants: a longitudinal study using Cox's proportional hazards model. *RABMS.* 2020;6(2):59–64. <http://ijrabms.umsu.ac.ir/article-1-101-fa.html>
17. Wu H, Chen T, Ma Q, Xu X, Xie K, Chen Y. Associations of maternal, perinatal and postnatal factors with the eruption timing of the first primary tooth. *Sci Rep.* 2019;9:2645. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39572-w>
18. Rohrer F. Der index der körperfulle als mass des ernahrungszustandes. *Munch Med Wochenschr.* 1921;68:580–582.
19. Derraik JGB, Maessen SE, Gibbins JD. et al. Large-for-gestational-age phenotypes and obesity risk in adulthood: a study of 195,936 women. *Sci Rep.* 2020;10:2157. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58827-5>
20. Cheremisina VF. [Peculiarities of copper and zinc metabolism in the peripheral blood of rats with periodontal soft tissue diseases]. *Svit medytsyny ta biolohii.* 2017;1 (59):148–151.
21. Baranova MS. *Vplyv hipokinezii vahitnoi samytsi na stan zubiv dorosloho potomstva. – Dysertatsiia* [Impact of hypokinesia of a pregnant females on the condition of teeth of adult offspring. – Manuscript]. Kharkiv: DVNZ Ukrainy "Kharkivskiy nats. med. un-t", 2019. 132 p.
22. Islam MS, Khunkar SJ, Nakashima S, Sadr A, Nikaido T, Tagami J. Comparative study of demineralized collagen degradation determined by hydroxyproline assay and microscopic depth measurement. *J Dent.* 2016 Apr;47:94-7. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.01.001>
23. O'Dwyer V, Russell NM, McDonnell B, Sharkey L, Mulcahy C, Higgins MF. Antenatal prediction of fetal macrosomia in pregnancies affected by maternal pre-gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):7412–7416. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1949447>
24. Garmash O, Gubina-Vakulik G, Vondrášek D. Histological Features of Oral Cavity Mucous Membrane Epithelium in Six-Month-Old Experimental Animals Born with Macrosomia. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2018;61(4):137-143. <https://doi.org/10.14712/18059694.2018.132>
25. Pylypyuk OY. *Obhruntuvannia kompleksnoi profilaktyky i likuvannia kariiesu zubiv u ditei z yuvenilnym revmatoidnym artrytom. – Avtoferat dysertatsii* [Substantiation of complex preventive measures and treatment of dental caries in children with juvenile rheumatoid arthritis. – Manuscript]. Uzhhorod: DVNZ Ukrainy «Uzhhorodskiy nats. un-t», 2019. 21 p.
26. Hohman EE, Hodges JK, Wastney ME, Lachcik PJ, Han CY, Dwyer D, Peacock M, Kostenuik PJ, Weaver CM. Serum calcium concentration is maintained when bone resorption is suppressed by osteoprotegerin in young growing male rats. *Bone.* 2018 Nov;116:162-170. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.08.001>
27. Liu Z, Wang M, Zhang C, Zhou S, Ji G. Molecular Functions of Ceruloplasmin in Metabolic Disease Pathology. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022 Mar 3;15:695-711. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S346648>
28. Sejdini M, Begzati A, Salihu S, Krasniqi S, Berisha N, Aliu N. The Role and Impact of Salivary Zn Levels on Dental Caries. *Int J Dent.* 2018 Jan 14;2018:8137915. <https://doi.org/10.1155/2018/8137915>
29. Maselli A, Silva TMD, Gonçalves LL, Braga AS, Bresciani E, Magalhães AC, Gonçalves SEP. Effect of fluoride, chlorhexidine or Nd:YAG on the progression of root dentin demineralization after removal of the demineralized organic matrix. *J Appl Oral Sci.* 2022 Mar 11;30:e20210496. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2021-0496>
30. Gómez T, Bequer L, Mollineda A, Molina JL, Álvarez A, Lavastida M, Clapés S. Concentration of Zinc, Copper, Iron, Calcium, and Magnesium in the Serum, Tissues, and Urine of Streptozotocin-Induced Mild Diabetic Rat Model. *Biol Trace Elem Res.* 2017 Oct;179(2):237-246. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-0962-x>

Received 11.04.2024

Accepted 21.05.2024

Одержано 11.04.2024

Затверджено до друку 21.05.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Прізвище, ім'я, по-батькові	Гармаш Ольга Володимирівна
Науковий ступінь	доктор медичних наук
Ідентифікатор ORCID	0000-0001-7935-9371
Посада та місце роботи	професор кафедри терапевтичної стоматології ХНМУ
Електронна пошта	ov.harmash@knmu.edu.ua
Телефон	0666949665
Прізвище, ім'я, по-батькові	Соколова Ірина Іванівна
Науковий ступінь	доктор медичних наук
Ідентифікатор ORCID	0000-0002-2339-4909
Посада та місце роботи	професор кафедри стоматології ХНМУ
Електронна пошта	ii.sokolova@knmu.edu.ua
Телефон	0503433988
Прізвище, ім'я, по-батькові	Черепинська Юлія Анатоліївна
Науковий ступінь	кандидат медичних наук
Ідентифікатор ORCID	0009-0004-1860-2218
Посада та місце роботи	доцент кафедри терапевтичної стоматології ХНМУ
Електронна пошта	ya.cherepynska@knmu.edu.ua
Телефон	0678946555
Прізвище, ім'я, по-батькові	Рябоконт Євген Миколайович
Науковий ступінь	доктор медичних наук
Ідентифікатор ORCID	0000-0003-3961-4782
Посада та місце роботи	завідувач кафедри терапевтичної стоматології ХНМУ
Електронна пошта	ym.riabokon@knmu.edu.ua
Телефон	0506519125
Прізвище, ім'я, по-батькові	Губіна-Вакулік Галина Іванівна
Науковий ступінь	доктор медичних наук
Ідентифікатор ORCID	0000-0003-3816-8530
Посада та місце роботи	професор кафедри патологічної анатомії ХНМУ
Електронна пошта	hi.hubina-vakulik@knmu.edu.ua
Телефон	0975258335