

## ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ В ПРИМЕНЕНИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ КЕРАМИКИ НА ОСНОВЕ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ

Ларионов Л.П., Григорьев С.С., Жолудев Д.С.

*ГБОУ ВПО «Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия (620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3), e-mail: zholudevds@mail.ru*

Представлены данные экспериментального изучения острой, хронической токсичности и безопасности в применении на большой группе лабораторных животных: крыс линии «Vistar», белых мышах и кроликах нового стоматологического материала оксид алюминия, полученного методом плазменного напыления. В качестве контроля аналогичные исследования проводили на сертифицированной керамике на основе оксида алюминия, производства Германии. Исследование показало отсутствие острой токсичности обоих видов керамики на основе оксида алюминия. LD<sub>50</sub> выявить не удалось. У всех животных было отмечено отсутствие раздражающего действия обеих керамических масс. По степени выраженности раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки оксид алюминия отечественного и зарубежного производства относится к «0» классу веществ по пятибалльной системе по Алексеевой О.Г., Петкевич А.И. (1972). Разработанная нами керамика на основе оксида алюминия не обладает угнетающим действием на цнс и может после клинических испытаний использоваться в стоматологической практике.

Ключевые слова: оксид алюминия, острая и хроническая токсичность

## PRECLINICAL EVALUATION OF THE TOXICITY AND SAFETY APPLICATION OF THE NEW CERAMICS BASED ON ALUMINA

Larionov L.P., Grigoriev S.S., Zholudev D.S.

*Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg, e-mail: zholudevds@mail.ru*

The data of the experimental study of acute, chronic toxicity and safety in use on a large group of laboratory animals: rats «Vistar», white mice and rabbits of the new dental alumina material produced by plasma spraying was represented. As a control, similar studies were conducted on the approved ceramics based on alumina, manufactured in Germany. The study showed no acute toxicity in both types of ceramics based on alumina. LD<sub>50</sub> has not been identified. In all animals there was observed absence of irritative effect of both porcelains. By the severity of expression of irritation to the skin and mucous membranes both alumina ceramcis of native and foreign production refer to the "0" class of substances on the five-point system on OG Alekseeva, AI Pyatkevich (1972). The developed by us ceramics based on alumina has no inhibitory effect on the central nervous system and can be used after clinical trials in dental practice.

Keywords: alumina, acute and chronic toxicity

Каждое новое синтезированное химическое соединение требует безотлагательной токсикологической оценки, так как она является основой предупреждения вредного воздействия химических соединений на человека при производстве и потреблении продукта. Первичная экспертиза должна сопутствовать их разработке ещё на "стадии пробирки", постепенно усложняясь по мере перехода к полужаводскому и заводскому производству. Раннее токсикологическое исследование позволяет избежать ненужных затрат, связанных с заменой более токсичных и более опасных веществ, а иногда и целых технологических процессов менее токсичными и менее опасными, однако обладающими теми же необходимыми свойствами [3].

В ходе проводимых опытов, связанных с изысканием и изучением новых материалов,

экспериментатору в той или иной форме необходимо регистрировать реакции, возникающие в организме животного под влиянием исследуемого вещества. При этом накапливается достоверный материал, позволяющий сделать заключение о характере и механизме действия изучаемых веществ [5].

**Цель исследования:** Провести исследование по изучению острой, хронической токсичности и безопасности в применении нового соединения – керамики на основе оксида алюминия, разработанного творческим коллективом сотрудников ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ и ЗАО "УРАЛИНТЕХ"<sup>1</sup>, на различных видах экспериментальных животных.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты проведены на белых мышах, белых крысах, кроликах. Теплокровные особи находились в условиях вивария со свободным доступом к пище и воде. Исследование проводили в утренние часы.

Надосадочную жидкость, полученную путем растворения измельченных частиц исследуемого материала оксид алюминия "Интех" и контроля, которым служил материал Vita In-Ceram Alumina использовали при различных путях введения: внутрижелудочное через зонд, наносили накожно, на слизистые роговицы глаз и ротовой полости.

#### **Оценка острой токсичности керамики**

Определение острой токсичности было проведено на беспородных белых мышах (массой 18 – 22 г) и белых крысах линии Vistar (массой 180 – 220 г) обоего пола.

Надосадочную жидкость вводили внутрижелудочно через зонд в виде 10% водной взвеси. Эти концентрации были определены экспериментально и позволили вводить раствор через зонд и инъекционную иглу с диаметром просвета 1 и 0,5 мм соответственно. Дозы для мышей и крыс оказались одинаковыми: 0,1г/мл – 10% в объеме 0,5 и 5,0 мл соответственно, учитывая соответственно массу животных. Согласно требованиям официального Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ на каждую дозу было определено по 6 групп мышей и крыс, состоящих из 6<sup>-и</sup> особей обоего пола каждая [2, 4].

После введения взвеси в указанных дозах и путях введения наблюдение за состоянием опытных животных в сравнительном аспекте с контрольными животными в первые сутки вели каждый час, а последующие 30 суток оценивали их поведение один раз в сутки. В течение всего периода наблюдения отмечали общее состояние животных, особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, координацию движений, тонус скелетных мышц, наличие и характер судорог, реакцию на тактильные, болевые,

---

<sup>1</sup> 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.

звуковые и световые раздражители, частоту и глубину дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, окраску слизистых оболочек, положение хвоста, количество и консистенцию фекалий.

**Полученные результаты.** В результате исследований выявлено втяжение боковых стенок живота в первые 2 ч после внутрибрюшинного введения, повышение активности животных через 15–30 мин после внутривентрикулярного введения. Летальных исходов отмечено не было. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Показатели острой токсичности КГГ-геля**

Препарат, концентрация	Доза, мл	Количество во в группе		Погибло		Выжило		Величина ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
		♀	♂	♀	♂	♀	♂	
<b>Мыши</b>								
оксид алюминия внутрибрюшинно 0,1г/мл - 10%	0,5	6	6	0	0	6	6	Не определяется
Vita In-Ceram Alumina внутрижелудочно 0,1г/мл - 10%	5,0	6	6	0	0	6	6	Не определяется
<b>Крысы</b>								
оксид алюминия внутрибрюшинно 0,1г/мл - 10%	0,5	6	6	0	0	6	6	Не определяется
Vita In-Ceram Alumina внутрижелудочно 0,1г/мл - 10%	5,0	6	6	0	0	6	6	Не определяется

Представленный в таблице материал свидетельствует об отсутствии острой токсичности исследуемого материала оксид алюминия в изученном диапазоне доз. ЛД<sub>50</sub> нам выявить не удалось. Это явилось основанием приступить к изучению возможности проявления хронической токсичности.

**Оценка хронической токсичности КГГ-геля**

Субхроническую, хроническую токсичность, безопасность в применении материалов оксид алюминия и Vita In-Ceram Alumina изучали в течение 30 суток на белых крысах линии "Vistar" обоего пола массой 180 – 280 г, кроликах породы Шиншилла (4800 – 5000 г). Суспензию исследуемого соединения вводили в желудок через зонд и наносили на кожу, на слизистые ротовой полости, за веки глаз.

**Изучение местного раздражающего действия оксид алюминия и Vita In-Ceram Alumina на кожу и слизистые оболочки**

Эксперимент проводили на 10<sup>-и</sup> кроликах обоего пола. На подготовленный от шерсти участок кожи (4 x 4 см) справа (рис. 1, 2) наносили испытуемый препарат в количестве 2,5 г на 5 мл воды.



Рис. 1. Кролик с нанесенным на подготовленный участок кожи оксид алюминия



Рис. 2. Кролик с нанесенным на подготовленный участок кожи Vita In-Ceram Alumina

На участок кожи слева, который служил контролем, наносили дистиллированную воду в объеме 1 мл. Одновременно наносили исследуемый материал на слизистую век правого глаза кроликов (рис. 3, 4). Аппликации проводили ежедневно в течение 30-и дней. За указанный период ни в одном случае не наблюдали возникновения эритемы и отека. У всех животных было отмечено отсутствие раздражающего действия.

Таким образом, по степени выраженности раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки оксид алюминия и Vita In-Ceram Alumina относится к «0» классу веществ по пятибалльной системе по Алексеевой О.Г., Петкевич А.И. [1].



Рис. 3. Кролик с нанесенным на слизистую век керамическим материалом на основе оксида алюминия



Рис. 4. Кролик с нанесенным на слизистую век Vita In-Ceram Alumina.

**Влияние оксид алюминия "Интех" и Vita In-Ceram Alumina на ориентировочно-исследовательские реакции крыс**

В исследование использована методика “открытого поля”, в которой регистрировали время ухода белых крыс с центрального круга, а в дальнейшем в течение трех минут их горизонтальную (количество пересеченных квадратов) и вертикальную (количество подъемов на задние лапы) двигательную активность, груминг и обследование отверстий.

Эксперимент проводили на 50 белых крысах обоего пола, которые были разделены на 5 групп по 10 крыс в каждой. Крысам 1<sup>-ой</sup> группы вводили 0,1г/мл - 10% взвесь оксид алюминия внутривентрикулярно в дозе 2500 мг/кг (1/10 от максимальной дозы); крысам 2<sup>-ой</sup> группы вводили 0,1г/мл - 10% взвесь Vita In-Ceram Alumina в той же дозе; крысам 3<sup>-ой</sup> группы смазывали хвост взвесью 0,1г/мл - 10% оксид алюминия; крысам 4<sup>-ой</sup> группы смазывали хвост взвесью 0,1г/мл-10% Vita In-Ceram Alumina и 5-я группа контроля. Введение и смазывание проводили ежедневно в течение 14<sup>-и</sup> дней. Исследования в «открытом поле» проводили в 1<sup>-ый</sup> и 14<sup>-ый</sup> день применения препаратов до введения или смазывания, через 1 и 2,5 ч после введения. Полученные результаты представлены в таблице 2. Время ухода с центрального круга у крыс на первые сутки от начала эксперимента увеличилось, хоть и незначительно во всех группах. При этом мы выявили, что за проведенное время к 14 суткам от начала эксперимента животные адаптировались и стали более активными, что подтверждено быстрым уходом из центра поля. Количество пройденных квадратов у крыс 1-ой и 2-ой группы имело тенденцию к увеличению на первые сутки с последующим снижением к 14-м суткам относительно группы сравнения. Вертикальная активность достоверно не изменилась ни в одной из групп. Процесс умывания активизировался в 1-ой группе в 2,5 раза, в контрольной группе – в 1,6 раза, в остальных группах имелась незначительная тенденция к увеличению. Количество

Таблица 2

Показатели ориентировочно-исследовательских реакций крыс на фоне внутрижелудочного введения и накожного нанесения взвеси оксид алюминия "Интех" и Vita In-Ceram Alumina

Вещество и путь введения			Оксид алюминия "Интех" внутрижелудочно		Vita In-Ceram Alumina внутрижелудочно		Оксид алюминия "Интех"накожно		Vita In-Ceram Alumina накожно		Контроль
							Абс. значение	В % к контролю	Абс. значение	В % к контролю	
Уход с центрального круга, сек	В 1 <sup>-й</sup> день	Исходный уровень	2,89 ± 2,19		2,86 ± 2,11		4,00 ± 0,24	113	3,97± 0,78	112	3,53 ± 1,26
		Через 1ч	Абсолют. значение	3,61±0,94	Абсолют. значение	3,41±0,54					
			В % к исход.	124	В % к исход.	119					
	На 14 <sup>-й</sup> день	Исходный уровень	4,33 ± 2,90		4,13 ± 2,70		3,33 ± 0,90	94	3,87 ± 0,19	109	3,40± 0,93
		Через 1ч	Абсолют. значение	3,89±1,08	Абсолют. значение	3,92±1,18					
			В % к исход.	90	В % к исход.	95					
Количество пройденных квадратов за 3 мин	В 1 <sup>-й</sup> день	Исходный уровень	28,50 ± 2,79		24,50 ± 1,70		13,67± 6,83	98	13,73 ±5,40	95	14,43± 5,77
		Через 1ч	Абсолют. значение	16,78*±1,57	Абсолют. значение	19,70*±1,07					
			В % к исход.	24	В % к исход.	24					
	На 14 <sup>-й</sup> день	Исходный уровень	13,44* ± 8,21		13,44* ± 8,21		21,73± 0,67	303	13,93 ±8,05	194	7,17± 2,74
		Через 1ч	Абсолют. значение	12,00± 5,49	Абсолют. значение	12,00± 5,49					
			В % к исход.	89	В % к исход.	89					
Количество вставаний за 3 мин	В 1 <sup>-й</sup> день	Исходный уровень	5,39 ± 1,92		5,20 ± 1,92		2,53 ± 1,81	119	2,47 ± 1,49	116	2,13± 1,08
		Через 1ч	Абсолют. значение	4,67*±1,05	Абсолют. значение	4,07*±1,75					
			В % к исход.	87	В % к исход.	78					
	На 14 <sup>-й</sup> день	Исходный уровень	3,90 ± 1,26		4,70 ± 1,26		3,00 ± 1,26	108	2,87 ± 2,21	103	2,77 ± 0,42
		Через 1ч	Абсолют. значение	4,00 ± 0,67	Абсолют. значение	4,00 ± 2,67					
			В % к исход.	102	В % к исход.	85					
Количество	В 1 <sup>-й</sup>	Исходный	3,28 ± 0,92		3,68 ± 0,92		1,60 ± 0,64	92	1,80± 0,84	104	1,73 ± 0,70

умываний за 3 мин	день	уровень									
		Через 1ч	Абсолют. значение	2,78 ± 1,02	Абсолют. значение	2,78 ± 1,02	2,22± 1,01	82	2,67± 1,29	99	2,70 ± 1,01
			В % к исход.	85	В % к исход.	75					
	На 14-й день	Исходный уровень	8,22* ± 3,01		6,12* ± 3,01						
		Через 1ч	Абсолют. значение	7,44 ± 3,87	Абсолют. значение	6,44 ± 3,87					
			В % к исход.	91	В % к исход.	105					
Количество заглядываний за 3 мин	В 1-й день	Исходный уровень	3,94 ± 1,25		3,16 ± 1,25						
		Через 1ч	Абсолют. значение	2,94*±0,75	Абсолют. значение	3,04*±0,75					
			В % к исход.	75	В % к исход.	96					
	На 14-й день	Исходный уровень	3,22* ± 0,85		2,92* ± 0,85						
		Через 1ч	Абсолют. значение	2,89 ± 1,33	Абсолют. значение	2,59 ± 1,33					
			В % к исход.	89	В % к исход.	89					

\* – различия статистически значимы в сравнении с показателями, полученными в 1-й день исследования,  $p < 0,05$ .

заглядываний достоверно уменьшилось только в 1-ой группе, в остальных группах снизилось незначительно. Также мы отметили, что все показатели активности крыс в 1<sup>-й</sup> день исследования были примерно одинаковыми, через 14 дней повышалось количество пройденных квадратов и вставаний у крыс опытных групп по сравнению с контрольной группой. После внутрижелудочного введения в первый день эксперимента активность крыс снижалась через 1 ч на первые сутки и оставалась сниженной до его окончания к 14-м суткам. Особенно это было выражено по таким показателям, как горизонтальная и исследовательская активность (количество вставаний и заглядываний в «норы»): количество пройденных квадратов снизилось через 1ч на 76 %, количество вставаний – на 69 %, количество заглядываний – на 76 %. На 14 день достоверных изменений активности через 1 час после введения смеси не отмечали, что может быть обусловлено адаптацией крыс к внутрижелудочному введению и снижению исходных показателей активности в связи с длительностью введения. Из представленного материала видно, что на фоне внутрижелудочного введения взвеси оксид алюминия и Vita In-Ceram Alumina наблюдалось снижение горизонтальной активности, снижение количества заглядываний в отверстия и увеличение количества умываний. У контрольной группы снижались недостоверно горизонтальная активность и груминг, что можно объяснить, по-видимому, адаптацией крыс к эксперименту в течение 14 дней. Данные результаты подтверждаются также снижением активности экспериментальных животных через 1 час после введения взвеси оксид алюминия и Vita In-Ceram Alumina на первый день.

**На основании полученных результатов можно сделать вывод, что оксид алюминия не обладает угнетающим действием на ЦНС и может быть в будущем использован в стоматологической практике после клинических испытаний.**

#### Список Литературы

1. Алексеева О.Г. К методике определения аллергенных свойств химических веществ / О.Г. Алексеева, А.И. Петкевич // Гигиена и санитария. – 1972. - №3. – С. 64-67.
2. Ларионов Л.П. Хронофармакологические закономерности и особенности действия некоторых психотропных средств на организм животного и человека. Дис. ... докт. мед. наук – Тюмень, 1985. – 582 с.
3. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии./Под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леонова. – М. Литтерра, 2002. – 356 с.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ/ Под ред. чл.-корр. РАМН Р.У. Хабриева. – М.: ОАО “Издательство “Медицина”, 2005. – 832 с.



5. Страус Ш.Е. и др. Медицина, основанная на доказательствах. – М., ГЭОТАР, 2010. – 320 с.

**Рецензенты:**

Мандра Ю.В., д.м.н., доцент, декан стоматологического факультета ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург;

Жолудев С.Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург.