

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.46.03:616.314].099

Калинин А.Л.¹, Митрофанов Е.А.¹, Воронов И.А.², Воронов А.П.², Каджаева Ф.Т.²

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР: АНАЛИЗ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ БАЗИСНЫХ МАТЕРИАЛОВ

¹ОАО «НИИ вакуумной техники им. С.А. Векшинского», 117105, Москва; ²кафедра комплексного зубопротезирования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; 127206, г. Москва

Приведенные в обзоре данные указывают на то, что все полимеры акрилового происхождения проявляют цитотоксичность в той или иной степени независимо от типа полимеризации, хотя с некоторой долей достоверности можно отметить меньшую цитотоксичность термоотверждаемых материалов в сравнении с другими по типу активации полимерами. Использование при изготовлении протезов твердых выстилающих материалов приводит лишь к увеличению цитотоксичности. Это дает основание заключить, что для снижения побочных эффектов протезов из полиметилметакрилата необходим поиск новых способов ограничения поступления вымываемых веществ в ротовую полость. Перспективной в данном случае представляется разработка защитных покрытий. Среди таковых особо выделяется созданное нами недавно покрытие из карбида кремния «Панцирь», обладающее, помимо барьерных свойств относительно вымывания веществ из акриловых пластмасс, целым рядом дополнительных преимуществ: высокой химической инертностью и устойчивостью к биодеструкции, однородностью, износостойкостью, механической прочностью и хорошей адгезией к ряду материалов при высоких температурах.

Ключевые слова: карбид кремния; биодеструкция; защитное покрытие; цитотоксичность.

Для цитирования: Российский стоматологический журнал. 2015; 19(2): 52–56.

Kalinin A. L.¹, Mitrofanov E. A.¹, Voronov I. A.², Voronov A. P.², Kadzhaeva F. T.²

SYSTEMATIC REVIEW: THE EXAMINATION OF THE CYTOTOXICITY OF THE BASE MATERIALS

¹«S.A. Vekshinsky Research Institute of Vacuum Technology», 117105, Moscow; ²Department comprehensive dentures A. I. Evdokimov Moscow state medico-stomatological universitetas them, 127206, Moskva

Basic materials dentures can cause chemical irritation and allergic reactions when communicating with theoral cavity. The overview shows that all the polymers of acrylic origin exhibit cytotoxicity in varying degrees, regardless of the type of polymerization, although with some degree of reliability can be mentioned lower cytotoxicity thermoset materials in comparison with other type of activated polymers. Use in the manufacture of prostheses solid lining materials leads to increased cytotoxicity. This leads us to the conclusion that reducing the side effects of PMMA prostheses necessary to search for new ways to restrict the inflow discharge of substances into the oral cavity. The perspective in this case is the development of protective coatings. Among those highlights we have developed recently a coating of silicon carbide "Shell", which in addition to barrier properties relative to the leaching of substances from acrylic plastic a number of additional benefits: high chemical inertness and resistance to biodegradation, homogeneity, durability, mechanical strength and good adhesion to a range of materials at high temperatures.

Key words: silicon carbide; biodegradability; protective coating; cytotoxicity.

Citation: Rossiyskiy stomatologicheskij zhurnal. 2015; 19(2): 52–56.

Введение

Базисные материалы протезов при взаимодействии с полостью рта могут вызывать химическое раздражение и аллергические реакции [1, 2]. Самой частой жалобой пациентов является жжение во рту при прямом контакте с протезами верхней челюсти, преимущественно в области слизистой оболочки нёба, а также ротоглотки и языка [1]. Клинически реакция на базисный материал может проявляться отеком, покраснением и болезненностью слизистой оболочки губ и ротовой полости [3], возможно появление везикулярной сыпи и изъязвлений [2]. Имеется сообщение о случае развития хронической крапивницы в ответ на использование акри-

ловых полимеров [4]. Аллергия на базисные материалы была подтверждена у sensibilizированных пациентов с помощью кожных аллергических тестов [5]. В ряде исследований показано отрицательное влияние материалов, используемых в зубном протезировании, на состав микро- и макроэлементов, а также биохимические показатели ротовой жидкости [6, 7]. Из вышесказанного следует, что в стоматологии необходимо уделять повышенное внимание возможным побочным реакциям на протетические материалы.

Побочные реакции, вызываемые базисными полимерами при контакте со слизистой оболочкой, связывают с веществами, выделяющимися из материалов [1, 8], особенно с непрореагировавшими остаточными мономерами. Их выделение становится возможным благодаря процессу проникновения воды в материал с последующим расширением пространства между цепями полимеров [9]. Это делает актуальным проведение исследований по оценке цитотоксичности базисных и твердых выстилающих материалов.

Для корреспонденции: Воронов Игорь Анатольевич, voronov77@mail.ru

For correspondence: Voronov Igor Anatolievich, voronov77@mail.ru

Цель исследования – систематический обзор литературы, касающейся цитотоксичности материалов протезов, с целью обоснования необходимости дополнительного ограничения выделения веществ с помощью покрытий. Поисковая стратегия была сформирована с учетом ключевых слов, связанных с исследуемым вопросом, к которым относились биосовместимость, цитотоксичность, аллергия, жжение во рту, методики клеточных культур, акриловые полимеры, протезы, мономер, твердые выстилающие материалы. Для ограничения количества исследований и повышения качества обзора были выбраны статьи, написанные на английском языке и опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных MEDLINE, Google Scholar и Scopus. Исключали статьи, в которых оценивался одиночный материал.

Материал и методы

Для включаемых в работу исследований рассматривали метод оценки цитотоксичности, тип базисных материалов и биологическую модель, на которой проводилось исследование. Приемлемыми моделями признавали клеточные культуры животных и человека с отработанным протоколом ведения. В ряде исследований в качестве субстрата использовали эпителиальные клетки, полученные от хомяков [10, 11]. В некоторых исследованиях использовали человеческие эпителиальные клетки [12, 13]. Также часто в качестве субстрата применяли фибробласты, а именно линии L929 [14, 15], BALB/c 3T3 [16] и человеческие фибробласты из десны [12, 17]. В одно исследование включены человеческие монобластные клетки U-937 [18].

В качестве базисных материалов рассматривали любые акриловые полимеры независимо от типа полимеризации и состава. Различные тестируемые материалы относились к 5 крупным категориям: полимеры горячего отверждения, материалы микроволновой полимеризации, автополимеризуемые материалы, светоотверждаемые полимеры и твердые выстилающие материалы. К последней группе были отнесены любые материалы для прямой выстилки основания протеза, независимо от состава и способа полимеризации. Включенные в работу исследования позволили провести сравнение между всеми категориями, за исключением пары микроволновое отверждение – светоотверждение. Среди базисных материалов наиболее часто сравнивали термо- и автополимеризуемые материалы. Несколько исследований предусматривали сравнение других категорий, в 8 исследованиях сравнивали базисные и твердые подкладочные материалы.

Во включенных исследованиях изучались действие элюатов из материалов или прямой контакт полимеров с клетками. Цитотоксичность оценивали преимущественно непрямой метод с использованием элюатов из материалов, полученных в разные временные интервалы (от 24 ч до 2 нед). Непрямой контакт между материалом и клетками также обеспечивался через пористую мембрану [16] либо методом агаровой аппликации [19]. В других исследованиях изучался прямой контакт между образцами и клетками [20, 21].

Среди методик, применявшихся для изучения цитотоксичности, можно выделить тесты с использованием ³H-тимидина [8, 15] и МТТ [14, 16]. Тест МТТ основан на количественном определении активности фермента митохондриальной сукцинатдегидрогеназы путем оценки превращения водорастворимой соли тетразолия в нерастворимый формазан с голубой окраской, обнаруживаемый с помощью спектрофотометрии [22]. Метод с ³H-тимидином предусматривает включение радиоизотопа для метки ДНК. Аналогичный метод оценки синтеза РНК состоит во введении в молекулы радиоизотопа ³H-уридина [10]. К включению радиоизотопов ³⁵S-метионина прибегают для оценки синтеза белков [23], а

¹⁴C-ацетата – для оценки липидного синтеза [11]. Наиболее часто в рассмотренных исследованиях использовали тест МТТ, также применяли тесты на основе метаболизма нуклеиновых кислот [15, 24], липидов [11] и белков [23, 25]. Кроме того, оценивали апоптоз [18, 21], подсчитывали количество клеток и колоний [13, 26], применяли метод диффузии в агаре [19] и тест MTS [17].

В большинстве изученных исследований отмечена слишком высокая гетерогенность по статистическим и методологическим параметрам, что делает невозможным сравнение результатов в формате метаанализа, поэтому данные работы были рассмотрены в форме систематического обзора.

Термоотверждаемые акриловые полимеры

В исследовании А. Hensten-Petersen и L. Wictorin [26] проводили подсчет прикрепленных клеток человеческого эпителия линии NCTC 2544 при росте на образце базисного материала. Включенные в исследование термоотверждаемые материалы были одинаково токсичны. M.R. Simran и соавт. [18] оценивали жизнеспособность клеток при добавлении элюатов из базисных материалов посредством окраски йодидом пропидия и аннексином V, а также количественной оценки ДНК на клетках человеческой гистиоцитарной лимфомы U-937. Они обнаружили, что клеточная смертность была значительно выше для всех трех исследованных светоотверждаемых материалов по сравнению с контролем: доля клеток в апоптозе составила при контакте с материалом 5,2%, а в некротическом состоянии – 3,9%. Исследование [21] подтвердило эти результаты, однако не было представлено числовых данных. Другие термоотверждаемые материалы показали одинаковую цитотоксичность при воздействии элюатов на фибробласты линии L929 с оценкой в тесте МТТ [27] и с помощью метода включения ³H-тимидина [8, 15, 27], однако удлинение времени полимеризации приводило к повышению цитотоксичности [16]. В исследовании на фибробластах BALB/c 3T3 с помощью МТТ-теста при непрямом контакте клеток с материалом для двух светоотверждаемых материалов клеточная жизнеспособность составила 99,8 и 86,2% [16]. В исследовании J.H. Jorge и соавт. [15] светоотверждаемые материалы становились нецитотоксичными в тесте с включением ³H-тимидина только после предварительной иммерсии в воде.

Среди опубликованных исследований только 3 содержали общие данные и параметры (сравнение материалов Lucitone 550 и QC20 с помощью теста с включением ³H-тимидина) [8, 15, 27], что позволяло провести прямое сравнение результатов. Однако в одном из исследований токсичность преобладала у первого материала, в другом исследовании наблюдалась обратная тенденция, а в третьей работе не было выявлено статистически значимых различий.

Автоотверждаемые акриловые полимеры

В ходе оценки влияния базисных материалов на скорость роста клеток человеческого эпителия NCTC 2544 при прямом контакте с образцом не было выявлено различия между 4 типами автоотверждаемых полимеров при одинаково выраженной токсичности [26]. Было также показано, что цитотоксичность данных базисных материалов может значительно варьировать с проявлением от умеренно до ярко выраженного негативного эффекта при оценке по степени апоптоза клеток в культуре и путем подсчета колониеобразующей способности фибробластов L929 [18, 21]. Автоотверждаемые материалы вызывали апоптоз у 5,4–10,1% клеток, а некроз у 4–9,2% клеток, в то время как в контроле данные значения составили 2,7 и 2,2% соответственно. Таким образом, можно заключить, что автоотверждаемые базисные материалы дают достаточно выраженный цитотоксический эффект.

Твердые выстилающие материалы

Светоотверждаемые материалы и материалы двойного

отверждения показали различную степень цитотоксичности на эпителии щечного мешка хомяков в плане нарушения синтеза белка в клетках при прямом росте на образцах материалов, при этом увеличение времени полимеризации не снижало цитотоксичности [25]. Точно так их в различной степени происходило нарушение синтеза ДНК и РНК в клетках [20]. При изучении же влияния на липидный обмен значительных цитотоксических эффектов выявлено не было, но хотя в данном случае использовали ту же клеточную модель, воздействие на клетки обеспечивалось добавлением в среду элюатов из материалов [11], а не прямым контактом, что не позволяет напрямую сравнивать полученные данные. Нанесение на поверхность акриловых пластмасс специального герметика снижало цитотоксичность, но не для всех материалов [23]. В одном из исследований не проводили прямого сравнения материалов, однако результаты позволяют предположить, что элюаты из разных выстилающих материалов могут как стимулировать, так и подавлять синтез РНК в эпителии щечного мешка хомяков [22]. При этом различные твердые выстилающие материалы могут проявлять цитотоксичность как на всем интервале кислого pH, так и только при низких значениях [10]. Из 6 рассмотренных материалов при воздействии их элюатов на фибробласты L929 только 2 могли быть расценены как условно нетоксичные, остальные оказывали сильное влияние на жизнеспособность клеток в МТТ-тесте: доля жизнеспособных клеток в сравнении с контролем колебалась от 58 до 7% [28].

При сравнении различных материалов для выстилки базисов протезов часть элюатов из полимеров показала повышенную цитотоксичность в плане синтеза ДНК в фибробластах L929, но при этом более безопасные материалы оказались более токсичными при оценке в тесте МТТ [24]. В ходе анализа синтеза ДНК и белка при росте на образце материала была выявлена относительно пониженная цитотоксичность материалов двойной полимеризации по сравнению со светоотверждаемыми [20, 25], однако это не подтвердилось при оценке в тесте МТТ, анализе метаболизма липидов и синтеза РНК как при прямом контакте, так и при росте в присутствии элюатов [11, 20, 22, 25, 28]. В целом наиболее уязвимым к цитотоксическим эффектам является синтез ДНК, что в клиническом плане вызывает замедление регенерации слизистой оболочки и худшее заживление ее травм [20]. Таким образом, твердые выстилающие материалы продемонстрировали разную степень цитотоксичности от умеренной до выраженной.

Сравнение различных материалов

В двух исследованиях термоотверждаемые материалы и материалы микроволновой полимеризации показали одинаковую умеренную цитотоксичность на фибробластах десны человека и линии L929 при взаимодействии с элюатами в тестах МТТ, МТС и с включением ³H-тимидина [17, 27], и только в третьем исследовании цитотоксичность при изучении синтеза ДНК не была обнаружена [15].

При сравнении авто- и термоотверждаемых полимеров в ряде исследований не была обнаружена зависимость степени цитотоксичности от типа материала [13, 19, 26], однако это могло быть связано с тем, что элюаты получали не ранее чем через 2 нед полимеризации. Другие авторы выявили при оценке колониеформирующей способности и степени апоптоза, а также в тестах МТТ и МТС значительно более высокую цитотоксичность автоотверждаемых материалов для фибробластов как при прямом контакте с материалом, так и при росте в присутствии элюатов из материалов [14, 17, 21]. В одном исследовании количество жизнеспособных клеток в тесте МТТ после непрямого контакта с двумя термоотверждаемыми материалами составила 98,8 и 86,2%, а автоотверждаемый материал снижал жизнеспособность клеток до 57,7% [16].

При сравнении термо- и светоотверждаемых полимеров

на фибробластах щеки человека и линии BALB/c 3T3, а также линии KB ротового эпителия человека было установлено, что светополимеризуемые материалы сходны с термоотверждаемыми по цитотоксичности или незначительно менее цитотоксичны [12, 16], однако данные всего двух исследований сложно применять к генеральной совокупности.

Только в одном исследовании сравнивали микроволновое и химическое (авто) отверждение [17]. После 24 и 96 ч элюции цитотоксичнее был автополимеризуемый материал, однако между 48- и 72-часовыми элюатами разница не была обнаружена, что не позволяет с уверенностью утверждать о преобладании цитотоксичности того или иного материала, однако оба типа активации базисных полимеров значительно уменьшали клеточную выживаемость.

В одном исследовании [16] сравнивали свето- и автоотверждение, при этом химическая полимеризация оказалась значительно более цитотоксичной: выживаемость клеток составила 57,7% против 99,4% для светоотверждаемого материала.

Выстилающие материалы оказались более цитотоксичными в плане синтеза ДНК по сравнению с базисными материалами световой и двойной полимеризации [25]. Это подтвердилось в другом исследовании независимо от точной линии и времени элюции [12]. В трех исследованиях не проводили прямого сравнения выстилающих и базисных материалов [10, 22, 23]. Термоотверждаемые базисные материалы также были менее цитотоксичны, чем твердые выстилающие полимеры [10, 20, 22]. Только в одном исследовании наблюдалось исключение: один из выстилающих материалов двойной полимеризации меньше ингибировал синтез белка [25].

Ни в одном из исследований не сравнивали микроволново- и светоотверждаемые материалы. Более того, такого сравнения вообще не удалось обнаружить в литературе.

В исследованиях использовали различные клеточные линии, при этом первичные культуры клеток должны демонстрировать более надежную и близкую к клиническим условиям информацию, однако для получения первичных культур требуется много времени, причем при получении ткани необходимо начать выделение клеток немедленно, а выход относительно низок, кроме того, время жизни первичных культур ограничено [12]. Наиболее перспективным методом оценки цитотоксичности является получение из полимеров элюатов, так как данная ситуация приближается к реальной для ротовой полости, однако при этом мы не можем определить роль отдельных выделяемых компонентов.

Заключение

Данный обзор свидетельствует о том, что все полимеры акрилового происхождения проявляют цитотоксичность в той или иной степени независимо от типа полимеризации, хотя с некоторой долей достоверности можно говорить о меньшей цитотоксичности термоотверждаемых материалов в сравнении с другими по типу активации полимерами. Использование при изготовлении протезов твердых выстилающих материалов приводит лишь к увеличению цитотоксичности. Это дает основание утверждать, что для снижения побочных эффектов протезов из полиметилметакрилата необходим поиск новых способов ограничения поступления вымываемых веществ в ротовую полость. Перспективной в данном случае становится разработка защитных покрытий. Среди таковых особо выделяется разработанное недавно покрытие из карбида кремния, обладающее, помимо барьерных свойств относительно вымывания веществ из акриловых пластмасс, целым рядом дополнительных преимуществ: высокой химической инертностью и устойчивостью к биодеградации, однородностью, износостойкостью, механической прочностью и хорошей адгезией к ряду материалов при высоких температурах [29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Gonçalves T.S. et al. Allergy to auto-polymerized acrylic resin in an orthodontic patient. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 2006; 129(3): 431–5.
2. Koutis D., Freeman S. Allergic contact stomatitis caused by acrylic monomer in a denture. *Australas. J. Dermatol.* 2001; 42(3): 203–6.
3. Hashimoto K. et al. A case of mucositis due to the allergy to self-curing resin. *Oral Sci. Int.* 2014; 11(1): 37–9.
4. Lunder T., Rogl-Butina M. Chronic urticaria from an acrylic dental prosthesis. *Contact Dermatits.* 2000; 43(4): 232–3.
5. Rai R. et al. Investigation of contact allergy to dental materials by patch testing. *Indian Dermatol. Online J.* 2014; 5(3): 282–6.
6. Жолудев С.Е. *Адгезивные средства в ортопедической стоматологии.* М.: Медицинская книга; 2007.
7. Умарова С.Э. *Клинико-лабораторная оценка адаптационных процессов у пациентов с цельнолитыми несъемными зубными протезами.* Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
8. Jorge J.H. et al. Biocompatibility of denture base acrylic resins evaluated in culture of L929 cells. Effect of polymerisation cycle and post-polymerisation treatments. *Gerodontology.* 2007; 24(1): 52–7.
9. Urban V.M. et al. Effect of water-bath post-polymerization on the mechanical properties, degree of conversion, and leaching of residual compounds of hard chairside reline resins. *Dent. Mater.* 2009; 25(5): 662–71.
10. Lefebvre C.A. et al. The effect of pH on the cytotoxicity of eluates from denture base resins. *Int. J. Prosthodont.* 1995; 8(2): 122–8.
11. Schuster G.S. et al. Relationships between denture base resin cytotoxicity and cell lipid metabolism. *Int. J. Prosthodont.* 1995; 8(6): 580–6.
12. Huang F.M. et al. Cytotoxic effects of denture base materials on a permanent human oral epithelial cell line and on primary human oral fibroblasts in vitro. *Int. J. Prosthodont.* 2001; 14(5): 439–43.
13. Nakamura M., Kawahara H. Long-term biocompatibility test of denture base resins in vitro. *J. Prosthet. Dent.* 1984; 52(5): 694–9.
14. Ata S.O., Yavuzylmaz H. In vitro comparison of the cytotoxicity of acetal resin, heat-polymerized resin, and auto-polymerized resin as denture base materials. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2009; 91(2): 905–9.
15. Jorge J.H. et al. Effect of microwave postpolymerization treatment and of storage time in water on the cytotoxicity of denture base and reline acrylic resins. *Quintessence Int.* 2009; 40(10): e93–100.
16. Melilli D. et al. Cytotoxicity of four types of resins used for removable denture bases: in vitro comparative analysis. *Minerva Stomatol.* 2009; 58(9): 425–34.
17. Sheridan P.J. et al. Cytotoxicity of denture base resins. *Int. J. Prosthodont.* 1997; 10(1): 73–7.
18. Cimpan M.R. et al. Patterns of cell death induced by eluates from denture base acrylic resins in U-937 human monoblastoid cells. *Eur. J. Oral Sci.* 2000; 108(1): 59–69.
19. Vallittu P.K., Ekstrand K. In vitro cytotoxicity of fibre-polymethyl methacrylate composite used in dentures. *J. Oral Rehabil.* 1999; 26(8): 666–71.
20. Barron D.J. et al. Biocompatibility of visible light-polymerized denture base resins. *Int. J. Prosthodont.* 1993; 6(5): 495–501.
21. Cimpan M.R. et al. The effect of heat- and auto-polymerized denture base polymers on clonogenicity, apoptosis, and necrosis in fibroblasts: denture base polymers induce apoptosis and necrosis. *Acta Odontol. Scand.* 2000; 58(5): 217–28.
22. Lefebvre C.A., Knoernschild K.L., Schuster G.S. Cytotoxicity of eluates from light-polymerized denture base resins. *J. Prosthet. Dent.* 1994; 72(6): 644–50.
23. Lefebvre C.A. et al. The cytotoxic effects of denture base resin sealants. *Int. J. Prosthodont.* 1992; 6(5): 558–62.
24. Campanha N.H. et al. Cytotoxicity of hard chairside reline resins: effect of microwave irradiation and water bath postpolymerization treatments. *Int. J. Prosthodont.* 2006; 19(2): 195–201.
25. Lefebvre C.A. et al. Effects of denture base resins on oral epithelial cells. *Int. J. Prosthodont.* 1991; 4(4): 371–6.
26. Hensten-Pettersen A., Wictorin L. The cytotoxic effect of denture base polymers. *Acta Odontol. Scand.* 1981; 39(2): 101–6.
27. Jorge J.H. et al. Cytotoxicity of denture base resins: effect of water bath and microwave postpolymerization heat treatments. *Int. J. Prosthodont.* 2004; 17(3): 340–4.
28. Dahl J.E., Frangou-Polyzois M.J., Polyzois G.L. In vitro biocompatibility of denture relining materials. *Gerodontology.* 2006; 23(1): 17–22.
29. Воронов И.А. et al. Разработка нового покрытия из карбида кремния для защиты зубных протезов от биодеструкции. *Российский стоматологический журнал.* 2014; 1: 4–9.

Поступила 12.01.15

REFERENCES

1. Gonçalves T.S. et al. Allergy to auto-polymerized acrylic resin in an orthodontic patient. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 2006; 129(3): 431–5.
2. Koutis D., Freeman S. Allergic contact stomatitis caused by acrylic monomer in a denture. *Australas. J. Dermatol.* 2001; 42(3): 203–6.
3. Hashimoto K. et al. A case of mucositis due to the allergy to self-curing resin. *Oral Sci. Int.* 2014; 11(1): 37–9.
4. Lunder T., Rogl-Butina M. Chronic urticaria from an acrylic dental prosthesis. *Contact Dermatits.* 2000; 43(4): 232–3.
5. Rai R. et al. Investigation of contact allergy to dental materials by patch testing. *Indian Dermatol. Online J.* 2014; 5(3): 282–6.
6. Zholudev S. E. *Adhesive Means in Prosthetic Dentistry. [Adgезivnye sredstva v ortopedicheskoy stomatologii].* Moscow: Meditsinskaya kniga; 2007. (in Russian)
7. Umarova S. E. *Clinical and Laboratory Assessment of Adaptation Processes in Patients with Cast Removable Dentures.* Diss. Moscow; 2007. (in Russian)
8. Jorge J.H. et al. Biocompatibility of denture base acrylic resins evaluated in culture of L929 cells. Effect of polymerisation cycle and post-polymerisation treatments. *Gerodontology.* 2007; 24(1): 52–7.
9. Urban V.M. et al. Effect of water-bath post-polymerization on the mechanical properties, degree of conversion, and leaching of residual compounds of hard chairside reline resins. *Dent. Mater.* 2009; 25(5): 662–71.
10. Lefebvre C.A. et al. The effect of pH on the cytotoxicity of eluates from denture base resins. *Int. J. Prosthodont.* 1995; 8(2): 122–8.
11. Schuster G.S. et al. Relationships between denture base resin cytotoxicity and cell lipid metabolism. *Int. J. Prosthodont.* 1995; 8(6): 580–6.
12. Huang F.M. et al. Cytotoxic effects of denture base materials on a permanent human oral epithelial cell line and on primary human oral fibroblasts in vitro. *Int. J. Prosthodont.* 2001; 14(5): 439–43.
13. Nakamura M., Kawahara H. Long-term biocompatibility test of denture base resins in vitro. *J. Prosthet. Dent.* 1984; 52(5): 694–9.
14. Ata S.O., Yavuzylmaz H. In vitro comparison of the cytotoxicity of acetal resin, heat-polymerized resin, and auto-polymerized resin as denture base materials. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2009; 91(2): 905–9.
15. Jorge J.H. et al. Effect of microwave postpolymerization treatment and of storage time in water on the cytotoxicity of denture base and reline acrylic resins. *Quintessence Int.* 2009; 40(10): e93–100.
16. Melilli D. et al. Cytotoxicity of four types of resins used for removable denture bases: in vitro comparative analysis. *Minerva Stomatol.* 2009; 58(9): 425–34.
17. Sheridan P.J. et al. Cytotoxicity of denture base resins. *Int. J. Prosthodont.* 1997; 10(1): 73–7.
18. Cimpan M.R. et al. Patterns of cell death induced by eluates from denture base acrylic resins in U-937 human monoblastoid cells. *Eur. J. Oral Sci.* 2000; 108(1): 59–69.
19. Vallittu P.K., Ekstrand K. In vitro cytotoxicity of fibre-polymethyl methacrylate composite used in dentures. *J. Oral Rehabil.* 1999; 26(8): 666–71.
20. Barron D.J. et al. Biocompatibility of visible light-polymerized denture base resins. *Int. J. Prosthodont.* 1993; 6(5): 495–501.
21. Cimpan M.R. et al. The effect of heat- and auto-polymerized denture

- base polymers on clonogenicity, apoptosis, and necrosis in fibroblasts: denture base polymers induce apoptosis and necrosis. *Acta Odontol. Scand.* 2000; 58(5): 217–28.
22. Lefebvre C.A., Knoernschild K.L., Schuster G.S. Cytotoxicity of eluates from light-polymerized denture base resins. *J. Prosthet. Dent.* 1994; 72(6): 644–50.
23. Lefebvre C.A. et al. The cytotoxic effects of denture base resin sealants. *Int. J. Prosthodont.* 1992; 6(5): 558–62.
24. Campanha N.H. et al. Cytotoxicity of hard chairside relining resins: effect of microwave irradiation and water bath postpolymerization treatments. *Int. J. Prosthodont.* 2006; 19(2): 195–201.
25. Lefebvre C.A. et al. Effects of denture base resins on oral epithelial cells. *Int. J. Prosthodont.* 1991; 4(4): 371–6.
26. Hensten-Pettersen A., Wictorin L. The cytotoxic effect of denture base polymers. *Acta Odontol. Scand.* 1981; 39(2): 101–6.
27. Jorge J.H. et al. Cytotoxicity of denture base resins: effect of water bath and microwave postpolymerization heat treatments. *Int. J. Prosthodont.* 2004; 17(3): 340–4.
28. Dahl J.E., Frangou-Polyzois M.J., Polyzois G.L. In vitro biocompatibility of denture relining materials. *Gerodontology.* 2006; 23(1): 17–22.
29. Voronov I.A. et al. Develop a new coating of silicon carbide to protect the dentures from biodegradation. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal.* 2014; 1: 4–9. (in Russian)

Received 12.01.15