

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 616.314.18 – 002.4: 615.242

М.В. Дударь, Л.С. Васильева, В.Д. Молоков

### ЛЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА ТЕРПЕНСОДЕРЖАЩИМ ПРЕПАРАТОМ

Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

Исследовано терапевтическое действие препарата «Антиран», содержащего терпеноидизоборнилацетат, на воспалительный процесс в пародонте у 56 беспородных белых крыс. В контрольной группе животных лечение не проводили, а основная группа получала с 1-х по 3-е сутки диализ антибиотика, на 4-е сутки – ультразвуковой кюретаж с раствором «Антиран», с 5-х по 14-е сутки – диализ «Антирана» в ткани пародонта по 20 минут ежедневно. Воспалительный процесс изучали морфологическими методами. Показано, что «Антиран» эффективно купирует воспаление, предотвращает вторичную альтерацию тканей, ускоряет репаративные процессы и восстановление поврежденных тканей.

**Ключевые слова:** пародонтит, терпеноиды, воспаление

### TREATMENT OF EXPERIMENTAL PERIODONTITIS BY TERPENE-CONTAINING MEDICATION

M.V. Dudar, L.S. Vasilyeva, V.D. Molokov

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Therapeutic effect of terpenoidisobornylacetate-containing preparation Antiran on the inflammatory process in paradontium in 56 white outbred rats was researched. Animals of control group wasn't provide the treatment, animals of treatment group had antibiotic dialysis from 1<sup>st</sup> till 3<sup>rd</sup> day, ultrasound curettage with Antiran solution on the 4<sup>th</sup> day, Antiran dialysis in the paradontium tissues for 20 minutes OD from 5<sup>th</sup> to 14<sup>th</sup> day. Inflammatory process was studied using morphological methods. It was showed that Aniran arrests an inflammation, prevents secondary alteration of tissues, promotes reparative processes and recovery of damaged tissues.

**Key words:** periodontitis, terpenoids, inflammation

Заболевания пародонта представляют сложную актуальную проблему, которая имеет не только медицинскую, но и социальную значимость. Это обусловлено интенсивностью поражения этим недугом всех возрастных групп населения нашей страны. Распространенность заболеваний пародонта в России в различных возрастных группах колеблется от 48,2 % (12 лет) до 86,2 % (44 года), а к 60–65 годам достигает 100 %. В комплексном лечении заболеваний пародонта применяются медикаментозные, хирургические, ортопедические и физиотерапевтические методы. Однако эффективность лечения пародонтита остается недостаточно высокой, а применение антибактериальных средств очень часто приводит к таким осложнениям, как дисбактериоз, развитие грибковой инфекции, проявление резистентности микроорганизмов, сенсбилизация организма, что определяет актуальность поиска новых средств и методов терапии [8].

Одним из перспективных направлений представляется исследование терапевтического действия препаратов, имеющих в своем составе биологически активные вещества (БАВ) растительного происхождения, в частности, представителей многочисленного

класса терпеноидов, производные которых находят всё большее применение в медицинской практике. Имеющиеся данные литературы свидетельствуют о высокой антибактериальной активности терпеноидсодержащего препарата «Антиран» за счёт его главного компонента – изоборнилацетата. Кроме того, установлены его противовоспалительный и цитопротекторный эффекты, способствующие ускорению репаративных процессов [4, 6].

**Цель работы:** выявление возможности коррекции деструктивно-репаративных процессов при пародонтите раствором «Антиран» в условиях его применения при ультразвуковом кюретаже и трансмембранном диализе.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на 56 беспородных белых крысах-самках массой 150–170 г. Пародонтит моделировали по методике А.И. Воложина и С.И. Виноградовой путем наложения шелковой лигатуры в десневую бороздку на 7 суток [2, 5]. Животных разделили на две группы. В контрольной группе не проводили никакого лечения, а основная группа получала лечение путем трансмембранного диализа

раствора линкомицина гидрохлорида с 1-х по 3-е сутки включительно, на 4-е сутки проводили ультразвуковой кюретаж пародонтальных карманов с раствором «Антиран», с 5-х по 14-е сутки – диализ раствора «Антиран» в ткани пародонта по 20 минут. Животных выводили из эксперимента сразу после снятия лигатуры (нулевой срок) и через 3, 7, 14 суток.

Для исследования иссекали фрагмент нижней челюсти с нижними резцами и участком десны между ними. Фрагменты фиксировали в нейтральном 10%-м формалине, декальцинировали в 7%-й азотной кислоте, заливали в парафин, изготавливали гистологические срезы и окрашивали их пикрофуксином по Ван-Гизону. Анализ проводили с использованием окулярной сетки и системы анализа изображения с программным обеспечением ImageScoreColor (Москва, 2007) по Г.Г. Автандилову [1]. Определяли объемную долю лейкоцитарного инфильтрата, полнокровных сосудов, отечной жидкости, костных фрагментов, новообразованного коллагена и тканей, сохранивших и восстановивших нормальную структуру.

Экспериментальные исследования проводились, согласно правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96).

Полученные данные имели нормальное распределение и обработаны статистически стандартными параметрическими методами Statistica 6.0 с вычислением среднего значения и его ошибки, критерия Стьюдента. Данные считались статистически значимо отличающимися при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период моделирования пародонтита (7 суток) воспалительный процесс распространился на

все ткани пародонта, но на разных уровнях длины корня зуба он был выражен в различной степени. Сосудистая реакция (расширение, полнокровие) была наиболее выражена в нижней трети пародонта (табл. 1), в средней трети она была вдвое слабее, а в десне почти не проявлялась. Вместе с тем воспалительный отек (полости с экссудатом) был на всем протяжении корня зуба практически одинаковым, тогда как лейкоцитарная инфильтрация была максимально выражена в десне, где занимала более половины объема тканей и в 2,5–3 раза превышала ее значение в других участках пародонта. Тем не менее, параллельно в соединительных тканях пародонта активизировался коллагеногенез, особенно в периодонте средней трети корня зуба, где количество новообразованного коллагена было в 2,5 раза больше, чем в нижней трети.

К 3-м суткам наблюдения в условиях отсутствия лечения нарастала вторичная альтерация тканей (рис. 1): лейкоцитарный инфильтрат стал распространяться из десны в периодонт и костную ткань зубной альвеолы, верхушки альвеолярных отростков частично разрушились, в соединительной ткани десны появилось довольно большое количество нерезорбированных костных фрагментов, увеличилась объемная доля расширенных полнокровных сосудов (в десне – в 4,8 раза ( $p < 0,05$ ), в средней трети пародонта – в 2,8 раза ( $p < 0,05$ )). Несмотря на вторичную альтерацию тканей, продолжало возрастать количество новообразованного коллагена, которое увеличилось в десне в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), а на дне зубной альвеолы – в 3,9 раза ( $p < 0,05$ ).

У животных, которым в течение 3 суток ежедневно проводили диализ линкомицина, вторичная альтерация тканей пародонта практически купировалась, существенно уменьшилась доля нерезорбированных костных фрагментов (в 3,9 раза;  $p < 0,05$ )

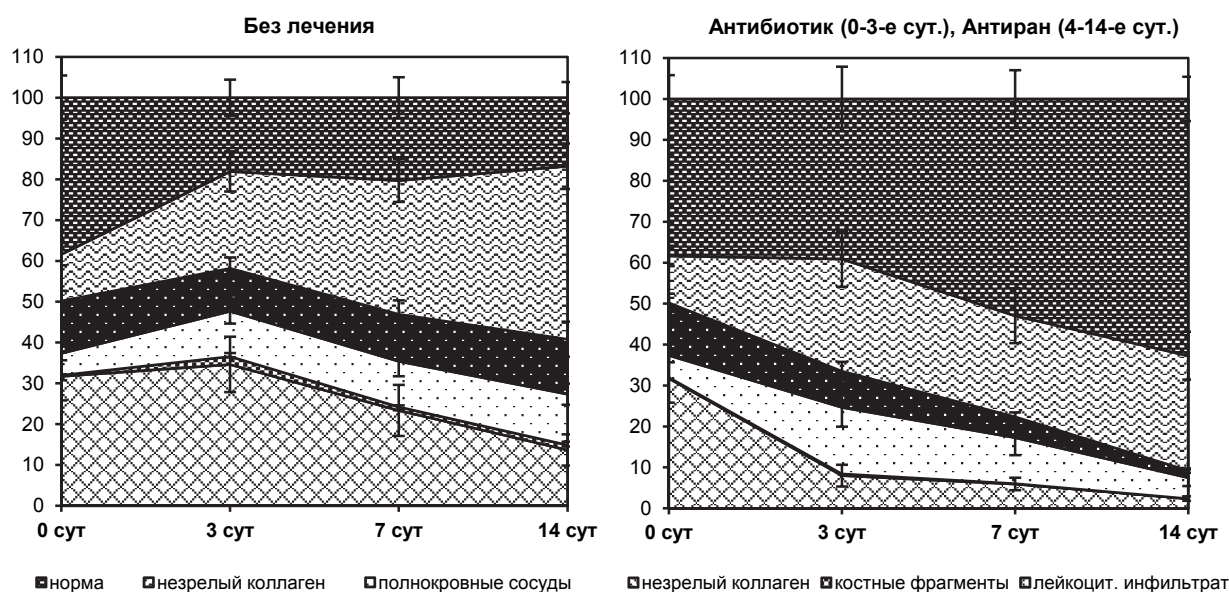


Рис. 1. Изменение средних значений объемной доли (%) структурных элементов тканей пародонта в динамике экспериментального пародонтита.

и лейкоцитарная инфильтрация всех тканей (в десне – в 2,2 раза, в средней трети корня зуба – в 4,2 раза, в нижней трети – в 4,6 раза;  $p < 0,05$ ). При этом, по срав-

нению с нелечеными животными, в тканях средней трети корня увеличилась в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) доля полнокровных сосудов, а в десне коллагеногенез

**Таблица 1**  
**Объемная доля (%) структурных элементов пародонта в динамике экспериментального пародонтита у нелеченых животных и при лечении препаратом «Антиран» (n = 8)**

Показатель, доля V в %		Сроки после снятия лигатуры (сут.)			
		0 сут.	3 сут.	7 сут.	14 сут.
<b>Нелеченные животные</b>					
Лейкоцитарный инфильтрат	в/3	53,99 ± 6,09	41,69 ± 6,53	28,41 ± 5,10*	17,50 ± 3,65*
	с/3	22,36 ± 7,73	31,34 ± 4,94	21,29 ± 5,57	8,45 ± 4,15
	н/3	18,83 ± 5,95	30,85 ± 8,01	20,36 ± 7,88	15,07 ± 4,42
Экссудат	в/3	13,82 ± 2,99	12,20 ± 2,25	13,06 ± 3,64	11,96 ± 3,04
	с/3	11,54 ± 1,77	10,82 ± 2,71	12,85 ± 5,18	12,67 ± 5,97
	н/3	13,07 ± 2,73	8,45 ± 3,11	8,74 ± 3,32	15,80 ± 4,77
Полнокровные сосуды	в/3	1,67 ± 0,33	7,97 ± 1,75*	5,91 ± 1,82*	7,00 ± 0,94*
	с/3	4,84 ± 3,05	13,70 ± 2,72*	7,32 ± 1,83	12,0 ± 3,28*
	н/3	9,70 ± 1,78	11,68 ± 4,45	20,24 ± 7,66	18,40 ± 3,26*
Костные фрагменты	в/3	0,23 ± 0,16	4,57 ± 1,41*	2,49 ± 0,88*	2,77 ± 2,02
	с/3	0,0 ± 0,24	1,32 ± 2,56	0,17 ± 1,32	0,0 ± 3,03
	н/3	0,54 ± 0,54	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,87 ± 0,41
Новообразованный коллаген	в/3	10,42 ± 2,79	23,23 ± 3,51*	34,08 ± 5,09*	46,67 ± 4,35*
	с/3	17,13 ± 3,53	21,18 ± 2,71	33,19 ± 4,84*	44,37 ± 4,43*
	н/3	6,82 ± 2,12	26,80 ± 5,44*	30,98 ± 6,03*	36,11 ± 7,94*
Сохраненные и восстановленные ткани	в/3	19,87 ± 4,60	10,34 ± 3,67	16,06 ± 4,91	14,10 ± 3,20
	с/3	44,14 ± 4,18	21,65 ± 4,86*	25,20 ± 6,46*	22,52 ± 3,40*
	н/3	51,06 ± 7,56	22,23 ± 4,27*	19,69 ± 4,33*	13,77 ± 4,93*
<b>Кюретаж и диализ раствора «Антиран»</b>					
Лейкоцитарный инфильтрат	в/3	53,99 ± 6,09	17,97 ± 6,15**	13,47 ± 2,80**	5,47 ± 1,02**
	с/3	22,36 ± 7,73	3,00 ± 1,59**	3,47 ± 1,27**	1,54 ± 0,58*
	н/3	18,83 ± 5,95	3,00 ± 0,22*	0,87 ± 0,51*	0,15 ± 0,10*
Экссудат	в/3	13,82 ± 2,99	8,60 ± 2,71	4,90 ± 1,29	1,21 ± 0,63**
	с/3	11,54 ± 1,77	10,00 ± 1,85	6,33 ± 0,74*	2,64 ± 0,37*
	н/3	13,07 ± 2,73	7,93 ± 2,31	4,08 ± 1,17*	1,38 ± 0,59**
Полнокровные сосуды	в/3	1,67 ± 0,33	8,58 ± 2,48*	12,71 ± 4,29*	5,66 ± 2,12
	с/3	4,84 ± 3,05	22,07 ± 5,11*	12,35 ± 4,67	6,23 ± 2,52**
	н/3	9,70 ± 1,78	18,18 ± 6,50	8,51 ± 3,81	3,38 ± 1,48**
Костные фрагменты	в/3	0,23 ± 0,16	1,16 ± 0,33*	0,37 ± 0,09**	0,00 ± 0,00
	с/3	0,0 ± 0,24	0,00 ± 0,00**	0,00 ± 0,00**	0,00 ± 0,00
	н/3	0,54 ± 0,54	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Новообразованный коллаген	в/3	10,42 ± 2,79	41,52 ± 6,54**	31,59 ± 6,91*	36,33 ± 5,92*
	с/3	17,13 ± 3,53	20,53 ± 7,56	26,27 ± 7,76	28,74 ± 6,61*
	н/3	6,82 ± 2,12	20,15 ± 6,19	16,20 ± 5,36	19,13 ± 5,01*
Сохраненные и восстановленные ткани	в/3	19,87 ± 4,60	22,18 ± 7,19	36,96 ± 6,68**	51,33 ± 4,67**
	с/3	44,14 ± 4,18	44,40 ± 7,09**	51,58 ± 8,26**	60,84 ± 6,99**
	н/3	51,06 ± 7,56	50,73 ± 9,40**	70,35 ± 6,18**	75,96 ± 4,55**

Примечание. в/3 – верхняя треть корня зуба; с/3 – средняя треть корня зуба; н/3 – нижняя треть корня зуба; \* – отличие от нулевого срока (сразу после снятия лигатуры) ( $p < 0,05$ ); \*\* – отличие от показателя у нелеченых крыс в этот же срок ( $p < 0,05$ ).

имел более высокую активность – количество новообразованного коллагена было больше в 1,8 раз ( $p < 0,05$ ). Таким образом, диализ линкомицина в течение 3 суток существенно уменьшил деструктивные процессы в пародонте и активизировал репаративные процессы.

К 7-м суткам наблюдения у нелеченых животных активность воспаления начинала снижаться. В тканях пародонта уменьшалась объемная доля лейкоцитарной инфильтрации. Особенно этот показатель снизился в десне (в 1,9 раза;  $p < 0,05$ ), хотя доля экссудата и полнокровных сосудов осталась прежней, а количество нерезорбированных костных отломков (верхушек межкорневых перегородок) возросло в 10,8 раза ( $p < 0,05$ ). Параллельно на всех уровнях корня зуба в тканях пародонта нарастала доля новообразованных коллагеновых волокон ( $p < 0,05$ ), а в тканях средней трети корня зуба доля полнокровных сосудов начала снижаться. К 14-м суткам клеточная инфильтрация оставалась значительной, хотя в десне она уменьшалась, по сравнению с первым сроком наблюдения, в 3 раза ( $p < 0,05$ ). Среди клеток инфильтрата обнаружено большое количество макрофагов и молодых фибробластов. Деструктивные процессы еще не завершены: в соединительной ткани десны оставались нерезорбированные костные фрагменты, выраженность отека (доля экссудата) не изменялась и была наибольшей в периодонте дна зубной альвеолы, но активность репаративных процессов во всех тканях была высокой, объемная доля новообразованного коллагена составляла  $42,4 \pm 5,6$  % (рис. 1).

У животных основной группы, которым проводили лечение препаратом «Антиран» (на 4-е сутки – ультразвуковой кюретаж; с 5-х по 14-е сутки – диализ), доля лейкоцитарного инфильтрата продолжала уменьшаться и уже на 7-е сутки была ниже в десне вдвое, в периодонте и стенке зубной альвеолы – в 6 раз (по сравнению с нелечеными животными), а на дне зубной альвеолы практически отсутствовала (табл. 1).

Нерезорбированные костные фрагменты регистрировались в десне только на 7-е сутки и были единичными, в других тканях отсутствовали. Полнокровие сосудов и доля экссудата тоже значительно убывали, и к 14-м суткам отечность тканей не выявлялась. Следует отметить, что при лечении препаратом «Антиран» экссудат активно элиминировался из глуболежащих тканей пародонта на поверхность. Количество новообразованного коллагена сохранялось на постоянном уровне, но за счет его созревания существенно возросла доля восстановленных тканей, которых к концу наблюдения было больше в 2,7–5,5 раза (от 51 до 76 %), чем у нелеченых животных.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что воздействие препарата «Антиран» при воспалении в пародонте эффективно купирует острые воспалительные явления, предотвращая вторичную альтерацию тканей, а также ускоряет репаративные процессы и восстановление поврежденных тканей. Эти эффекты «Антирана»

связаны с входящим в его состав терпеноидом – бициклическим монопептидом изоборнилацетатом, являющимся основным компонентом эфирного масла пихты. Противовоспалительное действие терпеноидов связано с их антагонизмом с гистамином и серотонином, с активацией лейкоцитов и фагоцитозом, стабилизацией клеточных мембран, ингибированием лейкотриена  $V_4$  и липооксигеназы, а также с модулированием внутриклеточного уровня ц-АМФ за счет вмешательства в транспорт  $Ca^{2+}$  [7, 9]. По данным литературы, изоборнилацетат обладает высокой антибактериальной активностью, подавляет патогенность грамотрицательных микроорганизмов [3, 4], не уступая в этом антибиотикам, а также проявляет противовоспалительный, антиэкссудативный и цитопротекторный эффекты [4, 6]. Кроме того, «Антиран» имеет существенное преимущество перед антибиотиками, так как не оказывает патологического и иммунодепрессивного воздействия на организм, не повышает резистентность микроорганизмов [4].

Представленные данные дают основание апробировать применение препарата «Антиран» в клинике как средство лечения генерализованного пародонтита.

#### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.  
Avtandilov G.G. Medical morphometry. – Moscow: Medicina, 1990. – 384 p. (in Russian)
2. Большедворская Н.Е., Казанкова Е.М., Тирская О.И. и др. Патогенетическое значение структурных особенностей пародонта у крыс при пародонтите // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2005. – № 2. – С. 95а–95.  
Bolshedvorskaya N.E., Kazankova E.M., Tirskaia O.I. et al. Pathogenetic value of rats' parodontium structure at periodontitis // Palliativnaja medicina i reabilitacija. – 2005. – N 2. – P. 95a–95. (in Russian)
3. Васильева Л.С., Куликов Л.К., Казанков С.С. и др. Динамика микробного пейзажа в хронической экспериментальной ране при её лечении препаратами содержащими биологически активные вещества // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 97, № 6. – С. 79–81.  
Vasilyeva L.S., Kulikov L.K., Kazankov S.S. et al. Dynamics of microbial landscape in chronic experimental wound at its treatment by the preparations containing biologically active substances // Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). – 2010. – Vol. 97, N 6. – P. 79–81.
4. Васильева Л.С., Казанков С.С., Куликов Л.К. и др. Морфология инфицированной хронической раны при её лечении биологически активными препаратами наружного применения // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 41–43.  
Vasilyeva L.S., Kazankov S.S., Kulikov L.K. et al. Morphology of infected chronic wound at its treatment by biologically active preparations of external application // Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). – 2009. – Vol. 87, N 4. – P. 41–43.

5. Воложин А.И., Виноградова С.И. Патогенез экспериментального пародонтита у кроликов // *Стоматология*. – 1991. – № 4. – С. 10–12.

Volozhin A.I., Vinogradova S.I. Pathogenesis of experimental periodontitis at rabbits // *Stomatologija*. – 1991. – N 4. – P. 10–12.

6. Казанков С.С., Цыбиков С.Г., Зайчук И.П. и др. Отдельные аспекты динамики хронической инфицированной раны при её лечении препаратами содержащими биологически активные вещества // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – 2009. – № 3 (67). – С. 187–189.

Kazankov S.S., Tsybikov S.G., Zaychuk I.P. et al. Some aspects of dynamics of chronic infected wound at its treatment by the preparations containing biologically active substances // *Bjul. VSNC SO RAMN*. – 2009. – N 3 (67). – P. 187–189.

7. Николаевский В.В., Еременко А.Е., Иванов И.К. Биологическая активность эфирных масел. – М.: Медицина, 1987. – 144 с.

Nikolaevskiy V.V., Eremenko A.E., Ivanov I.K. Biological activity of essential oils. – Moscow: Medicina, 1987. – 144 p.

8. Тирская О.И., Молоков В.Д., Васильева Л.С. Оценка эффективности введения антибиотиков методом трансмембранного диализа при лечении пародонтита // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2003. – Т. 38, № 3. – С. 64–66.

Tirskaya O.I., Molokov V.D., Vasileva L.S. Estimation of efficiency of antibiotic introduction by the method of transmembranal dialysis at the treatment of parodontitis // *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. – 2003. – Vol. 38, N 3. – P. 64–66.

9. Villar A., Gasco M.A., Algoraz M.J. et al. Hipolaetin-8-glucoside, an anti-inflammatory flavonoid from *Sideritis mugronensis* // *Planta med.* – 1985. – N 1. – P. 70.

#### Информация об авторах

**Дударь Марина Вячеславовна** – аспирант кафедры терапевтической стоматологии Иркутского государственного медицинского университета (664003, г. Иркутск, ул. Красноармейская, 1; тел.: 8 (3952) 24-28-63; e-mail: dudareshka@mail.ru)

**Васильева Людмила Сергеевна** – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Иркутского государственного медицинского университета

**Молоков Владислав Дмитриевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии Иркутского государственного медицинского университета

#### Information about the authors

**Dudar Marina Vyacheslavovna** – Postgraduate of the Department of Therapeutic Odontology of Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Krasnoarmeyskaya, 1; tel.: +7 (3952) 24-28-63; e-mail: dudareshka@mail.ru)

**Vasilyeva Lyudmila Sergeevna** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology of Irkutsk State Medical University

**Molokov Vladislav Dmitrievich** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Therapeutic Odontology of Irkutsk State Medical University