

© Герман С.А.

УДК [616.314 - 77:615.462:678.84] – 092.9-099.036.2

Герман С.А.

ВИЗНАЧЕННЯ СУБХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ВІТЧИЗНЯНОГО А-СИЛІКОНОВОГО ЕЛАСТИЧНОГО КОНСТРУКЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

ort_st_german@mail.ru

Дослідження є фрагментом комплексної НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України «Діагностика та лікування захворювань органів та тканин щелепно-лицевої ділянки», № держ. реєстрації 0113U002274.

Вступ. Основним завданням сучасної ортопедичної стоматології є розробка та впровадження нових зуботехнічних матеріалів і технологій, які змогли б забезпечити повноцінне відновлення функції та анатомічної цілісності зубів і зубних рядів [3, 5].

Часткові знімні протези є найпростішим, найдешевшим і донині найбільш часто вживаним методом відновлення зубних рядів. По даним ВОЗ в країнах Європи (Швеція, Великобританія) до 30% населення віком старше 45 років користуються частковими знімними пластинковими протезами [9].

Однак, зростає мотивація до застосування незнімних протезів пацієнтами похилого віку та популярність протезів, що опираються на імпланти. Тим не менш, соціально-економічні фактори наводять на думку, що широке використання часткових знімних протезів збережеться в найближчому осяжному майбутньому. Цей факт, разом з очевидними популяційними тенденціями, дозволяє припустити, що необхідність в часткових знімних протезах навряд чи зменшиться і, ймовірно, збережеться відносно стабільною [10].

Нові матеріали повинні бути інертними і не викликати токсичної дії на організм людини. Основну інформацію про взаємодію організму та речовини для більшості лікарських засобів, що досліджуються, можливо виявити лише в хронічному чи субхронічному експерименті [8].

Метою дослідження було визначення токсичного впливу нового вітчизняного А-силіконового матеріалу для виготовлення часткових пластинкових протезів з безкламерною фіксацією на органи і тканини лабораторних щурів.

Об'єкт і методи дослідження. Досліди проведені на статевозрілих щурах вагою 190-220г. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експе-

риментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Для дослідження були створені експериментальні групи щурів самок та самців з метою простежити можливий токсичний вплив стоматологічного матеріалу в залежності від статі. Щури були поділені на групи: 2 контрольні групи (самки та самці), яким застосовували стоматологічний матеріал у дозі 1мг/мл.

Протягом всього експерименту тварин утримували в однакових умовах віварію на повноцінному раціоні. Про вплив стоматологічного матеріалу на органи і системи при тривалому застосуванні судили за загальним станом тварин, динамікою маси тіла, показниками серцево-судинної системи, картиною периферійної крові (кількості еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну, лейкоцитарній формулі) функціональним станом ЦНС, печінки, нирок, вагових коефіцієнтів внутрішніх органів. Морфологічний склад крові і лейкоцитарну формулу тварин досліджували по загальноприйнятих методах клінічного дослідження [6].

Про вплив тривалої дії стоматологічного матеріалу на стан печінки у тварин судили по вмісту: загального білка, креатину, активності трансаміназ і глюкози в сироватці крові. Для виявлення можливих порушень цілісності мембран клітин печінки і міокарду під впливом стоматологічного матеріалу досліджували активність аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатаміно-трансферази (АсАТ). з огляду на те, що синтез факторів, що забезпечують зсідання крові, здійснюється в печінці нами враховувався час зсідання крові як інтегральний показник гемокоагуляції [4].

Функцію підшлункової залози оцінювали за допомогою рівня глюкози в крові, який визначали за кольоровою реакцією з ортотолуїдином. Функціональний стан нирок досліджували за допомогою комплексу методів, що дозволяють оцінити фільтраційну, реабсорбційну та азотвиділяючу функції. У хронічному експерименті враховували діурез, зміст сечовини, рівень іонів Na⁺ і K⁺ у сечі [2, 11].

Таблиця 1

Маса тіла щурів та вагові коефіцієнти А-силіконового матеріалу ($M \pm m; n=6$)

Показники	Стать тварин n=6	Група досліджу	
		Контроль	А-силіконовий матеріал через 30 діб використання
Маса тіла, г	самки	204,5±3,6	213,3±8,5
	самці	205±2,6	219,2±6,5
Маса печінки, г	самки	6,4±0,14	6,305±0,29*
	самці	6,64±0,2	6,34±0,27*
Маса нирки, г	самки	0,61±0,01	0,63±0,02
	самці	0,62±0,01	0,66±0,03
Маса селезінки, г	самки	0,74±0,04	0,77±0,1
	самці	0,76±0,06	0,83±0,08
Маса серця, г	самки	0,66±0,009	0,69±0,013
	самці	0,69±0,007	0,71±0,014
Маса надниркових залоз, г	самки	0,037±0,001	0,038±0,001
	самці	0,037±0,001	0,036±0,001

Примітка: * – відхилення вірогідне щодо інтактного контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Вплив А-силіконового матеріалу на показники периферійної крові щурів при тривалому застосуванні ($M \pm m, n=6$)

Показники	Стать тварин	Група досліджу		
		Контроль	Вихідні дані	А-силіконовий матеріал
Час згортання, хв	самки	142,2±2,8	145,43±3,8	145±4,4
	самці	143,3±2,3	144,57±4,4	146±3,6
Еритроцити, $10^{12}/л$	самки	4,8±0,22	4,7±0,13	4,6±0,17
	самці	5,0±0,22	4,8±0,17	4,8±0,14
Гемоглобін, г/л	самки	124,8±6,5	118,71±9,1	118±9,2*
	самці	127,8±5,5	119,43±8,8	129±6,8
Лейкоцити, $10^9/л$	самки	10,3±0,76	9,8±0,87	10,5±0,8
	самці	10,9±0,99	10,3±0,48	10,1±0,95*
Базофіли, %	самки	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
	самці	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Еозинофіли, %	самки	0,5±0,22	0,76±0,14	0,5±0,22
	самці	0,33±0,21	0,71±0,19	0,7±0,21
Нейтрофіли паличкоядерні, %	самки	4,8±0,4	4,57±0,37	4,8±0,5
	самці	5,2±0,4	5,14±0,26	4,5±0,43
Нейтрофіли сегментоядерні, %	самки	12,0±1,1	12,86±0,83	12,5±0,99
	самці	11,2±0,4	13,14±0,88	10,5±1,1
Лімфоцити, %	самки	78,5±1,1	78,14±0,60	77,5±0,89
	самці	79,5±2,0	77,14±0,60	80±1,5
Моноцити, %	самки	4,2±0,48	3,58±0,57	3,8±0,48
	самці	3,8±0,6	3,86±0,51	3,3±0,62

Примітка: * – відхилення вірогідне щодо інтактного контролю ($p < 0,05$).

По закінченні періоду досліджень тварин виводили з експерименту методом евтаназії та визначали вагу внутрішніх органів: печінки, нирок серця, шлунка, селезінки, наднирників.

Для оцінки можливого токсичного впливу стоматологічного матеріалу на організм щурів при тривалому застосуванні досліджували динаміку маси тіла і вагові коефіцієнти внутрішніх органів. Отримані дані були оброблені за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Excel 7.0» [7].

Результати досліджень та їх обговорення. Дані спостереження за загальним станом і поведінкою тварин показали, що вони задовільно перенесли щоденне застосування розчину стоматологічного матеріалу протягом одного місяця. Рухливість, потреба в їжі та воді, зовнішній вигляд, реакція на зовнішні подразники щурів дослідних груп не відрізнялася від контрольних. Загибелі тварин не спостерігалося в жодній групі.

Аналіз вказаних показників свідчив, що в період експерименту у всіх групах тварин не відзначено істотних коливань у динаміці маси тіла і рівні вагових коефіцієнтів (табл. 1).

Показники маси печінки у самців $6,305 \pm 0,29$ г та у самок $6,34 \pm 0,27$ г коливались в межах 105%, порівняно з контрольною групою, що є в межах припустимого відхилення. Маса інших внутрішніх органів, таких як селезінки (у самців $0,77 \pm 0,1$ г та у самок $0,83 \pm 0,08$ г), серця (у самців $0,69 \pm 0,013$ г та у самок $0,71 \pm 0,014$ г), надниркових залоз (у самців $0,038 \pm 0,001$ г та у самок $0,036 \pm 0,001$ г) були в межах норми після 30 діб використання А-силіконового матеріалу. Це дозволяє говорити про відсутність токсичного впливу стоматологічного матеріалу, який досліджували у дозі 1 мг/мл, на трофічні процеси.

Метою подальших досліджень можливого негативного впливу стоматологічного матеріалу при тривалому застосуванні було вивчення його впливу на склад периферійної крові. Для цього досліджували в динаміці такі гематологічні показники, як: загальний гемоглобін, кількість еритроцитів, лейкоцитів, також проводився підрахунок лейкоцитарної формули (табл. 2).

У результаті проведених досліджень встановлено, що у дослідних групах, які одержували стоматологічний матеріал не спостерігалося відхилення у кількості еритроцитів (у самок $4,6 \pm 0,17 \cdot 10^{12}/л$ та у самців $4,8 \pm 0,14 \cdot 10^{12}/л$), гемо-

Таблиця 3

Вплив А-силіконового матеріалу на біохімічні показники крові щурів при тривалому застосуванні 30 днів (M±m, n=6)

глобіну (у самок 118±9,2 г/л та у самців 129±6,8 г/л), лейкоцитів (у самців 10,1±0,95*10⁹/л та у самок 10,5±0,8*10⁹/л), базофілів (у самців 0,00±0,00% та однаково у самок), еозинофілів (у самців 0,7±0,21% та у самок 0,5±0,22%), паличкоядерних нейтрофілів (у самців 4,8±0,5% та у самок 4,5±0,43%), лімфоцитів (у самців 80±1,5% та 77,5±0,89% у самок), моноцитів (у самців 3,3±0,62% та у самок 3,8±0,48%) в порівнянні з контролем та відповідними даними (табл. 2).

Стоматологічний матеріал не викликає статистично вірогідних відхилень у контрольних та дослідних групах протягом усього періоду спостережень. Отримані дані свідчать про відсутність токсичного впливу стоматологічного матеріалу на склад периферійної крові.

Функціональний стан печінки щурів, яким застосовували тривало розчин визначали за допомогою вивчення показників, які характеризують ферментосинтетичну та білковосинтетичну функції печінки. Про ферментосинтетичну функцію печінки судили за активністю аланін-та аспартатамінотрансфераз (табл. 3).

За результатами дослідження встановлено, що стоматологічний матеріал у досліджуваній дозі при тривалому щоденному застосуванні щурам не чинить токсичного впливу на ферментосинтетичну функцію печінки: активність індикаторних ферментів – АлАТ (у самців – 0,5±0,03 ммоль/ч мл, тоді як у самок – 0,45±0,05 ммоль/ч мл). АсАТ (у самців – 0,5±0,03 ммоль/ч мл, тоді як у самок – 0,69±0,03 ммоль/ч мл) (табл. 3) не перевищував норми [1]. Виходячи з цього, можна зробити висновок, що стоматологічний матеріал у зазначених дозах не впливає на ферментосинтетичну функцію печінки та не проявляє цитолітичної дії.

Істотне значення при дослідженні метаболічних функцій організму має також показник вмісту цукру

Група досліджу	Показники	Стать	
		самці	самки
Контроль	Загальний білок, г/л,	62,3±1,27	61,3±0,83
	Альбумін, г/л	31,07±2,29*	27,29±1,84
	Глюкоза, ммоль/л	4,67±0,17	4,25±0,15
	АсАТ, ммоль/ч мл	0,73±0,04	0,71±0,02
	АлАТ, ммоль/ч мл	0,6±0,03	0,41±0,02
Вихідні дані	Загальний білок, ммоль/л	64,5±1,29	64,0±1,56*
	Альбумін, ммоль/л	29,62±0,77	26,93±1,25
	Глюкоза, ммоль/л	4,24±0,27	4,56±0,19
	АсАТ, ммоль/ч мл	0,67±0,04	0,68±0,03
	АлАТ, ммоль/ч мл	0,52±0,04	0,51±0,03
А-силіконовий матеріал через 30 діб	Загальний білок, ммоль/л	61,59±1,66	61,05±1,29
	Альбумін, ммоль/л	28,74±1,29	29,65±0,61
	Глюкоза, ммоль/л	4,60±0,28	4,71±0,23
	АсАт, ммоль/ч мл	0,3±0,04	0,69±0,03
	АлАт, ммоль/ч мл	0,5±0,03	0,45±0,05

Примітка: * – відхилення вірогідне щодо інтактного контролю (p<0,05).

у крові. При дослідженні цього показнику не виявлено статистично значимих розбіжностей в показниках контрольної та дослідних груп, що свідчить про відсутність негативного впливу на вуглеводний обмін тварин.

Можливі зміни у складі загального білку (у самців – 61,59±1,66ммоль/л, тоді як у самок – 61,05±1,29ммоль/л) та альбуміну (у самців – 28,74±1,29 ммоль/л, тоді як у самок – 29,65±0,61 ммоль/л) у сироватці крові відповідають порушенням білковосинтетичної функції, зв'язаними з ураженням паренхіми печінки. Оцінку впливу стоматологічного матеріалу у дозі 1мг/мл при тривалому застосуванні на білковосинтетичну функцію

Таблиця 4

Вплив А-силіконового матеріалу на показники функціонального стану нирок у щурів після тривалого застосування (M±m, n=6)

Група, доза	Стать	Строк дослідження	Добовий діурез, мл	pH сечі	Відносна густина, г/см ³	Сечовина сироватки, ммоль/л	Креатинін сироватки, мкмоль/л
Контроль	самці	30 днів	4,2±0,25	6,8±0,12	1,005±0,001	4,63±0,23	69,5±3,4
	самки		3,8±0,23	6,77±0,17	1,006±0,001	4,53±0,23	69,5±3,4
Вихідні дані	самці	-	3,9±0,3	6,82±0,17	1,009±0,001	4,9±0,26	71,8±4,5
	самки		4,1±0,3	6,81±0,21	1,011±0,003*	4,83±0,26	71,8±4,5
А- силіконовий матеріал	самці	Після 30 діб	3,35±0,20	6,98±0,14	1,005±0,001	4,8±0,29	68,9±4,4
	самки		3,3±0,38	6,87±0,12	1,007±0,001	4,7±0,29	68,9±4,4

Примітка: * – відхилення вірогідне щодо інтактного контролю (p<0,05).

печінки проводили за кількістю загального білку та альбуміну сироватки крові. Аналізуючи кількісний вміст загального білку та альбуміну у дослідних групах не виявлено статистично значимих розбіжностей в порівнянні з інтактним контролем, що свідчить про відсутність токсичного впливу стоматологічного матеріалу в досліджуваній дозі на білковосинтетичну функцію печінки (табл. 3).

Для оцінки можливого несприятливого впливу стоматологічного матеріалу при тривалому застосуванні на функціональний стан нирок була використана схема, яка передбачає визначення в динаміці рівня діурезу, показників, які характеризують функціональний стан азотовидільної функції нирок (рівень сечовини в сечі та креатинин). Дані показники характеризують фільтраційну здатність нирок і реабсорбцію канальцями рідини (табл. 4).

З приведених результатів видно, що стоматологічний матеріал не викликав статистично значимих відхилень у рівні креатиніну сироватки у самців –

68,9±4,4 мкмоль/л та однаково у самок, також рівні сечовини сироватки у самців – 4,8±0,29 мкмоль/л та самок – 4,7±0,29 мкмоль/л. Цукру, кетонів та білку у сечі дослідних тварин виявлено не було.

Таким чином, стоматологічний матеріал у досліджуваній дозі при тривалому застосуванні не чинить несприятливого впливу на функціональний стан нирок, а саме на азотовидільну та салуретичну активності.

Висновок. Отримані дані свідчать про те, що А-силіконовий стоматологічний конструкційний матеріал для безкламерної фіксації часткових знімних пластинкових протезів при тривалому застосуванні, не чинить токсичного впливу на життєво важливі органи та тканини експериментальних щурів.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується обґрунтувати конструкції часткового знімного пластинкового протезу з нового А-силіконового матеріалу, а також провести його клінічне випробування.

Література

1. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия: учебник / Т.Х. Вергейчик. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 400 с.
2. Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии / В.В. Гацура, Л.Н. Сернов. – М. : Медицина, 2000. – 325 с.
3. Жолудев Д.С. Изучение токсических свойств нового стоматологического материала на основе оксида алюминия / Д.С. Жолудев, Р.Б. Бердников, С.С. Григорьев // Проблемы стоматологии. – 2014. – № 5. – С.37-40.
4. Камышников В.С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / В.С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 96 с.
5. Король Д.М. Основні технології виготовлення зубних протезів / [Д.М. Король, Л.С. Коробейніков, М.Д. Король та ін.]. – Полтава : ФОП-Мирон Ю. А., 2013. – 112 с., С. 43.
6. Красовский Г.Н. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека / Г.Н. Красовский, Ю.А. Рахманин, Н.А. Егорова. – М. : Изд-во «Медицина», 2009. – 208 с.
7. Лапач С.М. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях із застосуванням Excel / С.М. Лапач, А.В. Чубенко, П.М. Бабіч. – Київ : Моріон, 2001. – 408 с.
8. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунарян. – М. : Гриф и К., 2012. – 944 с.
9. Обеспеченность частичными съёмными протезами [Электронный ресурс] // Портал для зубных техников и ортопедов. – 2015. – Режим доступа до ресурсу: <http://dentaltechnic.info/index.php/byugelnye-protezy/nikolasdzhadzhepsonchastichnyesemnyeprotezy/478-obespechennostchastichnyemisemnymiprotezam>.
10. Jepson N. Removable Partial Dentures / N. Jepson. – Quintessence Publishing Co, Inc; 1 edition, 2005. – 140 p., P. 10-13.
11. Ling L.J. Toxicology secrets / L.J. Ling, R.F. Clark, T.B. Erickson, J.H. Trestrail. – Philadelphia, 2006. – 376 p.

УДК [616.314 -77:615.462:678.84] – 092.9-099.036.2

ВИЗНАЧЕННЯ СУБХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ВІТЧИЗНЯНОГО А-СИЛІКОНОВОГО ЕЛАСТИЧНОГО КОНСТРУКЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ

Герман С.А.

Резюме. Метою дослідження було визначення токсичного впливу нового вітчизняного А-силіконового матеріалу для виготовлення часткових пластинкових протезів з безкламерною фіксацією на органи і тканини лабораторних щурів.

Результати свідчать про те, що А-силіконовий стоматологічний конструкційний матеріал для безкламерної фіксації часткових знімних протезів при тривалому застосуванні, не надає токсичного впливу на життєво важливі органи і тканини експериментальних тварин.

Ключові слова: А-силіконовий матеріал, ортопедична стоматологія, токсичність.

УДК [616.314 -77:615.462:678.84] – 092.9-099.036.2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО А-СИЛИКОНОВОГО ЭЛАСТИЧЕСКОГО КОНСТРУКЦИОННОГО МАТЕРИАЛА

Герман С.А.

Резюме. Целью исследования было определение токсического воздействия нового отечественного А-силіконового материала для изготовления частичных пластиночных протезов с безкламерною фиксацией на органы и ткани лабораторных крыс.

Результаты свидетельствуют о том, что А-силиконовый стоматологический конструкционный материал для безкламерной фиксации частичных съемных пластиночных протезов при длительном применении, не оказывает токсического воздействия на жизненно важные органы и ткани экспериментальных животных.

Ключевые слова: А-силиконовый материал, ортопедическая стоматология, токсичность.

UDC [616.314 -77:615.462:678.84] – 092.9-099.036.2

Determination of Subchronic Toxicity of Domestic A-Silicone Elastic Structural Material

Germann S. A.

Abstract. The experiment was performed on groups of laboratory rats with making a detailed study on the injected material, hematological, biochemical parameters of blood, behavioral responses of animals and rat's renal function.

The aim of the study was to determine the toxic effects of new domestic A-silicone material for the manufacture of removable partial dentures with clasplless fixation on organs and tissues of laboratory rats.

Animal keeping and experiments were conducted in accordance with the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes" (Strasbourg, 2005), "General ethical principles of animal experimentation", adopted by the Fifth National Bioethics Congress (Kiev 2013).

Results and their discussion. Observations on the general condition and behavior of animals have shown that they are satisfactorily transferred daily use of dental material solution within one month.

Mobility of rats, their appearance and response to external irritants did not differ from controls in research groups. The death of animals not observed in all groups.

Indicators of liver weight in males 6.305 ± 0.29 grams and females 6.34 ± 0.27 grams ranged 105% compared with the control group, were within the tolerance. Performance analysis evidenced that in the period of the experiment not registered significant fluctuations in dynamics of body weight and the level of weighting coefficients in all groups. This suggests that the absence of toxic effects on the trophic processes of dental material that was studied in a dose of 1 mg/ml.

In the experimental groups which received dental material wasn't observed variances in the amount of red blood cells (female rats $4.6 \pm 0.17 \cdot 10^{12}$ and male rats $4.8 \pm 0.14 \cdot 10^{12}$), hemoglobin (female rats 118 ± 9.2 and male rats 129 ± 6.8), and leukocytes (female rats $10.1 \pm 0.95 \cdot 10^9$ and male rats $10.5 \pm 0.8 \cdot 10^9$). The data indicate the absence of toxic effects of the dental material composition on peripheral blood.

There was no significant difference in serum glutamic pyruvate transaminase 0.5 ± 0.03 mmol/l in male rats and 0.45 ± 0.05 mmol/l in females. Serum glutamic oxaloacetic transaminase was detected in male rats 0.5 ± 0.03 mmol/l and 0.69 ± 0.03 mmol/l in females. Activity of indicator enzymes was not exceeded. That dental material didn't not show cytolytic action on the liver.

The study showed that the dental material did not produce toxic effects on the zymoplastic liver function in the test dose for prolonged daily use.

A significant importance in the study of the metabolic functions of the body is also an indicator of blood sugar. In the study of this indicator revealed no statistically significant differences in results of the control and experimental groups, indicating the absence of adverse effects on carbohydrate metabolism of animals.

Possible changes in the composition of total protein (males – 61.59 ± 1.66 mmol/l, whereas in the female – 61.05 ± 1.29 mmol/l) and albumin (males – 28.74 ± 1.29 mmol/l, and in the female – 29.65 ± 0.61 mmol/l) in blood serum correspond impaired protein synthesis associated with lesions of the liver parenchyma. Sugar, cetone and protein in the urine of test animals were not observed.

The findings suggest that A-silicone dental structural material for clasplless fixation of partial removable dentures was not toxic for organs and tissues of the experimental rats with prolonged use.

Keywords: A-silicone material, prosthetic dentistry, toxicity.

Рецензент – проф. Новіков В. М.

Стаття надійшла 05.08.2015 р.