

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ

Во всем мире за последние годы большинство пациентов, обращающихся к врачам-ортопедам для непрямых эстетических реставраций, протезируются конструкциями из диоксида циркония [2]. Безусловно, этому есть свое объяснение, так как данный материал обладает удовлетворительными прочностными свойствами и является химически инертным. К недостаткам диоксида циркония следует отнести низкую когезионную прочность соединения с облицовочным слоем керамики, что является причиной появления на поверхности готовой ортопедической конструкции трещин и сколов в процессе ее эксплуатации. Имеет место перелома каркаса изготовленного из диоксида циркония при пережевывании пищи, что отражает его недостаточную прочность на изгиб [3-5]. Это явилось основанием для дальнейших исследований и появлением на стоматологическом рынке нового материала – оксида алюминия, который обладает более высокими прочностными свойствами относительно диоксида циркония. Совместно с сотрудниками ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России и ЗАО «УРАЛИНТЕХ» была разработана и создана керамика из оксида алюминия, полученная методом плазменного напыления [1]. Новый материал обладает необходимым уровнем прочностных свойств, чтобы выдержать обработку алмазным инструментом до гомогенизационного отжига, после которого оксид алюминия становится практически необрабатываемым путем фрезерования [7]. Кроме того, материал, полученный по такой технологии, содержит большое количество пор, что увеличивает когезионную прочность соединения с облицовочным покрытием. Благодаря высокой пористости керамики, полученной методом плазменного напыления, существенно уменьшается изменение объема материала в процессе гомогенизационного отжига [6].

Целью исследования явилось изучение токсического воздействия на органы и ткани лабораторных животных (крысах линии «Вистар») нового керамического материала на основе оксида алюминия для изготовления ортопедических несъемных конструкций, полученного методом плазменного напыления.

Материалы и методы

Исследования проведены на крысах линии «Vistar» со средней массой $275,0 \pm 6,4$ г. В группе сравнения и во



Жолудев Д.С.
очный аспирант кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГБОУ ВПО УГМУ, г. Екатеринбург, zholudevds@mail.ru



Бердников Р.Б.
к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМУ, г. Екатеринбург



Григорьев С.С.
д.м.н., доцент кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГБОУ ВПО УГМУ, г. Екатеринбург

Резюме

В статье представлены данные по изучению токсического действия нового стоматологического материала оксида алюминия, полученного методом плазменного напыления. Исследование проведено на крысах линии «Vistar», с проведением подробного изучения поведенческих реакций животных на введенный материал, гематологических, биохимических показателей крови. Проведены морфологические исследования слюнных желез и глубоких слоев кожи животных в местах непосредственного подшивания исследуемого материала.

Ключевые слова: безметалловая керамика, оксид алюминия, слюнная железа, токсическое действие.

STUDY OF THE TOXIC PROPERTIES OF NAIVOTNYH NEW DENTAL MATERIAL BASED ON OXIDE ALUMINA

Zholudev D.S., Berdnikov R.B., Grigoryev S.S.

The summary

The article presents the experimental study of a new dental material based on oxide alumina obtained by plasma spraying. The experiment was performed on a large group of laboratory animals rat line «Vistar», with making a detailed study on the behavioral responses of animals on the injected material, hematological, biochemical parameters of blood. Were executed morphological studies of the salivary glands and the deep layers of the skin of animals in the field of direct suturing of the test material.

Keywords: ceramics, oxide alumina, salivary gland, toxicity.

всех опытных группах проводили исследования на 3-е, 7-е, 14-е сутки. Всем животным основной группы под эфирным наркозом вводили под околушную слюнную железу испытуемый образец материала, имеющего форму параллелепипеда размерами 3x3x2 мм³, и ушивали рассасывающимся шовным материалом. Поверхностные слои кожи ушивали шовным материалом, выполненным из шелка. Полученные результаты исследования оценивали по следующим параметрам: реакции поведения, лабораторные методы исследования (клиническое, биохимическое исследование крови), морфологическое исследование слюнных желез, с использованием статистического анализа (программа Statistica -6.0, Statgraph, Квазар).

Результаты и обсуждение

Полученные результаты проведенных исследований свидетельствуют о достоверном увеличении количественных показателей эритроцитов и гематокрита в экспериментальной группе на 7-е сутки и достоверной их нормализацией относительно группы сравнения к 14-м суткам (табл. 1).

При определении гемоглобина во всех экспериментальных группах не выявлено достоверных отличий от показателей группы сравнения.

При оценке содержания лейкоцитов периферической крови выявлено достоверное снижение в группах на 3-е сутки и в период с 7-х по 14-е сутки отмечается их увеличение до исходных показателей.

Абсолютное содержание лимфоцитов периферической крови имело место к увеличению их количества в эксперименте на 7-е сутки относительно показателей группы сравнения и достоверное снижение в группе исследования на 3-е сутки.

Количество палочкоядерных нейтрофилов с достоверностью снижено относительно показателей группы сравнения в эксперименте на 3-е сутки.

Абсолютное содержание сегментоядерных нейтрофилов достоверно превысило показатели группы сравнения в эксперименте на 7-е сутки, тогда как в группе на 3-е сутки выявлено достоверное снижение показателей.

Показатели абсолютного содержания эозинофилов в эксперименте на 7-е сутки относительно группы сравнения имели место к стойкому их увеличению.

При оценке абсолютного содержания моноцитов выявлено достоверное превышение в группах исследования на 7-е сутки против данных группы сравнения. В группе на 3-е сутки эксперимента выявлено достоверное снижение в 4 раза абсолютного содержания моноцитов против данных группы сравнения.

У лабораторных животных выявлено достоверное увеличение СОЭ в 1,8 раза в группе на 3-е сутки против показателей группы сравнения. Необходимо отметить, что в эксперименте на 14-е сутки большинство показателей стало соответствовать норме или имела место тенденция к ее приближению.

У лабораторных животных при проведении биохимических исследований выявлены достоверные отклонения от показателей группы сравнения (табл. 2).

Таблица 1

Результаты исследования крови экспериментальных животных, М ± σ

| | Группа сравнения | 3 сутки | 7 сутки | 14 сутки |
|--|------------------|------------|------------|------------|
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 5,78±1,36 | 5,96±0,21 | 5,98±0,22* | 5,78±0,35 |
| Ht, Об. доля | 0,33±0,09 | 0,31±0,01 | 0,38±0,01* | 0,33±0,09 |
| Hb, г/л | 143±25,66 | 135±2,00 | 142,4±3,05 | 145±2,31 |
| СОЭ, мм/ч | 4±0,58 | 7±1,21* | 5±2,54* | 4±0,19* |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 8,2±1,71 | 6,01±0,16* | 7,81±2,16* | 8,2±1,59 |
| Эозинофилы, 10 ⁹ /л | 0,09±0,08 | 0,03±0,02 | 0,24±0,14* | 0,09±0,09 |
| Нейтрофилы палочкоядерные, 10 ⁹ /л | 0,08±0,06 | 0,03±0,02 | 0,6±0,09 | 0,8±0,06* |
| Нейтрофилы сегментоядерные, 10 ⁹ /л | 1,59±0,38 | 1,09±0,06 | 1,92±0,54* | 1,37±0,64* |
| Лимфоциты, 10 ⁹ /л | 6,17±1,35 | 1,79±0,1* | 8,99±1,46* | 5,3±1,91 |
| Моноциты, 10 ⁹ /л | 0,23±0,09 | 0,06±0,08* | 0,53±0,26* | 0,27±0,14 |

* – статистически значимые отличия с группой сравнения, $p < 0,05$.

Количество общего белка достоверно снижено во все сроки эксперимента, и наибольшее снижение показателей выявлено на 7-е сутки наблюдения. Концентрация альбумина достоверно снижена во все сроки наблюдения.

Анализируя полученные результаты, сделано заключение: достоверное увеличение АСТ у лабораторных животных в эксперименте на 3-е сутки против данных группы сравнения, при этом в последующие сроки наблюдения и, в частности, на 7-е сутки выявлено снижение количества АСТ и к 14-м суткам концентрация его соответствовала показателям группы сравнения. Похожую картину мы наблюдаем при анализе показателей количества АЛТ против группы данных сравнения, когда в группе наблюдения на 3-е сутки выявлено достоверное увеличение.

В проведенном исследовании поведенческие реакции оценивали по пяти параметрам, которые характеризуют и определяют степень активности и взаимодействия корковых, подкорковых, мозжечковых и стволовых структур мозга крыс, сформированных филогенетически в виде устойчивой адаптивной системы как инстинкт самосохранения (табл. 3). Время ухода животных с центрального круга достоверно увеличилось к концу первой недели эксперимента, и самое медленное покидание животными центра круга наблюдалось на 3-е сутки.

Увеличение времени нахождения животного в круге можно расценить как состояние заторможенности двигательных реакций и увеличение латентной реакции на раздражение двигательных центров мозга в результате хронической интоксикации.

Рефлекторное угнетение двигательных реакций обусловлено высокой чувствительностью нервной системы к любым повреждающим воздействиям.

Таблица 2
Результаты биохимического исследования сыворотки крови экспериментальных животных ($M \pm \sigma$)

| | Группа сравнения | 3 сутки | 7 сутки | 14 сутки |
|---------------|------------------|--------------|--------------|--------------|
| Белок, г/л | 77,29±1,6 | 74,86±0,9* | 70,71±1,11* | 73,86±2,41* |
| Альбумин, г/л | 36,69±2,72 | 28,08±0,48* | 31,26±0,8* | 32,33±0,84* |
| АСТ, У/л | 203,13±26,5 | 265,86±11,9* | 237,9±11,96* | 202,57±7,3 |
| АЛТ, У/л | 177,64±13,94 | 206,14±7,13* | 181,7±8,8* | 174,91±12,9* |

* — статистически значимые отличия с группой сравнения, $p < 0,05$

Таблица 3
Оценка двигательных-поведенческих реакций животных в «открытом поле» ($M \pm \sigma$)

| | Группа сравнения | 3 сутки | 7 сутки | 14 сутки |
|---------------------------------|------------------|------------|-------------|-------------|
| Уход с поля Центр круга (сек) | 1,57±0,79 | 4,43±1,4* | 2,43±1,51* | 1,86±2,61* |
| Квадраты Количество (3 мин) | 21,71±6,13 | 8,29±3,73* | 12,14±1,86* | 20,71±2,43* |
| Вставание Количество (3 мин) | 5,71±2,06 | 4,71±2,06 | 4,86±1,57 | 5,0±0,82* |
| Умывание Количество (3 мин) | 4,0±0,82 | 2,14±1,68 | 3,29±1,89* | 4,14±0,9* |
| Заглядывание Количество (3 мин) | 4,7±1,6 | 2,14±1,46* | 3,57±2,15* | 5,0±1,15* |

* — статистически значимые отличия с группой сравнения, $p < 0,05$

Квадраты – количество передвижений по квадрату за 3 минуты – характеризует координацию действий, двигательную и мышечную активность, т.е. функциональные возможности мозжечка, корковых и подкорковых структур, а прежде всего афферентно-эфферентных связей нервной системы.

Количество пройденных квадратов во всех экспериментальных группах было достоверно снижено. Наибольшее снижение пройденных квадратов выявлено в группе на 3-е сутки. Отмечается достоверное снижение количества пересечения животным квадратов за 3 минуты, против исследований в группе сравнения в 2,8 раза (8 против 21,8). Полученные результаты позволяют предположить увеличение латентного периода на раздражение у животных с замедлением целенаправленной двигательной активности и ухудшения координации у крыс в связи с нарушением корково-подкорковых и мозжечковых связей и угнетения двигательных центров нервной системы.

Вертикальная активность не отличалась от показателей группы сравнения.

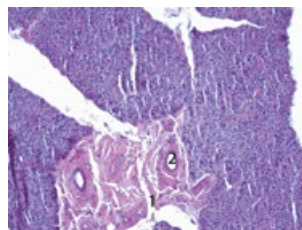


Рис. 1. Околоушная слюнная железа крысы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 100. Контроль: обозначения: 1 - интерстициальный склероз, 2 - междольковый проток

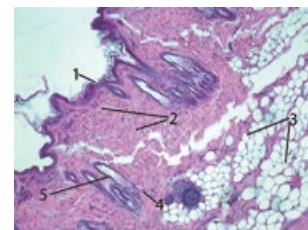


Рис. 2. Кожа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 100. Контроль: эпидермис (1), дерма (2), подкожно-жировая клетчатка (3), сальные железы (4), волосяной фолликул (5)

Безусловно-рефлекторное поведение экспериментальных животных на первой неделе наблюдения достоверно изменилось с уменьшением частоты стереотипных «умываний» относительно группы сравнения. Следовательно, эволюционно сформированная модель двигательных автоматизмов поведения животных подвержена воздействию к изменяющимся условиям внешней среды, патогенных микроорганизмов и иммунопатологическим повреждениям нервной системы.

Инстинкт самосохранения и обнаружения опасности в поведении животного, оцениваемого по количеству заглядываний, угасает уже к третьим суткам проводимого исследования. Это подтверждается достоверным снижением частоты заглядываний животных во всех экспериментальных группах в состоянии иммунного воспаления, что характеризует высокую чувствительность нервной системы с повреждением афферентно-эфферентных связей к воздействию хронического воспаления, что способствует ухудшению адаптации в предлагаемых условиях.

Проведенные морфологические исследования околоушных слюнных желез крыс (орган мишень) и глубокие слои кожи выявили ряд изменений относительно контрольной группы (рис. 1-2). В железе определен интерстициальный склероз (1) слабо выраженный. Междольковый проток (2) в норме.

На 3-е сутки (рис. 3, 4) в железе выявлен слабо выраженный периваскулярный инфильтрат (2) на фоне слабо выраженной дистрофии мукоцитов (1).

На 7-е сутки в ткани железы выявлен слабо выраженный интерстициальный склероз (рис. 5). Вокруг междольковых протоков (1) определяется небольшое скопление лимфоцитов (3). Добавочные протоки практически не претерпели никаких изменений (2).

Совершенно другую картину мы выявили в процессе изучения глубоких слоев кожи (рис. 6), где четко определено продуктивно-гнойное воспаление. Связано это с тем, что в процессе проведения эксперимента мы намеренно подшивали волосы с кожи животного под кожу с целью активации воспалительного процесса. В препарате выявлено скопление макрофагов (2).

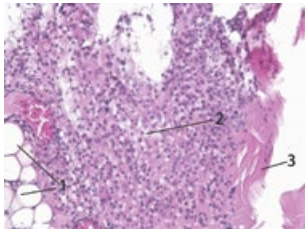


Рис. 3. Глубокие отделы кожи крысы на 3 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400. 1. Жировая ткань 2. круглоклеточный инфильтрат (лимфоцитарно-гистиоцитарный) 3. Мышца. В глубоких слоях кожи определен круглоклеточный лимфоцитарно-гистиоцитарный инфильтрат

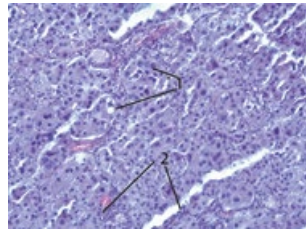


Рис. 4. Околоушная слюнная железа крысы на 3-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400. 1. Слабо выраженная диспропорция мукоцита 2. Слабо выраженный периваскулярный инфильтрат

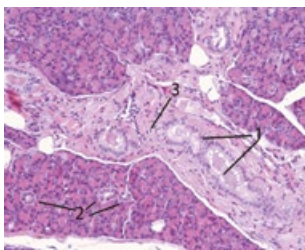


Рис. 5. Околоушная слюнная железа крысы на 7 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 100. Междольковые протоки 2. Вставочные протоки 3. Лимфоциты (слабое воспаление)

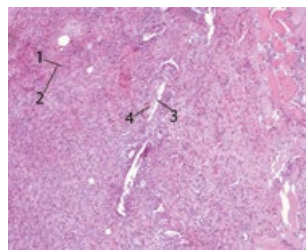


Рис. 6. Глубокие отделы кожи крысы на 7 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 100. Эпителиоидные клетки 2. Макрофаги. 3. Стержень волоса 4. Гигантская клетка типа инородных тел

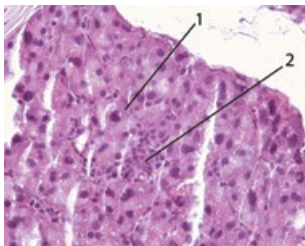


Рис. 7. Околоушная слюнная железа крысы на 7 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400. Гиперхромное ядро (ответ на воспаление) 2. Слабо выраженный инфильтрат (лимфоциты, макрофаги)

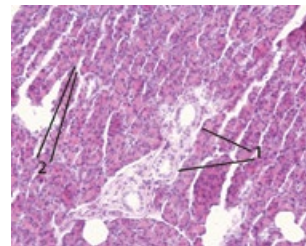


Рис. 8. Околоушная слюнная железа крысы на 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 100. Протоки слюнных желез 2. Секреторные отделы слюнной железы (мукоциты, сероциты; ядра все одного размера)

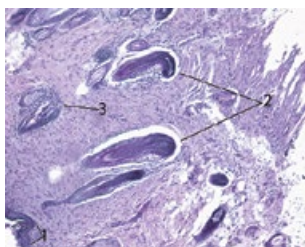


Рис.9. Глубокие отделы кожи крысы на 14 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400. 1 - Эпидермис 2. - Волос. 3. - Сальная железа

При большем увеличении паренхимы слюнной железы (рис. 7) в микропрепарате определяется гиперхромное ядро (1), что явилось ответной реакцией на воспаление, а также слабо выраженный лимфоцитарно-макрофагальный инфильтрат (2).

На 14-е сутки морфологических изменений мы не выявили (рис. 8, 9). Слюнная железа пришла в норму. Отсутствует воспаление в железе. Морфологическая картина микропрепарата соответствует контрольному микропрепарату. Определяются хорошо выраженные протоки железы (1). Секреторные отделы (2). Ядра все одинакового размера.

Примерно такая же картина выявлена при изучении микропрепаратов глубоких слоев кожи. При наличии инородного тела (2) отсутствует реакция как со стороны поверхностных слоев (1), так и сальных желез (3) и более глубоких слоев.

Полученные данные позволяют сделать следующее заключение: **согласно проведенной оценке результатов по клиническим, биохимическим и иммунологическим показателям крови, по всем параметрам реакций поведения и морфологическому исследованию слюнных желез с использованием статистического анализа установлена биологическая инертность исследуемого керамического материала на основе оксида алюминия.**

ЛИТЕРАТУРА

- ГОСТ 31571 – 2012: Керамика стоматологическая. Технические требования. Методы испытаний.// (ISO 6872:1995, NEQ) Издание официальное: Москва Стандартинформ. – 2013.
- CeramicsOverview: ClassificationbyMicrostructureandProcessingMethods. Russel Giordano, DMD, CAGS, DMSc; and Edward A. McLaren, DDS, MDC – Compendium, November/December 2010. – P. 120-123.
- Della Bona, Kelly J.R.** The clinical success of all-ceramic restorations// J. Am. Dent. Assoc. – 2008; vol. 139 (suppl). – P. 8-13.
- Raigrodski A.J., Chiche G.J., Potiket N.** The efficacy of posterior three-unit zirconium-oxide-based ceramic fixed partial dental prostheses: A prospective clinical pilot study// J. Prosthet. Dent. – 2006. – Vol. 96(4). – P. 237-244.
- Tan S.C., Chai J., Wozniak W.T., Takahashi Y.** Flexural strength of a glass-infiltrated alumina dental ceramic incorporated with silicon carbide whiskers// Int.J. Prosthodont. – 2001. – vol. 14. – P. 350-354.
- Hegenbarth E/A.** Procera aluminum oxide ceramics: a new way to achieve stability, precision, and esthetics in all-ceramic restorations// Quintessence Dent. Technol. – 1996. – Vol. 20. – P. 21-34.
- Christensen R.P., Eriksson K.A/, Ploeger B.J.** Clinical performance of PFM, zirconia, and alumina three-unit posterior prostheses [abstract]. http://iadr.confex.com/iadr/2008Toronto/techprogram/abstract_105962.htm.// Accessed June 6, 2010.

[1] Ермаков А.В., Бочегов А.А., Вандышева И.В., Жолудев Д.С., Жолудев С.Е., Григорьев С.С. Заявка на изобретение «Способ получения конструкционной стоматологической керамики на основе оксида алюминия» №2014106484 от 20.02.2014г.