

УДК:591.445:57.044

© Лузин В.И., Луговсков Д.А., Скоробогатов А.Н., 2011

## ФОРМООБРАЗОВАНИЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИНГАЛЯЦИИ ПАРАМИ ТОЛУОЛА Лузин В.И., Луговсков Д.А., Скоробогатов А.Н.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

**Лузин В.И., Луговсков Д.А., Скоробогатов А.Н.** Формообразование нижней челюсти у белых крыс после длительной ингаляции парами толуола // Украинський морфологічний альманах. – 2011. - Том 9, № 2. – С. 43-46.

В эксперименте исследовали изменения темпов роста и формообразования нижней челюсти белых крыс после 60-дневной ингаляции толуолом с экспозицией в 10 ПДК на протяжении 4 часов. Установлено, что ингаляционная заправка толуолом сопровождается замедлением темпов увеличения габаритных размеров нижней челюсти, уменьшением ее толщины в области альвеолярного и восходящего контрфорсов, а также торможением поперечного роста резца. При этом темпы роста ветви нижней челюсти тормозились значительно больше, чем темпы продольного роста, в результате чего уменьшался выотно-продольный коэффициент. Выявленные изменения регистрировались с 1 по 30 день после окончания ингаляций толуолом и к 60 дню лишь незначительно сглаживались. Одновременное с ингаляцией применение тиотриазолина (внутрибрюшинно в дозе 117,4 мг/кг массы) и экстракта эхинацеи пурпурной (внутрижелудочно из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы) сглаживало негативное влияние условий эксперимента на ростовые процессы в нижней челюсти. Применение тиотриазолина в целом было более эффективно, чем использование экстракта эхинацеи пурпурной.

**Ключевые слова:** нижняя челюсть, остеометрия, толуол, тиотриазолин, экстракт эхинацеи пурпурной.

**Лузин В.И., Луговсков Д.А., Скоробогатов А.Н.** Формоутворення нижньої щелепи у білих щурів після тривалої інгаляції парами толуолу // Український морфологічний альманах. – 2011. - Том 9, № 2. – С. 43-46.

В експерименті досліджували зміни темпів росту та формоутворення нижньої щелепи білих щурів після 60-денної інгаляції толуолом з експозицією 10 ПДК на протязі 4 годин. Встановлено, що інгаляційна заправка толуолом супроводжується уповільненням темпів збільшення габаритних розмірів нижньої щелепи, зменшенням її товщини в ділянці альвеолярного та висхідного контрфорсів, а також гальмуванням поперечного росту різця. Встановлені зміни реєструвались з 1 по 30 добу після закінчення інгаляцій толуолом та на 60 добу лише незначно згладжувались. Одночасне з інгаляцією застосування тиотриазоліну (внутрішньоочеревинно в дозі 117,4 мг/кг маси) та екстракту ехінацеї пурпурної (внутрішньожелудочно з розрахунку 0,1 мг сухої речовини на 100 г маси) згладжувало негативний вплив умов експерименту на ростові процеси у нижній щелепі. Застосування тиотриазоліну було в цілому більш ефективним, ніж використання екстракту ехінацеї пурпурної.

**Ключові слова:** нижня щелепа, остеометрія, толуол, тиотриазолін, екстракт ехінацеї пурпурної.

**Luzin V.I., Lugovskov D.A., Skorobogatov A.M.** Forming of the mandible in white rats after prolonged inhalation of vapors of toluene // Український морфологічний альманах. – 2011. - Том 9, № 2. – С. 43-46.

In this experiment we investigated changes in growth and morphogenesis of the mandible Be-mated rats after a 60-day inhalation exposure to toluene 4 hours 10 MPC. It is established that inhaled toluene is accompanied by priming the slowing increase in dimensions of the mandible, a decrease in the thickness of the alveolar and ascending counterforts, as well as inhibition of transverse incisor growth. Growth of the mandible branch inhibited greater than the rate of longitudinal growth, resulting in decreased altitude/longitudinal coefficient. The identified changes were recorded from 1 to 30 days after the last inhaled toluene, and the 60 day only insignificantly smoothed. Simultaneous with the use of inhaled thiotriazolin (intraperitoneally at a dose of 117.4 mg / kg) and an extract of Echinacea purpurea (intraperitoneally of 0.1 mg of dry matter per 100 g weight) smoothed negative influence of experimental conditions on the growth processes in the mandible. Tiatriazolin application was generally more efficient than using an extract of Echinacea purpurea.

**Key words:** mandible, osteometriya, toluene, thiotriazolin, extract of Echinacea purpurea.

Толуол (Сas № 108-88-3) – это прозрачная, бесцветная жидкость с характерным запахом; в естественных условиях толуол встречается в сырой нефти и в дереве тол. Также он производится при изготовлении бензина и других видов топлива из нефти и при коксировании каменного угля. Толуол широко используется в производстве красителей, растворителей, лаков, клеев, изделий из резины, а в некоторых случаях и в процессах изготовления кожных изделий. Кроме того, с толуолом часто контактируют работники, занятые на производстве эпоксидных смол,

стирола, некоторых видов фармацевтической продукции, полиграфисты, производители обуви [1, 2].

В настоящее время достаточно полно изучено влияние паров толуола на морфогенез надпочечных желез, органов репродуктивной и иммунной систем и др. [3-5, 7], однако сведения о морфогенезе костей скелета после длительной ингаляции парами толуола в доступной нам литературе практически отсутствуют. Отсутствуют и сведения о влиянии паров толуола на морфогенез костей лицевого черепа.

Исходя из этого **целью данной работы** является изучение особенностей роста и формообразования нижней челюсти репродуктивных белых крыс после 60-дневной ингаляции толуолом с экспозицией в 10 ПДК на протяжении 4 часов, а также обоснование возможных путей коррекции выявленных изменений тиотриазолином и экстрактом эхинацеи пурпурной.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа выполнена в рамках плана научных исследований ГУ «Луганский государственный медицинский университет» и является составной частью научно-исследовательской работы кафедры нормальной анатомии человека «Морфогенез органов эндокринной, иммунной и костной систем под влиянием экологических факторов» (государственный регистрационный номер № 0110U005043) и «Морфогенез органов эндокринной, иммунной и костной систем под хроническим влиянием летучих компонентов эпоксидных смол» (государственный регистрационный номер №0109U00461).

**Материал и методы исследования.** Экспериментальное исследование было проведено на 180 белых беспородных половозрелых крысах-самцах, полученных из вивария ГУ "Луганский государственный медицинский университет" и содержащихся согласно требованиям и положениям, установленным "Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, использующихся для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986) [13].

Первую группу составили половозрелые интактные крысы-самцы (контрольная группа), которым внутрибрюшинно вводили эквивалентное по объему количество изотонического физиологического раствора в течение 2 месяцев. Вторая группа – крысы-самцы, которые ежедневно на протяжении двух месяцев в установке для ингаляционного введения веществ получали ингаляции толуола с единоразовой экспозицией 4 часа в 10 ПДК (ГОСТ 12. 1. 005 – 88) [11, 12]. Третья группа – половозрелые крысы-самцы, которые ежедневно на протяжении двух месяцев получали внутрибрюшинно ампулярный 2,5% раствор тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг (производство АТ «Галичфарм», г. Львов, разработка НВО «Фарматрон», г. Запорожье, утверждённый приказом МОЗ Украины №641 от 18.10.2007 г., регистрационный номер № UA/2931/01/02). Четвертая группа – половозрелые крысы-самцы, которые на протяжении двух месяцев ежедневно получали с помощью внутрижелудочного зонда настойку эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы (производство "ЗАТ" Фармацевтическая фабрика "Виола", г. Запорожье, утверждённый приказом МОЗ Украины №342 от 01.07.2008г., регистрационный номер № UA/0363/01/01). Пятая группа – половозрелые крысы-самцы, которым на протяжении двух месяцев на фоне ингаляционного введения толуола в специальной установке параллельно вводили внутрибрюшинно ампуляр-

ный 2,5% раствор тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг. Шестая группа – половозрелые крысы-самцы, которым на протяжении двух месяцев на фоне ингаляционного введения толуола в специальной установке параллельно при помощи желудочного зонда вводили настойку эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы.

Крыс выводили из эксперимента на 1, 7, 15, 30, 60 день после завершения двухмесячного воздействия толуола посредством декапитации под эфирным наркозом. Выделяли и очищали от мягких тканей нижние челюсти и проводили их остеометрию штангенциркулем с точностью до 0,05 мм по собственной методике [8]. Помимо этого рассчитывали индекс Simon (как соотношение максимальной длины и кубического корня массы костного органа) [14].

Все полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [6].

**Результаты исследований и их обсуждение.** У интактных крыс в ходе наблюдения наблюдался непрерывный и достаточно интенсивный как продольный, так и апозиционный рост нижней челюсти. Это совпадает как с данными литературы, так и с результатами наших предшествующих исследований [10, 11].

После 60-дневной ингаляции парами толуола было зарегистрировано замедление темпов продольного и апозиционного роста нижней челюсти, которое было максимальным с 1-го по 30-й день после прекращения ингаляции и в дальнейшем лишь незначительно сглаживалось. Однако и через 60 дней после прекращения цикла ингаляций толуолом достоверные отклонения от показателей интактных животных еще сохранялись.

Максимальная длина нижней челюсти была меньше аналогичных значений 1-й группы во все установленные сроки эксперимента соответственно на 7,07%, 5,65%, 5,34%, 5,07% и 2,46%, а максимальная высота ее ветви – на 13,26%, 11,84%, 8,60%, 10,19% и 5,57%. Поскольку темпы роста ветви нижней челюсти угнетались сильнее, высотно-продольный коэффициент уменьшался и был меньше контрольных значений также во все установленные сроки эксперимента соответственно на 6,65%, 6,69%, 3,47%, 6,39% и 3,19%. При этом индекс Симона был больше контрольных значений лишь к 30 дню – на 2,48%.

Условия 2-й группы нашего эксперимента сопровождалась и отставанием темпов прироста толщины нижней челюсти в области альвеолярного и восходящего конфорсов: она была во все установленные сроки эксперимента меньше показателей 1-й группы соответственно на 7,22%, 6,63%, 4,89%, 5,35% и 3,68% ( $p > 0,05$ ), и на 6,21%, 5,62%, 4,44%, 5,46% и 5,38%.

60-дневная ингаляция парами толуола сопровождалась и признаками угнетения дентино-

генеза: во все установленные сроки эксперимента высота и ширина резца нижней челюсти были меньше аналогичных показателей интактных животных соответственно на 8,40%, 6,92%, 7,63%, 8,155 и 5,04%, и на 10,71%, 13,64%, 11,11%, 5,38% ( $p > 0,05$ ) и 7,29% ( $p > 0,05$ ).

Внутрибрюшинное введение 2,5% раствора тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг массы тела крысы сопровождалось незначительным ускорением темпов как продольного, так и поперечного роста нижней челюсти. При этом максимальная длина нижней челюсти была больше, чем у животных 1-й группы в период с 1 по 30 день эксперимента на 3,18%, 2,99%, 3,01% и 3,74%, а максимальная высота ветви – соответственно на 3,48%, 4,53%, 3,56% и 2,76%. Поскольку темпы роста нижней челюсти в длину и ее ветви высоту изменялись пропорционально, высотного-продольный коэффициент достоверно не изменялся.

В этот же период толщина нижней челюсти в области контрфорсов была больше, чем у интактных животных, однако отличия были достоверными не во всех случаях. Толщина челюсти в области альвеолярного контрфорса была больше контрольной к 1, 7, и 15 дню эксперимента соответственно на 5,56%, 7,74% и 5,98%, а толщина челюсти в области восходящего контрфорса – к 7, 15 и 60 дню на 5,06%, 3,89% и 4,03%.

В условиях применения тиотриазолина определялись и признаки оптимизации дентиногенеза – поперечные размеры резца по выходу из канала несколько превосходили аналогичные показатели у интактных животных в период до 30 дня, но достоверными отклонения были также не всегда. Высота резца была больше контрольной к 1 дню эксперимента на 6,87%, а ширина резца – к 7 и 15 дням соответственно на 11,36% и 8,89%.

Ежедневное внутрижелудочное введение настойки эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы в течение двух месяцев так же, как и 3-й группе, сопровождалось ускорением темпов роста исследуемых костей, но выраженность отклонений была в целом меньше.

При этом максимальная длина нижней челюсти превосходила показатели 1-й группы лишь к 30 дню эксперимента – на 2,51%, а высота ветви нижней челюсти – к 1, 7 и 30 дням соответственно на 2,96%, 4,66% и 2,64%. В результате высотного-продольного коэффициента был больше контрольного на протяжении практически всего эксперимента, но отклонения не достигали границ доверительного интервала.

Толщина нижней челюсти в области альвеолярного контрфорса также была больше, чем у интактных животных к 1, 15 и 30 дням эксперимента соответственно на 5,56%, 5,98% и 6,42%, а толщина в области восходящего контрфорса – лишь к 15 дню – на 3,89%. Наконец, поперечные размеры резца по выходу из канала нижней

челюсти превосходили аналогичные показатели у интактных животных, но достоверными отличия были не всегда: ширина резца была больше контрольной к 15 дню на 7,78%, а высота резца – к 60 дню на 4,03%.

Внутрибрюшинное введение 2,5% раствора тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг массы тела крысы на фоне 60-дневной ингаляции парами толуола так же, как и во 2-й группе (изолированная ингаляция парами толуола) сопровождалось угнетением темпов роста нижней челюсти, однако выраженность его была значительно меньше.

Сравнение полученных данных с показателями 2-й группы показало, что высота ветви нижней челюсти была больше контрольной к 1, 30 и 60 дням эксперимента соответственно на 4,90%, 5,34% и 3,49%, а максимальная длина нижней челюсти – к 60 дню на 1,32%. В результате высотного-продольного коэффициента был больше аналогичных значений 2-й группы к 1, 30 и 60 дню эксперимента соответственно на 3,18%, 3,74% и 1,63%, что свидетельствует о восстановлении морфо-функциональной активности суставного хряща мышечкового отростка нижней челюсти.

Толщина нижней челюсти у крыс 5-й группы в области альвеолярного и восходящего контрфорсов была больше, чем у животных 2-й группы к 30 и 60 дню эксперимента соответственно на 5,65% и 6,01%, и на 5,20% и 6,01%. Наконец, ширины и высота резца также были больше, чем во 2-й группе к 60 дню эксперимента на 5,20% и 6,39%. Индекс Симона нижней челюсти был меньше аналогичного показателя 2-й группы к 7 дню эксперимента – на 2,73%.

Внутрижелудочное введение настойки эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы на фоне 60-дневной ингаляции парами толуола (6-я группа) так же, как и во 2-й группе (изолированная ингаляция парами толуола) сопровождалось угнетением темпов продольного и аппозиционного роста нижней, которое сглаживалось слабее, чем в 5-й группе (внутрибрюшинное введение тиотриазолина).

Сравнение полученных данных с показателями 2-й группы (ингаляция парами толуола в течение 60-ти дней без применения экстракта эхинацеи пурпурной) показала, что высота ветви нижней челюсти была больше контрольной к 1, 15, 30 и 60 дню эксперимента соответственно на 6,23%, 4,03%, 6,31% и 4,93%, а максимальная длина нижней челюсти – к 30 и 60 дню на 3,13% и 1,82%. В результате высотного-продольного коэффициента был больше аналогичных значений 2-й группы к 15 и 60 дню эксперимента соответственно на 3,07% и 3,06%, что свидетельствует о восстановлении морфо-функциональной активности суставного хряща мышечкового отростка нижней челюсти.

Толщина нижней челюсти в области восходящего контрфорса была больше значений 2-й

группы к 30 и 60 дням на 4,05% и 5,68%, а толщина в области альвеолярного контрфорса к 60 дню на 4,92%. При этом высота резца была больше значений 2-й группы к 60 дню эксперимента на 6,06%, а индекс Симона к 7 дню – меньше на 5,18%.

**Выводы:**

1. Ингаляционная затравка толуолом сопровождается замедлением темпов увеличения габаритных размеров нижней челюсти, уменьшением ее толщины в области альвеолярного и восходящего контрфорсов, а также торможением поперечного роста резца. При этом темпы роста ветви нижней челюсти тормозились значительно, чем темпы продольного роста, в результате чего уменьшался высотно-продольный коэффициент. Выявленные изменения регистрировались с 1 по 30 день после окончания ингаляций толуолом и к 60 дню лишь незначительно сглаживались.

2. Одновременное с ингаляцией применение тиотриазолина (внутрибрюшинно в дозе 117,4 мг/кг массы) и экстракта эхинаеи пурпурной (внутрижелудочно из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы) сглаживало негативное влияние условий эксперимента на ростовые процессы в нижней челюсти.

3. Применение тиотриазолина в целом было более эффективно, чем использование экстракта эхинаеи пурпурной.

**Перспективы дальнейших исследований.**

Для подтверждения выявленных закономерностей будет проведено гистологическое исследование нижней челюсти крыс в условиях нашего эксперимента.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Васильева И. А. Состояние специфических функций у работниц, подвергающихся воздействию эпоксидных смол и полимерных материалов на их основе в процессе трудовой деятельности / И. А. Васильева, А. П. Яворовский // Лікарська справа. –1999. -№5. –С.142-146.
2. Высоцкий И. Ю. Токсичность и метаболизм эпоксидных соединений / И.Ю. Высоцкий // Український медичний альманах. - 2000. -Т. 3, № 2. - С. 43-46.
3. Волошин В.М. Ефекти інгаляційного впливу толуолу на масу селезінки статевозрілих щурів / В.М. Волошин // Український медичний альманах. – 2009. – Том 12, № 5 (додаток). – С. 65-68.
4. Волошина І.С. Ефекти інгаляційного впливу епіхлоргідріну на сім'яники статевонезрілих щурів / І.С. Волошина // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, №3. – С. 62-64.
5. Ковешніков В.Г., Волошин В.М. Застосування факторного аналізу при вивченні впливу деяких ксенобіотиків на особливості морфогенезу органів імунної системи / В.Г. Ковешніков, В.М. Волошин // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здравоохранення (Труди

Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского). – 2010. – Т. 146. – часть 5. – С. 197.

6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морнион, 2000. – 320 с.

7. Ли Я.Б. Особенности биологического действия эпоксидной смолы марки УП-666-4 на организм животных в хроническом эксперименте/ Ли Я.Б. // Сб. Гигиена труда.- Киев, 2000.- Вып.31. – С. 226.

8. Лузин В.И. Методика остеометрии нижней челюсти белых крыс / В.И.Лузин // Український медичний альманах. – 2005. – Том 8, №.3 – С.123-124.

9. Лузин В.И. Особенности роста и формообразования нижней челюсти белых крыс при введении тимогена на различных этапах постнатального онтогенеза / В.И. Лузин, А.А. Кочубей // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, №3. – С. 113-116.

10. Лузин В.И. Особенности роста и формообразования костей скелета при имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксидлапатита, насыщенного марганцем / В.И. Лузин, А.А. Лубенец // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, №1. – С. 75-79.

11. Шевченко А.М. Профилактика профинтоксикаций при производстве и применении эпоксидных смол / А.М. Шевченко, А.П. Яворовский // К.: Здоров'я, 1985. – 96 с.

12. AEGLS. Proposed Acute Exposure Guideline Levels. Toluene (CAS Reg. No. 108-88-3). United States Environmental Protection Agency Office of Pollution Prevention and Toxics. Public Draft. – 2000.

13. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg, 1986. - 52 p.

14. Simon M.R. The effects of simulated increases in body weight for 60 days on robusticity and mineral content of limb bones of hypophysectomized rats / M.R.Simon, K.R.Holmes, and A.M.Olsen // Anat. Rec. – 1984. – Vol. 210(2). – P.333-341.

*Надійшла 12.01.2011 р.  
Рецензент: доц. В.М. Волошин*