

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОЛИОКСИДОНИЯ В МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Саркисян Н.Г.¹, Дроздова Л.И.², Умарова Д.С.¹, Соловьева Д.А.¹,
Хлыстова К.А.³

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный аграрный университет», г. Екатеринбург, Россия

³ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук»,
г. Екатеринбург, Россия

Резюме. В данной статье освещены актуальные вопросы медикаментозного лечения хронического пародонтита. Отсутствие эффективного комплексного подхода в терапии хронического пародонтита требует поиска новейших принципов лечения, которые будут базироваться на патогенетических особенностях развития этой болезни. В экспериментальном исследовании на крысах линии Вистар была получена модель хронического пародонтита, которая создавалась по методу введения 12-миллиметровой иглы в пародонтальное пространство нижнего резца. Было получено 30 моделей хронического пародонтита. Предложен метод консервативной терапии с применением иммуномодулятора (полиоксидония). Целью исследования стала оценка эффективности полиоксидония в лечении модели хронического пародонтита. Для достижения поставленной цели проведено сравнение эффективности лечения полиоксидонием и лечением с использованием антибактериального препарата, геля «Метрогил Дента». Исследование включало в себя создание модели хронического пародонтита в двух группах. В первой группе проводилось лечение пародонтита с помощью инъекций полиоксидония в слизистую оболочку альвеолярного отростка нижней челюсти. Во второй группе – нанесение антибактериального геля «Метрогил Дента» на зону воспаления. В последующем произведена клиническая и гистологическая оценка эффективности проведенного лечения. Выявлено, что по основным клиническим показателям результаты после терапии иммуномодулятором не уступают результатам после лечения гелем «Метрогил Дента». В процессе лечения гиперемия, отек и кровоточивость десны уменьшались в обеих группах. Результаты оценки клинических данных после лечения полиоксидонием позволили предположить, что улучшение показателей является доказательством хорошей иммунологической активности препарата и необходимости дальнейшего изучения его эффектив-

Адрес для переписки:

Саркисян Нарине Гришаевна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
Тел.: 8 (902) 875-53-99.
E-mail: narine_25@mail.ru

Address for correspondence:

Sarkisyan Narine G.
Ural State Medical University
Phone: 7 (902) 875-53-99.
E-mail: narine_25@mail.ru

Образец цитирования:

Н.Г. Саркисян, Л.И. Дроздова, Д.С. Умарова,
Д.А. Соловьева, К.А. Хлыстова «Оценка
эффективности полиоксидония в медикаментозном
лечении модели хронического пародонтита
(экспериментальное исследование)» // Российский
иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 1.
С. 91-96.
doi: 10.46235/1028-7221-010-AEO
© Саркисян Н.Г. и соавт., 2020

For citation:

N.G. Sarkisyan, L.I. Drozdova, D.S. Umarova,
D.A. Solovyova, K.A. Khlystova "Assessed efficacy
of polyoxidonium in medicated treatment of modelled
chronic periodontitis (experimental study)", Russian
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 1, pp. 91-96.
doi: 10.46235/1028-7221-010-AEO
DOI: 10.46235/1028-7221-010-AEO

ности при лечении воспалительных заболеваний пародонта. Для оценки гистологической картины было рассмотрено 60 изготовленных декальцинированных срезов по два от каждой особи соответственно. Данные по контрольной группе, где лечение не проводилось, ранее описаны в предшествующих исследованиях, и были использованы для сравнения. Гистологическое исследование подтвердило процесс заживления во всех трех группах. В первой группе, где лечение проводилось с применением иммуномодулятора, фармакологические свойства полиоксидония благоприятно повлияли на процессы регенерации тканей пародонта у исследуемых животных, но для этого потребовался более длительный срок, продолжительностью более 20 дней. Это доказывает значительную эффективность полиоксидония в лечении воспалительных заболеваний пародонта, даже без комбинированной терапии с антибактериальными препаратами.

Ключевые слова: полиоксидоний, иммуномодулятор, хронический пародонтит, лечение, антимикробная терапия, гистологическое исследование

ASSESSED EFFICACY OF POLYOXIDONIUM IN MEDICATED TREATMENT OF MODELLED CHRONIC PERIODONTITIS (EXPERIMENTAL STUDY)

Sarkisyan N.G.^a, Drozdova L.I.^b, Umarova D.S.^a, Solovyova D.A.^a, Khlystova K.A.^c

^a Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

^b Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, Russian Federation

^c Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract. This article highlights current issues on medical treatment of chronic periodontitis. The lack of effective comprehensive approach to treatment of chronic periodontitis requires to seek for new treatment strategies, which will be based on pathogenetic features of disease development. Experimental study with Wistar rat strain was used as a model of chronic periodontitis created by inserting a 12 mm needle into the periodontal space of the lower incisor. More than 30 models of chronic periodontitis were obtained. A method of conservative therapy by using an immunomodulator (polyoxidonium) was proposed. The aim of the study was to evaluate efficacy of polyoxidonium in treatment of chronic periodontitis model. To do this, we compared efficacy of treatment with polyoxidonium and treatment with an antibacterial drug, Metrogil Denta gel. Development of model of chronic periodontitis was performed in two groups of our study. In the first group, periodontitis was treated with polyoxidonium injected into alveolar process mucosa of the lower jaw. In the second group – antibacterial gel “Metrogil Denta” was applied to the area of inflammation. Finally, clinical and histological assessment of therapeutic efficacy was performed. It was found that the main clinical parameters after immunomodulatory therapy were not inferior to those obtained after treatment with Metrogil Denta gel. During treatment, hyperemia, edema, and bleeding gums were decreased in both groups. Evaluation of clinical data after treatment with polyoxidonium suggested that improved parameters evidenced about good immune-mediated activity of the drug and need to continue further efficacy examination in treatment of inflammatory periodontal diseases. To assess the histological picture, 60 decalcified sections were examined (two per each animal, respectively). Data from control group without treatment were described previously, and were used for comparison. Histological examination confirmed ongoing healing process in all three groups. In group 1 treated with immunomodulator, pharmacological properties of polyoxidonium favorably affected regeneration of periodontal tissue, which, however, required longer period of time, more than 20 days. It proves a pronounced efficacy of polyoxidonium in

treatment of inflammatory periodontal diseases, even as a standalone therapy without combining with antibacterial drugs.

Keywords: polyoxidonium, immunomodulator, chronic periodontitis, treatment, antimicrobial therapy, histological examination

Введение

Воспаление пародонта представляет собой важную и сложную для решения задачу в стоматологии. Распространенность заболеваний пародонта остается на высоком уровне, варьируя в разных группах населения от 50-98%. Пародонтит протекает с нарушением зубодесневого соединения и характеризуется прогрессирующей деструкцией костной ткани. Постепенно активизация патогенной микробиоты с нарастающим разрушением костной ткани альвеолы приводит к патологической подвижности зубов [1].

Отсутствие эффективного комплексного подхода в лечении хронического пародонтита обуславливает необходимость поиска новых принципов терапии, основанных на патогенетических особенностях развития болезни [5].

В связи с часто не обоснованным применением антибактериальных препаратов многие микроорганизмы приобрели лекарственную резистентность. Это диктует необходимость поиска новых методов терапии инфекционных заболеваний полости рта [6].

Использование иммуномодуляторов в комплексной терапии пародонтита является не менее целесообразным, как и использование антибиотиков. Склонность к генерализации процесса зависит не столько от видового и количественного состава микрофлоры, сколько от нарушений неспецифической защиты и иммунного ответа организма. Проблема эффективности терапии иммуномодуляторами при лечении хронического пародонтита без одновременного использования антимикробных препаратов изучена недостаточно. В клинической практике предпочтение отдают химически чистым синтезированным препаратам, которые имеют существенные преимущества перед иммуномодуляторами других групп (не содержат балластных примесей и патогенных включений). К таким препаратам относится полиоксидоний [7].

Основной механизм действия полиоксидония — прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, также стимуляция антителообразования. Полиоксидоний активирует фагоциты периферической крови и тканевые макрофаги, что способствует более быстрой элиминации возбудите-

ля из организма при наличии очага инфекции. Кроме того, полиоксидоний активизирует В-лимфоциты [2].

Таким образом, **целью исследования** стала оценка эффективности иммуномодулятора в лечении модели хронического пародонтита.

Материалы и методы

В 2018-2019 гг. 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 пародонтита в обеих группах. В первой группе проводилось лечение пародонтита с помощью инъекций полиоксидония в слизистую оболочку альвеолярного отростка нижней челюсти. Во второй группе — нанесение антибактериального геля «Метрогил Дента» на зону воспаления. В последующем произведена клиническая и гистологическая оценка эффективности лечения. Расчет дозы полиоксидония проводился с учетом массы тела крыс (0,1 мг/кг). Инъекции проводились с помощью инсулиновых шприцов в подслизистый слой в области центральных резцов нижней челюсти 1 раз в день в течение 7 дней. Нанесение геля «Метрогил Дента» осуществлялось с помощью ватной турунды на воспаленную слизистую 1 раз в день в течение 7 дней.

В каждую группу были включены по 15 самок в возрасте 3 месяцев, средний вес 310-320 г (табл. 1).

Модель хронического пародонтита была создана методом введения 12-миллиметровой иглы в пародонтальное пространство нижнего резца. После этого инородное тело удаляли на 26-й день эксперимента (патент РФ № 2545923) [3]. Все болезненные операции осуществлялись согласно Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. В то время, когда игла находилась в пародонтальном пространстве, отмечались явные патологические изменения в месте введения иглы: гиперемия, отек и кровоточивость десны, образование пародонтального кармана, подвижность зуба (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки). Помимо этого наблюдались зубные отложения.

Далее в течение 7 дней проводилось лечение пародонтита с помощью препаратов:

полиоксидоний в первой группе и гель «Метрогил Дента» во второй группе. После окончания 7-дневного терапевтического курса на 7-е, 14-е, 21-е сутки (то есть с 33-го дня эксперимента) производилась декапитация крыс по 1 особи в каждой группе с последующей резекцией нижней челюсти, которую фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Изготавливались декальцинированные срезы толщиной 3-5 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике для дальнейшего гистологического исследования. При анализе морфологической картины тканей, позволяющей оценить терапевтический эффект применяемых фармакологических средств, рассмотрено 60 срезов по два от каждой особи соответственно.

Данные по контрольной группе, где лечение не проводилось, ранее описаны в предшествующих исследованиях и были использованы для сравнения [4].

ТАБЛИЦА 1. СРЕДНИЙ ВЕС ИССЛЕДУЕМЫХ ЖИВОТНЫХ (В ГРАММАХ)

TABLE 1. AVERAGE WEIGHT OF THE STUDIED ANIMALS (IN GRAMS)

| | Средний вес (г) Average weight (g) |
|---|---------------------------------------|
| Группа «Полиоксидоний» Group "Polyoxidonium" | 310±2,92 |
| Группа «Метрогил Дента» Group "Metrogil Denta" | 320±2,06 |

Примечание. * – статистически значимые различия между показателями ($p < 0,5$).

Note. *, statistically significant differences between indicators ($p < 0.5$).

ТАБЛИЦА 2. ТАБЛИЧНОЕ ОТОБРАЖЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У ИССЛЕДУЕМЫХ ЖИВОТНЫХ

TABLE 2. TABULAR DISPLAY OF CHANGES IN THE SEVERITY OF THE MAIN CLINICAL SYMPTOMS IN THE STUDIED ANIMALS

| Группа «Полиоксидоний» Group "Polyoxidonium" | 1-й день 1 st day | 3-й день 3 rd day | 5-й день 5 th day | 7-й день 7 th day | Группа «Метрогил Дента» Group "Metrogil Denta" | 1-й день 1 st day | 3-й день 3 rd day | 5-й день 5 th day | 7-й день 7 th day |
|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Гиперемия Hyperemia | + | + | + | - | Гиперемия Hyperemia | + | + | - | - |
| Отек Edema | + | + | + | - | Отек Edema | + | + | - | - |
| Кровоточивость Gingival hemorrhage | + | + | + | - | Кровоточивость Gingival hemorrhage | + | + | - | - |

Результаты

В процессе лечения гиперемия и отек десны уменьшались в обеих группах. В 1-й группе, с полиоксидонием, гиперемия и отечность десны полностью пропали на 6-е сутки. Во 2-й группе, лечение которой проводилось гелем «Метрогил Дента», отечность и гиперемия также полностью спадали на 4-е сутки (в 1,5 раза быстрее) (табл. 2).

Кроме того, у испытуемых отмечалось снижение веса в среднем на 33% (диаграмма 1).

Вероятно, это можно связать с тем, что крысы питались в основном гранулированным комбикормом. В начале лечения питание крыс нарушалось вследствие развития патоморфологических изменений в пародонте.

В гистологических препаратах тканей исследуемых животных 1-й группы, с применением полиоксидония, на 7-е сутки после лечения обнаружена выраженная лейкоцитарная реакция, начало образования грануляционной ткани (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки).

На 14-е сутки также были выражены признаки инфильтрации лейкоцитами. На 21-е сутки после лечения в первой группе отмечались снижение выраженности лейкоцитарной инфильтрации, более организованные кровеносные сосуды (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки).

Во второй группе, с «Метрогилом Дента», на 7-е сутки после лечения в гистологических препаратах наблюдались разрастание соединительной ткани, обильная васкуляризация (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки).

На 14-е сутки в препаратах отмечалось более плотное строение соединительной ткани, более крупные сосуды, умеренная лейкоцитарная реакция (рис. 5, см. 3-ю стр. обложки).

На 21-е сутки после лечения во второй группе отмечалась рассеянная инфильтра-

ция лейкоцитами, венозные сосуды запустевшие, более оформленная соединительная ткань (рис. 6, см. 3-ю стр. обложки).

Обсуждение

Гель «Метрогил Дента» показал более хороший терапевтический эффект, чем полиоксидоний, так как клинические проявления воспаления пропадали в 1,5 раза быстрее по времени. Возможно, это связано с тем, что полиоксидоний вводился методом инъекций, тем самым травмируя слизистую оболочку альвеолярного отростка нижней челюсти, что способствовало более длительному стиханию местных симптомов. Также важен тот факт, что полиоксидоний активирует фагоциты периферической крови, напрямую не снижая титр патогенных микроорганизмов, как это происходит при воздействии антибактериальных препаратов.

Результаты клинической картины после лечения полиоксидонием позволили предположить, что клиническое улучшение является показателем хорошей иммунологической активности препарата и необходимости дальнейшего изучения его эффективности при лечении воспалительных заболеваний пародонта.

По данным гистологических исследований препаратов в группе с полиоксидонием вы-

явлено уменьшение лейкоцитарной реакции на 21-й день после лечения. Кровеносные сосуды организованы, меньшее количество мелких сосудов. Данные признаки указывают на снижение воспалительной реакции и свидетельствуют о тенденции к регенерации тканей пародонта.

В гистологических препаратах группы с «Метрогилом Дента» уже на 14-е сутки после лечения наблюдалось уплотнение соединительной ткани, более крупные кровеносные сосуды и уменьшение инфильтрации лейкоцитами, что говорит о более быстром стихании воспалительного процесса в тканях после лечения антибактериальным гелем.

В контрольной группе, в которой не проводилось медикаментозное лечение, в гистологических препаратах на 10-й день после удаления иглы наблюдались выраженная эозинофильная инфильтрация и наличие грануляционной ткани, истончение стенок сосудов. Был отмечен процесс метаплазии в эпителии десны. На 15-й день в мягких тканях пародонта увеличивалась лейкоцитарная реакция, в кровеносных сосудах наблюдалось большое количество лейкоцитов, стенки сосудов, базальная мембрана и эпителий десны были разрушены. На 20-й день после удаления травмирующего фактора из тканей пародонта наблюдались процессы регенерации костной ткани. Восстановление подслизистого слоя происходило по типу рубцевания, что не дает возможности для полноценного функционирования пародонта [4].

Выводы

1. Гистологическое исследование подтвердило процесс заживления во всех группах. В первой группе иммуномодулирующие свойства полиоксидония благоприятно повлияли на процессы регенерации тканей пародонта у исследуемых животных, но для этого потребовался более длительный срок – продолжительностью более 20 дней.

2. Антибактериальная терапия гелем «Метрогил Дента» способствовала более быстрому наступлению клинического эффекта (в 1,5 раза быстрее).

Благодарности

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.

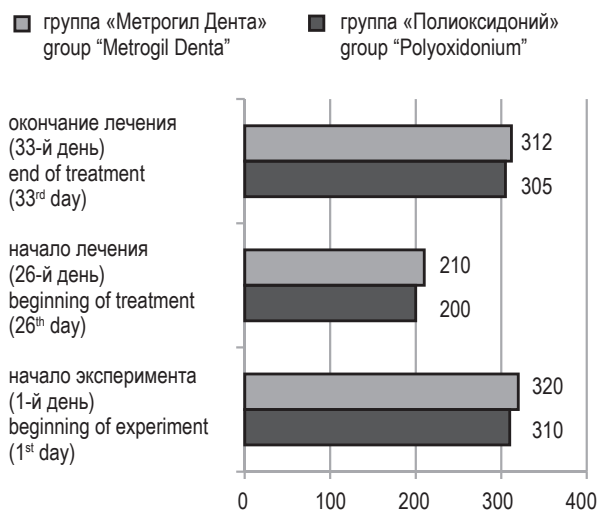


Диаграмма 1. Графическое отображение изменения среднего веса исследуемых животных в начале эксперимента, на начало лечения и после лечения (вес в граммах)

Diagram 1. Graphical representation of the change in the average weight of the studied animals at the beginning of experiment, at the beginning of treatment and after treatment (weight in grams)

Список литературы / References

1. Дмитриева Л.А. Пародонтология: нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 712 с. [Dmitrieva L.A. Periodontology: national manual]. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 712 p. (In Russ.)
2. Саркисян Н.Г. Использование иммуномодуляторов в медикаментозном лечении заболеваний пародонта // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 3. С. 720-722. [Sarkisian N.G. The use of immunomodulators in the medical treatment of periodontal diseases. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal* = *Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8 (17), no. 3, pp. 720-722. (In Russ.)]
3. Саркисян Н.Г., Тимченко А.С., Ларионов Л.П., Тузанкина И.А. Способ получения модели хронического пародонтита у крыс // Уральский медицинский журнал, 2014. № 3. С. 54-56. [Sarkisian N.G., Timchenko A.S., Larionov L.P., Tuzankin I.A. A method of obtaining a model of chronic periodontitis in rats. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal* = *Ural Medical Journal*, 2014, no. 3, pp. 54-56. (In Russ.)]
4. Саркисян Н.Г., Ронь Г.И., Тузанкина И.А., Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Симбирцев А.С., Дроздова Л.И., Тимченко А.С. Морфологическая оценка эффективности использования фармакологических композиций на основе кремнийорганического глицерогидрогеля // Иммунология, 2017. Т. 38, № 2. С. 91-96. [Sarkisian N.G., Ron G.I., Tuzankina I.A., Khonina T.G., Larionov L.P., Simbirtsev A.S., Drozdova L.I., Timchenko A.S. Morphological assessment of the effectiveness of the use of pharmacological compositions based on organosilicon glycerohydrogel. *Immunologiya* = *Immunology*, 2017, Vol. 38, no. 2, pp. 91-96. (In Russ.)]
5. Скрипникова Т.П., Хавалкин Л.М., Хавалкина А.А. Рефрактерное течение пародонтита. Особенности его клиники // Украинський стоматологічний альманах, 2012. № 2. С. 50-52. [Skripnikova T.P., Khavalkin L.M., Khavalkina A.A. Refractory periodontitis. Features of his clinic. *Ukrayinskyy stomatolohichnyy almanakh* = *Ukrainian Dental Almanac*, 2012, no. 2, pp. 50-52. (In Russ.)]
6. Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И. Иммунотерапия: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 35 с. [Khaitov R.M., Ataulakhonov R.I. Immunotherapy: manual]. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 35 p.
7. Brinkac L., Voorhies A., Gomez A., Nelson K.E. The threat of antimicrobial resistance on the human microbiome. *Microb. Ecol.*, 2017, Vol. 74, no. 4, pp. 1001-1008.

Авторы:

Саркисян Н.Г. — д.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Дроздова Л.И. — д.в.н., профессор кафедры морфологии, экспертизы и хирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный аграрный университет», г. Екатеринбург, Россия

Умарова Д.С. — студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Соловьева Д.А. — студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Хлыстова К.А. — аспирант ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук», г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Sarkisian N.G., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Drozdova L.I., PhD, MD (Veterinary), Professor, Department of Morphology, Expertise and Surgery, Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, Russian Federation

Umarova D.S., Student, Faculty of Dentistry, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Solovyova D.A., Student, Faculty of Dentistry, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Khlystova K.A., Postgraduate Student, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Поступила 09.11.2019
Отправлена на доработку 21.11.2019
Принята к печати 10.02.2020

Received 09.11.2019
Revision received 21.11.2019
Accepted 10.02.2020