

М.В. Дударь,
ассистент кафедры терапевтической
стоматологии

Л.С. Васильева,
д.б.н., профессор, зав. кафедрой гистологии,
эмбриологии и цитологии

О.И. Тирская,
к.м.н., доцент, зав. кафедрой
терапевтической стоматологии

В.Д. Молоков,
д.м.н., профессор кафедры
терапевтической стоматологии

Иркутский государственный медицинский
университет

Сравнительный анализ терапевтических эффектов терпеноидсодержащего растительного средства и хлоргексидина при экспериментальном пародонтите

Резюме. Современная пародонтология нуждается в новых противовоспалительных и антибактериальных средствах с минимальными побочными эффектами. Задача исследования состояла в сравнительном анализе терапевтического действия хлоргексидина и растительного средства, содержащего терпеноиды, при экспериментальном пародонтите. У 72 беспородных белых крыс, разделенных на 2 группы, моделировали экспериментальный пародонтит. Основная группа получала лечебное воздействие водным раствором терпеноидсодержащего растительного средства (1:3) в процессе ультразвукового скейлинга (в 1-е сутки) и трансмембранного диализа (до 11 суток). Группа сравнения получала ультразвуковой скейлинг (1-е сутки) с 0,06% раствором хлоргексидина и аппликации геля «Гиалудент № 1», содержащего хлоргексидин (до 11 суток). Динамику пародонтита изучали морфологическими методами. Установлено, что средство, содержащее терпеноиды, не оказывает, в отличие от хлоргексидина, раздражающего действия на воспаленные ткани, купирует вторичную альтерацию, сокращает продолжительность острого периода пародонтита до 4 суток, тогда как хлоргексидин пролонгирует его до 11 суток. Применение терпеноидсодержащего средства в восстановительный период экспериментального пародонтита оптимизирует репаративные процессы и увеличивает за 18 суток долю восстановленных тканей до 78%, тогда как применение хлоргексидина повышает этот показатель лишь до 45%.

Ключевые слова: пародонтит, воспаление, терпеноиды, хлоргексидин

Summary. Modern parodontology needs new anti-inflammatory and antibacterial agents with minimal side effects. The objective of the study was a comparative analysis of the therapeutic effect of chlorhexidine and a terpenoid-containing vegetable agent in experimental parodontitis. Experimental parodontitis was modeled in 72 outbred white rats, which were divided into 2 groups. The main group received therapeutic treatment with an aqueous solution of a terpenoid-containing vegetable agent (1:3) in the process of ultrasonic scaling (in the first day) and transmembrane dialysis (up to 11 days). The comparison group received ultrasonic scaling (in the first day) with a 0.06% chlorhexidine solution and applications of the «Hyaludent № 1» gel containing chlorhexidine (up to 11 days). The dynamics of parodontitis was studied by morphological methods. It was found that the terpenoid-containing agent does not irritate inflammatory tissues (in contrast to chlorhexidine). All the while this agent relieves secondary alteration, reduces the duration of the acute parodontitis period to 4 days, whereas chlorhexidine prolongs it to 11 days. The use of a terpenoid-containing agent during the recovery period of experimental periodontitis optimizes reparative processes, increases the proportion of restored tissues by 78% over 18 days whereas the use of chlorhexidine does it only by 45%.

Key words: periodontitis, inflammation, terpenoids, chlorhexidine

Успешность лечения воспалительных заболеваний пародонта зависит прежде всего от выбора способов и средств терапии, максимально предупреждающих вторичное инфицирование воспаленных тканей пародонтопатогенной микрофлорой полости рта и одновременно способных создавать оптимальные условия для восстановительных процессов [1, 2]. Современные противовоспалительные средства, применяемые в пародонтологии, не всегда проявляют достаточную эффективность и могут оказывать побочные нежелательные действия в виде развития аллергических реакций, резистентности микроорганизмов, раздражающего и цитолитического

действия и т.п. [3, 4]. В связи с этим до сих пор сохраняет актуальность поиск новых средств, обладающих противовоспалительным и антибактериальным действием с минимизированным риском побочных явлений.

С этих позиций привлекает внимание полученное из пихты сибирской растительное средство, содержащее комплекс монотерпеноидов (изоборнилацетат, камфору и терпениол) и эфирные масла пихты. По данным литературы, это средство обладает высокой антибактериальной активностью, подавляет патогенность грамотрицательных микроорганизмов, не уступая в этом антибиотикам, а также проявляет противовоспалительный,

антиэкссудативный и цитопротекторный эффекты. Кроме того, названное средство имеет существенное преимущество перед антибиотиками, так как не оказывает патологического и иммунодепрессивного воздействия на организм, не вызывает развития резистентности микроорганизмов [5–7].

Задачей настоящего экспериментального исследования явился сравнительный анализ терапевтического действия терпеноидсодержащего растительного средства и хлоргексидинсодержащих препаратов, применяемых на протяжении острого и репаративного периодов воспаления при экспериментальном пародонтите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использованы 72 беспородные белые крысы-самки массой 160 ± 10 г, которым моделировали экспериментальный пародонтит по методике А.И. Воложина и С.И. Виноградовой (1991) в собственной модификации. Экспериментальным животным под наркозом (5% калипсол, 40 мг/кг, внутримышечно) с помощью скальпеля рассекали межзубной сосочек на две половины, вестибулярную и оральную, и отслаивали десну от поверхности нижних резцов, помещали под десну шелковую лигатуру, восьмиобразно охватывая шейки нижних резцов, и подшивали ее с вестибулярной и лингвальной поверхности для надежной фиксации. Лигатуру снимали через 7 суток и в последующие 3 суток вводили линкомицину гидрохлорид методом трансмембранного диализа (0,5 мл 30% раствора ежедневно по 20 минут). Результатом такой модификации модели явилось снижение вторичной альтерации тканей до их состояния при пародонтите средней степени тяжести, лечение которого может быть ограничено терапевтическими воздействиями.

После завершения моделирования пародонтита у 8 животных оценивали состояние тканей пародонта (нулевые сутки наблюдения), остальные 64 крысы случайным образом распределялись на две группы.

В основной группе животные получали воздействие на ткани пародонта водным раствором (1:3) терпеноидсодержащего средства (ТСС): в 1-е сутки после окончания моделирования пародонтита животным проводили ультразвуковой скейлинг (УЗ-скейлинг) с орошением тканей пародонта испытуемым раствором, в последующие сроки, со 2-х по 11-е сутки — трансмембранный диализ раствора ТСС в ткани пародонта по 20 минут ежедневно.

В группе сравнения животные получали воздействие 0,06% раствором хлоргексидина биглюконата при УЗ-скейлинге в 1-е сутки после окончания моделирования пародонтита и десневые аппликации хлоргексидинсодержащим гелем «Гиалудент № 1» со 2-х по 11-е сутки, по 20 минут ежедневно.

В каждой группе животных материал для исследования брали от 8 крыс на каждый срок наблюдения: на 2-е сутки (в острый период воспаления — через сутки после УЗ-скейлинга), затем на 4-, 11- и 18-е сутки (в репаративный период).

Для оценки динамики деструктивных и репаративных процессов в пародонте иссекали фрагмент нижней челюсти животного, включавший нижние резцы и участок десны между ними. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали, изготавливали парафиновые срезы и окрашивали их гематоксилин-эозином (для обзорного описания и морфометрии) и пикрофуксином по Ван-Гизону (для дифференцировки незрелого коллагена). В тканях пародонта оценивали объемную долю полнокровных сосудов, экссудата, лейкоцитарного инфильтрата, очагов деструкции тканей, нерезорбированных костных отломков, новообразованного коллагена, сохраненных и восстановленных тканей пародонта.

При статистической обработке материалов использовали непараметрические методы статистического анализа и обсуждали медиану вариационных рядов. При сравнении двух несвязанных групп использовался *U*-критерий Манна — Уитни, проверялась гипотеза о равенстве средних рангов. При сравнении двух зависимых групп переменных вычисляли *t*-критерий Вилкоксона для парных сравнений. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Решение поставленной задачи требует учитывать каскадный принцип ауторегуляции воспаления, который реализуется параллельно с эффектами терапевтического воздействия. Иными словами, терапевтическая эффективность исследуемых веществ детерминирована не только их отдельными эффектами, но и их способностью модулировать запуск каскадных реакций в очаге воспаления.

Применение хлоргексидина для орошения тканей пародонта при УЗ-скейлинге (группа сравнения) привело к обострению воспалительного процесса, которое проявилось значительным увеличением лейкоцитарной инфильтрации, экссудации и деструкции костной ткани на 2-е и 4-е сутки наблюдения (см. таблицу). Следует отметить, что интенсивность лейкоцитарной инфильтрации тканей на 2-е сутки наблюдения максимально возросла в пародонте верхушки корня зуба с 3 до 15% и была связана с механическим воздействием на пародонт в процессе УЗ-скейлинга, тогда как на 4-е сутки после двух аппликаций хлоргексидинсодержащего геля лейкоцитарный инфильтрат увеличился преимущественно в десне с 16 до 20%, что может быть связано с раздражающим действием хлоргексидина на воспаленные ткани. Процессы экссудации у этих животных нарастали к 4-м суткам наблюдения, и наиболее крупные полости с экссудатом регистрировались в пародонте верхушки корня зуба, где их объемная доля увеличивалась по сравнению с начальным сроком наблюдения в 1,6 раза, с 8,5 до 14%. Необходимо подчеркнуть, что перечисленные изменения поддерживались на высоком уровне до 11-х суток наблюдения, что указывает на существенную пролонгацию острого периода воспаления у животных

Морфологическая характеристика пародонта в динамике экспериментального пародонтита [объемная доля в %; Me (Q25—Q75)]

Группа	Срок после окончания моделирования пародонтита, сутки				
	0	2	4	11	18
Лейкоцитарный инфильтрат					
Основная	3,5 3,0–13,5	5,0 4,0–12,5	3,0 1,0–10,0	2,0 0–3,5	0
Сравнения	3,5 3,0–13,5	15,0 10,0–17,0	15,0 13,5–21,0	15,0 10,5–17,0	9,0 7,0–11,5
U-критерий		$p=0,007$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
t-Критерий с предыдущ. сроком		$p_{осн}=0,08$ $p_{сравн}=0,001$	$p_{осн}=0,01$ $p_{сравн}=0,04$	$p_{осн}<0,001$ $p_{сравн}=0,01$	$p_{осн}<0,001$ $p_{сравн}<0,001$
Экссудат					
Основная	9,0 7,0–10,0	6,0 5,5–8,0	6,0 3,0–7,0	1,5 1,0–2,5	0,1 0–1,0
Сравнения	9,0 7,0–10,0	9,0 7,0–10,0	11,5 9,5–14,0	16,0(11,0– 19,0)	8,5 7,0–11,0
U-критерий		$p=0,02$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
t-Критерий с предыдущ. сроком		$p_{осн}=0,02$ $p_{сравн}=0,08$	$p_{осн}=0,04$ $p_{сравн}=0,002$	$p_{осн}<0,001$ $p_{сравн}=0,06$	$p_{осн}<0,001$ $p_{сравн}<0,001$
Полнокровные сосуды					
Основная	11,0 8,0–18,0	10,0 9,0–17,0	10,0 5,5–13,5	4,5 3,0–7,0	1,0 0–1,0
Сравнения	11,0 8,0–18,0	10,0 8,0–17,5	9,0 7,0–12,0	10,0 5,0–12,5	7,5 5,0–9,0
U-критерий		$p=0,6$	$p=0,3$	$p<0,001$	$p<0,001$
t-Критерий с предыдущ. сроком		$p_{осн}=0,05$ $p_{сравн}=0,07$	$p_{осн}=0,2$ $p_{сравн}=0,04$	$p_{осн}<0,001$ $p_{сравн}=0,7$	$p_{осн}<0,001$ $p_{сравн}=0,001$
Костные фрагменты					
Основная	0	1,0 0–1,0	0	0	0
Сравнения	0	1,0 0,5–1,5	1,0 0,5–2,0	1,0 0–2,0	0
U-критерий		$p=0,04$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
t-Критерий с предыдущ. сроком		$p_{осн}=0,09$ $p_{сравн}<0,001$	$p_{осн}=0,009$ $p_{сравн}=0,8$	– $p_{сравн}=0,6$	– $p_{сравн}=0,008$
Незрелый коллаген					
Основная	25,0 13,0–35,5	25,0 16,0–35,0	23,0 15,0–32,0	23,0 16,0–41,0	21,0 18,5–25,0
Сравнения	25,0 13,0–35,5	25,0 13,0–39,0	31,0 22,0–44,5	37,5 28,5–50,0	30,0 22,5–35,0
U-критерий		$p=0,6$	$p=0,03$	$4 p=0,005$	$p=0,001$
t-Критерий с предыдущ. сроком		$p_{осн}=0,4$ $p_{сравн}=0,1$	$p_{осн}=0,6$ $p_{сравн}=0,08$	$p_{осн}<0,001$ $p_{сравн}=0,03$	$p_{осн}=0,2$ $p_{сравн}<0,001$
Ткани с нормальной структурой					
Основная	42,5 25,0–54,0	45,0 25,5–59,5	53,0 43,0–68,0	64,5 51,5–75,0	78,0 74,5–80,0
Сравнения	42,5 25,0–54,0	35,0 18,0–41,5	20,5 15,0–26,0	22,0 20,0–27,0	45,0 40,0–52,0
U-критерий		$p=0,06$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
t-Критерий с предыдущ. сроком		$p_{осн}=0,03$ $p_{сравн}<0,001$	$p_{осн}<0,001$ $p_{сравн}=0,001$	$p_{осн}<0,001$ $p_{сравн}=0,5$	$p_{осн}=0,002$ $p_{сравн}<0,001$

Примечание. Представлена медиана вариационного ряда, объединяющего измерения показателя в верхней, средней и нижней третях корня зуба.

группы сравнения. Этот факт, учитывая воздействие хлоргексидинсодержащим гелем со 2-х по 11-е сутки, подтверждает предположение о раздражающем действии хлоргексидина на воспаленные ткани пародонта.

В основной группе обострение воспаления было слабовыраженным и кратковременным (лишь на 2-е сутки наблюдения) и проявилось увеличением деструкции костной ткани, сопоставимой по величине с группой сравнения и вызванной механическим воздействием на ткани пародонта в процессе УЗ-скейлинга. При этом доля лейкоцитарного инфильтрата по сравнению с начальным сроком наблюдения увеличилась, особенно в пародонте средней и нижней 1/3 корня зуба, но, тем не менее, была в 3 раза меньше, чем в группе сравнения, и с 4-х суток наблюдения прогрессивно снижалась. Кроме того, в основной группе на 2-е сутки доля экссудата была в 1,5 раза меньше по отношению к ее значению в группе сравнения, а с 4-х суток экссудат убывал из тканей пародонта, а не прибывал, как в группе сравнения. Нерезорбированные костные фрагменты у животных основной группы на 4-е сутки наблюдения не выявлялись, тогда как в группе сравнения они наблюдались в пародонте верхней и средней 1/3 корня зуба (2 и 1% соответственно). При этом доля тканей, сохранивших и восстановивших нормальную структуру, возростала, а не уменьшалась, как в группе сравнения.

Представленные данные дают основание сделать однозначный вывод о том, что хлоргексидин, обладая раздражающим действием на воспаленные ткани, усиливает вторичную альтерацию пародонта и пролонгирует острый период воспаления до 11 суток наблюдения, несмотря на высокую антибактериальную активность, тогда как ТСС не оказывает дополнительного раздражающего действия на ткани, эффективно уменьшает вторичную альтерацию тканей и существенно сокращает продолжительность острого периода воспаления до 4 суток наблюдения.

Значимость этого вывода определяется тем, что события именно острого периода детерминируют дальнейший ход воспалительного процесса, так как полноценное развитие репаративных процессов возможно только после полного очищения очага воспаления от тканевого детрита [8]. Соответственно этим представлениям о закономерностях ауторегуляции воспалительного процесса, у подопытных животных различались сроки репаративного периода воспаления и динамика показателей, характеризующих этот период.

представлениям о закономерностях ауторегуляции воспалительного процесса, у подопытных животных различались сроки репаративного периода воспаления и динамика показателей, характеризующих этот период.

После 4 суток наблюдения у животных основной группы в тканях пародонта уменьшается доля полнокровных сосудов, что можно расценивать как восстановление гемодинамики, являющееся важным условием для созревания новообразованных коллагеновых волокон [8].

Сравнение доли незрелого коллагена и тканей с нормальной структурой в динамике экспериментального пародонтита у животных исследуемых групп показывает, что под действием ТСС доля незрелого коллагена практически удерживается на одном уровне, тогда как под действием хлоргексидинсодержащего геля она увеличивается и лишь после 11 суток наблюдения начинает снижаться. Следовательно, у животных основной группы синтез коллагеновых волокон и их созревание идут с одинаковой скоростью, а в группе сравнения скорость созревания коллагеновых волокон существенно отстает от темпов их синтеза.

При этом под действием ТСС со 2-х суток наблюдения происходит постепенное прогрессивное нарастание доли тканей с нормальной структурой, тогда как под действием хлоргексидина этот показатель снижается до 4-х суток и лишь после 11-х суток начинает возрастать. Прямым свидетельством ускорения созревания новообразованных коллагеновых волокон и восстановления структуры тканей под действием ТСС является факт превышения к концу наблюдения доли тканей пародонта с нормальной структурой в основной группе в 1,7 раза по отношению к группе сравнения. Такой результат объясняется двумя эффектами ТСС: антибактериальным действием и ускорением восстановления гемодинамики.

Антибактериальный эффект ТСС обеспечивает лучшую сохранность тканей пародонта на ранних этапах воспаления в результате эффективного ограничения реинфицирования и вторичной альтерации тканей. Кроме того, антибактериальная активность ТСС может влиять непосредственно на деятельность фибробластов, так как известно, что патогенные грамотрицательные анаэробные бактерии (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) выделяют термолabileный цитотоксин, который проявляет высокую токсичность по отношению к фибробластам, препятствует их пролиферации, а также обновлению и регенерации коллагена [9].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Успенская О.А., Качесова Е.С. Усовершенствование местного лечения пародонтита. — *Современные тенденции развития науки и технологий*. — 2016; 12 (2): 106—110.
2. Krikun E. et al. Diode laser in the inflammatory periodontal diseases complex treatment. — *J Clin Periodontol*. — 2018; S19: 256. DOI: 10.1111/jcpe.405_12915
3. Ценов Л.М., Николаев А.И., Наконечный Д.А., Нестерова М.М. Современные подходы к лечению воспалительных генерализованных заболеваний пародонта. — *Пародонтология*. — 2015; 2 (75): 3—9.
4. de Freitas C.V. et al. Effect of subgingival irrigation with different substances in the treatment of periodontal disease. A histometric study in rats. — *J Int Acad Periodontol*. — 2016; 18 (1): 2—6.
5. Лацерус Л.А., Барышников А.Ю. Противоопухолевая активность терпеноидов семейства Pinaceae и потенциальные мишени

Позитивное влияние ТСС на восстановление гемодинамики также способствует более активному созреванию новообразованного коллагена и ускорению восстановления структуры поврежденных тканей.

В соответствии с полученными результатами экспериментального исследования можно выделить ряд эффектов ТСС, изменяющих ход воспалительного процесса в тканях пародонта:

- ограничение воспалительной деструкции (вторичной альтерации) тканей,
- более раннее восстановление гемодинамики в тканях пародонта,
- оптимизация процессов синтеза и созревания коллагена,
- ускорение репаративных процессов.

Следует подчеркнуть, что для реализации этих эффектов большое значение имеет отсутствие раздражающего действия ТСС на воспаленные ткани пародонта.

Подводя итог анализа полученных результатов, можно сделать заключение о том, что применение растительного средства, содержащего монотерпеноиды, демонстрирует высокие результаты коррекции воспалительного процесса при экспериментальном пародонтите, сокращает его продолжительность и минимизирует риск побочных эффектов, что дает основание говорить о целесообразности и широких перспективах использования этого средства в лечении воспалительных заболеваний пародонта, особенно с учетом растущей устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

ВЫВОДЫ

1. Терпеноидсодержащее средство не оказывает, в отличие от хлоргексидина, раздражающего действия на воспаленные ткани и купирует вторичную альтерацию, сокращая продолжительность острого периода экспериментального пародонтита до 4 суток, тогда как хлоргексидин пролонгирует его до 11 суток.
2. Применение терпеноидсодержащего средства в восстановительный период экспериментального пародонтита оптимизирует репаративные процессы и увеличивает за 18 суток долю тканей с нормальной структурой в 1,7 раза больше, чем воздействие хлоргексидином.

их действия. — *Российский биотерапевтический журнал*. — 2012; 11 (3): 9—14.

6. Закирова А.М. и др. Опыт применения препарата растительного происхождения «Абисил» у детей с острым бронхитом. — *Вестник современной клинической медицины*. — 2017; 10 (2): 34—9.

7. Куликов Л.К. и др. Планиметрические показатели — критерий эффективности лечения инфицированных хронических ран препаратами, содержащими биологически активные вещества. — *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. — 2015; 136 (5): 47—50.

8. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). — М.: Медицина, 1981.

9. Олесов Е.Е., Калинина А.Н., Лашко И.С., Царев В.Н., Олесова В.Н. Чувствительность клинических изолятов пародонтопатогенов к клеточному соку пихты. — *Вятский медицинский вестник*. — 2019; 2 (62): 43—6.