

УДК 61-092.4+616.314.9:599.323.4

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-48-2.3>**В.В. Гороховський,**

кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри стоматології дитячого віку,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082, gorohovskiyvv@ukr.net

О.В. Денга,

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

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПОРУШЕННЯ ТЕРМІНІВ ПРОРІЗУВАННЯ ЗУБІВ

Мета дослідження. Дослідження присвячене вивченню впливу L-тироксину, Мерказолілу, та антибіотиків (Амоксиклав та Цефоперазол), отриманих антенатально на терміни прорізування молярів у щурів. **Матеріали та методи.** Експеримент виконаний на 20 білих лабораторних щурах-самках та 37 щурятах. Починаючи з першого дня введення препаратів, до самок підсаджували самців. В залежності від використаних препаратів, тварин розподілили на 4 групи: 1. Інтактна (дієта віварію); 2. L-тироксин в дозі 10 мг/кг + дієта віварію; 3. Антибіотики (цефоперазон 180 мг/кг – вагітність, амоксиклав 135 мг/кг – лактація) + дієта віварію; 4. Мерказоліл – (20 мг/кг – вагітність), (50 мг/кг – лактація) + дієта віварію. Подальші дослідження проводили на щурятах, які були народжені від самок, що отримували ці препарати. Щурят виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) після періоду лактації приблизно у віці 35 днів. Загальна тривалість експерименту склала 56 днів. Протягом експерименту у щурят визначалась дата початку прорізування зубів та ступінь їх прорізування. **Результати дослідження.** У щурів 2 другої групи перший моляр прорізувався на 15,42±0,16 день, Прорізування другого моляру у щурів 2 групи відбувалось 1,96 доби раніше ніж у щурів 1 групи. Прорізування третього моляру відбувалось на 2,89 доби раніше першої групи. Так, в третій групі перший моляр прорізувався на 2,86 дні пізніше ніж у щурів 1 групи. Другий моляр у цієї групи щурів прорізувався на 2,16 дні пізніше ніж у щурів інтактної групи. Третій моляр у щурів 3 групи прорізувався на 2,13 дні пізніше ніж у щурів інтактної групи. Перший моляр у щурів 4 групи прорізувався на 3,43 дні пізніше ніж у щурів інтактної групи. Другий моляр на 4,14 дні пізніше ніж у інтактної щурів групи. Прорізування третього моляру відбувалось на 3,15 дні пізніше ніж у щурів першої групи. **Висновки.** Встановлено, що у щурів народжених від самок яким моделювали експериментальний гіпертиреоз під час вагітності та лактації, відбувалось раннє прорізування молярів.

В результаті експериментальних досліджень доведено, що у щурів, які були народжені від самок, яким перорально під час вагітності та лактації вводили антибіотики, відбувалась затримка прорізування зубів. Встановлено, що у щурів народжених від самок, яким моделювали експериментальний гіпотиреоз під час вагітності та лактації, відбувалась затримка прорізування молярів.

Ключові слова: терміни прорізування зубів, антибіотики, гіпотиреоз, гіпертиреоз, щурі.

V.V. Horokhovskiy,

PhD (Medicine), Associate Professor, Senior Lecturer
at the Department of Paediatric Dentistry,
Odessa National Medical University, 2 Volkhovskiy
lane, Odessa, Ukraine, postal code 65082,
gorohovskiyvv@ukr.net

O.V. Denga,

Doctor of Medical Sciences, Professor,
State Institution "Institute of Dentistry and Maxillofacial
Surgery of the National Academy of Medical Sciences
of Ukraine", 11 Richelevskaya street, Odessa, Ukraine,
postal code 65026

EXPERIMENTAL MODELING OF THE ABNORMAL TIMING OF DENTITION

The aim of the study. The study is dedicated to the investigation of the influence of L-thyroxine, Mercazolil, and antibiotics (Amoxiclav and Cefoperazole) received antenatally on the timing of molar eruption in rats. **Materials and methods.** The experiment was performed on 20 white female laboratory rats and 37 male rats. Starting from the first day of drug administration, the males were put together with females. Depending on the drugs used, the animals were divided into 4 groups: 1. Intact (vivarium diet); 2. L-thyroxine in a dose of 10 mg/kg + vivarium diet; 3. Antibiotics (cefoperazone 180 mg/kg – pregnancy, amoxiclav 135 mg/kg – lactation) + vivarium diet; 4. Mercazolil – (20 mg/kg – pregnancy), (50 mg/kg – lactation) + vivarium diet. Further studies were conducted on little rat that were born from the females receiving these drugs. Rats were removed from the experiment under thiopental anesthesia (20 mg/kg) after the lactation period at approximately 35 days of age. The total duration of the experiment was 56 days. During the experiment, the date of the beginning of dentition and the degree of eruption were determined in little rat. **Results of the study.** The first molar erupted on 15.42±0.16 days in rats of the 2nd group. The eruption of the second molar in the rats of the 2nd group occurred 1.96 days earlier than in those of the 1st group. Eruption of the third molar occurred 2.89 days earlier than in the first group. Thus, the first molar in the 3rd group erupted 2.86 days later than in the rats of the 1st group. The second molar in this group of rats erupted 2.16 days later than in the rats of the intact group. The third molar in rats of the 3rd group erupted 2.13 days later than in rats of the intact group. The first molar in the rats of the 4th group erupted 3.43 days later than in those of the intact group. The second molar erupted 4.14 days later than in the intact group of rats. Eruption of

the third molar occurred 3.15 days later than in the rats of the first group. **Conclusions.** It was established that early eruption of molars occurred in rats born from the females with simulated experimental hyperthyroidism during pregnancy and lactation. As a result of experimental studies, it was proved that dentition was delayed in rats born from the females that were administered antibiotics orally during pregnancy and lactation. It was established that in rats born from the females that were modelled experimental hypothyroidism during pregnancy and lactation, the eruption of molars was delayed.

Key words: timing of dentition, antibiotics, hypothyroidism, hyperthyroidism, rats.

Вступ. Прорізування зубів – це складний біологічний процес, який тісно пов'язаний з формуванням та мінералізацією коронок та коренів зубів [1, 14]. Ці процеси починаються ще у внутрішньоутробному періоді розвитку дитини і є складовою частиною розвитку щелепно-лицевої ділянки дитини [2]. На терміни, парність та послідовність прорізування впливає ціла низка ендогенних та екзогенних факторів. Перш за все, ці процеси підпорядковуються генетичним та ендокринним чинникам [13]. Також важливе значення має нервова система, яка забезпечує регуляцію кісткового метаболізму та резорбцію кістки альвеоли під час прорізування [12]. Тому, особливу увагу під час вивчення етапів формування, мінералізації та прорізування зубів слід приділяти тим факторам, що діють ще в антенатальному періоді розвитку дитини. Так, дослідженнями доведено вплив патологічного перебігу вагітності на прорізування та стан твердих тканин зубів [3] На ці процеси також впливають шкідливі звички матері під час вагітності, тривалість пологів, вага немовляти при народженні, спосіб годування, характер та якість харчування на першому році життя [4, 5, 6, 7, 8]. Порушення термінів відмічається при деяких захворюваннях, серед них рахіт, цукровий діабет, ожирінні та ін. [9, 10, 11].

У зв'язку з тим, що процеси прорізування та мінералізації пов'язані між собою, створення експериментальних моделей порушення прорізування дасть змогу вивчити особливості патогенезу цього процесу та в експерименті на цих моделях вивчити ефективність застосування засобів профілактики карієсу зубів.

Мета дослідження. Вивчення впливу L-тироксину, Мерказолілу, та антибіотиків (Амоксиклав та Цефоперазол), отриманих антенатально на терміни прорізування молярів у щурів.

Матеріали і методи дослідження. Експеримент виконаний на 20 білих лабораторних щурах-самках масою 252-295 г та 37 щурятах, які були

народжені від них масою 51–74 г. Тварин утримували в стандартних умовах світлового режиму і харчовому раціоні віварію. Починаючи з першого дня введення препаратів, до самок підсаджували самців. В залежності від використаних препаратів, тварин розподілили на 4 групи:

1. Інтактна (дієта віварію)
2. L- тироксин в дозі 10 мг/кг + дієта віварію;
3. Антибіотики (цефоперазон 180 мг/кг – вагітність, амоксиклав 135 мг/кг – лактація) + дієта віварію
4. Мерказоліл–(20мг/кг–вагітність),(50мг/кг–лактація) + дієта віварію

При роботі з тваринами керувалися Законом України «Про захист тварин від жорсткого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009 р.) з урахуванням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях.

У щурів другої групи моделювали стан експериментального гіпертиреозу шляхом щоденного перорального введення препарату L-тироксин («Берлін-Хемі», Німеччина). Діючою речовиною L-тироксину є синтетичний левотироксин, що ідентичний за біологічною активністю до природного гормону щитовидної залози. В інструкції до препарату зазначено, що різниці в ефектах між ендогенним і екзогенним левотироксином не відмічено. Щури отримували даний препарат перорально у дозі 10 мг/кг маси тіла щоденно протягом вагітності та лактації.

Введення антибіотиків 3-ої групі щурів проводили за наступною схемою: два курси цефоперазону (ТОВ «АВАНТ», Україна), який вводили перорально у дозі 180 мг/кг з першого дня експерименту на протязі 6 днів, після 8 днів перерви проводили другий курс. Після 8 днів перерви щурам проводили два курси амоксиклаву («Лек», Словенія) в дозі 135 мг/кг. Цей період збігся з пологами, тобто під час лактації щури отримували два курси амоксиклаву. Всього було проведено чотири курси антибіотикотерапії з трьома перервами. Використовували ін'єкційну форму антибіотиків, які гарно розчинювалися. Дози антибіотиків відповідали терапевтичним дозам для людини.

У щурів 4-ої групи моделювали стан експериментального гіпотиреозу шляхом перорального введення препарату мерказоліл (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), діючою речовиною якого є тіамазол, що інгібує активність ферменту пероксидази, яка бере участь у йодуванні тиреоїдних гормонів щитовидної залози,

та призводить до порушення синтезу тироксину і трийодтироніну. Протягом вагітності щури отримували препарат у дозі 20 мг/кг щоденно, протягом лактації дозу збільшили до 50 мг/кг.

Подальші дослідження проводили на щурятах, які були народжені від самок, що отримували різні препарати. Групи були відповідними:

1. Інтактна (дієта віварію), n =7
2. Дієта віварію + L-тироксин, n =12
3. Дієта віварію + Антибіотики, n =11
4. Дієта віварію + Мерказоліл, n =7

Щурят виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) після періоду лактації приблизно у віці 35 днів. Загальна тривалість експерименту склала 56 днів. Протягом експерименту у щурят визначалась дата початку прорізування зубів та ступінь їх прорізування.

Результати та їх обговорення. В результаті проведених досліджень встановлено, що прорізування молярів у щурів першої групи відбувалось починаючи з першого моляру на 18,14 ± 0,15 день. Потім прорізувався другий моляр на 19,29 ± 0,20 день, після чого на 30,14 ± 0,15 день проходило прорізування 3 моляру. Порушення парності та послідовності прорізування не відмічалось. Також не встановлено достовірної різниці в термінах прорізування однойменних зубів на верхній та нижній щелепах (табл. 1).

В 2 другій групі щурів, які народились від самок, яким під час вагітності та лактації застосовувався L-тироксин в дозі 10 мг/кг, встановлено раннє прорізування зубів. Так, перший моляр у щурів в цій групі прорізувався на 15,42 ± 0,16 день, що 2,72 доби раніше ніж у інтактній групі щурів. Прорізування другого моляру у щурів 2 групи відбувалось 1,96 доби раніше ніж у щурів 1 групи. Прорізування третього моляру відбувалось на 2,89 доби раніше першої групи.

В третій групі щурів, які були народжені від самок, яким перорально під час вагітності та лактації вводили антибіотики, встановлена затримка прорізування зубів. Це пояснюється порушенням

біоценозу у кишечнику тварин в наслідок чого порушуються механізми всмоктування кальцію. Так, в третій групі перший моляр прорізувався на 2,86 дні пізніше ніж у щурів 1 групи. Другий моляр у цієї групи щурів прорізувався на 2,16 дні пізніше ніж у щурів інтактної групи. Третій моляр у щурів 3 групи прорізувався на 2,13 дні пізніше ніж у щурів інтактної групи

У щурів 4-ої групи, які отримані від вагітних самок, у яких експериментально моделювали гіпотиреоз шляхом перорального введення препарату мерказоліл встановлена затримка прорізування зубів. Так, перший моляр прорізувався на 3,43 дні пізніше ніж у щурів інтактної групи. Другий моляр на 4,14 дні пізніше ніж у інтактної щурів групи. Прорізування третього моляру відбувалось на 3,15 дні пізніше ніж у щурів першої групи.

Таким чином, в результаті проведених експериментальних досліджень, розроблені дві моделі затримки прорізування та одна модель раннього прорізування зубів. Розроблені моделі дадуть змогу вивчити вплив затримки та раннього прорізування зубів на тканини порожнини рота. На розроблених моделях в подальшому можливо досліджувати ефективність лікувально-профілактичних комплексів та оцінювати стан твердих тканин у щурів.

Висновки. 1. В результаті проведених досліджень вивчені норми прорізування молярів у щурів.

2. Встановлено, що у щурів народжених від самок яким моделювали експериментальний гіпертиреоз під час вагітності та лактації, відбувалось раннє прорізування молярів.

3. В результаті експериментальних досліджень доведено, що у щурів, які були народжені від самок, яким перорально під час вагітності та лактації вводили антибіотики, відбувалась затримка прорізування зубів.

4. Встановлено, що у щурів народжених від самок, яким моделювали експериментальний гіпотиреоз під час вагітності та лактації, відбувалась затримка прорізування молярів.

Таблиця 1

Прорізування молярів у щурів (дні)

	1 група n=7	2 група n=12	3 група n=11	4 група n=7
1 моляр	18,14 ± 0,15	15,42 ± 0,16 p < 0,001	21,0 ± 0,20 p < 0,001	21,57 ± 0,32 p < 0,001
2 моляр	19,29 ± 0,20	17,33 ± 0,20 p < 0,001	21,45 ± 0,17 p < 0,001	23,43 ± 0,22 p < 0,001
3 моляр	30,14 ± 0,15	27,25 ± 0,14 p < 0,001	32,27 ± 0,25 p < 0,001	33,29 ± 0,39 p < 0,001

Примітка: P – показник достовірності відмінностей з інтактною групою.

Література:

1. Nagata M., Ono N., Ono W. Mesenchymal Progenitor Regulation of Tooth Eruption: A View from PTHrP. *J Dent Res.* 2020. Feb; №99(2). P. 133-142. doi: 10.1177/0022034519882692.
2. Garmash O. Dependence of Deciduous Tooth Eruption Terms and Tooth Growth Rate on the Weight-Height Index at Birth in Macrosomic Children over the First Year of Life. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2019. №62(2). P. 62-68. doi: 10.14712/18059694.2019.48.
3. Hisano K., Tanaka K., Nagata C., Arakawa M., Miyake Y. High birthweight is associated with increased prevalence of dental caries in Japanese children. *International Journal of Dental Hygiene* 2018. №16(3). P. 404–10.
4. Wu H., Chen T., Ma Q., Xu X., Xie K., Chen Y. Associations of maternal, perinatal and postnatal factors with the eruption timing of the first primary tooth. *Sci Rep.* 2019. Feb №25. P. 9(1):2645. doi: 10.1038/s41598-019-39572-w.
5. Evangelista SES, Vasconcelos KRF, Xavier T.A., Oliveira S., Dutra ALT, Nelson-Filho P., Silva LABD, Segato RAB., Queiroz A.M., Kuchler E.C. Timing of Permanent Tooth Emergence is Associated with Overweight/Obesity in Children from the Amazon Region. *Braz Dent J.* 2018. Sep-Oct. №29(5). P. 465-468. doi: 10.1590/0103-6440201802230.
6. Żądzińska E., Sitek A., Rosset I. Relationship between pre-natal factors, the perinatal environment, motor development in the first year of life and the timing of first deciduous tooth emergence. *J. Ann Hum Biol.* 2016. № 43(1). P. 25–33.
7. Alnemer K.A., Pani S.C., Althubaiti A.M., Bawazeer M. Impact of birth characteristics, breast feeding and vital statistics on the eruption of primary teeth among healthy infants in Saudi Arabia: an observational study. *BMJ Open.* 2017. №7(12). P.e018621.
8. Pavičin I.S., Dumančić J., Badel T., Vodanović M. Timing of emergence of the first primary tooth in preterm and full-term infants. *J. Ann Anat.* 2016. №203. P. 19–23.
9. Lal S. et al. Accelerated tooth eruption in children with diabetes mellitus. *J. Pediatrics.* 2008. №121(5). P. e1139–1143
10. Mohamedhusein N., Busuttil-Naudi A., Mohammed H., UIHaq A. Association of obesity with the eruption of first and second permanent molars in children: a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2020. Feb. №21(1). P. 13-23. doi: 10.1007/s40368-019-00452-6.
11. Traver-Ferrando C., Barcia-González J. Early permanent dental eruption in obese/overweigh schoolchildren. *J Clin Exp Dent.* 2022. Feb. №14(2). P. e199-e204. doi: 10.4317/jced.58568.
12. Chidiac J.J., Kassab A., Rifai K., Saadé N.E., Al Chaer E.D. Modulation of incisor eruption in rats by sympathetic efferents. *Arch Oral Biol.* 2018. May; №89. P.31-36. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.02.003.
13. Madalena I.R., Marañón-Vásquez G.A., Omori M.A., de Sousa E.T, da Silveira H.A., et al. Evaluation of tooth eruption rate of incisor teeth in rats with estrogen deficiency. *Clin Oral Investig.* 2023. Jan; №27(1). P. 345-352. doi: 10.1007/s00784-022-04738-w.
14. Міськів А. Л., Безвужко Е. В.. Терміни прорізування постійних зубів у ранньому змінному прикусі у дітей Львівської області. *Вісник проблем біології і медицини.* 2015. Вип. 4, Т. 1(124). С. 300-303.

References:

1. Nagata, M., Ono, N., & Ono, W. (2020). Mesenchymal Progenitor Regulation of Tooth Eruption: A View from PTHrP. *J Dent Res.*, 99(2), 133-142. doi: 10.1177/0022034519882692.
2. Garmash, O. (2019). Dependence of Deciduous Tooth Eruption Terms and Tooth Growth Rate on the Weight-Height Index at Birth in Macrosomic Children over the First Year of Life. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 62(2), 62-68. doi: 10.14712/18059694.2019.48.
3. Hisano, K., Tanaka, K., Nagata, C., Arakawa, M., & Miyake, Y. (2018). High birthweight is associated with increased prevalence of dental caries in Japanese children. *International Journal of Dental Hygiene*, 16(3), 404–10.
4. Wu, H., Chen, T., Ma, Q., Xu, X., Xie, K., & Chen, Y. (2019). Associations of maternal, perinatal and postnatal factors with the eruption timing of the first primary tooth. *Sci Rep.*, 25, 9(1), 2645. doi: 10.1038/s41598-019-39572-w.
5. Evangelista, SES., Vasconcelos, KRF., Xavier, T.A., Oliveira, S., Dutra ALT. & et al. (2018). Timing of Permanent Tooth Emergence is Associated with Overweight/Obesity in Children from the Amazon Region. *Braz Dent J.* 29(5), 465-468. doi: 10.1590/0103-6440201802230.
6. Żądzińska, E., Sitek, A., & Rosset, I. (2016). Relationship between pre-natal factors, the perinatal environment, motor development in the first year of life and the timing of first deciduous tooth emergence. *J. Ann Hum Biol.*, 43(1), 25–33.
7. Alnemer, K.A., Pani, S.C., Althubaiti, A.M., & Bawazeer, M. (2017). Impact of birth characteristics, breast feeding and vital statistics on the eruption of primary teeth among healthy infants in Saudi Arabia: an observational study. *BMJ Open.*, 7(12), e018621.
8. Pavičin, I.S., Dumančić, J., Badel, T., & Vodanović, M. (2016). Timing of emergence of the first primary tooth in preterm and full-term infants. *J. Ann Anat.*, 203, 19–23.
9. Lal, S. & et al. (2008). Accelerated tooth eruption in children with diabetes mellitus. *J. Pediatrics.*;121(5), e1139–1143.
10. Mohamedhusein, N., Busuttil-Naudi, A., Mohammed, H., & UIHaq, A. (2020). Association of obesity with the eruption of first and second permanent molars in children: a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.*, 21(1), 13-23. doi: 10.1007/s40368-019-00452-6.
11. Traver-Ferrando, C., & Barcia-González, J. (2022). Early permanent dental eruption in obese/overweigh schoolchildren. *J Clin Exp Dent.* 1, 14(2), e199-e204. doi: 10.4317/jced.58568.
12. Chidiac, J.J., Kassab, A., Rifai, K., Saadé, N.E., & Al Chaer, E.D. (2018). Modulation of incisor eruption in rats by sympathetic efferents. *Arch Oral Biol.*, 89, 31-36. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.02.003.
13. Madalena I.R., Marañón-Vásquez G.A., Omori M.A., de Sousa E.T, & da Silveira H.A., et al. (2023). Evaluation of tooth eruption rate of incisor teeth in rats with estrogen deficiency. *Clin Oral Investig.* 27(1), 345-352. doi: 10.1007/s00784-022-04738-w.
14. Miskiv A. L., & Bezvushko E. V. (2015). Терміни прорізування постійних зубів у ранньому змінному прикусі у дітей Львівської області [The timing of eruption of the secondary teeth in the early mixed occlusion in children of Lviv region]. *Вісник проблем біології і медицини – Bulletin of problems of biology and medicine*, 4, 1, 300-303 [in Ukrainian].