

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

УДК 59.085 + 616.314-007.1

DOI <http://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-3-1>

В. В. Гороховський¹, О. В. Дєньга²

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПІД ЧАС МОДЕЛЮВАННЯ ПОРУШЕННЯ ТЕРМІНІВ ПРОРІЗУВАННЯ ЗУБІВ

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

²ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна

УДК 59.085 + 616.314-007.1

В. В. Гороховський, О. В. Дєньга

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПІД ЧАС МОДЕЛЮВАННЯ ПОРУШЕННЯ ТЕРМІНІВ ПРОРІЗУВАННЯ ЗУБІВ

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

²ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна

У роботі вивчалися біохімічні маркери (лужна фосфатаза, еластаза, каталаза) в сироватці крові щурів під час моделювання порушення термінів прорізування зубів. Дослід виконано на 20-ти білих щурах-самках та 37-ми щурият. Тварин розподілили на 4 групи: 1 – інтактна (дієта віварію); 2 – L-тироксин + дієта віварію; 3 – антибіотики (цефоперазон – вагітність, амоксиклав – лактація) + дієта віварію; 4 – Мерказоліл – (вагітність, лактація) + дієта віварію. Надалі досліджувалися щурият, яких виводили з експерименту після періоду лактації у віці 35 днів. Дослід тривав 56 днів.

Результати показали розвиток системного запалення після прийому L-тироксину та антибіотиків, гальмування фагоцитарної активності нейтрофілів у щурів 4-ої групи, пригнічення активності антиоксидантної системи крові після застосування L-тироксину та її стимуляція антибіотиками або мерказолілом.

Ключові слова: терміни прорізування зубів, біохімія, щури.

UDC 59.085 + 616.314-007.1

V. V. Horokhovskiy¹, O. V. Denga²

STUDY OF BIOCHEMICAL INDICES OF BLOOD SERUM OF EXPERIMENTAL ANIMALS IN MODELING THE ABNORMAL TIMING OF DENTITION

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

²State Institution "Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine

The studies are dedicated to the investigation of changes in biochemical markers (alkaline phosphatase, elastase and catalase) in the blood serum of rats when simulating the abnormal timing of dentition.

Materials and methods of research. 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. A biochemical analysis of the blood serum was performed in rats of all groups.

Research results and their discussion. The results of the studies indicate the development of systemic inflammation after taking L-thyroxine and antibiotics, which is confirmed by the activity of elastase in the blood serum of rats. Inhibition of the phagocytic activity of neutrophils in rats of the 4th group, which were obtained from the females that had a deficiency of thyroid hormones during pregnancy and lactation, was proved. There was revealed suppression of the activity of the blood antioxidant system after the use of thyroxine and its stimulation after receiving antibiotics or mercazolil.

Key words: timing of dentition, biochemistry, rats.

Вступ. Прорізування зубів – важливий фізіологічний процес, який тісно пов'язаний з розвитком лицевого скелета і зубощелепної системи [1; 2]. Терміни прорізування є морфологічною та функціональною

константою організму дитини, яку необхідно враховувати в роботі педіатрів, стоматологів, ендокринологів та інших медичних працівників [3; 4].

Аналіз сучасних літературних джерел свідчить, що на терміни прорізування може впливати цілий ряд екзогенних й ендогенних факторів [5–8]. Так, останні дослідження вказують на сильну генетичну детерміно-

ваність процесу прорізування зубів [9; 10]. Також доведена значна роль медико-біологічних факторів, а саме: вік батьків, наявність у них шкідливих звичок або шкідливих чинників професійної діяльності, наявність загальносоматичної патології [2; 3; 4].

Звісно, на процеси прорізування можуть впливати захворювання дитини. Серед них вагоме місце займає ендокринна патологія та генетичні порушення. Також доведено вплив ранньої втрати тимчасових зубів унаслідок травматичного ушкодження та ускладнення карієсу на терміни прорізування постійних зубів [11–14]. Таким чином, затримка або раннє прорізування може свідчити про порушення фізіологічних процесів в організмі, можливу наявність загальносоматичної патології та порушення розвитку дитини.

Беручи до уваги високу актуальність проблеми, моделювання порушень термінів прорізування зубів дасть змогу в експерименті на лабораторних тваринах дослідити ефективність застосування засобів профілактики основних стоматологічних захворювань.

Резюмуючи викладене вище, поглиблене вивчення змін біохімічних маркерів сироватки крові, що відбувається під час моделювання порушення термінів прорізування, є важливим завданням медицини.

Метою дослідження є визначення змін біохімічних маркерів (лужної фосфатази, еластази та каталази) сироватки крові щурів під час моделювання порушення термінів прорізування зубів.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження виконані на 20-ти білих лабораторних щурах-самках та 37-ми щурятах, які були народжені від них. Залежно від використаних препаратів тварин розподілили на 4 групи:

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

Починаючи з першого дня введення препаратів, до самок підсаджували самців. У щурів другої групи моделювали стан експериментального гіпертиреозу шляхом щоденного перорального введення препарату L-тироксин («Берлін-Хемі», Німеччина) у дозі 10 мг/кг маси тіла щоденно протягом вагітності та лактації.

Введення антибіотиків у 3-ю групу щурів проводили за такою схемою: два курси цефоперазону (ТОВ «АВАНТ», Україна), який вводили перорально в дозі 180 мг/кг з першого дня експерименту протягом 6-ти днів, після 8-ми днів перерви проводили другий курс. Після 8-ми днів перерви щурам проводили два курси амоксиклаву («Лек», Словенія) в дозі 135 мг/кг. Цей період збігся з пологамі, тобто під час лактації щури отримували два курси амоксиклаву. Усього було проведено чотири курси антибіотикотерапії з трьома перервами. Використовували ін'єкційну форму антибіотиків, які добре розчинялись. Дози антибіотиків корелювали з терапевтичними дозами для людини.

У щурів 4-ої групи моделювали стан експериментального гіпотиреозу шляхом перорального введення препарату Мерказоліл (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна). Протягом вагітності щури отримували препарат у дозі 20 мг/кг щоденно, протягом лактації дозу збільшували до 50-ти мг/кг.

Подаальші 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 становила 56 днів. Протягом експерименту у щурят визначалась дата початку прорізування зубів та ступінь їх прорізування. У результаті досліджень у щурів другої групи виявлено раннє прорізування зубів, у щурів третьої та четвертої групи – затримка прорізування зубів. У щурів усіх груп проводився біохімічний аналіз сироватки крові (визначення активності лужної фосфатази, еластази та каталази) [15].

У 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.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати проведених досліджень свідчать про те, що активність лужної фосфатази в сироватці крові експериментальних тварин 2-ї, 3-ї та 4-ї груп достовірно підвищилася. Так, у щурів 2-ї групи цей показник був на 13,8% ($P < 0,05$) більший у порівнянні зі щурами 1-ї (інтактною) групи. У щурів 3-ї групи активність лужної фосфатази була на 19,5% ($P < 0,01$) більша в порівнянні зі щурами 1-ї (інтактною) групи. У щурів 4-ї групи активність лужної фосфатази була на 33,1% ($P < 0,001$) більша в порівнянні зі щурами 1-ї (інтактною) групи. Це може бути наслідком порушень метаболізму кісткової тканини або функції гепатоцитів під впливом препаратів, які отримували щурята внутрішньоутробно та з молоком матерів (табл. 1).

У сироватці крові 2-ї групи щурів, що були народжені від самок, яким під час вагітності та лактації вводили L-тироксин, спостерігалася тенденція до підвищення активності еластази на 18,2% ($0,05 < P < 0,1$) у порівнянні з щурами 1-ї групи. У 3-ї групі щурів, що були народжені від самок, яким під час вагітності та лактації вводили антибіотики, рівень еластази збільшився на 6,4% ($P > 0,5$) у порівнянні з інтактною групою щурів. Таке підвищення показників еластази свідчить про наявне системне запалення. У сироватці крові щурів 4-ї групи, в матерів яких у період вагітності й лактації був дефіцит тиреоїдних гормонів, активність даного маркера була достовірно нижчою, ніж показники інтактною групи, на 36,0% ($P < 0,001$). Оскільки еластаза має нейтрофільне походження, зменшення її активності в сироватці крові може говорити про зниження кількості нейтрофілів та їх фагоцитуючої функції, що поряд зі зниженням активності лізоциму свідчить про суттєве пригнічення неспецифічного антимікробного захисту організму, в яких антенатальний та ранній постнатальний періоди проходили за дефіциту тиреоїдних гормонів.

Біохімічні показники сироватки крові щурів

№	Групи щурів	Активність ЛФ, мк-кат/л	Активність еластази, мк-кат/л	Активність каталази, мкат/л
1	Інтактна (дієта віварію), n = 7	5,80 ± 0,24	174,92 ± 10,2	0,370 ± 0,018
2	Дієта віварію + L-тироксин, n=12	6,60 ± 0,30 P < 0,05	206,84 ± 14,3 0,05 < P < 0,1	0,233 ± 0,010 P < 0,001
3	Дієта віварію + Антибіотики, n=11	6,93 ± 0,26 P < 0,01	186,04 ± 12,8 P > 0,5	0,598 ± 0,021 P < 0,001
4	Дієта віварію + Мерказоліл, n = 7	7,72 ± 0,42 P < 0,001	112,06 ± 7,6 P < 0,001	0,528 ± 0,020 P < 0,001

Примітка: P – показник достовірності відмінностей з інтактною групою

Активність ферменту каталази в сироватці крові 3-ї групи щурів (Антибіотики + дієта віварію) збільшилася в 1,6 рази (P < 0,001) у порівнянні зі щурами інтактною групи. У щурів 4-ї групи (Мерказоліл + дієта віварію) активність ферменту каталази в сироватці крові збільшилася в 1,4 рази у порівнянні зі щурами інтактною групи (P < 0,001). Такі зміни активності каталази свідчать про підвищення рівню антиоксидантного захисту організму тварин. А в сироватці крові 2-ї групи (L-тироксин + дієта віварію) активність каталази, навпаки, знизилася на 37,0% у порівнянні з інтактною групою щурів (P < 0,001). Це свідчить про пригнічення антиоксидантного захисту організму щурів цієї групи.

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать про розвиток системного запалення після прийому

L-тироксину та антибіотиків, що підтверджується показниками активності еластази сироватки крові щурів.

Доведено гальмування фагоцитарної активності нейтрофілів у щурів 4-ї групи, що були отриманні від самок, в яких у період вагітності й лактації був дефіцит тиреоїдних гормонів.

Виявлено пригнічення активності антиоксидантної системи крові після застосування L-тироксину та його стимуляція після отримання антибіотиків або мерказолілу.

Розроблені експериментальні моделі надалі дадуть змогу в експерименті на лабораторних тваринах дослідити ефективність застосування засобів профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з порушенням прорізування зубів.

ЛІТЕРАТУРА

- Manlove AE, Romeo G, Venugopalan SR. Craniofacial Growth: Current Theories and Influence on Management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2020. № 32 (2): 167–175.
- Smaglyuk LV, Chukhray NL, Bezvushko EV. The relationship of malocclusions with the eruption time of permanent teeth in children living in different climatic and geographical conditions. *The world of medicine and biology.* 2020, Т. 16. № 1 (71): 132–136.
- Miskiv AL, Bezvushko EV. Timing of eruption of permanent teeth in early variable bite in children of Lviv region. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2015; 4(1): 300–303. (in Ukrainian).
- Melnik VS, Gorzov LF, Zombor KV. Timing of formation of temporary and permanent bite in children of Uzhhorod. *Ukrayins'kyi stomatolohichnyy al'manakh.* 2018; 1: 60–63. (in Ukrainian).
- Roulias P, Kalantzis N, Doukaki D. Teeth Eruption Disorders: A Critical Review. *Children (Basel).* 2022. Vol. 24. № 9(6): 771.
- Kurosaka H, Itoh S, Morita C. Development of dentition: From initiation to occlusion and related diseases. *J Oral Biosci.* 2022. № 64(2): 159–164.
- Arai Y, English JD, Ono N. Effects of antiresorptive medications on tooth root formation and tooth eruption in paediatric patients. *Orthod Craniofac Res.* 2023. № 3: 121–124.
- Zhou T, Pan J, Wu P. Dental Follicle Cells: Roles in Development and Beyond. *Stem Cells Int.* 2019. № 15: 1–17.
- Xin Y, Zhao N, Wang Y. Multiple roles of Runt-related transcription factor-2 in tooth eruption: bone formation and resorption. *Arch Oral Biol.* 2022. № 141: 105484.
- Jin Y, Wang C, Cheng S. MicroRNA control of tooth formation and eruption. *Arch Oral Biol.* 2017. № 73: 302–310.
- Zeng L, He H, Sun M. Runx2 and Nell-1 in dental follicle progenitor cells regulate bone remodeling and tooth eruption. *Stem Cell Res Ther.* 2022. Vol. 30. № 13(1): 486.
- Oosterkamp BC, Ockeloen CW, Carels CE. Eruptiestoornissen en syndromen [Tooth eruption disturbances and syndromes]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2014. № 121(4): 233–238.
- Godovanets OI, Rozhko MM. Peculiarities of formation of the maxillofacial system in children with diffuse non-toxic goiter. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2015; 2(2): 37–40. (in Ukrainian).
- Kreiborg S, Jensen BL. Tooth formation and eruption – lessons learnt from cleidocranial dysplasia. *Eur J Oral Sci.* 2018. № 126(1): 72–80.
- Levitsky AP, Makarenko OA, Denga OV. The experimental methods of the study of osteogenesis stimulators. Kiev, GFK, 2005: 50.

Надійшла до редакції 05.07.2023 р.

Прийнята до друку 22.08.2023 р.

Електронна адреса для листування oksanadenga@gmail.com