

УДК [57.084.1+616-08-039.71]:612.11

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2025-56-2.6>

**С.А. Гулюк,**

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

**С.А. Шнайдер,**

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,  
[instomodessa@i.ua](mailto:instomodessa@i.ua)

**О.І. Тірон,**

доктор медичних наук, професор,  
Міжнародна Академія екології та медицини,  
вул. Митрофана Довнар-Запольського, 7, м. Київ,  
Україна, індекс 04116

**М.О. Лецова,**

кандидат ветеринарних наук, доцент,  
Дніпровський аграрно-економічний університет,  
вул. Сергія Єфремова, 25, м. Дніпро, Україна,  
індекс 49000

**Д.К. Семенов,**

асистент,  
Дніпровський аграрно-економічний університет,  
вул. Сергія Єфремова, 25, м. Дніпро, Україна,  
індекс 49000

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО- ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ НА РІВЕНЬ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА АНТИОКСИДАНТНО- ПРООКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ НА ТЛІ МОДЕЛЮВАННЯ ІМУНОДЕФІЦИТУ ТА ДИСБІОЗУ

Імунодефіцитні стани та антибіотико-індукований дисбіоз зумовлюють активацію запалення й оксидативного стресу в слизовій оболонці порожнини рота, що супроводжується посиленням протеолітичного ушкодження, інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів та виснаженням ферментних ланок антиоксидантного захисту. Корекція цих зрушень потребує комплексного підходу з використанням засобів антиоксидантної, імуностимулювальної, ранозагоювальної та протизапальної дії. **Мета дослідження.** Оцінити вплив лікувально-профілактичного комплексу на маркери

запалення та стан антиоксидантно-прооксидантної системи слизової оболонки порожнини рота щурів за умов експериментального імунодефіциту та дисбіозу. **Матеріали та методи.** Дослідження виконано на 30 статевозрілих самцях щурів лінії Wistar, поділених на 3 групи: інтактну ( $n=10$ ); з моделлю імунодефіциту та дисбіозу ( $n=10$ ); поєднана патологія + лікувально-профілактичний комплекс ( $n=10$ ). Імунодефіцит моделювали циклофосфаном 50 мг/кг (дві внутрішньом'язові ін'єкції з інтервалом 2 доби); дисбіоз – додаванням лінкоміцину 70 мг/кг у питну воду протягом 5 діб. Через 7 діб після моделювання патології тваринам третьої групи вводили комплекс протягом 30 діб. У гомогенатах слизової оболонки порожнини рота визначали активність еластази (запалення), каталази (антиоксидантний захист), уміст малонового діальдегіду (МДА; показник ПОЛ) та розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ). Статистичну значущість оцінювали  $t$ -критерієм Стьюдента,  $p < 0,01$ . **Результати дослідження.** Поєднана патологія спричинила виражені оксидативно-запальні зрушення в слизовій оболонці порожнини рота: активність еластази зросла у 2,5 рази ( $p < 0,001$ ), рівень МДА – на 55,6% ( $p < 0,001$ ) відносно інтактних тварин; активність каталази знизилась на 34,7% ( $p < 0,001$ ), АПІ – у 2,3 рази ( $p < 0,001$ ). Застосування комплексу протягом 30 діб забезпечило корекцію цих порушень: еластазна активність зменшилась у 2,3 рази ( $p > 0,4$ ;  $p_1 < 0,001$ ), МДА – на 33,6% ( $p > 0,8$ ;  $p_1 < 0,002$ ), тоді як активність каталази зросла на 33,7% ( $p > 0,7$ ;  $p_1 < 0,002$ ), АПІ – у 2,2 рази ( $p > 0,4$ ;  $p_1 < 0,001$ ) порівняно з нелікованими тваринами; показники наблизились до рівня інтактної групи. **Висновки.** Моделювання імунодефіциту та дисбіозу призводить до інтенсивного протеолітичного ушкодження й оксидативного стресу в слизовій оболонці порожнини рота, що підтверджується підвищенням еластази та МДА і пригніченням ферментної ланки антиоксидантного захисту. Лікувально-профілактичний комплекс чинить виражену протизапальну й антиоксидантну дію, нормалізуючи маркери запалення та ПОЛ і відновлюючи активність каталази й АПІ до значень, близьких до інтактних, що обґрунтовує доцільність його подальшого вивчення як засобу корекції запально-оксидативних уражень слизової порожнини рота за умов імунодефіциту та дисбіозу. **Ключові слова:** імунодефіцит, дисбіоз, слизова оболонка порожнини рота, експеримент, щур.

**S.A. Guliuk,**

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

**S.A. Shnaider,**

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,  
[instomodessa@i.ua](mailto:instomodessa@i.ua)

**O.I. Tiron,**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
International Academy of Ecology and Medicine,  
7, Mitrofan Dovnar-Zapolsky street, Kyiv, Ukraine, postal  
code 04116

**M.O. Lieshchova,**

PhD., Assistant Professor,  
Dnipro State Agrarian And Economic University,  
25, Serhiy Yefremov street, Dnipro, Ukraine, postal code  
49000

**D.K. Semenov,**

Assistant,  
Dnipro State Agrarian And Economic University,  
25, Serhiy Yefremov street, Dnipro, Ukraine, postal code  
49000

**EXPERIMENTAL ASSESSMENT  
OF THE EFFECTIVENESS  
OF A THERAPEUTIC-PROPHYLACTIC  
REGIMEN ON INFLAMMATORY  
AND THE ANTIOXIDANT-  
PROOXIDANT SYSTEM MARKERS  
OF THE ORAL MUCOSA RATS UNDER  
EXPERIMENTALLY INDUCED  
IMMUNODEFICIENCY AND DYSBIOSIS**

*Immunodeficiency states and antibiotic-induced dysbiosis activate inflammation and oxidative stress in the oral mucosa, accompanied by intensified proteolytic injury, enhanced lipid peroxidation, and depletion of enzymatic components of the antioxidant defence. Correction of these disturbances requires a multimodal approach combining antioxidant, immunostimulatory, wound-healing, and anti-inflammatory actions. The purpose of the study to evaluate the effect of a therapeutic-prophylactic complex on inflammatory markers and the status of the antioxidant-prooxidant system in the oral mucosa of rats under experimental immunodeficiency and dysbiosis.*

**Materials and methods.** The study was conducted in 30 adult male Wistar rats allocated to three groups: intact ( $n=10$ ); immunodeficiency plus dysbiosis ( $n=10$ ); combined pathology plus therapeutic-prophylactic complex ( $n=10$ ). Immunodeficiency was induced with cyclophosphamide 50 mg/kg (two intramuscular injections 2 days apart); dysbiosis – by adding lincomycin 70 mg/kg to drinking water for 5 days. Seven days after induction of pathology, the third group received the complex for 30 days. In oral mucosa homogenates, elastase activity (inflammation), catalase activity (antioxidant defense), and malondialdehyde (MDA; lipid peroxidation) were measured, and the antioxidant-prooxidant index (API) was calculated. Statistical significance was assessed by Student's *t*-test,  $p<0.01$ . **Research results.** Combined pathology produced pronounced oxidative-inflammatory shifts in the oral mucosa: elastase activity increased 2.5-fold ( $p<0.001$ ) and MDA by 55.6% ( $p<0.001$ ) versus intact animals; catalase activity decreased by 34.7% ( $p<0.001$ ), and API declined 2.3-fold ( $p<0.001$ ). Thirty

days of the complex corrected these disturbances: elastase activity decreased 2.3-fold ( $p>0.4$  vs intact;  $p_1<0.001$  vs untreated pathology), MDA fell by 33.6% ( $p>0.8$ ;  $p_1<0.002$ ), whereas catalase activity increased by 33.7% ( $p>0.7$ ;  $p_1<0.002$ ) and API rose 2.2-fold ( $p>0.4$ ;  $p_1<0.001$ ) compared with untreated animals; values approached those of the intact group. **Conclusions.** Experimental immunodeficiency and dysbiosis lead to intense proteolytic injury and oxidative stress in the oral mucosa, evidenced by increased elastase and MDA and suppression of enzymatic antioxidant defense. The therapeutic-prophylactic complex exerts pronounced anti-inflammatory and antioxidant effects, normalizing inflammatory and lipid peroxidation markers and restoring catalase activity and API to values close to intact controls, supporting further investigation of this approach for correcting inflammatory-oxidative lesions of the oral mucosa under immunodeficiency and dysbiosis.

**Key words:** immunodeficiency, dysbiosis, oral mucosa, experiment, rats.

**Постановка проблеми.** Літературні джерела свідчать, що протипухлинна хіміотерапія викликає небажані реакції, пов'язані з цитотоксичністю щодо активно оновлюваних клітин; практично кожен цитостатичний препарат суттєво токсично діє на систему кровотворення [1]. Імунодефіцит і дисбіоз кишечника – тісно пов'язані стани, які можуть зумовлювати виразні системні порушення в організмі. Імунна недостатність, спричинена захворюваннями або імуносупресивною терапією, послаблює захисні механізми та підвищує вразливість до інфекцій, нерідко супроводжуючись запальними ускладненнями [2]. Крім того, імуносупресивні хіміопрепарати (наприклад, циклофосфамід) здатні одночасно пригнічувати імунітет і порушувати стан слизових оболонок та мікробіоти кишечника [3].

Дисбіоз, тобто патологічна зміна складу кишкової мікрофлори, нині розглядається як важливий фактор у розвитку цілої низки захворювань. Зокрема, зміни мікробіоти асоціюються з алергічними та аутоіммунними розладами, а також зі зростанням поширеності хронічних неінфекційних хвороб (метаболічного синдрому, серцево-судинної патології, нейродегенеративних порушень) [4]. Накопичуються дані й про те, що дисбіоз не лише сприяє виникненню і прогресуванню таких захворювань, але й може знижувати ефективність терапії. Частою причиною зсуву мікробного балансу є антибактеріальні препарати, адже антибіотики, особливо широкого спектра, різко зменшують різноманіття та кількість корисних мікроорганізмів у кишечнику, порушуючи мікробний гомеостаз. Така антибіотико-індукована дисбіоза часто призводить до системного запалення, підвищеної проникності кишкового бар'єру та інших

порушень, а також пов'язана з довгостроковим ризиком розвитку хронічних захворювань [4].

На тлі імунодефіциту та дисбіозу розвиваються оксидативний стрес і запальна реакція, зумовлені надмірним утворенням активних форм кисню і медіаторів запалення. Ці процеси призводять до ушкодження біомолекул і клітинних структур. Зокрема, активація перекисного окиснення ліпідів спричиняє накопичення кінцевих токсичних продуктів, як-от малоновий діальдегід (МДА) – загально визнаний маркер оксидативного стресу [5]. Підвищення рівня МДА в біологічних рідинах свідчить про інтенсивне ушкодження клітин вільними радикалами і є показником ендогенної інтоксикації. Іншим індикатором запальної деструкції є нейтрофільна еластаза – протеолітичний фермент, що вивільняється активованими нейтрофілами. Надмірне накопичення еластази відображає високий рівень нейтрофільного запалення та спричиняє пошкодження сполучної тканини; встановлено, що активність цього ферменту корелює з важкістю перебігу низки запальних процесів [6]. В умовах оксидативного стресу й запалення еластаза та інші протеази вносять вагомий вклад у тканинну деструкцію, посилюючи запальні ушкодження.

Крім генералізованого запалення, імуносупресивні стани та особливо застосування цитостатиків можуть негативно впливати на печінку та жовчовивідну систему. Ушкодження гепатоцитів і порушення відтоку жовчі призводять до холестазу – накопичення жовчних кислот і токсичних метаболітів у печінці. Біохімічним маркером холестазу є підвищення активності ферменту лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові: зростання ЛФ спостерігається більш ніж у 90% пацієнтів з обструкцією жовчних шляхів або іншими холестатичними ураженнями печінки. В онкологічній клініці відомо, що хіміотерапевтичні агенти нерідко викликають саме холестатичний тип гепатотоксичності – у таких хворих відзначають хронічне підвищення ЛФ та білірубіну під час системної хіміотерапії. В експериментальних тварин імуносупресор циклофосфамід також здатен ушкоджувати печінку: встановлено, що застосування циклофосфаміду спричиняє оксидативний стрес у гепатоцитах, підвищує рівень МДА і активність трансаміназ та ЛФ, а зменшення цих показників під впливом гепатопротекторів супроводжується покращенням функції печінки [7].

З огляду на тісний взаємозв'язок імунної системи, мікробіоти та органів-мішеней перспективним напрямом є розроблення комплексних

засобів для корекції множинних порушень, спричинених імунодефіцитом і дисбіозом. Попередні дослідження показали, що введення імуностимулювальних і антиоксидантних препаратів може суттєво послабити негативні ефекти циклофосфаміду. Зокрема, застосування природних полісахаридів і біологічних пептидів у моделях імуносупресії призводило до відновлення функції імунних органів, зниження рівня прозапальних цитокінів, нормалізації показників оксидативного стресу та цілісності кишкового бар'єру [8]. Отже, поєднання кількох фармакологічних компонентів з різними механізмами дії може забезпечити синергічний терапевтичний ефект у разі поєднаних патологічних зрушень.

**Мета дослідження** – оцінення впливу лікувального комплексу препаратів на рівень маркерів запалення та антиоксидантно-прооксидантної системи в гомогенатах слизової оболонки порожнини рота щурів на тлі моделювання імунодефіциту та дисбіозу.

**Матеріал та методи дослідження.** Експериментальні дослідження були проведені на 30 статево зрілих самцях щурів лінії Wistar стандартного розведення, чотиримісячного віку із середньою масою тіла  $280 \pm 10$  г. Досліджуваних щурів утримували у звичайних умовах віварію – за природного 12-годинного освітлення і з вільним доступом до води та їжі. Під час проведення досліджень у віварії були дотримані мікрокліматичні умови навколишнього середовища – температура повітря становила в середньому  $19-22^\circ\text{C}$ , а вологість –  $55-75\%$ . Також у віварії проводились регулярні щоденні, щотижневі й генеральні прибирання. 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 [9; 10].

Тварин розподілили на 3 групи:

1 – інтактна,  $n=10$ ;

2 – моделювання імунодефіциту та дисбіозу (сукупна патологія),  $n=10$ ;

3 – сукупна патологія + комплекс препаратів,  $n=10$ .

Тварини інтактної групи отримували збалансований корм, який повністю покривав добові

потреби в поживних речовинах, вітамінах, мінералах та мікроелементах, а також незаражену і фільтровану за допомогою зворотного осмосу воду з вільним доступом. Щурам інтактної групи вводили внутрішньом'язово 0,9% стерильний фізіологічний розчин у такому об'ємі, як щурам дослідних груп.

Тривалість експерименту становила 37 діб. Моделювання імунodefіциту та дисбіозу проводили за методом А. П. Левицького, (2016 р.): модель імунodefіциту – циклофосфан (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) щурам вводили внутрішньом'язово в дозі 50 мг/кг по дві ін'єкції розчину з інтервалом 2 доби, перед застосуванням препарат у флаконі 0,2 г розводили у 10 мл стерильного 0,9% розчину NaCl; модель дисбіозу – щурам із питною водою давали антибіотик лінкоміцин (АТ Фармфірма «Дарниця», Україна) у дозі 70 мг/кг живої ваги впродовж 5 діб, який пригнічує зростання пробіотичної мікрофлори: біфідумбактерій та лактобацил. Розрахунок дози лінкоміцину проводили з урахуванням обсягу води, що випивається, та живої маси тварин [11].

Через 7 діб після моделювання патології вводили лікувально-профілактичний комплекс впродовж 30 діб. Комплекс включав препарати з антиоксидантною, імуностимулювальною, ранозагоювальною та протизапальною дією. Забір крові та проведення евтаназії у щурів усіх дослідних груп здійснювали після попередньої 24-годинної депривації їжі, з вільним доступом до води. Евтаназію тваринам здійснювали під тіопенталовим наркозом, який вводили внутрішньочеревно в дозі 40 мг/кг.

У гомогенатах слизової оболонки порожнини рота щурів, який готували з розрахунку 20 мг/мл 0,05 М тріс-НСІ буфера рН 7,5, за активністю

каталази визначали антиоксидантну активність, за активністю еластази визначали розвиток запалення, за вмістом МДА визначали показник перекисного окиснення ліпідів.

Під час статистичного оброблення отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінювання їх 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 за  $p < 0,01$  [12].

**Результати та їх обговорення.** У таблиці наведено результати визначення в слизовій оболонці ротової порожнини щурів маркерів запалення – активності еластази, малонового діальдегіду (показника ПОЛ) та показників антиоксидантного захисту – активності каталази та розрахунок антиоксидантно-прооксидантного індексу.

Як свідчать дані з таблиці, моделювання імунodefіциту та дисбіозу в щурів 2-ої групи призвело до активації запальних процесів у слизовій оболонці ротової порожнини, а саме до вірогідного зростання активності еластази – у 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) та вмісту малонового діальдегіду – на 55,6% ( $p < 0,001$ ) порівняно з контрольними значеннями, що свідчить про наявність запальних та деструктивних процесів у ротовій порожнині.

Отже, розвиток запалення в слизових оболонках ротової порожнини щурів на тлі експериментального імунodefіциту та дисбіозу одночасно супроводжувався активацією процесів перекисного окислення ліпідів та розвитком окислювального стресу, що підтверджується вірогідним підвищенням вмісту МДА.

Експериментальний імунodefіцит, який моделювали щурам за допомогою циклофосфану та

Таблиця 1

**Показники запалення та антиоксидантно-прооксидантної системи в гомогенатах слизової оболонки порожнини рота щурів за умов сукупної патології імунodefіциту та дисбіозу на тлі застосування ЛПК,  $M \pm m$**

Показники Групи	Активність еластази, мк-кат/кг	Активність каталази, мкат/кг	Вміст МДА, ммоль/кг
1. Інтактна група, n=10	38,52±2,47	8,0±0,62	10,75±0,84
2. Сукупна патологія, n=10	96,21±6,34 $p < 0,001$	5,22±0,46 $p < 0,001$	16,73±1,23 $p < 0,001$
3. Сукупна патологія +комплекс препаратів, n=10	41,72±3,21 $p > 0,4$ $p_1 < 0,001$	7,63±0,60 $p > 0,7$ $p_1 < 0,002$	11,10±1,0 $p > 0,8$ $p_1 < 0,002$

Примітка:  $p$  – достовірність відмінностей до показника в інтактній групі;  $p_1$  – достовірність відмінностей до показника в групі «сукупна патологія».

дисбіозу антибіотиком лінкоміцином, призводить до зниження в СОПР активності антиоксидантного ферменту каталази на 34,7% ( $p < 0,001$ ) та антиоксидантно-прооксидантного індексу у 2,3 рази ( $p < 0,001$ ). Вірогідне зниження активності каталази та індексу АПІ в умовах імунодефіциту і дисбіозу свідчить про пригнічення антиоксидантного захисту ротової порожнини.

Регулярне *per os* введення щурам комплексу препаратів на тлі сукупної патології експериментального імунодефіциту та дисбіозу знижує маркери запалення та показник ПОЛ у слизовій оболонці порожнини рота щурів. Так, еластазна активність була зменшеною у 2,3 рази ( $p > 0,4$ ;  $p_1 < 0,001$ ), а рівень МДА – на 33,6% ( $p > 0,8$ ;  $p_1 < 0,002$ ). Необхідно відмітити, що ці показники досягали значень контрольної групи

Установлено, що на тлі зниження показника ПОЛ за умов сукупної патології тривале (упродовж 30 діб) застосування щурами композиції препаратів достовірно підвищувало у СОПР активність ферменту першої ланки антиоксидантного захисту – каталази на 33,7% ( $p > 0,7$ ;  $p_1 < 0,002$ ) та індексу АПІ у 2,2 рази ( $p > 0,4$ ;  $p_1 < 0,001$ ), досліджувані показники практично відповідали даним 1-ої контрольної групи.

#### Висновки:

1. Моделювання імунодефіциту та дисбіозу в щурів зумовило різке підвищення маркерів запалення й ендогенної інтоксикації в слизовій оболонці ротової порожнини: активність нейтрофільної еластази зросла у 2,5 рази ( $p < 0,001$ ), а вміст МДА – на 55,6% ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактними тваринами. Одночасно активність каталази знизилась на 34,7% ( $p < 0,001$ ), а антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) – у 2,3 рази ( $p < 0,001$ ) відносно контролю, що свідчить про виражене пригнічення антиоксидантного захисту ротової порожнини за умов поєднаної патології.

2. Застосування лікувально-профілактичного комплексу протягом 30 діб сприяло достовірному зменшенню проявів запалення й оксидативного ушкодження в ротовій порожнині щурів. Активність еластази достовірно знизилась у 2,3 рази ( $p_1 < 0,001$ ), а рівень МДА – на 33,6% ( $p_1 < 0,002$ ) відносно тварин без лікування, досягаючи значень контрольної групи, що вказує на виражений протизапальний ефект комплексу та зниження інтенсивності перекисного окиснення ліпідів. Активність каталази підвищилася на 33,7% ( $p_1 < 0,002$ ), а показник АПІ – у 2,2 рази ( $p_1 < 0,001$ ) порівняно з нелікованими тваринами, практично

нормалізуючись, що демонструє відновлення антиоксидантного захисту ротової порожнини під впливом комплексу.

#### Література:

1. Truong N.T.H., Gargett T., Brown M.P., Ebert L.M. Effects of Chemotherapy Agents on Circulating Leukocyte Populations: Potential Implications for the Success of CAR-T Cell Therapies. *Cancers (Basel)*. 2021. № 13(9). P. 2225.
2. Cleveland Clinic. Immunosuppressants: Definition, Uses & Side Effects. [Internet]. 2022 [cited 2025 Aug 12]. URL: my.clevelandclinic.org.
3. Yin J., Wang J., Yuan L., Li Y., Lu J. Research progress on the effect of gut and tumor microbiota on antitumor efficacy and adverse effects of chemotherapy drugs. *Front Microbiol*. 2022. № 13. P. 953890.
4. Cusumano G., Flores G.A., Venanzoni R., Angelini P. The Impact of Antibiotic Therapy on Intestinal Microbiota: Dysbiosis, Antibiotic Resistance, and Restoration Strategies. *Antibiotics (Basel)*. 2025. № 14(4). P. 371. DOI: 10.3390/antibiotics14040371.
5. Yilgor A., Demir C. Determination of oxidative stress level and some antioxidant activities in refractory epilepsy patients. *Sci Rep*. 2024. № 14. P. 6688. DOI: 10.1038/s41598-024-57224-6.
6. Dittrich A.S., Kühbandner I., Gehrig S., Rickert-Zacharias V., Twigg M., et al. Elastase activity on sputum neutrophils correlates with severity of lung disease in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2018. № 51(3). P. 1701910. DOI: 10.1183/13993003.01910-2017.
7. Sherif I.O. The effect of natural antioxidants in cyclophosphamide-induced hepatotoxicity: Role of Nrf2/HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol*. 2018. № 61. P. 29–36. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.05.007.
8. Jin X., Wu Z., Chen H., Liu W., Gu F., Li J. Extraction and Identification of Polysaccharide from *Lentinus edodes* and Its Effect on Immunosuppression and Intestinal Barrier Injury Induced by Cyclophosphamide. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. № 25(22). P. 12432. DOI: 0.3390/ijms252212432.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasburg. Council of Europe, 1986. № 123. 51 p.
10. Наказ «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» / Міністерство освіти і науки України. 2012. № 249.
11. Експериментальні методи відтворення імунодефіцитних станів : методичні рекомендації / А.П. Левицький та ін. Одеса : видавець КП «Одеська міська друкарня», 2016. 19 с.
12. 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. 124–128.

### References:

1. Truong, N.T.H., Gargett, T., Brown, M.P., & Ebert, L.M. (2021). Effects of Chemotherapy Agents on Circulating Leukocyte Populations: Potential Implications for the Success of CAR-T Cell Therapies. *Cancers (Basel)*, 13(9), 2225.
2. (2022). Cleveland Clinic. Immunosuppressants: Definition, Uses & Side Effects. [Internet]. [cited 2025 Aug 12]. Available from: [my.clevelandclinic.org](https://my.clevelandclinic.org).
3. Yin, J., Wang, J., Yuan, L., Li, Y., & Lu, J. (2022). Research progress on the effect of gut and tumor microbiota on antitumor efficacy and adverse effects of chemotherapy drugs. *Front Microbiol*, 13, 953890.
4. Cusumano, G., Flores, G.A., Venanzoni, R., & Angelini, P. (2025). The Impact of Antibiotic Therapy on Intestinal Microbiota: Dysbiosis, Antibiotic Resistance, and Restoration Strategies. *Antibiotics (Basel)*, 14(4), 371. DOI: 10.3390/antibiotics14040371.
5. Yilgor, A., & Demir, C. (2024). Determination of oxidative stress level and some antioxidant activities in refractory epilepsy patients. *Sci Rep*, 14, 6688. DOI: 10.1038/s41598-024-57224-6
6. Dittrich, A.S., Kühbandner, I., Gehrig, S., Rickert-Zacharias, V., Twigg, M., & et al. (2018). Elastase activity on sputum neutrophils correlates with severity of lung disease in cystic fibrosis. *Eur Respir J.*, 51(3), 1701910. DOI: 10.1183/13993003.01910-2017
7. Sherif, I.O. (2018). The effect of natural antioxidants in cyclophosphamide-induced hepatotoxicity: Role of Nrf2/HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol*, 61, 29–36. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.05.007.
8. Jin, X., Wu, Z., Chen, H., Liu, W., Gu, F., & Li, J. (2024). Extraction and Identification of Polysaccharide from *Lentinus edodes* and Its Effect on Immunosuppression and Intestinal Barrier Injury Induced by Cyclophosphamide. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(22), 12432. DOI: 0.3390/ijms252212432
9. (1986). European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg. Council of Europe, 123.
10. Nakaz Ukrainy "Pro zatverdzhennya Poryadku provedennya naukovykh 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 Ukrainy – Ministry of Education and Science of Ukraine. zakon.rada.gov.ua*. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text> [in Ukrainian].
11. Levyckyj A.P., Makareno O.A., Tomylyna T.V. & ta in. (2016). Eksperymental'ni metody vidtvorenja imunodeficytnykh staniv. *Metodychni rekomendacii'* [Experimental methods for reproducing immunodeficiency States. Methodological recommendations]. Odesa, vydavc' KP "Odes'ka mis'ka drukarnja". [in Ukrainian].
12. Rohach, I.M., Keretsman, A.O., & Sitkar, A.D. (2017). Pravylny vybranyy metod statystychnoho analizu – shlyakh do yakisnoyi interpretatsiyi danykh medychnykh doslidzhen [Correct choice of statistical analysis method is the key way to high-quality interpretation of data of medical research]. *Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu – Scientific Bulletin of Uzhgorod University*, 2(56), 124-28 [in Ukrainian].