

УДК 519.443:[613.648.4+613.37

В.В. Бибик, В.И. Лузин

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ, Луганск

ВЛИЯНИЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ НА ПРОЧНОСТЬ КОМПЛЕКСА НИЖНИЙ РЕЗЕЦ/НИЖНЯЯ ЧЕЛЮСТЬ У БЕЛЫХ КРЫС

Пищевые добавки используются в производстве и обработке практически всех видов пищевых продуктов для консервации, усиления вкуса, либо как пищевые красители. Имеются сведения о том, что синтетические химические вещества, используемые в качестве пищевых добавок, могут оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье человека. Доказано, что астма, синдром дефицита внимания и гиперактивности, некоторые кардиологические и онкологические заболевания, ожирение и многие другие, могут быть вызваны использованием пищевых красителей и консервантов. Одним из самых широко используемых пищевых консервантов является, в частности, натрия бензоат, который может присутствовать в пищевых продуктах в концентрации до 0,1% [1]. Имеются сведения также о том, что избыточное употребление натрия бензоата может нарушать гормональный баланс и влиять на рост и развитие организма [2].

Избыточное употребление натрия бензоата также негативно сказывается на состоянии костной системы и является фактором риска низкоэнергетических переломов [3]. При этом на повреждение даже одной из костей с целью обеспечения заживления перелома организм отвечает целым комплексом реакций со стороны практически всех органов и систем [4]. В частности, морфологические реакции со стороны зубочелюстной системы в ответ на перелом изучены достаточно подробно [5]. Однако сведений о морфологической реакции зубо-челюстной системы в ответ на повреждение одной из костей скелета у биологических объектов, длительно употреблявших высокие дозы натрия бензоата в доступной литературе нет.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить изменения прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть у белых крыс на фоне нанесения дефек-

та в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата и обосновать возможности коррекции выявленных изменений мексидолом либо тиотриазолином.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на 240 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 200-210 г, распределенных на группы: группу КПК составили контрольные животные; группу БН1000 – крысы, которым внутривенно вводили 1 мл натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки; группу ДБК – крысы, которым в срок, соответствующий окончанию 60-суточной затравки наносили сквозной дырчатый дефект в проксимальном отделе диафиза обеих большеберцовых костей [4]. Группу БН1000Д составили крысы, которым по окончании 60-суточной затравки бензоатом натрия наносили дефект большеберцовых костей, а группы БН1000ДМ, БН1000ДТ, БН1000М и БН1000Т – крысы с повреждением (или без него) большеберцовых костей, которым одновременно с затравкой бензоатом натрия внутривенно вводили мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки.

Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток после окончания затравки, что соответствует стадиям формирования костного регенерата [6]. По окончании сроков эксперимента крыс эвтаназировали под эфирным наркозом, выделяли комплекс нижний резец/нижняя челюсть. Биомеханический анализ комплекса нижний резец/нижняя челюсть выполняли с использованием техники трехточечного изгиба при скорости нагружения 10 мкм/мин, по критическому смещению нагрузки рассчитывали прочностные характеристики (минимальную рабо-

ту разрушения, разрушающий момент, удельную стрелу прогиба, модуль упругости и предел прочности) [4].

Полученные цифровые результаты обрабатывались с применением пакета прикладных программ Statistica 10. Для каждой группы рассчитывались средние значения и стандартные ошибки. Полученные значения проверялись при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка на нормальность распределения. Для установления статистической значимости отклонений при нормальном распределении применялся параметрический критерий Стьюдента-Фишера. В случае ненормального распределения использовали непараметрический метод сравнения двух независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Достоверными считались отклонения при вероятности ошибки менее 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У животных группы КПК с 1 по 60 сутки мониторинга удельная стрела прогиба комплекса нижний резец/нижняя челюсть уменьшилась с $6,32 \pm 0,09$ Н/мкМ до $6,05 \pm 0,10$ Н/мкМ, что свидетельствует об увеличении ее жесткости. Остальные показатели механической прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть в ходе мониторинга увеличивались: разрушающий момент – с $117,45 \pm 1,64$ НмкМ до $128,27 \pm 1,85$ НмкМ, предел прочности – с $471,70 \pm 7,10$ до $431,63 \pm 6,27$ ГПа, а минимальная работа разрушения – с $77,85 \pm 0,94$ мДж до $86,26 \pm 1,47$ мДж. Модуль упругости комплекса нижний резец/нижняя челюсть при этом уменьшился с $21,34 \pm 0,26$ ГПа до $19,31 \pm 0,30$ ГПа.

Внутрижелудочное введение подопытным животных натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось нарушением прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть.

В группе БН1000 разрушающий момент комплекса нижний резец/нижняя челюсть был меньше значений группы КПК с 3 по 45 сутки эксперимента на 7,04%, 8,25%, 6,67%, 4,84% и 5,52%, а предел прочности с 3 по 24 сутки – на 6,88%, 5,61%, 4,23% и 4,73%. Также, минимальная работа разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть была меньше значений группы КПК с 3 по 15 сутки эксперимента на 8,09%, 6,34% и 6,24%, а модуль упругости к 3 суткам – на 5,40% (рис. 1). При этом удельная стрела прогиба комплекса нижний резец/нижняя челюсть с 3 по 15 сутки эксперимента превышала значения группы КПК на 6,12%, 5,76% и 4,85%.

Нанесение дефекта в большеберцовых костях (группа ДБК) также сопровождалось нарушением прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Разрушающий момент комплекса нижний резец/нижняя челюсть у животных группы ДБК с 10 по 45 сутки после операции был меньше значений группы КПК на 6,08%, 7,29%, 10,55% и 4,70%, а значение удельной стрелы прогиба превосходило их на 5,57%, 7,82%, 9,53% и 7,68%. При этом предел прочности и минимальная работа разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть с 15 по 45 сутки после операции отставала от значений группы КПК на 5,12%, 8,43% и 6,18%, и на 5,33%, 9,38% и 6,10% соответственно, а модуль упругости к 24 и 45 суткам – на 8,49% и 5,01%.

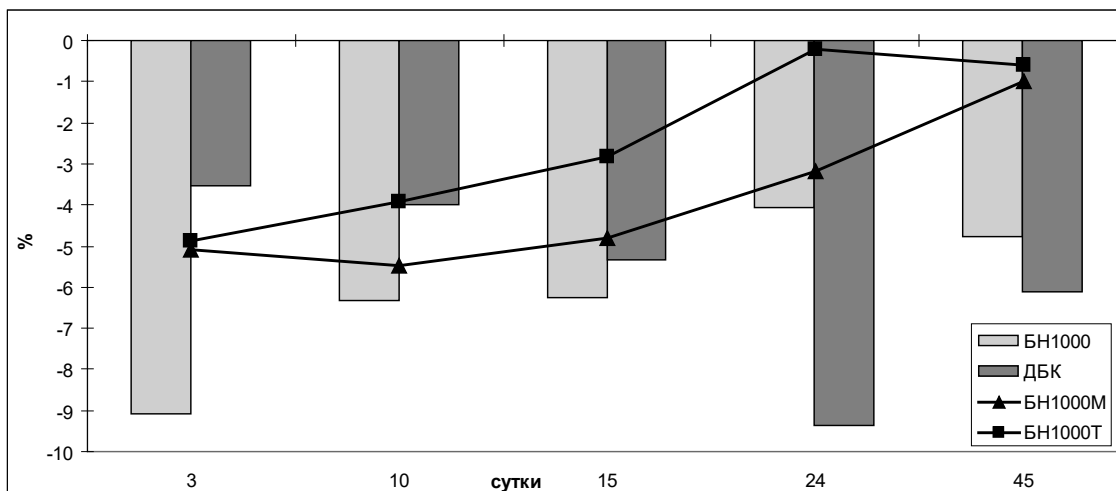


Рис. 1. Динамика изменения минимальной работы разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть у подопытных животных групп БН1000, ДБК, БН1000М и БН1000Т, в % процентах по отношению к группе КПК. * – статистически значимое отличие от показателей группы КПК ($p < 0,05$).

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточной затравки бензоатом натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением нарушения прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть.

В группе НБ1000Д в сравнении с показателями группы НБ1000 предел прочности, модуль упругости и минимальная работа разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть с 10 по 45 сутки после операции были меньше на 4,87%, 7,60%, 10,56% и 7,49%, на 6,59%, 7,47%, 7,92% и 5,43%, и на 4,38%, 5,39%, 11,50% и 7,34% соответственно (рис. 2). Предел прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть также отставал от значений группы НБ1000 с 15 по 45 сутки после операции на 7,48%, 13,63% и 4,97%. Удельная стрела прогиба комплекса нижний резец/нижняя челюсть при этом с 10 по 45 сутки превышала значения группы НБ1000 на 5,64%, 9,10%, 12,83% и 9,14%.

Внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой бензоатом натрия как без повреждения большеберцовых костей так и после нанесения в них дефектов сопровождалось тенденцией к восстановлению прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть.

В группе НБ1000М в сравнении с группой НБ1000 статистически значимые отличия исследуемых показателей наблюдались лишь к 24 и 45 суткам периода реадaptации. При этом, к 24 суткам удельная стрела прогиба отставала от значений группы НБ1000 на 6,01%, а разрушающий момент к 45 суткам превышал их на 4,55%.

В группе НБ1000Т статистически значимые отличия показателей прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть от значений группы НБ1000 регистрировались с 10 суток периода реадaptации. При этом предел прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть у животных группы НБ1000Т превышал значения группы НБ1000 с 10 по 45 сутки периода реадaptации на 4,83%, 4,14%, 4,54% и 4,87%, а удельная стрела прогиба к 10 суткам была меньше значеный сравнения на 4,54%.

При сравнении результатов биомеханических испытаний в группе НБ1000ДМ с показателями группы НБ1000Д установили, что статистически значимые отличия наблюдались к 24 и 45 суткам периода реадaptации. В этом случае разрушающий момент комплекса нижний резец/нижняя челюсть животных группы НБ1000ДМ к 24 суткам периода реадaptации был больше значений группы НБ1000Д на 4,76%, а минимальная работа разрушения к 45 суткам – на 4,78%.

При этом в группе НБ1000ДТ статистически значимые отличия с показателями группы НБ1000Д наблюдались с 10 по 45 сутки периода реадaptации. В этом случае предел прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть превышал значения группы НБ1000Д с 10 по 45 сутки периода реадaptации на 4,40%, 4,27%, 5,81% и 5,52%, а разрушающий момент и минимальная работа разрушения с 15 по 45 сутки – на 5,52%, 5,84% и 4,61%, и на 5,95%, 5,86% и 4,69% соответственно.

Таким образом, внутрижелудочное введение половозрелым крысам бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровожда-

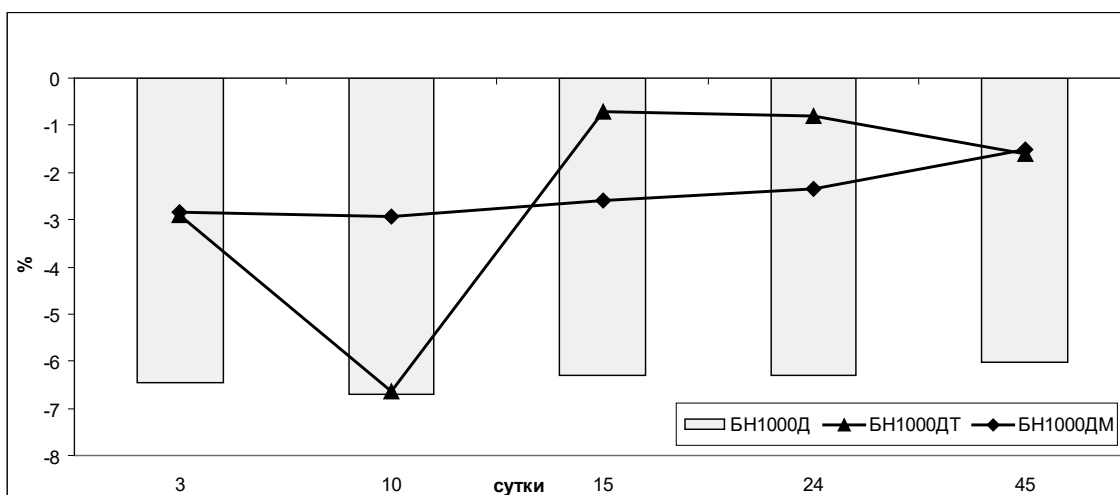


Рис. 2. Динамика изменения минимальной работы разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть у подопытных животных групп НБ1000Д, НБ1000ДМ и НБ1000ДТ, в % процентах по отношению к группе КПК. * – статистически значимое отличие от показателей группы ДБК ($p \leq 0,05$); ^ – статистически значимое отличие от показателей аналогичной группы без применения корректора ДБК ($p \leq 0,05$).

ется нарушением прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть, наиболее выраженным сразу по окончании периода затравки. Нарушения прочности были максимальными на 3-и сутки после окончания затравки и к 45-м суткам периода реадaptации практически полностью восстанавливались.

Бензоат натрия вызывает прямое повреждение молекулы ДНК митохондрий, что ведет к развитию явлений окислительного стресса, к нарушению синтеза АТФ в клетках организма [7] и, вероятно, в одонтоблaстах нижнего резца, остеоблaстах надкостницы и хондроблaстах мышечных хрящей нижней челюсти. В итоге это сопровождается нарушением прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Однако, как следует из полученных результатов, после прекращения воздействия агента прочность комплекса нижний резец/нижняя челюсть восстанавливается.

В то же время повреждение одной из костей скелета запускает комплекс реакций, направленных на обеспечение процессов репаративной регенерации кости и мобилизации кальция и фосфора из всех минерализованных тканей организма [4]. Поэтому нанесение дефекта большеберцовых костей после 60-суточной затравки бензоатом натрия также сопровождается усугублением нарушения прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Эти явления наблюдаются с 10 суток после операции, достигают максимума к 24 суткам

после операции, а затем постепенно восстанавливаются. Но и к 45 суткам после операции сохраняется статистически значимое отставание исследуемых прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть от значимой группы КПК.

В таком случае профилактическое корригирующее влияние мексидола на прочностные характеристики комплекса нижний резец/нижняя челюсть может быть объяснено его мембранопротекторными, антиоксидантными и антигипоксическими свойствами [8]. При этом аналогичные свойства тиотриазолина являлись более выраженными [9].

ВЫВОДЫ

Избыточное употребление подопытными животными бензоата натрия сопровождается снижением прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть, которое постепенно восстанавливается в период реадaptации. Хирургическое повреждение большеберцовых костей в момент окончания затравки бензоатом натрия приводит к усугублению нарушения прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть и замедлению его восстановления в период реадaptации. Одновременное применение вместе с бензоатом натрия мексидола либо тиотриазолина сглаживает изменения прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Применение тиотриазолина является более эффективным.

В.В. Бибик, В.И. Лузин

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ, Луганск

ВЛИЯНИЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ НА ПРОЧНОСТЬ КОМПЛЕКСА НИЖНИЙ РЕЗЕЦ/НИЖНЯЯ ЧЕЛЮСТЬ У БЕЛЫХ КРЫС

Цель исследования: установить изменения прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть у белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения бензоата натрия и обосновать возможности коррекции выявленных изменений мексидолом либо тиотриазолином

Материал и методы. Исследование проведено на 240 белых крысах массой 200-210 г. Натрия бензоат вводили внутривенно в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток, части животных по окончании 60-суточной затравки бензоатом натрия наносили дефект большеберцовых костей. В качестве корректора у крысы с повреждением (или без него) большеберцовых костей использовали мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки. Биомеханический анализ комплекса нижний резец/нижняя челюсть выполняли с использованием техники трехточечного изгиба при скорости нагружения

10 мкм/мин, по кривым смещения нагрузки рассчитывали прочностные характеристики (минимальную работу разрушения, разрушающий момент, удельную стрелу прогиба, модуль упругости и предел прочности). Полученные цифровые результаты обрабатывались с применением пакета прикладных программ Statistica 10.

Результаты. Внутривенное введение бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось нарушением прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть, наиболее выраженным сразу по окончании периода затравки. К 45-м суткам периода реадaptации выявленные изменения практически полностью восстанавливались. Нанесение дефекта большеберцовых костей после 60-суточной затравки бензоатом натрия в дозе 1000 мг/кг/массы сопровождалось усугублением нарушения прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Эти явления наблюдались с 10

суток после операции, достигали максимума к 24 суткам после операции, а лишь затем постепенно восстанавливаются. Внутривенное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной загрузкой бензоатом натрия после нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождалось тенденцией к восстановлению прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть в период реадaptации. Применение тиотриазолина являлось более эффективным.

Выводы: Избыточное употребление подопытными животными бензоата натрия сопровождается снижением прочности комплекса нижний резец/ниж-

няя челюсть, которое постепенно восстанавливается в период реадaptации. Хирургическое повреждение большеберцовых костей в момент окончания загрузки бензоатом натрия приводит к усугублению нарушения прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть и замедлению его восстановления в период реадaptации. Одновременное применение вместе с бензоатом натрия мексидола либо тиотриазолина сглаживает изменения прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Применение тиотриазолина является более эффективным.

Ключевые слова: крысы, бензоат натрия, костный дефект, комплекс нижний резец/нижняя челюсть, прочность, мексидол, тиотриазолин.

V.V. Bibik, V.I. Luzin

FSBEI HE «Saint Luka Lugansk State Medical University» MOH Russia, Lugansk

THE EFFECTS OF A DEFECT IN THE TIBIA AFTER 60-DAY SODIUM BENZOATE INTAKE ON STRENGTH OF INCISOR/MANDIBLE COMPLEX IN RATS

The study is aimed at testing of strength features of incisor/mandible complex in rats after formation of a defect in the tibia and 60-day sodium benzoate intake and at finding of possibility of medication of the state with mexidol or thiotriazoline.

Material and methods. The study involved 240 rats with body weight of 200-210 grams. Sodium benzoate was administered intragastrically for 60 days in dosage of 1000 mg per kg of body weight; several animals of this group underwent tibia surgery for the purpose of fracture modeling. The drugs administered to both groups were mexidol (50 mg per kg of body weight) and thiotriazoline (117.4 mg per kg of body weight). Strength testing involved three-point bending technique; loading speed was 10 μm per minute. From the dislocation curves obtained we calculated strength parameters (minimum fracture energy, breaking moment, specific sag, elasticity modulus, and breaking point). The data obtained were analyzed with the use of Statistica 10 software.

Results. Intragastric administration of sodium benzoate affected strength of the incisor/mandible complex. Peak of alterations was observed immediately after sodi-

um benzoate discontinue. On the 45th day of readaptation, state of the complex restored. Fracture of the tibia after sodium benzoate discontinue resulted in aggravation of state beginning from the 10th day of observation. Aggravation peak was observed on the 24th day. Intraperitoneal mexidol or thiotriazoline in the animals with fracture and exposure to sodium benzoate lead to improvement of strength of incisor/mandible complex in readaptation period. Thiotriazoline appeared to be more effective than mexidol.

Conclusions. Excessive sodium benzoate intake results in decrease of strength of incisor/mandible complex. In readaptation period strength of the complex restores. Fracture of the tibia after sodium benzoate discontinue results in aggravation of strength derangement and slower restoration of strength in readaptation period. Administration of thiotriazoline or mexidol improves strength restoration process. Thiotriazoline showed higher efficacy than mexidol.

Key words: rats, sodium benzoate, bone defect, incisor/mandible complex, strength, mexidol, thiotriazoline.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lennerz B.S., Vafai S.B., Delaney N.F. et al. Effects of sodium benzoate, a widely used food preservative, on glucose homeostasis and metabolic profiles in humans. *Mol Genet Metab.* 2015; 114 (1): 73-79. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.11.010
2. Raposa B., Pónusz R., Gerencsér G., Budán F., Gyöngyi Z., Tibold A., Hegyi D., Kiss I., Koller Á., Varjas T. Food additives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tartrazine modify the expression of NFκB, GADD45α, and MAPK8 genes. *Physiol. Int.* 2016; 103 (3): 334-343. doi: 10.1556/2060.103.2016.3.6
3. Лукьянцева Г.В., Лузин В.И., Морозов В.Н. Влияние 60-дневного введения бензоата натрия на прочностные характеристики костей скелета белых крыс в период реадaptации. *Травма.* 2014; 15 (3): 30-32.
4. Лузин В.И., Ивченко В.К., Ивченко Д.В., Skorobogatov A.N., Lubenets A.A. Прочность плечевой кости при им-

REFERENCES

1. Lennerz B.S., Vafai S.B., Delaney N.F. et al. Effects of sodium benzoate, a widely used food preservative, on glucose homeostasis and metabolic profiles in humans. *Mol Genet Metab.* 2015; 114 (1): 73-79. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.11.010
2. Raposa B., Pónusz R., Gerencsér G., Budán F., Gyöngyi Z., Tibold A., Hegyi D., Kiss I., Koller Á., Varjas T. Food additives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tartrazine modify the expression of NFκB, GADD45α, and MAPK8 genes. *Physiol. Int.* 2016; 103 (3): 334-343. doi: 10.1556/2060.103.2016.3.6
3. Luk'yantseva G.V., Luzin V.I., Morozov V.N. Vliyanie 60-dnevnogo vvedeniya benzoata natriya na prochnostnye kharakteristiki kostei skeleta belykh krysh v period readaptatsii. *Travma.* 2014; 15 (3): 30-32 (in Russian).
4. Luzin V.I., Ivchenko V.K., Ivchenko D.V., Skorobogatov A.N., Lubenets A.A. Prochnost' plechevoi kosti pri implan-

- плантации в большеберцовую кость гидроксиапатитного материала ОК-015. Травма. 2007; 8 (4): 387.
5. Лузин В.И., Морозов В.Н. Макро- и микроэлементный состав нижней челюсти половозрелых крыс при имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксилапатита, насыщенного солями железа в различных концентрациях. Вестник проблем биологии и медицины. 2012; 3 (94):145-149.
 6. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. Ортопедия, травматология и протезирование. 2006; 1: 77-84.
 7. Zengin N., Yüzbaşıoğlu D., Unal F., Yılmaz S., Aksoy H. The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate. Food Chem. Toxicol. 2011; 49 (4): 763-769. doi: 10.1016/j.fct.2010.11.040
 8. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009; 6: 28-31.
 9. Пороховська Н.В., Регеда М.С. Мембранопротекторна та антиоксидантна властивість тіотриазоліну за умов гострого імунотоксичного процесу. Експериментальна фізіологія та біохімія. 2007; 3: 35-39.
 5. Luzin V.I., Morozov V.N. Makro- i mikroelementnyi sostav nizhnei chelyusti polovozrelykh krys pri implantatsii v bol'shebertsovuyu kost' biogenogo gidroksilapatita, насыshchennogo solyami zheleza v razlichnykh kontsentratsiyakh. Vestnik problem biologii i meditsiny. 2012; 3 (94):145-149 (in Russian).
 6. Korzh N.A., Dedukh N.V. Reparativnaya regeneratsiya kosti: sovremennyy vzglyad na problemu. Stadii regeneratsii. Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie. 2006; 1: 77-84 (in Russian).
 7. Zengin N., Yüzbaşıoğlu D., Unal F., Yılmaz S., Aksoy H. The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate. Food Chem. Toxicol. 2011; 49 (4): 763-769. doi: 10.1016/j.fct.2010.11.040
 8. Voronina T.A. Meksidol: osnovnye neiropsikhotropnye efekty i mekhanizm deistviya. Farmateka. 2009; 6: 28-31 (in Russian).
 9. Porokhov's'ka N.V., Regeda M.S. Membranoprotektorna ta antioksidantna vlastivist' tiotriazolinu za umov gostrogo imunokompleksnogo protsesu. Eksperimental'na fiziologiya ta biokhimiya. 2007; 3: 35-39 (in Ukrainian).