

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 05/07/2025.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

NILTON JOSÉ DA SILVA FILHO

**Effects of early life stress on the innervation of the tongue:
an experimental study in rats**

**Araçatuba – SP
2023**

NILTON JOSÉ DA SILVA FILHO

**Effects of early life stress on the innervation of the tongue:
an experimental study in rats**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Paulista "Júlio de Mesquita Filho"- UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de "Mestre em Odontologia"- Área de concentração Estomatologia & Psiconeuroimunologia.

Orientador: Prof. Assoc. Daniel Galera Bernabé

**Araçatuba – SP
2023**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

S586e Silva Filho, Nilton José da.
Effects of early life stress on the innervation of the
tongue : an experimental study in rats / Nilton José da
Silva Filho. - Araçatuba, 2023
62 f. ; graf.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual
Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientador: Prof. Daniel Galera Bernabé

1. Estresse psicológico 2. Inervação 3. Privação
materna 4. Língua I. T.

Black D6
CDD 617.63

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

Dedico esta dissertação à minha família que, apesar de toda dificuldade existente, nunca mediu esforços para que eu tivesse uma educação de qualidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, **Edna dos Anjos e Nilton José**, por toda a dedicação e esforço que fizeram e fazem até hoje para que eu consiga ter uma educação de qualidade. Obrigado por sempre acreditarem no meu potencial e por mover montanhas para que eu pudesse realizar esse sonho. Sem o apoio de vocês eu nunca teria conseguido chegar até aqui. Vocês são o motivo de eu continuar trilhando esse caminho. São espelhos de pessoas batalhadoras e essa conquista é para vocês! Espero deixá-los cada vez mais orgulhosos de mim. Tudo que eu faço é pensando em vocês. Espero um dia retribuir nem que seja 1/3 de tudo que já fizeram por mim. Amo vocês do fundo do meu coração.

À minha irmã, **Edla Maria**, que mesmo do seu jeito acanhado, sempre se mostra presente para estender a mão nos momentos que mais preciso. Que de sua maneira, demonstra todo seu carinho, amor e admiração por mim. Obrigado!

Ao meu sobrinho, **Henry Luca**, o amor da minha vida. Mesmo eu estando à quilômetros de distância, longe enquanto ele cresce e se desenvolve, ele nunca esqueceu ou mudou o amor e carinho que sente por mim. E eu por ele! Quantas vezes ele me ligou para dizer: “Titio, o Senhor vem quando?” “Titio, o Senhor pode comprar uma coisa para mim na internet, que eu vi que em São Paulo é mais barato?” ou até quando, cheio de orgulho, fala para algum adulto: “Olha, meu tio estuda lá em São Paulo.” Mesmo ele nem sabendo onde fica ou o que eu faço. Mas ouvir e sentir esse orgulho que ele tem de mim me faz continuar. E espero profundamente que um dia eu possa estar mais presente fisicamente na vida dele.

Ao meu avô, **José Luiz**, pessoa alegre, gentil e amorosa. Vovô foi o responsável pelas melhores memórias da minha infância e pelo meu primeiro apelido carinhoso, “Passurú”. Eu adorava saber que era o “neto preferido” dele. Mesmo ele nunca tendo dito nada disso. Vovô não é de dizer “Eu te amo”. Mas existem diversas formas não verbais de dizer que ama alguém. Por exemplo: quando você nomeia o seu barco com o nome do seu neto; quando você o leva para passear pelo mar aberto porque ele pediu; ou até quando faz uma jangada de madeira, iguais às aquelas grandes de passeio que se vê em praias turísticas, porque o seu neto pediu, para poder brincar com o Max Steel na praia. Esses são exemplos de “Eu te amo” que não precisam ser faladas. Eu

dizia que o amava de volta, com um abraço apertado. Do meu jeito, acanhado. Muita saúde ao Senhor, vovô!

À minha avó materna, **Sebastiana Ferreira** (*in memoriam*), por ter sido uma mulher orgulhosa e batalhadora. Um exemplo para todos na família. Te amo, vovó. À minha tia-avó **Josefa Vicente** (*in memoriam*) por ter sido uma grande estimuladora dos meus estudos. Eu sei que onde a Senhora estiver, está orgulhosa de mim. À minha avó paterna, **Josefa Severina da Silva**, obrigado por sempre me estimular e acreditar em mim. Ao meu avô paterno, **Marinho**. Obrigado!

Às minhas tias, **Cintia Maria, Edlene Maria, Eliane Maria e Edilene Silva-Girgel**. Obrigado por acreditarem em mim. Aos meus tios, **José Luiz, Eduardo dos Anjos, Erasmo dos Anjos e Eraldo dos Anjos**. A todos os meus primos, **Anderson Aluino, Eduardo dos Anjos, Ana Luiza, Letícia Daine, Gabriel Lucas e Miguel**.

Em especial, gostaria de agradecer aos meus primos **Luiz Henrique e Tulio Miguel**, por sempre estarem presentes em minha vida, mesmo estando em outro continente. Obrigado por acreditarem em mim e, apesar da correria da vida, fazerem esforço para continuar presentes em minha vida. Amo vocês! À minha prima-irmã, **Thays Marques**, por ser essa grande amiga e confidente. À minha tia de consideração, **Katia Suely**, por sempre me apoiar e ser um ombro amigo sempre que preciso. Você foi luz num dos momentos mais difíceis da minha vida. Nunca vou esquecer disso.

Aos meu parceiro de vida e melhor amigo, **Diego Giroto Bussaneli**. Agradeço o companheirismo, gentileza, paciência e amor. Obrigado por todos os momentos compartilhados, por se mostrar presente em todos os dias da minha vida mesmo estando a quilômetros de distância. Obrigado por todo o suporte que você tem me dado nessa caminhada. Seu companheirismo e conselhos foram essenciais para que a minha vivência nesse período fosse mais leve. Sem você, tudo seria mais difícil. Além de tudo isso, você é um espelho para mim. Um profissional de excelência, que dá o seu melhor em tudo que se propõe. Te amo e tenho muito orgulho de você e de suas conquistas.

Aos meus amigos de **Pernambuco: Débora Soares, Leandro Cabral, Déborah Fabrício, Brunelle Costa, Nayara Ferreira, Déo Arthur, Mirella Albuquerque, Isabela Lima, Bárbarah Kaline**. Obrigado por mesmo distantes fisicamente,

continuarem presentes em minha vida. Eu tenho um apreço imenso por vocês. Sou muito grato por todas as conversas, incentivos e carinho. Aos meus amigos da **UFPE** e de Porto de Galinhas. Ao meu amigo **Guilherme Santos**, que me proporcionou tantas oportunidades durante a graduação e, agora enquanto profissionais, me deu a oportunidade de dar minha primeira aula online para a turma na qual ele leciona. Obrigado por acreditar em mim, amigo! Ao meu amigo da época da graduação e parceiro de vida de Mestrando, mesmo que em programas e estados diferentes, **João Gonçalves**. Nossas conversas e risadas fazem meus dias melhores em momentos que a ansiedade e angústia tomam conta!

Aos meus colegas de Pós-Graduação, **Lukas de Abreu, Ana Livia, Samantha Moreira, Daniela Bastos, Pedro Victor, Vitória Iaros, Tamara Fernandes, Felipe Yuudi e Winicius Arildo**, obrigado por fazerem dessa caminhada mais leve. Em especial, gostaria de agradecer ao **Lukas Mendes** por ter me recebido aqui em Araçatuba quando eu nem tinha ainda um lugar para ficar. Obrigado por toda ajuda e companheirismo nesse período de Pós-Graduação. Em especial, também gostaria de agradecer ao **Pedro Victor**, que além de colega de Mestrado, se tornou um amigo para vida. Obrigado pela amizade e companheirismo. Aos colegas de Pós-Graduação das outras áreas, **Lorena Scaioni, Stéfani Ferrioli e Murilo Carvalho**. Obrigado pela companhia nas horas vagas e toda diversão em conjunto.

Em especial, gostaria de agradecer à **Giseli Mituy Kayahara. Mitsuy**, eu nem tenho palavras suficientes nesse momento para descrever o carinho e admiração que eu tenho por você. Você foi mais do que uma colega de Pós-Graduação, no meu coração eu vou lhe ter sempre como uma Orientadora. Se não fosse por todo seu esforço, ajuda e ensinamentos, eu não teria como chegar até aqui. Eu sou muito grato e sortudo por ter tido você durante todo esse período de Pós-Graduação. Quando eu estiver, lá no futuro, como Professor, sempre vou lembrar de cada conhecimento compartilhado naquele laboratório. Nunca vou esquecer do primeiro dia que corei em H&E, de quando aprendi a cuidar dos ratos no laboratório, de quando comecei a fazer a coleta dos órgãos ou quando fiz minha primeira imunoistoquímica. Você esteve presente em todos esses momentos marcantes do meu aprendizado. Pode parecer ser bobo, mas são lembranças que guardo com muito carinho. Obrigado por tudo que tem feito por mim. De coração.

Às alunas de Iniciação Científica, **Emanuelly Lemos e Renata Zago**. Meninas, obrigado por toda ajuda durante os experimentos. Sem vocês, eu não teria conseguido dar conta de tudo aquilo. Vocês foram muito importantes para essa conquista. A finalização desse trabalho só foi possível com a ajuda de vocês. Obrigado!

Ao meu orientador, **Prof. Assoc. Daniel Galera Bernabé**, obrigado pela oportunidade de cursar o Mestrado com o Sr e sua equipe. Agradeço por todo ensinamento e experiência compartilhada durante esses anos de curso. Ter tido a oportunidade de trabalhar ao seu lado nas Clínicas de Estomatologia e no Ambulatório do COB foi essencial para o meu desenvolvimento enquanto futuro profissional na área da Estomatologia. Agradeço também por ter estimulado meu desenvolvimento clínico nos atendimentos junto à graduação. Foi muito enriquecedor e um grande privilégio poder ter tido essa vivência tanto com a graduação quanto com as atividades laboratoriais de pesquisa. Com certeza foi um grande diferencial em minha carreira profissional. O Senhor é um exemplo de dedicação à pesquisa e docência. E toda a bagagem que adquiri na Estomatologia grande parte foi devido às oportunidades que o Sr. me proporcionou. Obrigado!

Ao **Prof. Vitor Valente**, que teve um papel inesquecível na minha trajetória no curso de Mestrado. Vitor, agradeço por toda disponibilidade e ensinamentos durante esse tempo que trabalhamos juntos. Sou muito grato pela confiança que você depositou em mim ao me dar a oportunidade de lecionar pela primeira vez na Graduação. Agradeço imensamente pelas horas de treinamento e por todo conhecimento a mim passado durante esses dois anos de convivência. Nunca vou esquecer dessa oportunidade que me foi dada. Muito obrigado!

Ao **Prof. Glauco Issamu Miyahara**, também diretor desta Faculdade, pelas orientações e confiança depositada. À **Prof. Sandra Helena**, por ter aberto as portas de seu laboratório para que eu pudesse fazer meus experimentos. À **Profa. Aline Satie Takamiya**, por toda ajuda e carinho.

Ao **Departamento de Diagnóstico e Cirurgia**, representados neste trabalho pelo **Laboratório de Patologia**. Agradeço aos Professores **Ana Cláudia Okamoto, Marcelo Crivelini e Renata Calestini** pela oportunidade de realizar meus experimentos lá. Em especial à Prof. **Cristiane Furuse** por ter dedicado um pouco do seu tempo para me encantar com sua paixão pela Patologia Bucal; e à Profa. **Ana**

Cláudia Okamoto e ao Técnico da Microbiologia, **Robson Ranieri**, pela companhia e conversas durante os cafés.

Ao **Centro de Oncologia Bucal (COB)** pela oportunidade de aprender neste centro de referência em atendimento humanizado e de qualidade. A experiência obtida aqui eu levarei para sempre comigo e, com certeza, irei aplicar todo aprendizado da melhor forma possível nos meus pacientes. Agradeço também à toda equipe multiprofissional que compõe este centro.

Ao funcionário do Biotério Central, **Seu João**, obrigado por toda ajuda e por ter “quebrado o galho” várias vezes quando eu ia buscar ração para os animais.

Aos alunos da Graduação que passaram na **Disciplina de Estomatologia**, obrigado pela oportunidade de vivenciar um pouco do que é a vida docente com vocês. Espero ter conseguido transmitir um pouco do que sei para vocês, pois com certeza eu aprendi muito com todos vocês.

Agradeço também a todos os funcionários que fazem parte da **Faculdade de Odontologia de Araçatuba**. Vocês são indispensáveis para o funcionamento desta instituição.

Agradeço imensamente a cada paciente que passou por mim. Vocês foram indispensáveis para o meu crescimento pessoal e profissional. Espero tê-los ajudado da melhor maneira possível.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior** – Brasil (CAPES) Código de Financiamento 001 pela bolsa de estudos, a qual foi fundamental para que eu pudesse concluir meus estudos.

Aos **animais** utilizados nesse estudo, meu profundo agradecimento e respeito.

A **Faculdade de Odontologia de Araçatuba** da **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP**, na pessoa do seu Diretor, **Prof. Titular Glauco Issamu Miyahara**, pela oportunidade de realização do curso de Mestrado.

E, por fim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente para que esse sonho pudesse ser realizado. Gratidão!

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação.”
BEAUVOIR, S.

Silva Filho NJ. Efeitos do estresse precoce de vida na inervação da língua: um estudo experimental em ratos [dissertação]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista; 2023.

RESUMO

Evidências crescentes mostram que várias formas de estresse estão associadas a alterações no sistema nervoso. No entanto, não foi analisado como o estresse afeta a inervação da língua. Para examinar se o estresse precoce altera a inervação da língua de ratos, vinte ratos machos Wistar foram divididos em 2 grupos (n=10): Controle – ratos não expostos ao EPV por SM; SM – ratos expostos a EPV por SM. O protocolo de SM consistiu em separar as ninhadas da mãe por um período de 3 horas por 21 dias consecutivos após o nascimento. Após completar sete meses de idade, todos os ratos foram eutanasiados. Foram realizadas reações imunohistoquímicas para S100 e TH. As análises para o S100 revelaram um aumento na densidade dos nervos na região subepitelial e média, enquanto que na região média e inferior houve um aumento no número de estruturas neurais. Já na análise para o TH, apesar de uma tendência no aumento da densidade dos nervos, não houve significância estatística. Também não observamos diferenças no número de estruturas neurais simpáticas. Não houve diferença estatística no diâmetro dos nervos para ambos marcadores. Nós demonstramos pela primeira vez que ratos submetidos ao estresse precoce por separação materna apresentaram maior densidade de nervos na região subepitelial da língua e também um número maior de estruturas neurais na região média e inferior da língua (S100). Também mostramos que ratos submetidos à SM tiveram um aumento na densidade de nervos na região média da língua. O número e a densidade das fibras nervosas simpáticas não foram afetados. O EPV também induziu uma atrofia do baço e glândulas adrenais. Nossos resultados indicam que o estresse precoce de vida por separação materna induziu mudanças na estrutura neural das línguas de ratos adultos.

Palavras-chave: Estresse psicológico. Inervação. Privação materna. Língua.

Silva Filho NJ. Effects of early life stress on the innervation of the tongue: an experimental study in rats [dissertation]. Araçatuba: São Paulo State University (UNESP), School of Dentistry, Araçatuba, Brazil; 2023.

ABSTRACT

Increasing evidence has shown that various forms of stress are associated with changes in the nervous system. However, it has not been analyzed how stress affects the tongue innervation. To examine whether early life stress alters the innervation of the tongue of rats, twenty male Wistar rats were divided into 2 groups (n=10): Control – rats not subjected to ELS by MS; MS – rats subjected to ELS by MS. The MS protocol consisted of separating the litters from the dam for a period of 3 hours for 21 days consecutively after birth. After reaching seven months old, all the rats were euthanized. Immunohistochemical reactions for S100 and TH were performed. The analysis for S100 revealed an increase in nerve density in the subepithelial and median areas, whereas in the median and inferior areas there were an increase in neural structures. On the analysis for TH staining, despite a trend toward an increase in nerve density, there was no statistical significance. We also did not observe differences in the number of sympathetic neural structures. There were no differences regarding nerve diameter for both markers. Here, we demonstrated for the first time that rats subjected to early life stress by maternal separation displayed higher nerve fibers density in the subepithelial area of the tongues and also had higher number of neural structures in the median and inferior areas of the tongues. We also showed that MS rats had an increase in nerve density in the median area of the tongues. The number and nerve density of sympathetic nerve fibers were not affected. The ELS also induced an atrophy of the spleen and adrenal glands. Our results indicate that early life stress by maternal separation induced changes in the neural structure of the tongues of adult rats.

Keywords: Psychological stress. Innervation. Maternal deprivation. Tongue.

LISTA DE FIGURAS

Fig 1. Clinical and histological images of the rat tongue. (A) Clinical image of the rat tongue. (B) Histological image of the rat tongue stained in (H&E) demonstrating the three selected areas of study. (C and C1) Subepithelial area of the rat tongue in 10x and 20x magnification, respectively. (D and D1) Median area of the rat tongue in 10x and 20x magnification, respectively. (E and E1) Inferior area of the rat tongue in 10x and 20x magnification, respectively.

Fig. 2. Effects of ELS on the nonspecific innervation of the subepithelial and median areas of the tongue. (A) Student's *t* test revealed that rats submitted to MS had an increase in nerve density in the subepithelial area of the tongue compared to control group. (B) Student's *t* test revealed that rats submitted to MS also had an increase in nerve density in the median area of the tongue. (C) Student's *t* test revealed that MS rats had an increase in neural structures compared to control group. Subepithelial area of the tongue of control group. (D) Student's *t* test revealed that there was no difference in nerve diameter between the groups. (E and F) Comparison of nerve density in the subepithelial area of the rat tongue in control and MS rats, respectively. (G and H) Median area of the tongue of control and MS rats, respectively, showing significant differences in nerve density. (I and J) Median area of the tongue of control and MS group, showing differences in number of nerve fibers. (K and L) Nerve fibers showing no difference in regard to nerve diameter in the control and MS groups, respectively. (original magnification 400x). Student *t* test; Bars represent the mean $\pm$ SEM. **p*<0.05.

Fig. 3. Effects of ELS on the nonspecific innervation of the inferior area of the tongue. (A) Student's *t* test revealed that rats submitted to MS did not exhibit differences in nerve density in the inferior area of the tongue compared to control group. (B) Student's *t* test showed an increase in neural structures in the inferior area of the tongue of MS group compared to control. (C) Student's *t* test revealed that there was no difference in nerve diameter between the groups. (D and E) Inferior area of the rat tongue in control and MS rats showing no differences in regard to nerve density, respectively. (F and G) Comparison of the number of nerve fibers in the inferior area of the tongue of control and MS groups, respectively. (H and I) Comparison of nerve diameter in the control and MS groups, respectively. (original magnification 400x). Student *t* test; Bars represent the mean $\pm$ SEM. **p*<0.05.

Fig. 4. Effects of ELS on the sympathetic innervation of the subepithelial and median areas of the tongue. (A) Student's *t* test revealed that rats submitted to MS did not exhibit differences in sympathetic nerve density in the median area of the tongue compared to control group (B) Student's *t* test showed no statistical difference regarding number of neural structures between the groups (C) Student's *t* test revealed that there was no difference in the nerve diameter between the groups. (D and E) Subepithelial area of the tongue showing no TH immunoexpression in control and MS rats, respectively. (F and G) Comparison of nerve density in the median area of the tongue of control and MS groups, respectively (H and I) Comparison of the number of TH-stained nerve fibers in the median area of the tongue of control and MS groups,

respectively (**J and K**) Comparison of nerve diameter in the control and MS groups, respectively. (original magnification 400x). Student *t* test; Bars represent the mean $\pm$ SEM. * $p < 0.05$.

Figure 6. Effects of ELS on depression-like behavior and body, spleen, and adrenal gland weight and correlation of innervation of the tongue and depression-like behavior. (**A**) Student *t* test showed that there were no differences in body weight variation between the groups. (**B**) Student *t* test showed that rats subjected to ELS exhibited an atrophy of the spleen. (**C**) Student *t* test showed that rats subjected to ELS had an atrophy of the adrenal glands. (**D**) Student *t* test showed no differences in depression-like behavior in MS rats compared to control group. (**E and F**) Pearson correlation test did not find correlation between immobility time and nerve density in the subepithelial area of the tongue of control (**E**) and MS rats (**F**). (**G and H**) Pearson correlation test did not find correlation between immobility time and nerve density in the median area of the tongue of control (**G**) and MS rats (**H**). (**I and J**) Pearson correlation test did not find correlation between immobility time and number of nerves in the median area of the tongue of control (**I**) and MS rats (**J**). (**K and L**) Pearson correlation test did not find correlation between immobility time and nerve diameter in the median area of the tongue of control (**K**) and MS rats (**L**). (**M and N**) Pearson correlation test did not find correlation between immobility time and nerve density in the inferior area of the tongue of control (**M**) and MS rats (**N**). (**O and P**) Pearson correlation test did not find correlation between immobility time and number of nerves in the inferior area of the tongue of control (**O**) and MS rats (**P**). (**Q and R**) Pearson correlation teste did not find correlation between immobility time and nerve diameter in the inferior area of the tongue of control (**Q**) and MS rats (**R**). Correlation between immobility time and nerve density in the subepithelial area of the tongue. Student *t* test; Bars represent the mean $\pm$ SEM. * $p < 0.05$. Pearson correlation test (*r*).

LISTA DE ABREVIATURAS

µm	Micrometers
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CNS	Central nervous system
DPB	Day post-birth
ELS	Early life stress
FST	Forced swimming test
GAP-43	Growth associated protein 43
H&E	Hematoxylin & eosin
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal
MS	Maternal separation
NE	Norepinephrine
PNS	Peripheral nervous system
SEM	Standard error of mean
SNS	Sympathetic nervous system
TH	Tyrosine hydroxylase

SUMÁRIO

1	INTRODUCTION	18
2	MATERIALS AND METHODS	22
2.1	Animals and experimental conditions	23
2.2	Experimental design	23
2.3	Early life stress by maternal separation	24
2.4	Assessment of depression-like behavior	24
2.5	Body, spleen, and gland weight	25
2.6	Histological analysis	25
2.7	Selection of the tongue region	26
2.8	Immunohistochemistry	28
2.8.1	Nerve fibers density	29
2.8.2	Measurement of nerve fibers and nerve diameter	29
2.9	Statistical analyses	30
3	RESULTS	31
3.1	ELS by maternal separation increases tongue nonspecific innervation in adulthood	32
3.2	Effects of ELS in sympathetic innervation of the tongue in adulthood	35
3.3	Effects of ELS on the depression-like behavior and body, spleen, and adrenal gland weight	38
4	Association between tongue innervation and depression-like behavior	38
5	DISCUSSION	40
6	CONCLUSION	47
	REFERENCES	49
	ANEXOS	61

REFERENCES

- Abayomi, T., Ofusori, D., Ayoka, O., Odukoya, S., Omotoso, E., Amegor, F., Ajayi, A., Ojo, G., Oluwayinka, O., 2009. A comparative histological study of the tongue of rat (*Rattus Norvegicus*), bat (*Eidolon Helvum*) and pangolin (*Manis Tricuspis*). *Int. J. Morphol.*, 27(4):1111-1119, 2009. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022009000400026>.
- Aisa, B., Tordera, R., Lasheras, B., Del Río, J., Ramírez, M.J., 2008. Effects of maternal separation on hypothalamic-pituitary-adrenal responses, cognition and vulnerability to stress in adult female rats. *Neuroscience* 154, 1218–1226. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.05.011>.
- Alario, P., Gamallo, A., Beato, M.J., Tranco, G., 1987. Body weight gain, food intake and adrenal development in chronic noise stressed rats. *Physiology & behavior*, 40(1), 29–32. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(87\)90181-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(87)90181-8).
- Albo, D., Akay, C.L., Marshall, C.L., Wilks, J.A., Verstovsek, G., Liu, H., Agarwal, N., Berger, D.H., Ayala, G.E., 2011. Neurogenesis in colorectal cancer is a marker of aggressive tumor behavior and poor outcomes. *Cancer* 117, 4834–4845. <https://doi.org/10.1002/cncr.26117>.
- Altschuler, S.M., Bao, X.M., Bieger, D., Hopkins, D.A., Miselis, R.R., 1989. Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the rat: sensory ganglia and nuclei of the solitary and spinal trigeminal tracts. *The Journal of comparative neurology*, 283(2), 248–268. <https://doi.org/10.1002/cne.902830207>.
- Al-Shalan, H.A.M., Hu, D., Nicholls, P.K., Greene, W.K., Ma, B., 2019. Immunofluorescent characterization of innervation and nerve-immune cell neighborhood in mouse thymus. *Cell Tissue Res.*, 378, 239–254. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03052-4>.
- Antoni, M.H., Lutgendorf, S.K., Cole, S.W., Dhabhar, F.S., Sephton, S.E., McDonald, P.G., Stefanek, M., Sood, A.K., 2006. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat. Rev. Cancer* 6, 240–248. <https://doi.org/10.1038/nrc1820>.

- Anyan, J., Amir, S., 2018. Too Depressed to Swim or Too Afraid to Stop? A Reinterpretation of the Forced Swim Test as a Measure of Anxiety-Like Behavior. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 43(5), 931–933. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.260>.
- Arborelius, L., Eklund, M.B., 2007. Both long and brief maternal separation produces persistent changes in tissue levels of brain monoamines in middle-aged female rats. *Neuroscience* 145, 738–750. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.12.007>.
- Belovicova, K., Bogi, E., Csatlosova, K., Dubovicky, M., 2017. Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdisciplinary toxicology*, 10(1), 40–43. <https://doi.org/10.1515/intox-2017-0006>.
- Bertolini Botelho, M.C., Cintra, L.T.A., da Silva, C.C., Mitsuy Kayahara, G., Belzunces Pereira, R., Oliveira Santos, M.F., Miyahara, G., Biasoli, É.R., Penha Oliveira, S.H., Bernabé, D.G., 2023. Early life stress exacerbates bone resorption and inhibits anxiety-like behaviour induced by apical periodontitis in rats. *Int Endod J*. Feb;56(2):203-212. doi: 10.1111/iej.13857.
- Bolton, J.L., Molet, J., Ivy, A., Baram, T.Z., 2017. New insights into early-life stress and behavioral outcomes. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 14, 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.12.012>.
- Colleluori, G., Galli, C., Severi, I., Perugini, J., Giordano, A., 2022. Early Life Stress, Brain Development, and Obesity Risk: Is Oxytocin the Missing Link?. *Cells*, 11(4), 623. <https://doi.org/10.3390/cells11040623>.
- Clarke, A.G., Kendall, M.D., 1994. The thymus in pregnancy: the interplay of neural, endocrine and immune influences. *Immunol Today*. Nov;15(11):545-51. doi: 10.1016/0167-5699(94)90212-7.
- Danese, A., J Lewis, S., 2017. Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma?. *Neuropsychopharmacol* 42, 99–114. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.198>.
- Davydova, L., Tkach, G., Tymoshenko, A., Moskalenko, A., Sikora, V., Kyptenko, L., Lyndin, M., Muravskyi, D., Maksymova, O., Suchonos, O., 2017. Anatomical and

morphological aspects of papillae, epithelium, muscles, and glands of rats' tongue: light, scanning, and transmission electron microscopic study. *Interv. Med. Appl. Sci.* 9, 168–177. <https://doi.org/10.1556/1646.9.2017.21>.

Deal, A., Cooper, N., Kirse, H. A., Uneri, A., Raab-Graham, K., Weiner, J.L., Solberg Woods, L. C., 2021. Early life stress induces hyperactivity but not increased anxiety-like behavior or ethanol drinking in outbred heterogeneous stock rats. *Alcohol* (Fayetteville, N.Y.), 91, 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2020.11.007>.

de Lima, R.M.S., Dos Santos Bento, L.V., di Marcello Valladão Lugon, M., Barauna, V.G., Bittencourt, A.S., Dalmaz, C., de Vasconcellos Bittencourt, A.P.S., 2020. Early life stress and the programming of eating behavior and anxiety: Sex-specific relationships with serotonergic activity and hypothalamic neuropeptides. *Behavioural brain research*, 379, 112399. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112399>.

Deng, D., Cui, Y., Gan, S., Xie, Z., Cui, S., Cao, K., Wang, S., Shi, G., Yang, L., Bai, S., Shi, Y., Liu, Z., Zhao, J., Zhang, R., 2022. Sinisan alleviates depression-like behaviors by regulating mitochondrial function and synaptic plasticity in maternal separation rats. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 106, 154395. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154395>.

Domínguez-Gerpe, L., Rey-Méndez, M., 2001. Alterations induced by chronic stress in lymphocyte subsets of blood and primary and secondary immune organs of mice. *BMC Immunol.* 2:7. doi: 10.1186/1471-2172-2-7.

D'Silva, N.J., Perez-Pacheco, C., Schmitd, L.B., 2023. The 3D's of neural phenotypes in oral cancer: distance, diameter, and density. *Adv. Biol.* 7, e2200188. <https://doi.org/10.1002/adbi.202200188>.

Dotson, C.D., Colbert, C.L., Garcea, M., Smith, J.C., Spector, A.C., 2012. The consequences of gustatory deafferentation on body mass and feeding patterns in the rat. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 303(6), R611–R623. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00633.2011>.

- Elwenspoek, M.M.C., Kuehn, A., Muller, C.P., Turner, J.D., 2017. The effects of early life adversity on the immune system. *Psychoneuroendocrinology* 82, 140–154. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.012>.
- Eriksson, M., Räikkönen, K., Eriksson, J.G., 2014. Early life stress and later health outcomes--findings from the Helsinki Birth Cohort Study. *Am J Hum Biol.* Mar-Apr;26(2):111-6. doi: 10.1002/ajhb.22502.
- Fantini, F., Johansson, O., 1992. Expression of growth-associated protein 43 and nerve growth factor receptor in human skin: a comparative immunohistochemical investigation. *The Journal of investigative dermatology*, 99(6), 734–742. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12614465>
- Figueira JA. Early life stress by maternal separation increases tumor onset and progression in a chemically induced oral cancer model [dissertation]. São Paulo State University (UNESP), School of Dentistry, Araçatuba, Brazil; 2018.
- Figueira, J.A., Sarafim-Silva, B.A.M., Gonçalves, G.M., Aranha, L.N., Lopes, F.L., Corrente, J.E., Biasoli, É.R., Miyahara, G.I., Bernabé, D. G., 2022. Predisposing factors for increased cortisol levels in oral cancer patients. *Comprehensive psychoneuroendocrinology*, 9, 100110. <https://doi.org/10.1016/j.cpniec.2022.100110>
- Fitzgerald, P.J., 2009. Is norepinephrine an etiological factor in some types of cancer?. *International journal of cancer*, 124(2), 257–263. <https://doi.org/10.1002/ijc.24063>
- Garcia-Laguna, G., Gerena-Cruz, M.F., Sánchez, A.Y., Monroy-Gomez, J., Dueñas, Z., 2021. Chronic stress caused by maternal separation is a possible risk factor for the development of 7,12-dimethyl benzo anthracene-induced breast tumors in rats. *Physiol. Behav.* 235, 113399. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113399>.
- Gareau, M.G., Jury, J., Yang, P.C., MacQueen, G., Perdue, M.H., 2006. Neonatal maternal separation causes colonic dysfunction in rat pups including impaired host resistance. *Pediatric research*, 59(1), 83–88. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000190577.62426.45>

- Geran, L.C., Garcea, M., Spector, A.C., 2004. Nerve regeneration-induced recovery of quinine avoidance after complete gustatory deafferentation of the tongue. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 287(5), R1235–R1243. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00137.2004>
- Gogberashvili, K., 2007. The comparative effect of continuous and intermittent maternal separation on catecholamines blood concentrations among rat pups. *Georgian Med. News* 142, 70-72.
- Goodwill, H.L., Manzano-Nieves, G., Gallo, M., Lee, H.I., Oyerinde, E., Serre, T., Bath, K.G., 2019. Early life stress leads to sex differences in development of depressive-like outcomes in a mouse model. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 44(4), 711–720. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0195-5>.
- Gutman, D.A., Nemeroff, C.B., 2002. Neurobiology of early life stress: Rodent studies. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 7(2), 89-95.
- Hellekant, G., 1971. Efferent impulses in the chorda tympani nerve of the rat. *Acta physiologica Scandinavica*, 83(2), 203–209. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1971.tb05070.x>.
- Herbison, C. E., Allen, K., Robinson, M., Newnham, J., Pennell, C., 2017. The impact of life stress on adult depression and anxiety is dependent on gender and timing of exposure. *Development and psychopathology*, 29(4), 1443–1454. <https://doi.org/10.1017/S0954579417000372>.
- Kayahara, G.M., Valente, V.B., Pereira, R.B., Lopes, F.Y.K., Crivelini, M.M., Miyahara, G.I., Biasoli, É.R., Oliveira, S.H.P., Bernabé, D.G., 2020. Pineal gland protects against chemically induced oral carcinogenesis and inhibits tumor progression in rats. *Oncotarget*, 11(20), 1816–1831. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27551>.
- Kanojia, D., Vaidya, M.M., 2006. 4-nitroquinoline-1-oxide induced experimental oral carcinogenesis. *Oral oncology*, 42(7), 655–667. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.10.013>.
- Krizanova, O., Babula, P., Pacak, K., 2016. Stress, catecholaminergic system and cancer. *Stress* 19, 419–428. <https://doi.org/10.1080/10253890.2016.1203415>.

- Lai, M.C., Huang, L.T., 2011. Effects of early life stress on neuroendocrine and neurobehavior: mechanisms and implications. *Pediatrics and neonatology*, 52(3), 122–129. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2011.03.008>.
- Lajud, N., Roque, A., Cajero, M., Gutiérrez-Ospina, G., Torner, L., 2012. Periodic maternal separation decreases hippocampal neurogenesis without affecting basal corticosterone during the stress hyporesponsive period, but alters HPA axis and coping behavior in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, 37(3), 410–420. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.07.011>.
- Maccari, S., Krugers, H.J., Morley-Fletcher, S., Szyf, M., Brunton, P.J., 2014. The consequences of early-life adversity: Neurobiological, behavioural and epigenetic adaptations. *Journal of Neuroendocrinology*, 26(10), 707–723. <https://doi.org/10.1111/jne.12175>.
- Madden, K.S., Sanders, V.M., Felten, D.L., 1995. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 35:417–48. doi: 10.1146/annurev.pa.35.040195.002221.
- Matthews, K., Wilkinson, L.S., Robbins, T.W., 1996. Repeated maternal separation of preweanling rats attenuates behavioral responses to primary and conditioned incentives in adulthood. *Physiology & behavior*, 59(1), 99–107. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(95\)02069-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(95)02069-1).
- Marais, L., van Rensburg, S. J., van Zyl, J. M., Stein, D. J., Daniels, W. M., 2008. Maternal separation of rat pups increases the risk of developing depressive-like behavior after subsequent chronic stress by altering corticosterone and neurotrophin levels in the hippocampus. *Neuroscience research*, 61(1), 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2008.01.011>.
- Marco, E.M., Valero, M., de la Serna, O., Aisa, B., Borcel, E., Ramirez, M.J., Viveros, M.P., 2013. Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology*. 68:223–31. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.08.014.
- Martisova, E., Solas, M., Horrillo, I., Ortega, J. E., Meana, J. J., Tordera, R. M., & Ramírez, M. J., 2012. Long lasting effects of early-life stress on

glutamatergic/GABAergic circuitry in the rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 62(5-6), 1944–1953. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.12.019>.

Ménard, C., Hodes, G.E., Russo, S.J., 2016. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, 321, 138–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.053>.

Minhoto, G.B., Khoury, R.D., Orozco, E., Prado, R.F., Valera, M.C., 2021. Effect of chronic unpredictable stress on the progression of experimental apical periodontitis in rats. *Int Endod J.* 54(8):1342-1352. doi: 10.1111/iej.13515.

Murmu, M.S., Salomon, S., Biala, Y., Weinstock, M., Braun, K., Bock, J., 2006. Changes of spine density and dendritic complexity in the prefrontal cortex in offspring of mothers exposed to stress during pregnancy. *Eur. J. Neurosci.* 24, 1477–1487. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05024.x>.

McClung, J.R., Goldberg, S.J., 2000. Functional anatomy of the hypoglossal innervated muscles of the rat tongue: a model for elongation and protrusion of the mammalian tongue. *Anat. Rec.* 260, 378–386. [https://doi.org/10.1002/1097-0185\(20001201\)260:4<378::AID-AR70>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1097-0185(20001201)260:4<378::AID-AR70>3.0.CO;2-A).

Nakamura, T., Walker, A.K., Sominsky, L., Allen, T., Rosengren, S., Hodgson, D.M., 2011. Maternal separation in early life impairs tumor immunity in adulthood in the F344 rat. *Stress.* 14(3):335-43. doi: 10.3109/10253890.2010.548014.

Nawa, H., Takei, N., 2001. BDNF as an anterophin; a novel neurotrophic relationship between brain neurons. *Trends in neurosciences*, 24(12), 683–685. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01955-x](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01955-x).

Nishi, M., Horii-Hayashi, N., Sasagawa, T., Matsunaga, W., 2013. Effects of early life stress on brain activity: implications from maternal separation model in rodents. *Gen Comp Endocrinol.* 15(181):306-9.

Nosrat, C.A., Ebendal, T., Olson, L., 1996. Differential expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 mRNA in lingual papillae and taste buds indicates roles in gustatory and somatosensory innervation. *J. Comp. Neurol.* 376, 587–602. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19961223\)376:4<587::AID-CNE7>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19961223)376:4<587::AID-CNE7>3.0.CO;2-Y).

- Oakley, B., Witt, M., 2004. Building sensory receptors on the tongue. *J Neurocytol.* 33, 631–646. <https://doi.org/10.1007/s11068-005-3332-0>.
- Peña, C.J., Smith, M., Ramakrishnan, A., Cates, H.M., Bagot, R.C., Kronman, H.G., Patel, B., Chang, A.B., Purushothaman, I., Dudley, J., Morishita, H., Shen, L., Nestler, E.J., 2019. Early life stress alters transcriptomic patterning across reward circuitry in male and female mice. *Nature communications*, 10(1), 5098. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13085-6>.
- Peters, E.M., Kuhlmei, A., Tobin, D.J., Müller-Röver, S., Klapp, B.F., Arck, P.C., 2005. Stress exposure modulates peptidergic innervation and degranulates mast cells in murine skin. *Brain, behavior, and immunity*, 19(3), 252–262. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2004.08.005>.
- Porsolt, R., Le Pichon, M., Jalfre, M., 1977. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266, 730–732. <https://doi.org/10.1038/266730a0>.
- Rage, F., Givalois, L., Marmigère, F., Tapia-Arancibia, L., Arancibia, S., 2002. Immobilization stress rapidly modulates BDNF mRNA expression in the hypothalamus of adult male rats. *Neuroscience*, 112(2), 309–318. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00072-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00072-6).
- Reiche, E.M., Nunes, S.O., Morimoto, H.K., 2004. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* 5, 617–625. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01597-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01597-9).
- Réus, G.Z., Fernandes, G.C., de Moura, A. B., Silva, R.H., Darabas, A.C., de Souza, T.G., Abelaira, H.M., Carneiro, C., Wendhausen, D., Michels, M., Pescador, B., Dal-Pizzol, F., Macêdo, D.S., Quevedo, J., 2017. Early life experience contributes to the developmental programming of depressive-like behaviour, neuroinflammation and oxidative stress. *Journal of psychiatric research*, 95, 196–207. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.08.020>.
- Romeo, H.E., Tio, D.L., Rahman, S.U., Chiappelli, F., Taylor, A.N., 2001. The glossopharyngeal nerve as a novel pathway in immune-to-brain communication: relevance to neuroimmune surveillance of the oral cavity. *Journal of*

- neuroimmunology, 115(1-2), 91–100. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(01\)00270-3](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(01)00270-3).
- Ruiz, R., Roque, A., Pineda, E., Licona-Limón, P., José Valdéz-Alarcón, J., & Lajud, N., 2018. Early life stress accelerates age-induced effects on neurogenesis, depression, and metabolic risk. *Psychoneuroendocrinology*, 96, 203–211. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.07.012>.
- Sharma, S., Fulton, S., 2013. Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry. *International journal of obesity*, 37(3), 382–389. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.48>.
- Sigorski, D., Gulczyński, J., Sejda, A., Rogowski, W., Iżycka-Świeszewska, E., 2021. Investigation of neural microenvironment in prostate cancer in context of neural density, perineural invasion, and neuroendocrine profile of tumors. *Front. Oncol.* 11, 710899. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.710899>.
- Silberman, D.M., Acosta, G.B., Zorrilla Zubilete, M.A., 2016. Long-term effects of early life stress exposure: Role of epigenetic mechanisms. *Pharmacol Res.* Jul;109:64-73.
- Smith, J.D., Shuman A.G., Riba, M.B., 2017. Psychosocial Issues in Patients with Head and Neck Cancer: an Updated Review with a Focus on Clinical Interventions. *Curr Psychiatry Rep.* Sep;19(9):56. doi: 10.1007/s11920-017-0811-9.
- Smith, K.E., Pollak, S.D., 2020. Early life stress and development: potential mechanisms for adverse outcomes. *J Neurodev Disord.* Dec 16;12(1):34. doi: 10.1186/s11689-020-09337-y.
- Sterley, T.L., Howells, F.M., Russell, V.A., 2013. Maternal separation increases GABA(A) receptor-mediated modulation of norepinephrine release in the hippocampus of a rat model of ADHD, the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res.* 1497, 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.12.029>.
- Sloan, E.K., Capitanio, J.P., Tarara, R.P., Mendoza, S.P., Mason, W.A., Cole, S.W., 2007. Social stress enhances sympathetic innervation of primate lymph nodes: mechanisms and implications for viral pathogenesis. *J. Neurosci.* 27, 8857–8865. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1247-07.2007>.

- Sloan, E.K., Capitanio, J.P., Cole, S.W., 2008. Stress-induced remodeling of lymphoid innervation. *Brain, behavior, and immunity*, 22(1), 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.06.011>.
- Slotten, H.A., Kalinichev, M., Hagan, J.J., Marsden, C.A., Fone, K.C., 2006. Long-lasting changes in behavioural and neuroendocrine indices in the rat following neonatal maternal separation: gender-dependent effects. *Brain research*, 1097(1), 123–132. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.04.066>.
- Stavropoulos, I., Sarantopoulos, A., Liverezas, A., 2020. Does sympathetic nervous system modulate tumor progression? A narrative review of the literature. *J Drug Assess.* Jul 23;9(1):106-116. doi: 10.1080/21556660.2020.1782414.
- Tang, J., Li, Z., Lu, L., Cho, C.H., 2013. β -Adrenergic system, a backstage manipulator regulating tumour progression and drug target in cancer therapy. *Seminars in cancer biology*, 23(6 Pt B), 533–542. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.08.009>.
- Thornton, J. L., Everett, N. A., Webb, P., Turner, A. J., Cornish, J. L., & Baracz, S. J., 2021. Adolescent oxytocin administration reduces depression-like behaviour induced by early life stress in adult male and female rats. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 110, 110279. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.11027>
- Ulrich-Lai, Y.M., Figueiredo, H.F., Ostrander, M.M., Choi, D.C., Engeland, W. C., Herman, J.P., 2006. Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 291(5), E965–E973. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00070.2006>.
- Valente, V.B., Verza, F.A., Lopes, F.Y.K., Ferreira, J.Z., Dos Santos, P.S.P., Sundefeld, M.L.M.M., Biasoli, É.R., Miyahara, G.I., Soubhia, A.M.P., de Andrade, M., de Oliveira, S.H.P., Bernabé, D.G., 2018. Stress hormones concentrations in the normal microenvironment predict risk for chemically induced cancer in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 89, 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.11.001>.

- Vargas, J., Junco, M., Gomez, C., Lajud, N., 2016. Early Life Stress Increases Metabolic Risk, HPA Axis Reactivity, and Depressive-Like Behavior When Combined with Postweaning Social Isolation in Rats. *PloS one*, 11(9), e0162665. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162665>.
- Verza, F.A., Valente, V.B., Oliveira, L.K., Kayahara, G.M., Crivelini, M.M., Furuse, C., Biasoli, É.R., Miyahara, G.I., Oliveira, S.H.P., Bernabé, D.G., 2021. Social isolation stress facilitates chemically induced oral carcinogenesis. *PLoS One*. Jan 7;16(1):e0245190. doi: 10.1371/journal.pone.0245190.
- Verzé, L., Paraninfo, A., Ramieri, G., Viglietti-Panzica, C., Panzica, G.C., 1999. Immunocytochemical evidence of plasticity in the nervous structures of the rat lower lip. *Cell and tissue research*, 297(2), 203–211. <https://doi.org/10.1007/s004410051348>
- Wang, H.W., Chiou, W.Y., 2004. Sympathetic innervation of the tongue in rats. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 66, 16–20. <https://doi.org/10.1159/000077228>.
- Weihe, E., Bette, M., Fink, T., Romeo, H.E., Schafer, M., 1999. Molecular anatomical basis of interactions between nervous and immune systems in health and diseases. In: Schedlowski, M., Tewes, U. ŽEds. *Psychoneuroimmunology: An Interdisciplinary Introduction*. Plenum, New York, pp. 167–183.
- Weiss, A.M. 2008. Effects of early life and adult chronic stress on behavior and physiology. Columbus. Thesis – The Ohio State University.
- Wuertz-Kozak, K., Roszkowski, M., Cambria, E., Block, A., Kuhn, G.A., Abele, T., Hitzl, W., Drießlein, D., Müller, R., Rapp, M. A., Mansuy, I.M., Peters, E.M.J., & Wippert, P.M., 2020. Effects of Early Life Stress on Bone Homeostasis in Mice and Humans. *International journal of molecular sciences*, 21(18), 6634. <https://doi.org/10.3390/ijms21186634>.
- Wu, H.Y., de Groat, W.C., 2006. Maternal separation uncouples reflex from spontaneous voiding in rat pups. *J Urol.* 175(3 Pt 1):1148-51. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00321-6.
- Xiao F, Liu C, Zhang T, Yu G, Cui G. [Early maternal deprivation decreases the immunological function of F1 generation offspring in mice]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian*