

УДК 616.314-77-06:616.311.2/.314.17-002-022.7:616-008.6
DOI <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2025.1.15454>

О. В. Марфіян

ORCID <https://orcid.org/0009-0007-7782-8278>

А. Є. Демкович

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9823-4283>

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ ЗА НАЯВНОСТІ ПАРОДОНТИТУ БАКТЕРІАЛЬНО-ІМУННОГО ГЕНЕЗУ ТА НА ТЛІ ВИКОРИСТАННЯ МЕТАЛЕВИХ КОРОНОК

O. V. Marfian, A. Ye. Demkovych

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

ENDOGENOUS INTOXICATION IN PERIODONTITIS OF BACTERIAL-IMMUNE GENESIS AND WHEN USING METAL CROWNS

ІНФОРМАЦІЯ

Електронна адреса
для листування:
marfian_o@tdmu.edu.ua

Ключові слова: ендогенна інтоксикація, пародонтит, пародонт, молекули середньої маси, еритроцити, незнімне протезування, штамповані коронки, суцільнолиті коронки.

АНОТАЦІЯ

Метою нашого дослідження є оцінка рівня ендогенної інтоксикації за наявності пародонтиту бактеріально-імунного генезу, а також аналіз факторів впливу на перебіг захворювання з урахуванням використання штампованих і суцільнолитих коронок.

Бактеріальний імунний пародонтит супроводжується розвитком ендогенного токсичного синдрому, що характеризується накопиченням токсичних метаболітів у системній крові та тканинах пародонта. У дослідних тварин визначали вміст молекул середньої маси в сироватці крові за довжини хвиль 254 і 280 нм, адсорбційну здатність еритроцитів визначали за індексом еритроцитарної токсичності. Для вивчення морфології тканин пародонта використовували фарбування гематоксиліном та еозином. Результати показали, що на 30-ту добу експерименту рівні молекул середньої маси в сироватці крові тварин з пародонтитом зросли більш ніж в 1,5 раза порівняно з тваринами без пародонтиту ($p < 0,001$). Припасування відбиткових коронок допомогло дещо знизити рівень інтоксикації, але він все одно був підвищеним відносно нормального рівня. Індекс токсичності еритроцитів також значно підвищується в разі пародонтиту, що свідчить про пошкодження клітинної мембрани.

Отже, отримані результати підтверджують важливу роль ендогенної інтоксикації в патогенезі пародонтиту та свідчать про можливий модулюючий вплив ортопедичних конструкцій на системні прояви запального процесу. Сподіваємось, подальші дослідження в цій галузі приведуть до оптимізованих підходів до запобігання та лікування запальних захворювань пародонту.

INFORMATION

Email address
for correspondence:
marfian_o@tdmu.edu.ua

Key words: endogenous intoxication, periodontitis, periodontium, medium-weight molecules, erythrocytes, fixed prosthetics, stamped crowns, cast crowns.

ABSTRACT

The aim of our study was to assess the level of endogenous intoxication in bacterial-immune periodontitis and to analyze the influencing factors on the course of the disease, particularly considering the use of stamped and cast metal crowns.

Bacterial-immune periodontitis is accompanied by the development of endogenous toxic syndrome, characterized by the accumulation of toxic metabolites in the systemic bloodstream and periodontal tissues. In experimental animals, the content of middle molecular weight molecules in blood serum was determined at wavelengths of 254 nm and 280 nm. The adsorption capacity of erythrocytes was assessed using the erythrocyte toxicity index. For studying the morphology of periodontal tissues, hematoxylin and eosin staining was used.

The results demonstrated that by day 30 of the experiment, the levels of middle molecular weight molecules in the blood serum of animals with periodontitis increased more than 1.5 times compared to intact animals ($p < 0.001$). The use of stamped crowns led to a slight reduction in intoxication levels, although the values remained significantly elevated compared to normal. The erythrocyte toxicity index also increased substantially in animals with periodontitis, indicating damage to the cell membrane.

Thus, the findings confirm the significant role of endogenous intoxication in the pathogenesis of periodontitis and suggest a possible modulatory effect of orthopedic constructions on systemic manifestations of the inflammatory process. Further research in this field is expected to contribute to the development of optimized approaches to the prevention and treatment of inflammatory periodontal diseases.

Вступ. Запальні захворювання пародонта залишаються актуальною проблемою сучасної стоматології, що зумовлює високу захворюваність серед населення. Сучасні дослідження свідчать, що генералізований пародонтит є хронічним запально-дистрофічним процесом, який виникає під впливом низки факторів [1; 2].

Ключову роль у розвитку цього захворювання відіграє запалення тканин пародонта, спричинене як місцевими, так і загальними чинниками. До основних причин розвитку пародонтиту належать імунологічні порушення, мікробний чинник, генетична схильність, супутні системні захворювання та спосіб життя.

Пародонтит бактеріально-імунного походження супроводжується розвитком синдрому ендогенної інтоксикації, що проявляється накопиченням токсичних метаболітів у системному кровотоці та тканинах пародонта.

Крім того, сучасні підходи до лікування пародонтиту часто передбачають ортопедичне втручання, зокрема фіксацію незнімних конструкцій – коронок, виготовлених із різних металів. Такі металеві ортопедичні конструкції можуть виступати додатковими чинниками, що впливають на мікробіоту порожнини рота, активність запального процесу та ступінь системної інтоксикації.

У цьому дослідженні було проаналізовано зміни рівнів молекул середньої маси й еритроцитарного індексу інтоксикації у білих щурів за умов експериментального пародонтиту та встановлення різних типів металевих коронок.

Метою нашого дослідження є оцінка рівня ендогенної інтоксикації за наявності пародонтиту бактеріально-імунного генезу, а також аналіз факторів впливу на перебіг захворювання з урахуванням використання штампованих і суцільнолитих коронок.

Матеріал і методи досліджень. У піддослідних тварин провели забір біологічного зразка з подальшим дослідженням на вміст молекул середньої молекулярної маси.

Із сироватки крові виділяли кислоторозчинну фракцію шляхом додавання 1,8 мл 10 %-го розчину трихлороцтової кислоти до 0,2 мл зразка. Після перемішування зразки центрифугували за 3000 об/хв упродовж 30 хв. Отриману фракцію в об'ємі 0,5 мл розводили дистильованою водою у співвідношенні 1 : 10. Вимірювання оптичної густини здійснювали на спектрофотометрі СФ-46 за довжини хвилі 254 нм (характерна для ланцюгових амінокислот) і 280 нм (для ароматичних амінокислот), використовуючи дистильовану воду як контроль. Результати представляли в умовних одиницях, еквівалентних значенням екстинкції.

Методика визначення еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ) ґрунтувалася на власливості еритроцитів виконувати функцію біологічного адсорбенту. Це дало змогу оцінити ступінь інтоксикації організму шляхом аналізу сорбційної здатності клітин щодо метиленового синього – полярної сполуки, яка практично не проникає крізь клітинну мембрану [3].

У пробірку, що містила 1 мл 3,8 %-го розчину натрію цитрату, відбирали 4 мл цільної крові, перемішували й відділяли еритроцити шляхом центрифугування протягом 10 хв за 3000 об/хв. Плазму видаляли. Переносили 1 мл еритроцитарної маси в пробірку, яка містила 3 мл розчину метиленового синього (0,025 %), приготованого на фізіологічному розчині. Проби перемішували та інкубували 10–12 хв за кімнатної температури, після чого знову центрифугували протягом 10 хв за 3000 об/хв. Надосадову рідину переносили в кювету й визначали оптичну щільність відносно фізіологічного розчину за довжини хвилі 630 нм на спектрофотометрі СФ-46. Кількість поглинутого барвника (у відсотках) вираховували за різницею оптичної щільності вихідного розчину барвника та розчину барвника після інкубації з еритроцитами за формулою:

$$A (\%) = 100 - (C / B) \times 100,$$

де A – кількість поглинутого барвника, %;
 B – оптична щільність вихідного розчину (метиленова синька) в одиницях екстинкції;
 C – оптична щільність розчину барвника після інкубації з еритроцитами (в од. екстинкції);
 100 – відсоток щільності мембрани в нормі.

Для оцінки ступеня структурних змін під час експериментального бактеріально-імунного пародонтиту в тканинах пародонтального комплексу використовували морфологічне дослідження. Після декапітації морфологічну оцінку тканин проводили за допомогою стандартних гістологічних методик: після фіксації у 10 %-му нейтральному формаліні зразки заливали в парафінові блоки, з яких виготовляли поперечні зрізи (5–6 мкм) за допомогою мікротому. Препарати фарбували гематоксиліном і еозином відповідно до загальноприйнятих протоколів, описаних у роботах [3; 4].

Цифрові дані були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 10.0 (Statsoft, США) з використанням варіаційно-статистичних методів [5]. Для кожного показника розраховували середнє арифметичне (M), дисперсію, стандартну похибку середнього (m) і об'єм вибірки (n). Для визначення достовірності відмінностей між незалежними кількісними величинами за умови нормального розподілу використовували U -критерій Манна – Уїтні [6].

Результати вважали достовірними, якщо значення коефіцієнта ймовірності менше за 0,05.

Результати та їх обговорення. Порушення імунологічної реактивності організму в умовах бактеріально-імунного запалення супроводжується підвищенням рівня молекул середньої маси та продуктів метаболічної інтоксикації, що спричиняє пошкодження клітинних структур і прогресування запального процесу [7].

Ендогенна інтоксикація є одним із ключових патогенетичних механізмів, що визначають розвиток і прогресування запальних процесів у тканинах пародонта [8]. Вона виникає внаслідок порушення метаболічних процесів, що супроводжує пародонтит, і призводить до накопичення токсичних метаболітів у системному та місцевому кровотоці. Зокрема, суттєве підвищення рівня молекул середньої маси відіграє значну роль у пошкодженні клітинних мембран, спричиняючи їхню дестабілізацію, порушення проникності та втрату функціональної активності [9].

Накопичення таких токсичних сполук сприяє розвитку оксидативного стресу, активації перекисного окислення ліпідів і дисбалансу антиоксидантної системи [10]. Через це підвищується проникність плазматичних і цитоплазматичних мембран, що веде до пошкодження клітин пародонта, розладів мікроциркуляції та активації каскаду запальних реакцій. Виникає замкнене патологічне коло, коли продукти деградації тканин і бактеріальні токсини додатково стимулюють імунну відповідь, що ще більше загострює запальний процес та сприяє деструкції пародонтального комплексу [11].

Рівень ендотоксикозу визначається за концентрацією в крові як гідрофільних, так і гідрофобних метаболітів, які накопичуються внаслідок порушення обмінних процесів. Молекули середньої маси належать до гідрофільних компонентів ендогенної інтоксикації та утворюються внаслідок інтенсифікованого протеолізу, що супроводжує патологічні стани, зокрема запальні процеси у тканинах пародонта [12].

Завдяки своїй високій біологічній активності ці молекули здатні взаємодіяти з клітинними рецепторами, змінювати проникність мембран і порушувати міжклітинні взаємодії, що в кінцевому підсумку сприяє розвитку альтеративних змін в організмі [13]. Їхня здатність запускати каскад патологічних реакцій, зокрема посилювати оксидативний стрес і запальну відповідь, робить їх важливим маркером рівня інтоксикації та тяжкості перебігу запальних захворювань [14].

Концентрація молекул середньої маси, визначена в сироватці крові за довжини хвилі 254 нм (відповідні ланцюгові амінокислоти),

на 30-ту добу експериментального пародонтиту достовірно зросла в 1,43 раза ($p < 0,001$) порівняно з показниками інтактної групи (табл. 1).

На 30-ту добу дослідження у тварин із пародонтитом, яким встановлювали штамповані коронки, рівень $МСМ_{254}$ у сироватці крові знизився в 1,13 раза ($p < 0,01$) порівняно з групою без протезування у цей же період. Водночас цей показник залишався вищим за значення контрольної групи тварин у 1,26 раза ($p < 0,001$) (рис. 1).

Аналіз рівня гідрофільних компонентів ендогенної інтоксикації на 30-ту добу розвитку пародонтиту бактеріально-імунного генезу

за умови застосування суцільнолитих незнімних конструкцій засвідчив достовірне підвищення показника $МСМ_{254}$ стосовно контрольної групи (в 1,13 раза; $p < 0,001$). Водночас у порівнянні з аналогічним періодом експериментального захворювання без протезування спостерігалось його зниження в 1,27 раза ($p < 0,001$). Варто зазначити, що рівень цього показника також був значуще нижчим порівняно з групою тварин, у яких були зафіксовані штамповані коронки (в 1,12 раза; $p < 0,05$).

На 30-ту добу експериментального пародонтиту бактеріально-імунного походження

Таблиця 1

Показники молекул середньої маси в сироватці крові білих щурів з експериментальним пародонтитом і за умови використання коронок ($M \pm m$)

Вихідні дані та форма дослідження	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом бактеріально-імунного генезу		
		без протезування	штамповані коронки	цільнолиті коронки
Тривалість дослідження (днів)	—	30	30	30
Кількість тварин	10	8	8	8
$МСМ_{254}$ (ум. од.)	$0,053 \pm 0,001$	$0,076 \pm 0,002$ $p_1 < 0,001$	$0,067 \pm 0,002$ $p_1 < 0,001; p_2 < 0,01$	$0,060 \pm 0,001$ $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001;$ $p_3 < 0,05$
$МСМ_{280}$ (ум. од.)	$0,049 \pm 0,001$	$0,082 \pm 0,001$ $p_1 < 0,001$	$0,064 \pm 0,001$ $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$	$0,059 \pm 0,001$ $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001;$ $p_3 < 0,05$

ПРИМІТКА: p_1 – достовірність відмінностей стосовно контрольних тварин; p_2 – достовірність відмінностей стосовно тварин з експериментальним пародонтитом на 30-ту добу без використання коронок; p_3 – достовірність відмінностей стосовно тварин з експериментальним пародонтитом на 30-ту добу зі штампованими коронками.

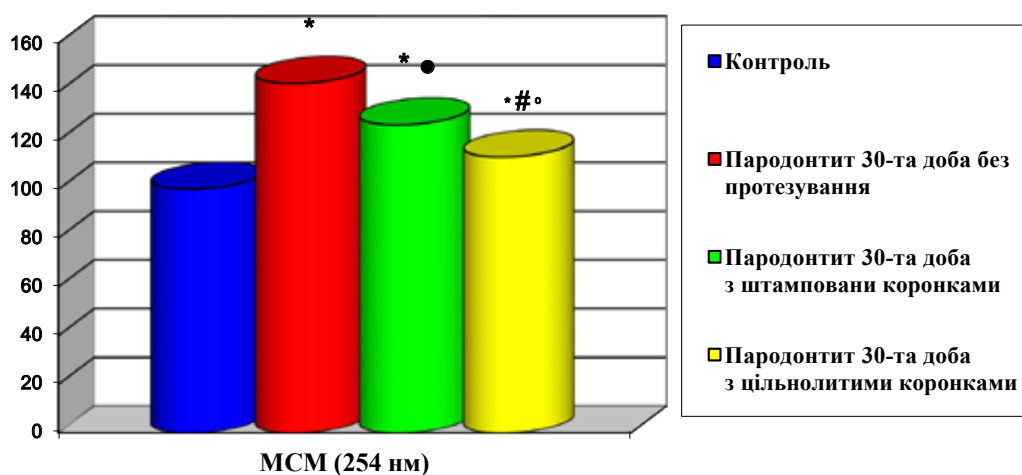


Рис. 1. Зміни вмісту $МСМ_{254}$ у сироватці крові за умов розвитку експериментального пародонтиту та використання коронок (у % від контролю)

Примітка: * – достовірність відмінностей стосовно інтактних тварин ($p < 0,001$); # – достовірність відмінностей стосовно тварин із пародонтитом на 30-ту добу без протезування ($p < 0,001$); • – достовірність відмінностей стосовно тварин із пародонтитом на 30-ту добу без протезування ($p < 0,01$); ° – достовірність відмінностей стосовно тварин із пародонтитом на 30-ту добу зі штампованими коронками ($p < 0,05$).

в сироватці крові відзначалося підвищення рівня молекул середньої маси, визначених за довжини хвилі 280 нм (ароматичні амінокислоти), в 1,67 раза ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою (див. табл. 1).

Однак за умов запального процесу в тканинах пародонта й використання сталевих штампованих коронок відбувалося зниження цього показника в 1,28 раза ($p < 0,001$) порівняно з групою тварин без протезування (рис. 2). Водночас його значення залишалося достовірно вищим стосовно інтактної групи тварин (в 1,31 раза; $p < 0,001$).

За наявності бактеріально-імунного запалення в пародонті та фіксації суцільнолитих незнімних конструкцій спостерігалось підвищення концентрації ароматичних амінокислот у складі молекул середньої маси в 1,20 раза ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Водночас порівняно з 30-ю добою експерименту без протезування рівень цих молекул достовірно знизився в 1,39 раза ($p < 0,001$). Крім того, у разі зіставлення показника MCM_{280} із групою тварин, яким було зафіксовано штамповані коронки, встановлено його достовірне зменшення в 1,09 раза ($p < 0,05$) (див. рис. 2).

Підвищена проникність мембран еритроцитів є індикатором загальних порушень у структурі та функціонуванні плазматичних мембран клітин всього організму. Це явище свідчить про дестабілізацію ліпідного бішару та зміну білкових компонентів мембран, що може призводити до їхньої дисфункції [15].

Еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) є важливим показником стану клітинних

мембран, який відображає зниження сорбційної активності еритроцитів у відповідь на токсичний вплив [16]. Його підвищення свідчить про порушення структурної цілісності мембран та зміну їхньої ліпідної композиції, що, зі свого боку, знижує функціональну активність еритроцитів. В умовах інтоксикації або запального процесу еритроцити можуть втрачати свою здатність до адсорбції токсинів і метаболітів, що посилює прояви системної інтоксикації та погіршує реологічні властивості крові [17]. Таким чином, зміни ЕІІ є важливим маркером глибини патологічного процесу та ступеня порушень у клітинних мембранах.

Дослідження впливу токсинів на мембрани еритроцитів у тварин із запаленням пародонта бактеріально-імунного генезу виявило значні зміни рівня еритроцитарного індексу інтоксикації. Зокрема, на 30-ту добу розвитку пародонтиту у щурів цей показник підвищився в 1,81 раза ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою (табл. 2).

У тварин із пародонтитом, яким було проведено протезування штампованими коронками, на 30-ту добу спостерігалось підвищення рівня еритроцитарного індексу інтоксикації в 1,39 раза ($p < 0,001$) порівняно з інтактною групою. Водночас цей показник був нижчим в 1,30 раза ($p < 0,001$) стосовно тварин із пародонтитом, але без протезування, що свідчить про певну модифікацію патологічного процесу під впливом протезних конструкцій (рис. 3).

Аналізуючи показники еритроцитарного індексу інтоксикації за умов експериментального пародонтиту та протезування суцільнолитими

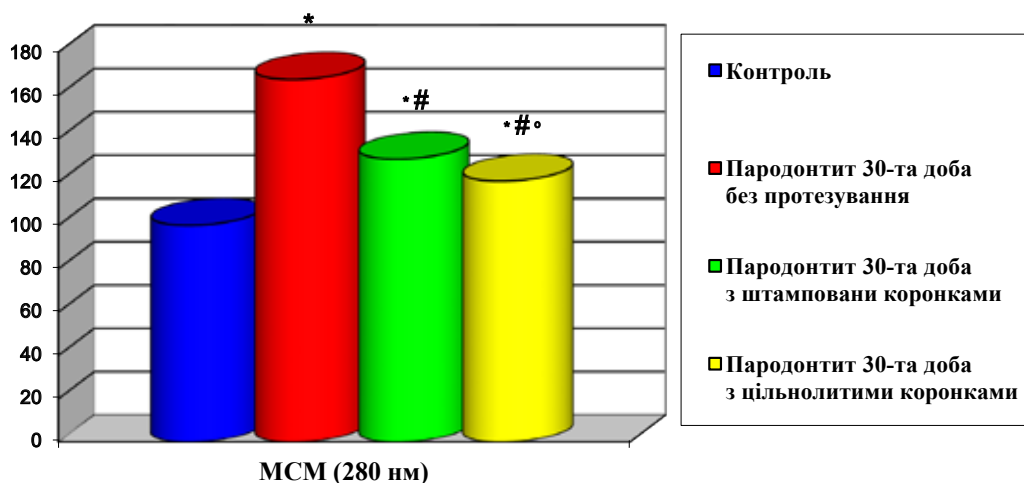


Рис. 2. Зміни вмісту MCM_{280} у сироватці крові за умов розвитку експериментального пародонтиту та використання коронок (у % від контролю)

Примітка: * – достовірність відмінностей стосовно інтактних тварин ($p < 0,001$); # – достовірність відмінностей стосовно тварин із пародонтитом на 30-ту добу без протезування ($p < 0,001$); ° – достовірність відмінностей стосовно тварин із пародонтитом на 30-ту добу зі штампованими коронками ($p < 0,05$).

коронками, слід відзначити, що його рівень перевищував значення контрольної групи в 1,28 раза ($p < 0,001$). Водночас порівняно з тваринами без протезування цей показник був нижчим в 1,41 раза ($p < 0,001$), а стосовно групи зі штампованими конструкціями – в 1,09 раза ($p < 0,001$). Отримані результати можуть свідчити про вплив типу ортопедичних конструкцій на вираженість ендогенної інтоксикації та стан мембран еритроцитів, що обумовлює різний ступінь їхньої порушеної функціональності.

Ендогенна інтоксикація, яка розвивається за наявності пародонтиту, може мати значний вплив на загальний стан організму, проявляючись такими загальними ознаками, як слабкість, підвищена втомлюваність і порушення

нормальної фізіологічної функції органів і систем [18]. Токсичні продукти, що накопичуються внаслідок запального процесу, можуть циркулювати в організмі, спричиняючи порушення метаболізму та зміну функціональної активності багатьох клітин і тканин [19]. Це, зі свого боку, знижує здатність організму до боротьби з інфекцією, посилюючи прогресування пародонтиту та впливаючи на загальний стан здоров'я [20].

Результати, отримані у груп тварин, яким фіксувалися коронки, можуть бути пояснені підвищенням адсорбційної здатності еритроцитів у відповідь на використання протезів і прогресування запального процесу. Відомо, що за умов запалення відбувається накопичення циркулюючих токсичних метаболітів, які взаємодіють

Таблиця 2

Показники еритроцитарного індексу інтоксикації білих щурів з експериментальним пародонтитом та за умови використання коронок ($M \pm m$)

Вихідні дані та форма дослідження		Тривалість дослід (дб)	Кількість тварин	ЕІ (%)
Контроль. Інтактні тварини		—	10	$46,89 \pm 0,31$
Білі щурі з експериментальним пародонтитом бактеріально-імунного генезу	Без протезування	30	8	$84,75 \pm 0,47$ $p_1 < 0,001$
	Штамповані коронки	30	8	$65,29 \pm 0,61$ $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
	Цільноліті коронки	30	8	$60,12 \pm 0,33$ $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$

Примітка: p_1 – достовірність відмінностей стосовно контрольних тварин; p_2 – достовірність відмінностей стосовно тварин з експериментальним пародонтитом на 30-ту добу без використання коронок; p_3 – достовірність відмінностей стосовно тварин з експериментальним пародонтитом на 30-ту добу зі штампованими коронками.

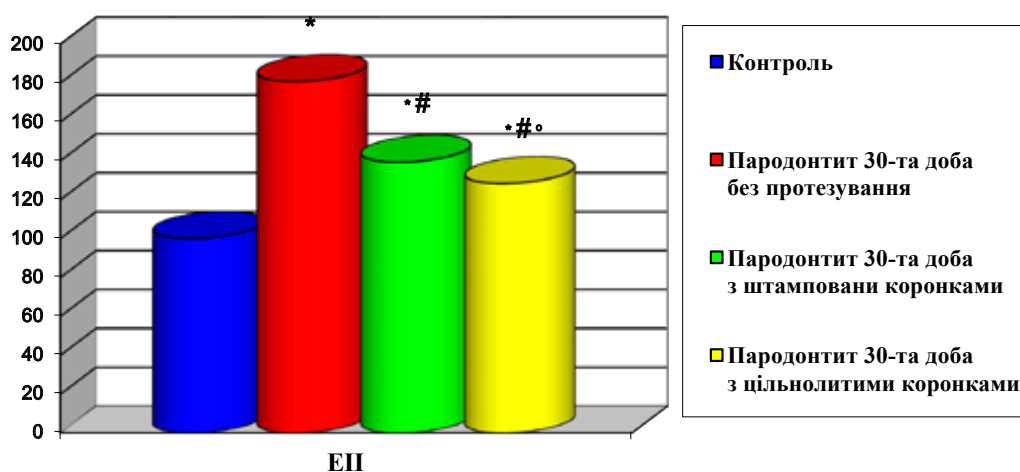


Рис. 3. Зміни еритроцитарного індексу інтоксикації в сироватці крові за умов розвитку експериментального пародонтиту та використання коронок (у % від контролю)

Примітка: * – достовірність відмінностей стосовно інтактних тварин ($p < 0,001$); # – достовірність відмінностей стосовно тварин із пародонтитом на 30-ту добу без протезування ($p < 0,001$); ° – достовірність відмінностей стосовно тварин із пародонтитом на 30-ту добу зі штампованими коронками ($p < 0,001$).

із мембранами еритроцитів, спричиняючи їх структурно-функціональні зміни [21]. У випадку застосування різних типів металевих коронок можна припустити, що відбувається певна модуляція процесів ендогенної інтоксикації, що проявляється менш вираженим підвищенням ЕП порівняно з тваринами без протезування. Це може бути пов'язано з адаптаційними механізмами організму до наявності штучних конструкцій у порожнині рота, що впливає на системну відповідь організму та перебіг запального процесу в пародонті.

Таким чином, контроль рівня ендогенної інтоксикації, корекція метаболічних розладів і нормалізація антиоксидантного захисту можуть розглядатися як перспективні підходи до профілактики та лікування пародонтиту, спрямовані на збереження структурної цілісності тканин пародонта та зниження інтенсивності запального процесу.

Висновки. 1. Ендогенна інтоксикація, що розвивається в разі пародонтиту бактеріально-імунного генезу, відіграє важливу роль у прогресуванні запального процесу та пошкодженні тканин пародонта. Зокрема, накопичення молекул середньої маси та інших токсичних метаболітів призводить до порушення мембран клітин, активації запальних реакцій і розвитку оксидативного стресу.

2. Використання металевих коронок модифікує процеси ендогенної інтоксикації. Протезування може знижувати рівень молекул середньої маси в сироватці крові, що свідчить про певний вплив штучних конструкцій на рівень інтоксикації та стан клітинних мембран. Результати свідчать про потенційний вплив протезних конструкцій на перебіг запального процесу та підкреслюють доцільність контролю рівня інтоксикації під час ортопедичного лікування.

Список літератури

1. Попович І. Ю., Петрушанко Т. О. Можливості лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом. *Вісник стоматології*. 2020. № 2 (111). С. 27–33.
2. Борисенко А. В. Терапевтична стоматологія: у 4 т. Т. 3 : Захворювання пародонта. Київ : Медицина, 2018. 624 с.
3. Bancroft J. D., Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques: textbook. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2008. 725 p.
4. Chan J. K. The wonderful colors of the hematoxylin-eosin stain in diagnostic surgical pathology. *Int. J. Surg. Pathol.* 2014. Vol. 22. No. 1. P. 12–32.
5. Berger R. L., Casella G. Statistical Inference. Second Edition. Florida: Duxbury Press, 2001. 374 p.
6. Zhu X. Sample size calculation for Mann-Whitney U test with five methods. *International Journal of Clinical Trials*. 2021. Vol. 8 (3). P. 184–195. DOI: 10.18203/2349-3259.ijct20212840
7. Demkovych A. Endogenous intoxication in development of experimental periodontitis of bacterial-immune genesis. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2023. Vol. 65 (1). P. 149–154.
8. Abdulkareem A. A., Al-Taweel F. B., Al-Sharqi A. J. B., et al. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *J. Oral Microbiol.* 2023. Vol. 15 (1). P. 2197779.
9. Синяченко О. В., Єрмолаєва М. В., Алієва Т. Ю. та ін. Клініко-патогенетичне значення молекул середньої маси різних фракцій у легеневиких експіратах хворих на ревматоїдний артрит. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021. № 1. С. 60–66.
10. Стрільчук Л. М., Кондратюк М. О. Активність синдрому ендогенної інтоксикації при біліарній автономній вісцеро-вісцеральній кардіонейропатії. *Eastern Ukr. Med. J.* 2021. № 2. С. 151–156.
11. Patalakha O. V. The role of endogenous intoxication syndrome and the activity of the antioxidant protection system in the survival of generalized parodontitis in nuclear disease patients with toxic hepatitis. *Клінічна стоматологія*. 2018. № 4. С. 19–30.
12. Лісецька І. С., Рожко М. М. Визначення ендогенної інтоксикації в осіб підліткового та юнацького віку, що палять. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2022. № 2 (90). С. 39–43.
13. Klishch I. M., Malevych N. M., Nebesna Z. M. Dynamics of changes in markers of endogenous intoxication in rats with simulating acute generalized peritonitis on a background of obesity. *Шпитальна хірургія*. 2023. № 3. С. 46–50.
14. Chemych M., Cherkashyna A., Chemych O. Features of changes in integrative indicators of endogenous intoxication, reactivity, inflammation activity in patients with chronic viral hepatitis and chronic renal failure. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2023. T. 11. No. 4. P. 461–470.
15. Король Т. Клітинні механізми еритродієрезу. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2020. № 82. С. 14–35.
16. Babinets L. S., Zemlyak O. S., Halabitska I. M., et al. Dependence of pancreas functional capacity at chronic pancreatitis on endotoxemia and other metabolic factors. *Wiad. Lek.* 2021. Vol. 74 (4). P. 869–873.
17. Gutsulyuk V., Savytskyi I., Tsyroviaz S., et al. Study of the role of erythrocyte and leukocyte intoxication indexes in the pathogenesis of experimental peritonitis. *Journal of Education Health and Sport*. 2022. Vol. 12 (4). P. 341–346.
18. Olekshij P. V., Regeda M. S. Peculiarities of changes in endogenous intoxication indicators in the dynamics of the experimental periodontitis development. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023. Vol. 13 (2). P. 309–314.
19. Konovchuk V., Andrushchak A., Kushnir S., et al. The state of toxin-releasing function of the kidneys in the syndrome of endogenous intoxication of purulent-septic origin in patients with diabetes mellitus. *Wiad. Lek.* 2022. Vol. 75 (7). P. 1724–1727.
20. Olekshij P. V. Evaluation of endogenous intoxication indicators in the dynamics of experimental periodontitis and immobilization stress. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11. No. 10. P. 263–268.

References

1. Popovych, I. Yu., & Petrushanko, T. O. (2020). Possibilities of treating patients with chronic generalized periodontitis. *Visnyk Stomatolohii*, 2 (111), 27–33 [in Ukrainian].
2. Borysenko, A. V. (2018). Therapeutic dentistry: in 4 volumes. Vol. 3. Periodontal diseases. Kyiv: Medytyna [in Ukrainian].
3. Bancroft, J. D., Gamble, M. Theory and Practice of Histological Techniques. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008. 725 p.
4. Chan, J. K. (2014). The wonderful colors of the hematoxylin-eosin stain in diagnostic surgical pathology. *International Journal of Surgical Pathology*, 22 (1), 12–32.
5. Berger, R. L., & Casella, G. (2001). Statistical inference (2nd ed.). Florida: Duxbury Press.
6. Zhu, X. (2021). Sample size calculation for Mann-Whitney U test with five methods. *International Journal of Clinical Trials*, 8 (3), 184–195. <https://doi.org/10.18203/2349-3259.ijct20212840>
7. Demkovych, A. (2023). Endogenous intoxication in development of experimental periodontitis of bacterial-immune genesis. *Folia Medica (Plovdiv)*, 65 (1), 149–154.
8. Abdulkareem, A. A., Al-Taweel, F. B., Al-Sharqi, A. J. B., et al. (2023). Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *Journal of Oral Microbiology*, 15 (1), 2197779.
9. Synyachenko, O. V., Yermolaieva, M. V., Aliieva, T. Yu., et al. (2021). Clinical and pathogenetic significance of medium mass molecules of different fractions in pulmonary exhalates of patients with rheumatoid arthritis. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*, (1), 60–66 [in Ukrainian].
10. Strylchuk, L. M., & Kondratiuk, M. O. (2021). Activity of endogenous intoxication syndrome in biliary autonomous viscerovisceral cardioneuropathy. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, (2), 151–156 [in Ukrainian].
11. Patalakha, O. V. (2018). The role of endogenous intoxication syndrome and antioxidant protection system activity in the survival of generalized periodontitis in nuclear disease patients with toxic hepatitis. *Klinichna Stomatolohiia*, (4), 19–30 [in Ukrainian].
12. Lisetska, I. S., & Rozhko, M. M. (2022). Determination of endogenous intoxication in adolescent and young adult smokers. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 2 (90), 39–43 [in Ukrainian].
13. Klishch, I. M., Malevych, N. M., & Nebesna, Z. M. (2023). Dynamics of changes in markers of endogenous intoxication in rats with simulating acute generalized peritonitis on a background of obesity. *Shpytalna Khirurhiia*, (3), 46–50 [in Ukrainian].
14. Chemych, M., Cherkashyna, A., & Chemych, O. (2023). Features of changes in integrative indicators of endogenous intoxication, reactivity, and inflammation activity in patients with chronic viral hepatitis and chronic renal failure. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 11 (4), 461–470.
15. Korol, T. (2020). Cell mechanisms of erythrodiereze. *Visnyk of Lviv University. Biological Series*, (82), 14–35 [in Ukrainian].
16. Babinets, L. S., Zemlyak, O. S., Halabitska, I. M., et al. (2021). Dependence of pancreas functional capacity at chronic pancreatitis on endotoxemia and other metabolic factors. *Wiadomosci Lekarskie*, 74 (4), 869–873.
17. Gutsulyuk, V., Savytskyi, I., Tsypoviaz, S., et al. (2022). Study of the role of erythrocyte and leukocyte intoxication indexes in the pathogenesis of experimental peritonitis. *Journal of Education, Health and Sport*, 12 (4), 341–346.
18. Olekshij, P. V., & Regeda, M. S. (2023). Peculiarities of changes in endogenous intoxication indicators during the development of experimental periodontitis. *Journal of Education, Health and Sport*, 13 (2), 309–314.
19. Konovchuk, V., Andrushchak, A., & Kushnir, S. (2022). The state of toxin-releasing kidney function in the syndrome of endogenous intoxication of purulent-septic origin in patients with diabetes mellitus. *Wiadomosci Lekarskie*, 75 (7), 1724–1727.
20. Olekshij, P. V. (2021). Evaluation of endogenous intoxication indicators in the dynamics of experimental periodontitis and immobilization stress. *Journal of Education, Health and Sport*, 11 (10), 263–268.