

Makeev V.F., Krupnyk A.-S.A., Krupnyk N.M.

THE EFFECT OF DENTAL IMPLANTS ON THE MANDIBLE DEVELOPMENT (EXPERIMENTAL STUDY IN GROWING ANIMALS)

Summary. Dental implantation is an integral part of modern dentistry in the issue of complete rehabilitation and preservation of the quality of life of dental patients of all ages. Due to the active development of dental implantation among adults and the expansion of indications for its application in the age aspect, the question of the possibility of its use for prosthetic treatment of children and adolescents is discussed, but the main reservations about the establishment of dental implants in growing patients are the possible dental implants impact on jaws growth and development.

Key words: dental implants, mandible, growing experimental animals, growth and development, radiological morphometry.

Рецензент - д.мед.н., проф. Павленко О.В.

Стаття надійшла до редакції 19.06.2017р.

Макеев Валентин Федорович - д.мед.н., професор кафедри ортопедичної стоматології ЛНМУ ім. Данила Галицького; +38(067)7160167

Крупник Анна-Софія Андріївна - аспірант кафедри ортопедичної стоматології ЛНМУ ім. Данила Галицького; +38(097)4607160; anna.krupnyk@gmail.com

Крупник Наталія Миколаївна - к.мед.н., доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ЛНМУ ім. Данила Галицького; anna.krupnyk@gmail.com

© Третьякова Е.В., Шафран Л.М., Почтарь В.Н., Потапов Е.А.

УДК: 612.1;613.2;615;616.-02

Третьякова Е.В.¹, Шафран Л.М.¹, Почтарь В.Н.², Потапов Е.А.¹

ГП "Український НІІ медицини транспорту МЗ України" (ул. Канатная, 92, г. Одесса, 65039, Україна)¹, ГУ "Інститут стоматології та челюстно-лицевої хірургії НАМН України" (ул. Решильевская, 11, г. Одесса, 65026, Україна)²

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ КОМПОНЕНТОВ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Резюме. Полимерные материалы за последние десятилетия стали облигатными компонентами среды жизнедеятельности человека и средствами восстановительной медицины. Уровни миграции компонентов из полимерных материалов по степени потенциального негативного действия на организм могут быть отнесены к факторам малой интенсивности. Цель исследования состояла в экспериментальном изучении роли эндотелиальной дисфункции и гиперчувствительности замедленного типа в патогенезе экспериментальных токсикопатий, обусловленных воздействием компонентов полимерных материалов. Развитие эндотелиальной дисфункции оценивали по цитологическим и биохимическим показателям, аллергической реакции - по общему анализу крови, реакции специфической агрегации лейкоцитов и соотношениям отдельных популяций лейкоцитов. Исследования показали, что введение комбинации ДБФ+CdCl₂ вызывало усиление иммунологического воспаления по сравнению с изолированным введением, при этом наибольший эффект наблюдался по показателям состояния эндотелиальной системы - увеличению количества десквамируемых эндотелиальных клеток, а также повышению содержания эндотелина - 1 и церулоплазмينا в крови более чем в 1, 17-1, 19 раз. Исследование патофизиологических механизмов развития эндотелиальной дисфункции при воздействии различных компонентов полимерных материалов может дать новое представление при изучении механизмов комбинированного действия компонентов полимерных материалов как факторов малой интенсивности.

Ключевые слова: полимерные материалы, токсичность, патогенетические механизмы, гиперчувствительность замедленного типа, эндотелиальная дисфункция.

Введение

Полимерные материалы (ПМ) за последние десятилетия стали облигатными компонентами среды жизнедеятельности человека и средствами восстановительной медицины [15, 17]. Для улучшения их эксплуатационных характеристик в состав полимерных композиций вводят различные добавки - пластификаторы, стабилизаторы, отвердители, наполнители, пигменты, антипирены и др. Наиболее часто в рецептуру ПМ в качестве пластификаторов вводят эфиры фталевой кислоты (например, дибутилфталат (ДБФ)), а в качестве пигментов и стабилизаторов - соединения тяжелых металлов, в частности кадмия и свинца [28]. При длительной эксплуатации полимерных изделий данные веще-

ства способны мигрировать в контактирующие среды и даже в небольших дозах могут негативно влиять на здоровье человека [10, 16]. Химические факторы могут стать пусковым механизмом развития дисрегуляторной патологии, а также ряда заболеваний нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, печени, почек, желудочно-кишечного тракта [9, 21, 26].

С полимерами контактирует практически все население планеты, поэтому актуальность данной проблемы неуклонно возрастает, о чем свидетельствуют многочисленные публикации, в которых раскрываются новые аспекты химии, токсикологии, гигиены и экологии данной группы токсикантов [3]. Хотя гигиена и токсико-

логия полимерных материалов как самостоятельное направление сформировалось еще в 50-х годах прошлого столетия в профилактической медицине, многие аспекты проблемы остаются недостаточно изученными. Поэтому в разных странах активно ведутся экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования по изучению механизмов действия потенциально опасных компонентов, разработке новых методов оценки и поиску чувствительных биомаркеров, позволяющих выявить негативное воздействие на организм химических веществ даже в очень низких (подпороговых) дозах и концентрациях [16, 24].

Наиболее чувствительной к дополнительной химической нагрузке на организм является иммунная система человека и животных. Фактором, который способен в различной степени модулировать иммунный ответ, может быть длительное воздействие нескольких веществ (комбинированное действие), обладающих зачастую различными патогенетическими механизмами токсического действия [12]. К таким химическим веществам относятся представитель широко применяемых в качестве пластификаторов ПМ фталевых эфиров, дибутилфталат (ДБФ), и ставший практически облигатным загрязнителем окружающей среды - кадмий (Cd). Оба вещества являются гаптенами, но приобретают свойства полноценного аллергена лишь после соединения с белком в организме. В литературе имеются указания на наличие у этих веществ иммунотоксических свойств [33, 34], однако механизмы их совместного действия изучены еще недостаточно.

Химические вещества (гаптены) способны sensibilizировать организм и при многократном контакте вызывать развитие аллергических реакций. Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) - относится к IV типу аллергии (по Джеллу и Кумбсу) и является клеточно-опосредованной, связанной с наличием sensibilizированных лимфоцитов. Специфика ГЗТ - иммунное воспаление тканей, которое "организуют" CD4+T-лимфоциты субпопуляции Th1 - продуценты γ -ИФН, а клетками-исполнителями являются активированные макрофаги [8, 20].

Активация иммунокомпетентных клеток (моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов) сопровождается выбросом в кровь цитокинов, которые могут существенно влиять на функцию эндотелия кровеносных сосудов. Вместе с лейкоцитами, тромбоцитами и макрофагами, а также многочисленными синтезируемыми этими клетками гуморальными факторами белковой и липопротеидной природы, эндотелиоциты образуют эндотелиальную систему (ЭС) [8]. В обеспечении эффективного функционирования эндотелиальной системы, сосудистого и микроциркуляторного гомеостаза, а также предотвращения эндотелиальной дисфункции ведущая регуляторная роль, с одной стороны, принадлежит вазодилататорам NOx, интерлейкинам IL1, IL6, TNF, а с другой - вазоконстриктору эндотелину (преимущественно ET1) [11, 23].

Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) доказана при ряде наиболее распространенных заболеваний и патологических состояний - атеросклерозе, ишемической болезни сердца, раке, вирусных инфекциях, стоматологических заболеваниях и др. [4, 18]. Таким образом, в литературе совершенно справедливо уделяется внимание гуморально-метаболическим маркерам изменений эндотелиальной системы (ЭС) при различных видах патологии, однако работы по изучению роли ЭД в развитии патологии химической этиологии носят единичный и разрозненный характер [29].

Цель исследования состояла в экспериментальном изучении роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) и гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ) в патогенезе экспериментальных токсикопатий, обусловленных изолированным и комбинированным действием компонентов ПМ.

Материалы и методы

Исследования проведены на 64 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-200 г с соблюдением требований биоэтики, которые согласуются с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных при проведении экспериментальных исследований [25].

Животные были разделены на 4 группы по 16 особей в каждой. По стандартной схеме алергизации [1, 34] животным 1-й группы подкожно вводили полный адъювант Фрейнда (ПАФ) в дозе 0,2 мл в 0,2 мл физ. р-ра (контроль); 2-й - ДБФ в дозе 1/100 DL₅₀ в/б (5,0 мг/кг в ПАФ), 3-й - CdCl₂ в дозе 1/100 DL₅₀ в/б (0,3 мг/кг в ПАФ) и 4-й - комбинацию ДБФ и CdCl₂ по той же схеме. Экспозиция после начала sensibilizации составляла 33 и 72 дня. Развитие аллергических реакций оценивали по общему анализу крови и реакции специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ) [13]; соотношению отдельных популяций лейкоцитов [14]; ЭД - по количеству циркулирующих в крови эндотелиальных клеток (живых, находящихся в состоянии апоптоза и мертвых) [17, 27], моноцитограмме [6], содержанию эндотелина-1 (ЭТ-1) в крови методом ИФА на иммуноферментном анализаторе "KAYATO RT-2100C" (Япония) с использованием набора реактивов фирмы "Biomedica" (Австрия), оксидов азота с использованием реактива Грисса [5], церулоплазмину по степени ферментативного окисления п-фенилендиамина [7] на спектрофотометре "ApeL PD-303UY" (Япония), а также проводили морфометрические исследования.

Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований выполнена методами вариационного анализа с использованием критерия Стьюдента (t) [2].

Результаты. Обсуждение

Проведенные исследования показали, что на протяжении эксперимента не отмечено достоверных от-

Таблица 1. Динамика изменения индексов соотношения отдельных популяций лейкоцитов в крови на протяжении эксперимента.

| № группы | 33-й день эксперимента | | | 72-й день эксперимента | | |
|-----------------------------------|------------------------|-----------|------------|------------------------|-----------|------------|
| | ИСНЛф | ИСНМ | ИСЛфМ | ИСНЛф | ИСНМ | ИСЛфМ |
| 1-я - ПАФ | 0,43±0,03 | 14,5±5,3 | 34,1±9,0 | 0,47±0,05 | 15,5±5,8 | 33,4±6,9 |
| 2-я - ДБФ+ПАФ | 0,25±0,04/** | 3,8±1,1 | 15,2±1,7 | 0,32±0,02 | 2,8±0,6/* | 8,6±1,2/** |
| 3-я -CdCl ₂ +ПАФ | 0,51±0,04 | 10,7±3,3 | 21,3±6,2 | 0,52±0,06 | 3,4±0,7 | 9,6±1,9/** |
| 4-я - ДБФ+ CdCl ₂ +ПАФ | 0,15±0,02/*** | 1,7±0,2/* | 11,4±1,3/* | 0,53±0,07 | 4,8±0,9 | 8,9±1,7/** |

Примечание: */ - $p < 0,05$ по отношению к контролю.

личий ($p > 0,5$) между опытной и контрольными группами в приросте массы тела. Это свидетельствует об отсутствии токсического действия вводимых доз компонентов на организм животных. При изучении морфометрических показателей в 3-й 4-й группе выявлено снижение весовых коэффициентов почек в 1,1-1,2 раза ($p < 0,05$), и увеличение весовых коэффициентов селезенки во 2-й и 4-й группах в 1,15-1,20 раза ($p < 0,05$). Весовые коэффициенты печени в опытных группах достоверно не отличаются от показателей контроля.

Введение ДБФ в ПАФ и комбинации ДБФ+CdCl₂+ПАФ на 33-й день эксперимента вызывало развитие аллергической реакции, которая оценивалась по показателю РСАЛ. Во 2-й группе данный показатель составил 1,93±0,12 балла ($p < 0,01$), в 4-й - 2,06±0,15 баллов ($p < 0,001$), а в контроле и в 3-й группе - не превышал 1,27 баллов. К концу эксперимента показатель РСАЛ во 2-й и 4-й группах оставался достоверно выше показателей контрольной группы в 1,5-1,7 раз ($p < 0,01$).

Результаты анализов периферической крови животных показали, что на протяжении эксперимента во 2-й и 4-й группах имел место лейкоцитоз (превышение в 1,29-1,45 раз по отношению к контролю, $p < 0,01$) и эозинофилия. Содержание гемоглобина и эритроцитов у животных всех групп (140,0±16,0 г/л и 7,84±0,18 Т/л, соответственно) на протяжении эксперимента практически не отличались от контроля (156,3±9,9 г/л и 7,65±0,24 Т/л, соответственно).

Оценка динамики изменения индексов (соотношений) отдельных популяций лейкоцитов в лейкоцитарной формуле выявило (табл. 1), что на 33-й день эксперимента в крови животных 2-й и 4-й групп достоверно снизился ИСНЛф (индекс соотношения нейтрофилов/лимфоциты) в 1,7-2,7 раза, $p < 0,01$, в 4-й - ИСНМ (индекс соотношения нейтрофилов/моноциты) и ИСЛфМ (индекс соотношения лимфоциты /моноциты) более чем в 8 и 3 раза, соответственно ($p < 0,05$). Изменение данных соотношений по отношению к контрольным показателям подтверждает развитие аллергической реакции с активацией клеточного (лимфоцитарного и макрофагального) звеньев иммунной системы.

В более поздние сроки наблюдения активация моноцитарного звена сохранялась, однако показатель ИСНЛф уже имел тенденцию в сторону увеличения по отношению к контролю ($p > 0,5$) и в 4-1 группе был до-

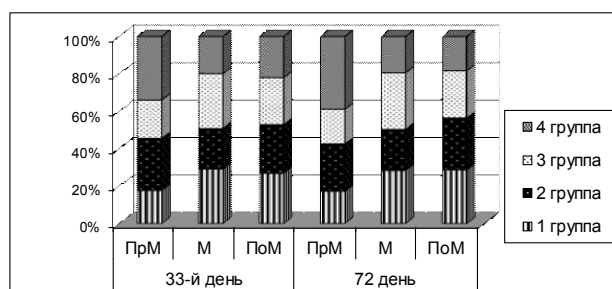


Рис. 1. Изменение соотношения различных стадий дифференциации моноцитов в динамике эксперимента (ПрМ - промоноциты, М - моноциты, ПоМ - полиморфмоноциты).

стительно выше по отношению к 33-му дню наблюдения в 3,5 раз ($p < 0,001$).

Для более детальной оценки состояния моноцитарного звена была проведена оценка моноцитогаммы в мазках крови. Как показали результаты исследования, представленные на рис. 1, при воздействии на организм ДБФ и комбинации ДБФ+CdCl₂ изменяется соотношение различных стадий дифференциации моноцитов. На 33-й день эксперимента отмечено увеличение более чем в 1,6-1,9 раз ($p < 0,01$) числа промоноцитов и снижение в 1,3-1,5 раза ($p < 0,05$) зрелых моноцитов. К концу эксперимента данная направленность реакций сохранялась, а при воздействии комбинации веществ была еще более выраженной.

Как показали проведенные исследования (табл. 2), на 33-й день эксперимента общее количество эндотелиальных клеток в кровяном русле существенно возросло только у животных 4-й группы (в 1,6 раз, $p < 0,01$), а на 72-й день - во 2-й и 4-й группах - более чем в 2,1 и 2,9 раз, соответственно ($p < 0,01$). При этом соотношение мертвые:живые эндотелиальные клетки (%) к концу эксперимента имело направленность к увеличению количества живых клеток - средний показатель 94:6 и 92:8, соответственно. В контроле данный показатель составил 96:4.

Изучение стадий апоптоза десквамируемых со стенок сосудов и мигрирующих в кровь эндотелиальных клеток выявило (табл. 2), что при воздействии комбинации веществ ДБФ + CdCl₂ к концу эксперимента (72 день) на фоне увеличения абсолютного количества десквамируемых клеток, увеличивалось и относительное количество клеток в выраженной стадии апоптоза

Таблица 2. Содержания эндотелиальных клеток в плазме крови крыс после окончания эксперимента.

| № группы | Сроки исследования | Количество эндотелиальных клеток на разных стадиях апоптоза/общее количество (кл/мл плазмы)/соотношение, % - в скобках | | | |
|-----------------------------------|--------------------|--|--------------------|-------------------|--------------------------|
| | | начальная | выраженная | конечная | общее кол-во (кл/мл пл.) |
| 1-я - ПАФ | 33-й день | 433±72 (20,9) | 1107±153 (53,8) | 526±58 (25,3) | 2066±149 (100) |
| | 72-й день | 438±96 (20,3) | 1083±2015 (0,4) | 633±79 (29,3) | 2154±166 (100) |
| 2-я- ДБФ+ПАФ | 33-й день | 593±104 (22,2) | 1381±195 (51,8) | 693±112 (26,0) | 2667±208 (100) |
| | 72-й день | 721±83* (15,4) | 2767±253*** (58,9) | 1206±122** (25,7) | 4694±299*** (100) |
| 3-я CdCl ₂ +ПАФ | 33-й день | 458±64 (21,9) | 1078±164(51,5) | 557±61 (26,6) | 2094±159 (100) |
| | 72-й день | 519±73 (23,6) | 1162±186(52,7) | 522±48 (23,7) | 2203±206 (100) |
| 4-я - ДБФ+ CdCl ₂ +ПАФ | 33-й день | 625±75 (18,6) | 1861±218(55,4%) | 874±93 (26,0 %) | 3360±380** (100) |
| | 72-й день | 634±96* (10,4) | 4429±498*** (72,6) | 1037±210 (17,0) | 6102±419*** (100) |

Примечания: */ - $p < 0,05$; **/ - $p < 0,01$ ***/ - $p < 0,001$.

Таблица 3. Содержание эндотелина (1-21), оксидов азота и церулоплазмينا в сыворотке крыс после окончания эксперимента.

| № группы | Сроки исследования | Концентрация эндотелина-1 в сыворотке, фмоль/мл | Содержание оксидов азота, | Концентрация церулоплазмينا, мг/мл |
|-----------------------------------|--------------------|---|---------------------------|------------------------------------|
| 1-я - ПАФ | 33-й день | 7,9±0,38 | 20,1±1,6 | 162,8±10,6 |
| | 72-й день | 8,4±0,42 | 22,8±1,9 | 170,4±12,2 |
| 2-я- ДБФ+ПАФ | 33-й день | 9,2±0,72 | 19,6±1,5 | 198,6±14,6 |
| | 72-й день | 12,9±0,94*** | 15,7±1,2** | 275,2±28,8** |
| 3-я CdCl ₂ +ПАФ | 33-й день | 8,2±0,51 | 21,4±1,8 | 177,9±13,2 |
| | 72-й день | 9,3±0,62 | 23,8±1,9 | 183,1±14,9 |
| 4-я - ДБФ+ CdCl ₂ +ПАФ | 33-й день | 10,1±0,74* | 18,7±1,4 | 192,9±16,5 |
| | 72-й день | 16,9±1,52*** | 14,4±1,1** | 324,1±31,4*** |

Примечания: */ - $p < 0,05$; **/ - $p < 0,01$ ***/ - $p < 0,001$.

- рост на 22,2 % ($p < 0,01$). При этом Cd²⁺ мог играть роль триггера иммунного воспаления [32].

Определение в сыворотке крови маркерного показателя состояния эндотелиальной системы эндотелина (табл. 3) показало, что наиболее значимые изменения отмечены в более отдаленные сроки эксперимента (на 72-й день) в 2-й и 4-й группах животных. Концентрация эндотелина в данных группах увеличилась в 1,5 и 2,0 раза по сравнению с животными контрольной группы ($p < 0,01$), а содержание оксидов азота снизилось на 31,1 и 36,8 % ($p < 0,01$).

Содержание ЦП в сыворотке крови в динамике эксперимента достоверно изменялось только на 72-й день во 2-й и 4-й группах животных (увеличение более чем в 1,7-1,9 раз, $p < 0,01$), что может свидетельствовать о развитии воспалительной реакции в более отдаленные сроки экспозиции.

Таким образом, проведенные исследования показали, что п/к введение ДБФ в дозе 1/100 от DL₅₀ в/б вызывает развитие аллергической реакции по типу ГЗТ с участием лимфоцитарного звена. Не выявлено признаков развития реакции при введении CdCl₂ в аналогичной дозе. Экспозиция комбинации веществ

(ДБФ+CdCl₂) в тех же дозах усиливает проявление аллергических свойств. Активное участие в развитии данного процесса принимают моноциты/макрофаги, что свидетельствует об увеличении роли макрофагов в защите организма при воздействии химических факторов.

Активация иммуно-компетентных клеток (ИКК) сопровождается выбросом в кровь цитокинов, способных существенно влиять на функцию эндотелия кровеносных сосудов. В более отдаленные сроки эксперимента выявлено достоверное повышение количества десквамируемых со стенок сосудов эндотелиальных клеток, и увеличение количества клеток в выраженной стадии апоптоза при введении ДБФ. При введении комбинации веществ наблюдалось усиление эффекта.

В обеспечении эффективного функционирования эндотелиальной системы, сосудистого и микроциркуляторного гомеостаза, а также предотвращения эндотелиальной дисфункции ведущая регуляторная роль принадлежит вазодилляторам NO_x, интерлейкинам IL1, IL6, TNF, с одной стороны, и вазоконстриктору эндотелину (преимущественно ЭТ-1) с другой. Проведенные

исследования показали, что при воздействии исследованных ксенобиотиков и их комбинации в более отдаленные сроки наблюдения (72 дня) возникает дисбаланс в соотношении вазоконстрикторов и вазодилляторов: активность ЭТ-1 у животных экспериментальных групп увеличивалась более чем в 1,5-2,0 раза при одновременном снижении суммарной концентрации оксидов азота в крови - более чем в 1,5 раза.

Одним из регуляторов эндотелий-зависимых процессов является ЦП, который при повреждениях проявляет свойства противовоспалительного медиатора, а повышение его концентрации способствует стабилизации единой клеточно-гуморальной системы организма. Определение содержания ЦП в сыворотке крови после окончания эксперимента показало, что у животных 2-й и 4-й группы его уровень был достоверно выше контрольных, что свидетельствует о развитии воспалительного процесса уже в более отдаленные сроки экспозиции и при одновременно активном протекании репаративных процессов в эндотелиальной системе. Сложность интерпретации полученных результатов связана, с одной стороны, с различием механизмов действия ДБФ и CdCl₂, что коррелируется с данными других авторов, изучавших действие тяжелых металлов, эндокринных дизрапторов, цитологические и иммунотоксические эффекты ДБФ, других фталатов, бисфенола А в опытах на экспериментальных моделях *in vitro et in vivo* [22, 30, 31]. Особенно четко такие различия прослеживались на низких уровнях воздействия, хотя механизмы, лежащие в основе наблюдаемых проявлений синергизма либо антагонизма остаются прослеженными недостаточно и требуют проведения дальнейших исследований.

Выводы и перспективы дальнейших исследований

1. Комплексными экспериментальными исследованиями показано, что входящие в состав полимерных материалов и мигрирующие в контактирующие с человеком среды компоненты в пороговых дозах обладают выраженным токсикоаллергическим действием, которые у органических компонентов (на примере ди-

бутилфталата) протекает и проявляется преимущественно как гиперчувствительность замедленного типа, а у тяжелых металлов (на примере кадмия) - как иммуно-токсичность.

2. Введение лабораторным животным ДБФ в дозе 1/100 от DL₅₀ в/б совместно с адьювантом Фрейнда на 33 день опыта приводило к росту показателя РСАЛ до 1,93 баллов, против 1,27 в контроле, лимфоцитозу (в 1,1-1,3 раз на фоне умеренного лейкоцитоза и эозинофилии). Экспозиция CdCl₂ в той же дозе вызывала умеренную лейкопению с относительным увеличением числа нейтрофилов и моноцитопенией. В более поздние сроки (72 сутки опыта) признаки токсико-аллергического действия нарастали.

3. Тенденция к хронизации аллергенного и токсического действия исследованных компонентов полимерных материалов проявлялась в развитии иммуновоспалительных реакций, сопровождавшихся признаками эндотелиальной дисфункции: возрастало число циркулирующих в крови эндотелиальных клеток с ростом в 1,5-2,0 раза, изменение соотношения живые/мертвые в пользу живых эндотелиоцитов и количества клеток, находящихся в состоянии апоптоза; отмечался повышенный синтез и выброс в периферическую кровь эндотелина-1 и церулоплазмينا, а также сдвиг моноцитогаммы влево (преимущественный рост числа промоноцитов).

4. Комбинированные эффекты экспозиции животных ДБФ+CdCl₂ вызывали усиление исследованных токсико-аллергических процессов с признаками кумуляции (преимущественно на более поздних стадиях опыта) и элементами потенцирования, особенно с учетом показателей эндотелиальной дисфункции, свидетельствующих о системном характере наблюдаемых изменений.

Перспективными являются дальнейшие углубленные исследования патофизиологических механизмов развития эндотелиальной дисфункции при воздействии различных компонентов полимерных материалов, которые помогут получить новое представление о механизмах комбинированного действия компонентов полимерных материалов как факторов малой интенсивности.

Список ссылок

1. Алексеева, О. Г. & Дуева, Л. А. (1978). Аллергия к промышленным химическим соединениям. Москва: "Медицина".
2. Антомонов, М. Ю. (2006). Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев.
3. Батян, А., Фрумин, Г., & Базылев, В. (2009). Основы общей и экологической токсикологии. С-Пб: "Спец. Лит."
4. Гавриленко, Т. И., Лутай, М. И. & Ломаковский, А. Н. (2010). Состояние иммунного воспаления и функции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Имунологія та алергологія: наука і практика*, 3-4, 96-102.
5. Голиков, П. П. (2004). Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. Москва: "Медпрактика".
6. Григорова, О. П. (1958). Роль моноцитарной системы в реактивности организма. Москва: "Медгиз".
7. Данилова, Л. А. (2003). Справочник по лабораторным методам исследования. СПб.: "Питер".
8. Зайчик, А. Ш., & Чурилов, Л. П. (2001). Общая патофизиология. Том 1. Общая нозология. (Учебник для ВУЗов). СПб.: ЭЛБИ-СПб.
9. Крыжановский, Г. Н. (2002). Дизрегуляторная патология. Москва.
10. Курляндский, Б. А., & Филлов, В. А. (Ред.). (2002). Общая токсикология. Москва: Медицина.
11. Манухина, Е. Б., & Малышева И. Ю. (2003). Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия. *Вестник ВГМУ*, 2 (2), 5-17.
12. Мартынов А. И., Пинегин, Б. В., &

- Ярилин, А. А. (2011). Оценка иммунологического статуса человека в условиях воздействия химического и биологического фактора. Москва: "ГЭОТАР-Медиа".
13. Методические рекомендации № 10-8/94. "Методы лабораторной специфической диагностики профессиональных аллергических заболеваний химической этиологии". Київ.
14. Методичні рекомендації МР 8.1.4.104-2003. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації. Київ.
15. Пахаренко, В. А., Яковлева, Р. А. & Пахаренко, А. В. (Ред.). (2006). Переработка полимерных композиционных материалов. Київ: Воля.
16. Трахтенберг, І. М. (Ред.). (2011). Профілактична токсикологія та медична екологія. Київ: ВД "Авіцена".
17. Шафран, Л. М. & Третьякова, О. В. (2012). Дослідження клітинних механізмів комбінованої дії основних компонентів полімерних матеріалів у проблемі безпеки життєдіяльності населення. *Вестник гигиены и эпидемиологии*, 16 (1), 42-47.
18. Шафран, Л. М., Потапов, Є. А., & Леонова, Д. І. (2014). Патент на винахід 106268 "Спосіб виявлення раннього апоптозу". Державний реєстр патентів України на винаходи.
19. Шафран, Л. М., Салех, Е. Н., Потапов, Е. А., & Третьякова, Е. В. (2014). Клеточные элементы дисфункции эндотелия сосудов при гестозах. *Бюллетень XIII чтений им. В.В. Подвысоцкого*, 272-276.
20. Шефтель, В. О. (Ред.). (1991). Вредные вещества в пластмассах. Москва: "Химия".
21. Abraham, D., & Distler, O. (2007). How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy*, 9 (2), 2. (doi:10.1186/ar2186). Retrieved from <http://arthritis-research.com/content/9/S2/S2>.
22. Bodin, J., Kocbach, B. A., & Wendt, A. (2015). Exposure to bisphenol A, but not phthalates, increases spontaneous diabetes type 1 development in NOD mice. *Toxicol. Rep.*, 2 (2), 99-110.
23. Brandi, D., Freeman, L., & Fabiana, S. (2014). Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases. *Life Sci*, 118 (2), 110-119.
24. Calabrese, E. (2012). Hormesis: improving predictions in the low-dose zone. *EXS*, 101, 551-564.
25. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. (2009). Council of Europe. Strasbourg.
26. Gorini, F., Chiappa, E., Gargani, L., & Picano, E. (2014). Potential effects of environmental chemical contamination in congenital heart disease. *Pediatric cardiology*, 35 (4), 559-68.
27. Hladovec, J., Prerovsky, I., Stanek, V., & Fabian J. (1978). Circulating Endothelial Cells in Acute Myocardial Infarction and Angina Pectoris. *Klinische Wochenschr.*, 56, 1033-1036.
28. Kawamura, Y., Mutsuga, M., Yamauchi, T., & Ueda, S, (2009). Tanamoto Migration tests of cadmium and lead from paint film of baby toys. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 50 (2), 93-96.
29. Krüger, T., Cao, Y., & Kjølgaard, S. (2012). Effects of phthalates on the human corneal endothelial cell line B4G12. *Int. J. Toxicol.*, 31, 364-371.
30. Li, L., Li, H. S., Song, N. N., & Chen, H. M. (2013). The immunotoxicity of dibutyl phthalate on the macrophages in mice. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 35 (2), 272-281.
31. Smith, K. R., Nation, J. R., & Bratton, G. R. (2002). The effects of developmental cadmium exposure on morphine sensitization and challenge with selective D(1) and D(2) antagonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 72 (3), 581-590.
32. Stejskal, V. (2014). Metals as a common trigger of inflammation resulting in non-specific symptoms: diagnosis and treatment. *Isr. Med. Assoc. J.*, 16 (12), 753-758.
33. Wu, B., Li, W., & Fu, Y. (2011). Study on effect of heavy metal cadmium ions on the ultramicrostructure damage of Pheretima aspergillum gastrointestinal epithelial cells. *Zhong Yao Cai*, 34 (12), 1833-1837.
34. Zuo, H., Li, J., & Han, B. (2014). Di-(n-butyl)-phthalate-induced oxidative stress and depression-like behavior in mice with or without ovalbumin immunization. *Biomed Environ Sci*, 27, 268-280.

Третьякова Е.В., Шафран Л.М., Почтарь В.Н., Потапов Е.А.

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ В ПАТОГЕНЕЗІ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ КОМПОНЕНТІВ ПОЛІМЕРНИХ МАТЕРІАЛІВ

Резюме. Полімерні матеріали за останні десятиліття стали облігатними компонентами середовища життєдіяльності людини і засобами відновної медицини. Рівні міграції компонентів з полімерних матеріалів за ступенем потенційного негативного дії на організм можуть бути віднесені до факторів малої інтенсивності. Мета дослідження полягала в експериментальному вивченні ролі ендотеліальної дисфункції і гіперчутливості уповільненого типу в патогенезі експериментальних токсикопатій, обумовлених впливом компонентів полімерних матеріалів. Розвиток ендотеліальної дисфункції оцінювали по цитологічним і біохімічними показниками, алергічної реакції - за загальним аналізом крові, реакції специфічної агрегації лейкоцитів і співвідношенням окремих популяцій лейкоцитів. Дослідження показали, що введення комбінації ДБФ+CdCl₂ викликало посилення імунологічного запалення в порівнянні з ізольованим введенням, при цьому найбільший ефект спостерігався за показниками стану ендотеліальної системи - збільшення кількості дескваміруємих ендотеліальних клітин, а також підвищення вмісту ендотеліну -1 і церулоплазміну в крові більш ніж в 1,17-1,19 разів. Дослідження патофізіологічних механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції при впливі різних компонентів полімерних матеріалів може дати нове уявлення при подальшому вивченні механізмів комбінованої дії компонентів полімерних матеріалів як факторів малої інтенсивності.

Ключові слова: полімерні матеріали, токсичність, патогенетичні механізми, гіперчутливість уповільненого типу, ендотеліальна дисфункція.

Tretyakova E.V., Shafran L.M., Pochtary V.N., Potapov E.A.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATHOGENESIS OF COMBINED ACTION OF POLYMERIC MATERIALS COMPONENTS

Summary. Polymeric materials over the past decades have become obligate components of the human environment and the means of restorative medicine. Levels of migration of components from polymeric materials by the degree of potential negative effects on the body can be attributed to low-intensity factors. The aim was to experimentally study the role of endothelial dysfunction and delayed type hypersensitivity in the pathogenesis of experimental toxicopathies caused by exposure to components of polymeric materials.

The development of endothelial dysfunction was assessed by cytological and biochemical indices, allergic reaction - by general blood analysis, specific agglomeration of leukocytes and ratios of individual leukocyte populations. Studies have shown that the administration of the combination DBP+CdCl₂ caused an increase in the immunological inflammation compared with the isolated administration, with the greatest effect on the endothelial system state indices - an increase in the number of desquamated endothelial cells, as well as an increase in endothelin-1 and ceruloplasmin in the blood in more than 1, 17-1, 19 times. The study of pathophysiological mechanisms of the development of endothelial dysfunction under the influence of various components of polymeric materials can give a new insight into the mechanisms of combined action of components of polymeric materials as low-intensity factors.

Key words: polymeric materials, toxicity, pathogenetic mechanisms, hypersensitivity delayed type, endothelial dysfunction.

Рецензент - д.мед.н., проф. Сергета І.В.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2017 р.

Третьякова Елена Владимировна - к.б.н., с.н.с., зав. отделом гигиены и токсикологии ГП "Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины"; +38(066)1171760; helen.tre67@gmail.com

Шафран Леонид Моисеевич - д.мед.н., проф., 1-й зам директора ГП "Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины"; +38(067)4862931; lmsfrafr182@gmail.com

Почтарь Виктория Николаевна - д.мед.н., с.н.с., Заслуженный врач Украины, в.н.с. ГУ "Институт стоматологии НАМН Украины"; +38(050)5010400; v.pochtar@ukr.net

Потапов Евгений Анатольевич - н.с. отдела гигиены и токсикологии ГП "Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины"; +38(096)5898963; eugenika0510@ukr.net.

© Вільцанюк О.А., Беляєв П.В.

УДК: 616- 002.3-089:615.28:544.77.022:612.08

Вільцанюк О.А., Беляєв П.В.

Кафедра загальної хірургії, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ КОМПОЗИЦІЇ З АНТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ НА ОСНОВІ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. В експерименті на кроликах вивчили ефективність застосування композиції на основі нанодисперсного кремнезему з катіонним поверхнево-активним антисептиком мірамістін для лікування гнійно-запальних процесів викликаних як аеробними, так і анаеробними мікроорганізмами. Отримані дані свідчать, що композиція на основі нанодисперсного кремнезему з антимікробними властивостями ефективна при лікуванні експериментальної ранової інфекції викликаной як аеробними, так і анаеробними бактеріями. Використання композиції забезпечувало швидке очищення експериментальних гнійних ран від некротичних тканин, мікроорганізмів, знижувало ендогенну інтоксикацію за рахунок запобігання резорбції токсичних речовин з ранової поверхні, стимулювало процеси репаративної регенерації і, тим самим, сприяло більш швидкому загоєнню ран ніж у тварин групи порівняння.

Ключові слова: гнійні рани, місцеве лікування, композиція на основі нанодисперсного кремнезему.

Вступ

Проблема лікування гнійно-запальних післяопераційних ускладнень та гнійно-запальних процесів залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної хірургії [6, 8]. Важливе місце в комплексному лікуванні післяопераційних ускладнень та гнійно-запальних захворювань займають лікарські засоби для місцевого лікування таких процесів [1]. Існує велика кількість лікарських засобів для місцевого лікування гнійно-запальних процесів, але вони не зовсім задовольняють лікарів у зв'язку з тим, що вони, як правило, діють однонаправлено. Тому розробка нових видів засобів для місцевого лікування гнійних ран, які мають багатонаправлену дію, залишається актуальною проблемою хірургії [4]. Нами розроблена композиція на основі гідрофільного і гідрофобного сорбентів у поєднанні з катіонним поверхнево-активним антисептиком мірамістін та проведена порівняльна оцінка її використання в експерименті на моделях гнійних ран у кроликів.

Мета дослідження - провести порівняльну оцінку ефективності використання композиції на основі нанодисперсного кремнезему з антисептиком мірамістін при лікуванні експериментальних гнійних ран.

Матеріали та методи

Обґрунтування доцільності використання розробленої композиції на основі гідрофільного і гідрофобного сорбентів в суміші з катіонним поверхнево-активним антисептиком мірамістін [4] було проведено на моделях гнійних ран у кролів згідно рекомендацій щодо клінічного вивчення препаратів для місцевого лікування гнійно-запальних процесів. При цьому моделювали гнійні рани, викликані як аеробними, так і анаеробними бактеріями. Під час проведення експериментального дослідження дотримувались основних біоетичних норм Гельсінської декларації про права людини та біомедицину (1977), вимог Гельсінської декларації прав людини