

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕПТИДСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА

© 2019 г. Н. Г. Саркисян*, Н. С. Чумаков, М. А. Гренадерова

*E-mail: narine_25@mail.ru

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

Поступила: 25.05.2019. Принята: 25.06.2019

В данной статье рассматривается проблема лечения хронического пародонтита. На созданной модели хронического воспаления десны в экспериментальном исследовании на крысах линии Вистар, был предложен и оценен метод топической терапии, с применением новой композиции пептидсодержащего глицерогидрогеля кремния, а также проведено сравнение активности композиции с глицерогидрогелем кремния. Установлено, что по основным клиническим признакам, композиция оказывает хорошее репаративное и антимикробное действие, что позволяет подойти к терапии хронического пародонтита как в патогенетическом, так и в этиологическом аспекте. Сроки клинического улучшения увеличились в группе с применением композиции с антимикробным пептидом и глицерогидрогелем кремния на 57%, по сравнению с группой в которой применялся только глицерогидрогель кремния.

Ключевые слова: глицерогидрогель кремния, антимикробные пептиды, хронический пародонтит

DOI: 10.31857/S102872210007265-6

Адрес: Екатеринбург, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Саркисян Нарине Гришаевна. Тел.: +7 (902) 875-53-99. E-mail: narine_25@mail.ru

Авторы:

Саркисян Н. Г., д.м.н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «УГМУ», Екатеринбург, Россия;

Чумаков Н. С., студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «УГМУ», Екатеринбург, Россия;

Гренадерова М. А., студент лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО «УГМУ», Екатеринбург, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление пародонта представляет собой распространенную, а также сложную для решения задачу в стоматологии. Пародонтит — это воспалительное заболевание пародонта (комплекс тканей, включающих в себя периодонт, костную ткань и десну зубочелюстного сегмента), протекающее с потерей зубов [1]. Научная концепция, определяющая развитие локального воспаления, как результат реализации иммунного ответа непосредственно в клетках тканей

слизистой оболочки полости рта приобретает все большую актуальность [2].

Клиника хронического пародонтита развивается постепенно. В начальную стадию заболевания больные предъявляют жалобы на кровоточивость десен во время чистки зубов. В последующем, при увеличении тяжести заболевания, определяется патологическая подвижность зубов, неприятный запах изо рта, покраснение десны и выделение гноя из зубодесневого пространства, что связано с прогрессирующей деструкцией костной ткани альвеолы, а также активизацией патогенной микрофлоры [3]. Заболевание склонно к хронизации и невосприимчивости к лечению [4], а отсутствие эффективного комплексного подхода обуславливает необходимость поиска новых принципов терапии пародонтита, обоснованных на патогенетических особенностях развития болезни.

Одна из главных проблем заключается в том, что в связи с активным применением антибактериальных препаратов многие микроорганизмы

приобрели лекарственную устойчивость. Этот факт диктует необходимость поиска новых способов терапии инфекционных заболеваний полости рта. Локальное воздействие иммуностимулирующих препаратов, включающих регуляторные молекулы и активацию параметров врожденного иммунитета, путем применения топических иммуностимулирующих композиций, является необходимым.

На сегодняшний день антимикробные пептиды (АМП) представляются наиболее перспективными средствами [5]. Сочетание в себе антимикробного, противовоспалительного, васкулогенного и иммуномодулирующего свойств дают возможность комплексно подходить, воздействуя на различные звенья патогенеза заболевания. Антимикробные пептиды способны оказывать действие не только на этиологический фактор заболевания, но и положительно влиять на восстановление структуры тканей.

Механизм действия АМП до сих пор не до конца изучен, однако имеется представление первичной модели действия, которая заключается в следующем. Под действием электростатических сил происходит первичный контакт пептида и целевого организма. Положительно-заряженная молекула пептида осаждается на отрицательно-заряженной мембране клетки и чем больше разница зарядов, тем быстрее протекает процесс. После, пептиды встраиваются в мембрану, образуя пору. В зависимости от модели встройки пептидов в липидный слой, образуются цилиндрическая или тороидальная (когда между молекулами имеются прослойки липидного слоя) структура. За счет формы образующихся пор, предопределяется антимикробная активность и эффективность препарата [6].

Для достижения максимальной эффективности антимикробных пептидов нами было предложено использование кремнийорганического глицерогидрогеля (Силативит) [7], обладающего кроме противовоспалительного и ранозаживляющего действия транскутанной активностью,

вследствие чего, глицерогидрогель кремния рассматривается, в композиции с АМП, в качестве проводника.

Таким образом, целью исследования стала разработка нового метода лечения хронического пародонтита, а также оценка его эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБУН ИИФ УрО РАН г. Екатеринбург было проведено исследование на 2 группах лабораторных крыс линии Вистар. Исследование включало в себя создание модели хронического воспаления десны, нанесение композиций в зону воспалительного очага, а также последующую клиническую оценку эффективности лечения.

В каждую группу были включены по 10 самок в возрасте 3 месяцев, средний вес 470–480 г. (Таблица 1).

Модель хронического пародонтита воссоздавалась путем введения в периодонтальное пространство нижнего резца иглы длиной 12 мм, после чего инородное тело извлекалось на 26 день эксперимента (патент РФ № 2545923) [8]. Все болезненные процедуры выполнялись согласно Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. Во время нахождения иглы в периодонтальном пространстве наблюдались явные патоморфологические изменения в области введения иглы (гиперемия десны, ее отечность, изменение цвета зуба, подвижность зуба). Далее в течение 10 дней проводилось лечение пародонтита с помощью нанесения препаратов: глицерогидрогеля кремния в первой группе и композиции глицерогидрогель-пептид во второй группе. В последующем были получены образцы зубо-альвеолярных сегментов, для последующего гистологического исследования. Данные по контрольной группе, где лечение не проводилось, ранее описаны в предшествующих исследованиях, и были использованы для сравнения [9,10].

Таблица 1. Вес исследуемых животных (в граммах)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Средний вес (гр)
Группа «Силативит»	457	438	485	461	455	447	463	482	451	461	460
Группа «Силативит-пептид»	472	497	477	485	473	477	489	475	469	487	480

Примечание: *Статистически значимые различия между показателями ($p < 0,5$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе лечения гиперемия и отечность спадали в обеих группах. В группе, лечение которой проводилось глицерогидрогелем кремния гиперемия и отечность десны полностью пропали на 7 сутки, а в группе, лечение которой проводилось композицией глицерогидрогель-пептид, отечность и гиперемия полностью спадали на 4 сутки, (в 1,75 раза показатели улучшились) (Таблица 2).

Кроме того, у 75% испытуемых отмечалось снижение веса в среднем на 23% (Диаграмма 1). Возможно, это связано с тем, что крысы питались, в основном, гранулированным комбикормом. И к моменту начала лечения питание их нарушалось, вследствие развития патоморфологических изменений в пародонте.

Интересной особенностью явился тот факт, что у всех крыс, лечение которых проводилось глицерогидрогелем кремния, образовались кисты, полость которых была заполнена гнойным экссудатом. У крыс, лечение которых проводилось композицией глицерогидрогель-пептид,

подобных изменений не наблюдалось. Это позволяет предположить, что композиция глицерогидрогель-пептид обладает большей антимикробной активностью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Композиция глицерогидрогель-пептид показала более хороший терапевтический эффект, чем глицерогидрогель кремния, так как клинические проявления воспаления пропадали по временным срокам раньше. Кроме того, при лечении экспериментальной группы с применением пептида не происходило образование кист и их нагноение. Для более конкретной патоморфологической оценки эффективности лечения планируется проведение гистологического исследования.

Результаты клинической картины после лечения глицерогидрогелем кремния с пептидом позволили предположить, что клиническое улучшение является показателем противомикробной активности композиции и необходимости дальнейшего изучения свойств препарата. Уско-

Таблица 2. Табличное отображение изменения выраженности основных клинических симптомов у исследуемых животных

Группа «Силативит»	1 день	3 день	5 день	7 день	10 день	Группа «Силативит-пептид»	1 день	3 день	5 день	7 день	10 день
Гиперемия	+	+	+	-	-	Гиперемия	+	+	-	-	-
Отек	+	+	+	-	-	Отек	+	+	-	-	-
Кровоточивость	+	+	+	-	-	Кровоточивость	+	+	-	-	-

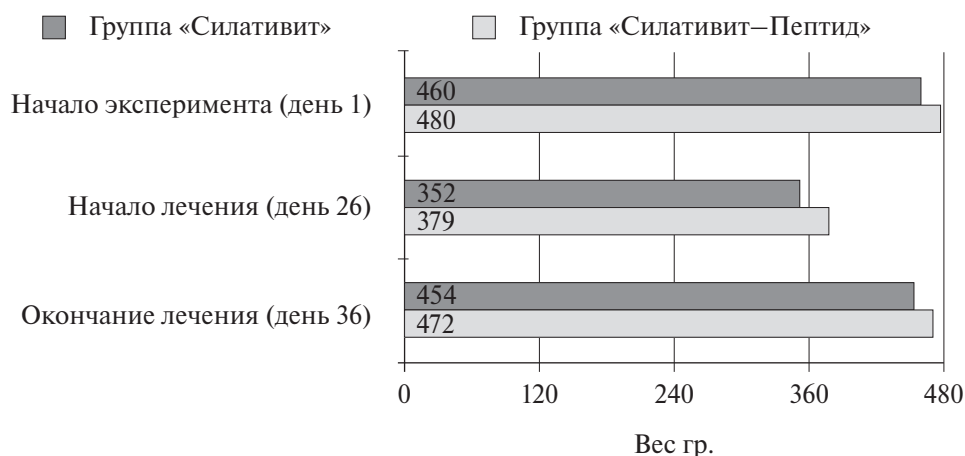


Диаграмма 1. Графическое отображение изменения веса исследуемых животных

рение сроков заживления и иное клиническое течение воспалительного процесса при применение пептида с глицерогидрогелем кремния в сравнении с группой, где применялся только глицерогидрогель (образование кист) показало эффективность топической терапии хронического воспаления десны у исследуемых животных с использованием АМП.

ВЫВОДЫ

1. За счёт наличия в составе композиции глицерогидрогель-пептид антимикробного компонента, оказывается влияние не только на патогенетическое звено заболевания, но и на этиологическое.

2. Планируемое гистологическое исследование поможет детально определить морфологические изменения от воздействия композиции.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают глубокую признательность директору ФГБУН ИИФ УрО РАН г. Екатеринбург д.ф.-м.н., Соловьевой О.Э. за предоставление возможности проведения исследования на базе учреждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Т. П. Скрипникова, Л. М. Хавалкина, А. А. Хавалкина. Рефрактерное течение пародонтита. Особенности его клиники // Украинський стоматологічний альманах. 2012, № 2. [Т. П. Skripnikova, L. M. Khavalkina, A. A. Khavalkina. Refractory periodontitis. Features of his clinic // Ukrainian Dental Almanac. 2012. № 2]
2. Саркисян Н. Г. Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита: автореф. дис. ... докт.мед.наук /Н.Г.Саркисян. Екатеринбург, 2018. 40 с. [Sarkisyan N. G. Molecular genetic analysis of factors of innate immunity as a rationale for local immunotherapy of periodontitis: author. dis. ... Doctor of Medicine / N. G. Sargsyan. Ekaterinburg, 2018. 40c]
3. Levine M., LaPolla S., Owen W. L., & Socransky S. S. (2002). Antibody-based diagnostic for 'refractory' periodontitis. Journal of clinical periodontology, 29(10), 935–43;
4. Нацвлишвили Т. Т., Цимбалитов А. В., Шторина Г. Б., Кадурин Т. И. Клинико-рентгенологические параллели генерализованных форм агрессивного и хронического пародонтита // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2011. № 4. [Natsvlishvili T. T., Tsimbalistov A. V., Shtorina G. B., Kadurina T. I. Clinical and radiological parallels of generalized forms of aggressive and chronic periodontitis // Herald of the North-West State Medical University. I. I. Mechnikov. 2011. № 4.]
5. Carmona-Ribeiro, Ana Maria and Letícia Dias de Melo Carrasco. "Novel formulations for antimicrobial peptides" International journal of molecular sciences vol. 15,10 18040–83. 9 Oct. 2014, doi:10.3390/ijms151018040.
6. Мусин Х. Г. Антимикробные пептиды – потенциальная альтернатива традиционным антибиотикам. Инфекция и иммунитет. 2018; 8(3): 295–308. [Musin H. G. Antimicrobial peptides are potentially noticeable to traditional antibiotics. Infection and immunity. 2018; 8 (3): 295–308.]
7. Патент на изобретение № 2470640 РФ. Средство для лечения воспалительных заболеваний полости рта и способ лечения воспалительных заболеваний полости рта / О. Н. Чупахин, А. С. Симбирцев, Т. Г. Хонина, Н. Г. Саркисян и др.; опубл. 27.12.2012. // Бюл. 2012. № 36. 16 с. [The patent for the invention № 2470640 of the Russian Federation. Means for treating inflammatory diseases of the oral cavity and a method of treating inflammatory diseases of the oral cavity / O. N. Chupakhin, A. S. Simbirtsev, T. G. Honina, N. G. Sarkisyan et al. ; publ. 12/27/2012. // Bull. 2012. № 36. 16 p.]
8. Способ получения модели хронического пародонтита у крыс / Н. Г. Саркисян, А. С. Тимченко, Л. П. Ларионов, И. А. Тузанкина // Уральский медицинский журнал. 2014. № 3. С. 54–56. [A method of obtaining a model of chronic periodontitis in rats / N. G. Sarkisyan, A. S. Timchenko, L. P. Larionov, I. A. Tuzankin // Ural Medical Journal. 2014. № 3. p. 54–56.]
9. Морфологическая оценка эффективности использования фармакологических композиций на основе кремнийорганического глицерогидрогеля / Н. Г. Саркисян, Г. И. Ронь, И. А. Тузанкина, Т. Г. Хонина, Л. П. Ларионов, А. С. Симбирцев, Л. И. Дроздова, А. С. Тимченко // Иммунология. 2017. Т. 38, № 2. С. 91–96. [Morphological assessment of the effectiveness of the use of pharmacological compositions based on organosilicon glycerohydrogel / N. G. Sargsyan, G. I. Ron, I. A. Tuzankina, T. G. Honina, L. P. Larionov, A. S. Simbirtsev, L. I. Drozdova, A. S. Timchenko // Immunology. 2017. Vol. 38, No. 2. P. 91–96.]
10. Применение терапевтической композиции топического применения, содержащей препараты Ацеграм и силативит гель, на модели хронического пародонтита у крыс. / Н. А. Овсянян, И. А. Тузанкина, Н. Г. Саркисян, М. А. Долгих, Соколова К. В., 2017, Российский иммунологический журнал, 11(3) стр.448–450. [Use of the topical therapeutic composition, containing drug Acegram and silatitvit gel, on the model of chronic parodontitis in rats. / N. A. Ovsyepyan, I. A. Tuzankina, N. G. Sarkisyan, M. A. Dolgih, K. V. Sokolova, 2017, Russian immunological Journal, 11(3), p. 448–450.]

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF THE PEPTIDE-CONTAINING DRUG IN THE TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS

© 2019 N. G. Sarkisyan*, N. S. Chumakov, M. A. Grenaderova

*E-mail: narine_25@mail.ru

*Federal State Budgetary Institution of Higher Education "Ural State Medical University"
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia*

Received: 25.05.2019. **Accepted:** 25.06.2019

This article addresses the problem of treating chronic periodontitis. On the model of chronic inflammation of the gums created in an experimental study on Wistar rats, a method of topical therapy was proposed and evaluated using a peptide containing silicon glycerogel composition, and the composition was also compared with silicon glycerogel. It has been established that, according to the main clinical features, the composition has a good reparative and antimicrobial effect, which makes it possible to approach the therapy of chronic periodontitis both in the pathogenetic and etiological aspects. The timing of clinical improvement increased in the group using the composition with an antimicrobial peptide and silicon glycerogel by 57%, compared with the group in which only glycerohydrogel silicon was used.

Key words: chronic parodontitis, glycerohydrogel, antimicrobial peptides

Authors:

Sarkisyan N. G., ✉ MD, Assistant Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Diseases, FSBEI HE "UGMU", Yekaterinburg, Russia.

Ekaterinburg, Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Tel.: +7 (902) 875-53-99,

E-mail: narine_25@mail.ru;

Chumakov N. S., student of the Faculty of Dentistry FSBEI HE "UGMU", Yekaterinburg, Russia;

Grenaderova M. A., student of the treatment-and-prophylactic faculty of FSBEI HE "UGMU", Yekaterinburg, Russia.