

**ВЛИЯНИЕ ПЕСТИЦИДОВ И МИНЕРАЛЬНЫХ УДОБРЕНИЙ
ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ГИСТОГЕНЕЗ ЗУБОВ У
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ КРЫС****Тайлакова Д.И.***Бухарский медицинский институт имени Абу Али Ибн Сина***Ширинова Ш.Б.***Бухарский медицинский институт имени Абу Али Ибн Сина**доцент кафедры терапевтической стоматологии,**студентка 1 курса лечебного факультета, студентка 5 курса**стоматологического факультета*

Аннотация. В экспериментах у лабораторных крыс исследовали особенностей эмбрионального развития крыс в целом, а также эмбрионального и постнатального развития их зубочелюстной системы в условиях внутриутробного воздействия некоторыми загрязняющими окружающую среду химикатами. Выявлено, что внутриутробное воздействие экотоксическими факторами (пестициды, двуокиси серы и азота) приводит к нарушениям эмбрионального и постнатального развития потомства, которые проявляются в максимальной степени при сочетанной интоксикации пестицидами и диоксидами. Также обнаружено, что сочетанная внутриутробная интоксикация существенно нарушает процессы тканевой дифференцировки зубных зачатков и окостенения челюстных костей плода, следствием которых являются запоздалое прорезывание и аномальное развитие зубов в постнатальном периоде.

Ключевые слова: пестициды; диоксиды; эмбриональное развитие; гистогенез зубов; загрязнение окружающей среды.

**EFFECT OF ENVIRONMENTAL PESTICIDES AND MINERAL FERTILIZERS ON
DENTAL HYSTOGENESIS IN EXPERIMENTAL RATS**

Abstract. In experiments on the laboratory rats the features of commonembryonic development, as well as embryonic and postnatal development of the dental system in utero effects of some polluting chemicals have been studied. It is found that prenatal exposure of toxic substances (pesticides, sulfur and nitrogendioxides) leads to impaired fetal and postnatal development of offspring, which are shown to the maximum extent in combined toxicity of pesticides and dioxides. It was also revealed that combined intrauterine intoxication substantially interferes with thetooth tissue differentiation and jaw bones of the fetus, resulting in the delayed eruption and abnormal development of the teeth in the postnatal period.

Keywords: *pesticides, dioxins, embryonic development, dental histogenesis, pollution.*

Актуальность проблемы. Загрязнение окружающей среды вредными веществами, главным образом пестицидами и промышленными выбросами, может привести к нарушению экологического равновесия и возникновению реальной опасности для здоровья населения. Организм наиболее уязвим к влиянию различных вредных факторов окружающей среды во внутриутробном и раннем постнатальном периодах жизни, когда идёт процесс становления практически всех органов и систем [2,4]. Установлено, что в наиболее загрязнённых регионах частота заболеваний дыхательной, пищеварительной и нервной систем, нарушений в физическом и интеллектуальном развитии и вероятности врожденных пороков развития у детей значительно превышает показатели экологически относительно благополучных регионов. Органы и ткани ротовой полости одними из первых вступают в контакт с неблагоприятными экологическими факторами и поэтому самые ранние изменения в организме могут локализоваться именно в зубочелюстной системе детей [1, 3]. К сожалению, до настоящего времени недостаточно исследовано влияние изолированного и комбинированного воздействия на организм пестицидов и промышленных химических выбросов (диоксидов серы, азота, аммиака и др.) на эмбриональное и постэмбриональное развитие организма в целом, и зубочелюстной системы, в частности.

Целью работы явилось выявление особенностей эмбрионального развития крыс в целом, а также эмбрионального и постнатального развития их зубочелюстной системы в условиях внутриутробного воздействия некоторыми загрязняющими окружающую среду химикатами.

Материалы и методы. В качестве химикатов, загрязняющих окружающую среду, были избраны широко используемые пестициды гексахлоран и фозалон, а также двуокись серы и двуокись азота, являющиеся основными компонентами вредных выбросов нефтеперерабатывающих заводов. Опыты проведены на нерожавших половозрелых белых крысах-самках с массой тела 170-180 г. В течение 2 недель до начала опытов у всех крыс проводили оценку состояния эстрального цикла, и при отсутствии каких-либо отклонений животные были отобраны для экспериментов. В зависимости от характера и способа воздействия токсических веществ на организм все животные были разделены на 3 группы по 20 самок в каждой из них. Первая группа животных, которая не подвергалась токсическому воздействию, служила в качестве контроля. Второй группе самок в течение всей беременности внутрижелудочным способом вводили комбинацию пестицидов гексахлорана и фозалона. Третья группа животных, наряду с получением указанной комбинации пестицидов, подвергалась воздействию двуокиси серы и двуокиси азота через вдыхаемый воздух. Дозу и концентрацию вводимых веществ подбирали таким образом, чтобы они были близки к реальным условиям загрязнения окружающей

среды в изучаемых нами промышленных и сельскохозяйственных зонах региона. При этом наиболее оптимальная доза гексахлорана равнялась 0,08 мг/кг, фозалона – 0,008 мг/кг, концентрация двуокиси серы – 0,12 мг/ м³, двуокиси азота – 0,08 мг/м³. Отравление самок начинали с первого дня беременности, наступление которой устанавливали по наличию сперматозоидов во влагалищных мазках. Для гистологического изучения развивающихся зубных зачатков по 10 самок из каждой группы забивали незадолго до родов, на 20-й день беременности, путем декапитации под легким эфирным наркозом. Выделяли кусочки челюстного отдела черепа плода (у 4-5 плодов от 5-6 самок) и фиксировали в 10% нейтральном формалине. После обезвоживания кусочки заливали в парафин, готовили срезы толщиной 7-10 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Для получения достаточно полной информации об эмбриотоксическом и тератогенном действии изучаемых веществ, определяли количество живых плодов на одну крысу, вычисляли общую внутриутробную смертность (в %), массу тела (в г) и кранио-каудальный размер плодов (в мм). Кроме того, выявляли частоту встречаемости внешних аномалий, аномалий внутренних органов, скелета и зубочелюстной системы плода. Вторую половину самок (по 10 самок в каждой группе) оставляли до завершения естественных родов с целью изучения особенностей динамики постнатального развития потомства в условиях комбинированного внутриутробного действия токсических факторов окружающей среды. На 1, 7, 14, 30 и 60 дни после рождения у потомства (у 5-6 крысят от 6-8 самок) измеряли массу и длину тела, а также отмечали сроки прорезывания зубов, отлипания ушных раковин, открывания глаз и появления волосяного покрова. Все полученные цифровые данные статистически обработаны с использованием пакета программ Microsoft Excel с вычислением критерия Стьюдента. Достоверными считались различия, удовлетворяющие $P < 0,05$.

Результаты исследований и обсуждение. Изучение эмбрионального материала показало, что наиболее неблагоприятное, опосредованное через организм беременной самки действие на внутриутробное развитие плодов оказывает комбинация пестицидов в сочетании с двуокисями серы и азота. В этой (III) группе животных общая внутриутробная смертность была наиболее высокой и составляла $21,3 \pm 2,5\%$ при контроле $15,2 \pm 1,8\%$ ($P < 0,05$). Соответственно этому, число живорожденных плодов на 1 самку в данной группе было значительно меньше контрольного уровня и составляло $8,2 \pm 0,8$ при контроле $11,4 \pm 1,3$ ($P < 0,05$). Также было обнаружено, что у плодов, полученных от самок III группы, средняя масса тела была достоверно низкой и составляла $2,01 \pm 0,2$ г против контроля $2,96 \pm 0,3$ г ($P < 0,01$). Аналогичным образом у плодов данной группы выявлено достоверное уменьшение среднегокранио-каудального размера по сравнению с контрольной группой (до $27,2 \pm 0,2$ мм при контроле $29,8 \pm 0,4$ мм, $P < 0,01$). И наконец, только в данной группе до 3,9 % плодов наблюдались внешние аномалии развития (короткий хвост, подкожные геморрагии) и аномалии внутренних органов (микрогнатия, задержка окостенения костей).

Аномалии развития практически отсутствовали у потомства от самок II группы, подвергнутых воздействию только лишь пестицидов. У плодов данной группы отмечалось лишь небольшое уменьшение массы тела и размеров плода, а также незначительное повышение внутриутробной смертности. Однако, все эти показатели оказались статистически недостоверными ($P > 0,05$).

Таким образом, комбинированное внутриутробное воздействие пестицидов в сочетании с двуокисями серы и азота приводит к существенным нарушениям эмбрионального развития потомства экспериментальных животных.

Внутриутробное воздействие экотоксическими факторами способствовало также и некоторым нарушениям процесса постнатального онтогенеза потомства, степень которых зависела от способа воздействия. Во II группе крысят, рожденных от самок с интоксикацией только пестицидами, в течение первого месяца отмечалось умеренное, но недостоверное, отставание в росте длины тела по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем, масса тела крысят оставалась достоверно низкой, с самого начала опытов вплоть до 30 суток. Лишь на 60 сутки эти крысята начали прибавлять в весе. Гипотрофия крысят сопровождалась замедлением роста волосяного покрова тела и отставанием сроков появления других признаков постнатального роста. У крысят данной группы отлеплялись ушные раковины и открывались глаза на 1-2 суток позднее, чем у животных контрольной группы.

Наиболее выраженные изменения в постнатальном периоде развития наблюдались в III группе крысят, рожденных от самок с сочетанной интоксикацией в период беременности пестицидами и диоксидами. Так, показатели массы и длины тела у этих крысят оставались достоверно низкими по сравнению с контролем на протяжении всего эксперимента. Аналогичным образом отмечено выраженное запоздалое появление признаков постнатального роста у этих крысят. Ушные раковины отлеплялись на 3-4 сутки позже контроля, открывание глаз и рост волосяного покрова также происходило с запозданием на 2-3 суток по сравнению с контролем.

Таким образом, воздействие токсических факторов окружающей среды на материнский организм в период беременности приводит к развитию целого ряда общих нарушений процесса эмбрионального и постэмбрионального роста и становления организма. При интоксикации только лишь пестицидами они относительно умеренно выражены, степень их выраженности существенно возрастает при сочетании пестицидов с диоксидами серы и азота. Эта закономерность в полной мере относится и к эмбриональному и постэмбриональному гистогенезу зубочелюстной системы. У крысят II группы, подвергнутых внутриутробному воздействию только лишь пестицидов, обнаружены умеренные морфологические изменения формирующихся зубных зачатков. В большинстве зачатков определялись дифференцированные энамелобласты и одонтобласты. Явления деструкции энамелобластов и вакуолизации цитоплазмы одонтобластов выявлялись редко. В

отдельных случаях обнаружены микроциркуляторные нарушения в формирующейся пульпе зуба в виде капиллярного и венозного стаза крови. Нередко обнаружено истончение и слабая минерализация формирующихся костных трабекул челюстных костей, что, вероятно, обусловлено недостаточной дифференцированностью и деструктивными изменениями остеобластов. Тем не менее, указанных изменений эмбрионального гистогенеза зубных зачатков оказалось достаточным для замедления темпов прорезывания зубов. У крысят II группы прорезывание резцов происходило только на 10-12 сутки, тогда как у контрольных животных этот процесс наблюдался уже на 8-9 сутки после рождения.

Наиболее выраженные нарушения гистогенеза зубочелюстной системы в целом наблюдались в III группе животных, подвергнутых сочетанному внутриутробному воздействию пестицидов с диоксидами. Гистологическое изучение зубочелюстных тканей плодов данной группы обнаружило еще более существенное замедление процессов дифференцировки зубных зачатков, чем во II группе. Часто обнаруживались зачатки, содержащие недостаточно сформированный эмалевый орган. Нередко встречались эмалевые органы мелких размеров, с выраженными деформациями и ассиметричными краями. Пульпа эмалевого органа часто была представлена узкой полоской тесно расположенных звездчатых клеток. В наружном слое эмалевого органа эпителиальные клетки в некоторых участках подвергались деструктивным изменениям и лизису с образованием крупных вакуолей. Внутренние клетки эмалевого органа характеризовались низкой степенью дифференциации, отмечалось неравномерное появление характерных для энамелобластов признаков. Слой энамелобластов состоял из клеток с различным уровнем дифференциации. Довольно часто обнаруживались энамелобласты с различными нарушениями процесса «инверсии», то есть, перемещения ядра с базального на апикальный полюс клетки. Число таких клеток с замедлением процесса смены «полярности» клеток варьировало в различных зубных органах, что указывало на асинхронность дифференцировки энамелобластов и образования эмали. В большинстве зубных зачатках прослеживался тонкий, плохо различимый слой органической основы эмали с неровными контурами. Часто наблюдались признаки деструкции и вакуолизации цитоплазмы энамелобластов. Одновременно с изменениями процесса формирования эмали, в данной группе животных обнаружены признаки нарушения гистогенеза и других тканей зубных зачатков. На верхушках зубных сосочков, среди слоя преодонтобластов и одонтобластов, нередко наблюдались деструктивно измененные и вакуолизованные клетки. На фоне этого в некоторых участках, в связи с нарушением дифференцировки энамелобластов и одонтобластов, линия органической матрицы эмали была представлена бесформенной слабо эозинофильной субстанцией с нечеткими границами. В результате деструктивных изменений одонтобластов отмечалось асинхронное отложение органической матрицы предентина с образованием пустот в нем. Такие пустоты сохранялись и в минерализованных

участках дентина. Определенные изменения обнаружены и в центральной части зубного сосочка, составляющей основу будущей пульпы зуба и ее микроциркуляторного русла. Пульпа была представлена малодифференцированными клетками с овальными и полигональными ядрами, среди которых располагались кровеносные сосуды. Обращало на себя внимание значительно более высокая частота обнаружения дилатации венозных сосудов и стаза крови в капиллярах у плодов данной группы по сравнению с I и II группами. На наш взгляд, такая высокая степень изменений микроциркуляторного русла зубного зачатка и является одним из факторов, способствующих развитию более выраженных нарушений гистогенеза эмали и дентина в этой группе животных. Кроме отмеченных изменений, у этих плодов выявлено значительное замедление темпов формирования костных трабекул челюстей. Окружающая зачаток ткань в большинстве случаев была представлена полосками гиалинового хряща, со слабыми признаками окостенения и минерализации. Все это в целом оказало более выраженное отрицательное влияние на сроки прорезывания зубов в постнатальном периоде. У крысят III группы прорезывание резцов наблюдалось только лишь на 13-15 сутки после рождения (во II группе на 10-12, в контроле – на 8-9 сутки). Следует также отметить, что у большинства крысят коронковая часть прорезавшихся резцов была истонченной. Нередко в коронке отмечалось появление нехарактерных для здоровых зубов множественных желтых пятен или серовато-матовых полосок. В отдельных случаях наблюдалось тесное и аномальное расположение резцов и жевательных зубов.

Таким образом, воздействие токсическими загрязнителями окружающей среды во время беременности оказывает неблагоприятное влияние как на развитие плода в целом, так и на эмбриональный и постнатальный гистогенез зубочелюстной системы.

Выводы

1. Внутривутробное воздействие экотоксическими факторами (пестициды и двуокиси серы и азота) приводит к нарушениям эмбрионального и постнатального развития потомства, которые проявляются в максимальной степени при сочетанной интоксикации пестицидами и диоксидами.

2. Сочетанная внутривутробная интоксикация существенно нарушает процессы тканевой дифференцировки зубных зачатков и окостенения челюстных костей плода, следствием которых являются запоздалое прорезывание и аномальное развитие зубов в постнатальном периоде.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Taylakova D.I. Hypoplasia In Children Of The Bukhara Region And Measures For Their Prevention 4TH INTERNATIONAL EDUINDEXMULTIDISCIPLINARY CONFERENCE. June 2019. Special issue

European Journal of Business and Social Sciences ISBN: 978-93-86954-30-5Eduindex publishing. Zurich, Switzerland,P. 39-43.

2. Taylakova D.I, KamilovKh.P, Kasymov M.M. The prevalence of systemic hypoplasia in children depending on the adverse environmental conditions and their preventionINTERNATIONAL JOURNAL FOR SOCIAL STUDIES. Vol 5, No 4 (2019), стр 25-33. IMPACT FACTOR- 5,2.

3. Taylakova D.I, Kamilov Kh.P, EVALUATION OF THE INFLUENCE OF HARMFUL SUBSTANCES ON THE FORMATION OF THE TEETH OF THE FETUS AND NEWBORN RATS SCIENCE, RESEARCH, DEVELOPMENT#17. Belgrade (Serbia) 30.05.2019-31.05.2019, P.123-127.

4. Salanitri S, Seow WK. Developmental enamel defects in the primary dentition: aetiology and clinical management. Aust Dent J. 2013 Jun;58(2):133-40; quiz 266.doi: 10.1111/adj.12039. Epub 2013 May 5. PMID: 23713631.

5. Bandeira Lopes L, Machado V, Botelho J, Haubek D. Molar-incisor hypomineralization: an umbrella review. ActaOdontol Scand. 2021. Jul;79(5):359-369. doi: 10.1080/00016357.2020.1863461. Epub 2021 Feb 1. PMID:33524270.

6. Bocaege E, Hillson S. Disturbances and noise: Defining furrow-form enamel hypoplasia. Am J PhysAnthropol. 2016 Dec;161(4):744-751. doi:10.1002/ajpa.23070. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27696357.

7. Seow WK. Enamel hypoplasia in the primary dentition: a review. ASDC J DentChild. 1991 Nov-Dec;58(6):441-52. PMID: 1783694.

8. Jacobsen PE, Haubek D, Henriksen TB, Østergaard JR, Poulsen S. Developmental enamel defects in children born preterm: a systematic review. Eur J Oral Sci.2014 Feb;122(1):7-14. doi: 10.1111/eos.12094. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24164573.

9. Schärer K, Komposch G. Etiology of enamel hypoplasia. J Pediatr. 1982Apr;100(4):673-4. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80794-4. PMID: 7062227.

10. Taylakova D. I. secondary prevention of systemic hypoplasia of tooth enamel in children of the bukhara region// International scientific conference on challenging problems of children's dental. – May 2020. - P.1-3.

11. Taylakova D. I., Khabibova N.N. Determination Of The Immunological Status Of The Oral Cavity Of The Child Population With Congenital Lip And Palate In The Studied Areas//European Journal of Molecular & Clinical Medicine. - 2020, Volume 7, Issue 3. - Pages 3023-3026

12. Taylakova D.I., Kambarova, Sh.A.“Analysis of medical anamnesis data and secondary prevention of systemic hypoplasia of dental hard tissues in children» // Central Asian Journal of Medicine Recommended Citation.-2020.-P.81-98.

13. Taylakova D.I., Vokhidov U.G. Prevalence and Prevention of Fluorosis in Children Living in the Districts of the Bukhara Region// Annals of the Romanian Society for Cell Biology.-2021. –P. 6982 – 6989



14. Тайлакова Д.И., Копеский И.С. Secondary preventive main tenance system hypoplasia enamel sof teeth at children of Bukhara region//New Day in Medicine.-2020.2(30/2).-P.135-138.

15. Taylakova D.I., Murtazaev S.S. .Analysis of anamnestic data and diseases of hard dental tissues in school-age children/EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE. 2022., - P. 88-91.