

Влияние активации липидпероксидации и корректоров кальций-фосфорного обмена на состояние тканей пародонта при экспериментальном пародонтите

Ю.В. Веревкина¹, З.К. Шаманова¹, А.А. Овсянникова¹, С.В. Сирак²,
А.В. Арутюнов¹, Н.И. Быкова¹, Е.С. Сирак¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

²Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Важным фактором в развитии пародонтита является роль активации перекисного окисления липидов в ультраструктурном повреждении клеток и тканей полости рта и поддержании воспаления тканей пародонта. Также имеются сведения о положительной роли некоторых корректоров кальций-фосфорного обмена на состояние воспаленных тканей пародонта. В этой связи изучение влияния активации липидпероксидации и корректоров кальций-фосфорного обмена при терапии хронического пародонтита представляет несомненный теоретический и практический интерес. В настоящем исследовании разработана экспериментальная модель хронического пародонтита, на которой исследована эффективность патогенетической терапии с использованием терипаратида (паратгормон) и этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидол).

Целью нашего исследования явилось изучение влияния активации липидпероксидации и корректоров кальций-фосфорного обмена на состояние тканей пародонта на экспериментальной модели хронического пародонтита.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено с использованием авторской модели экспериментального пародонтита на 48 белых лабораторных крысах-самцах массой 230–280 г. При обработке результатов использован специализированный комплекс гистологических, иммуногистохимических и биохимических методов исследования.

Результаты. Установлено, что перекиси липидов играют важную роль в развитии и прогрессировании хронического пародонтита. Проводимая в основной группе животных терапия является фактором, инициирующим ускорение метаболических процессов перестройки мембранных клеточных структур тканей пародонта, направленных на активацию ионного транспорта и повышение активности мембраносвязанных ферментов, блокирующих цепную реакцию трансгенерации молекул кислорода от клеток-предшественников с образованием альдегидов, пероксидов и кетонов.

Закключение. Результаты проведенного исследования обосновывают необходимость дополнительного назначения антиоксидантов и корректоров кальций-фосфорного обмена для поддержания баланса антирадикальных и антиперекисных соединений.

Ключевые слова: пародонтит, воспаление, эксперимент, перекисное окисление липидов, терипаратид, мексидол.

Для цитирования: Веревкина ЮВ, Шаманова ЗК, Овсянникова АА, Сирак СВ, Арутюнов АВ, Быкова НИ, Сирак ЕС, Влияние активации липидпероксидации и корректоров кальций-фосфорного обмена на состояние тканей пародонта при экспериментальном пародонтите. *Пародонтология*. 2023;28(4):347-355. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-774>.

The impact of activation of lipid peroxidation and correctors of calcium-phosphorus metabolism on the condition of periodontal tissues in experimental periodontitis

Yu.V. Verevkin¹, Z.K. Shamanova¹, A.A. Ovsyannikova¹, S.V. Sirak²,
A.V. Arutyunov¹, N.I. Bykova¹, E.S. Sirak¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia Federation

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia Federation



ABSTRACT

Relevance. The activation of lipid peroxidation in ultrastructural damage to the oral cells and tissues and maintaining periodontal inflammation plays a crucial role in periodontitis development. There is also evidence of the positive role of some calcium-phosphorus metabolism correctors on the condition of inflamed periodontal tissues. Thus, studying the impact of activation of lipid peroxidation and calcium-phosphorus metabolism correctors in chronic periodontitis treatment is of undoubted theoretical and practical interest. The study developed an experimental model of chronic periodontitis, which helped to investigate the effectiveness of therapy with teriparatide (parathormone) and ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol).

Purpose. The study aimed to investigate the impact of activation of lipid peroxidation and calcium-phosphorus metabolism correctors on the periodontium condition in an experimental model of chronic periodontitis.

Material and methods. An experimental study included 48 white laboratory male rats weighing 230-280 grams using the author's experimental periodontitis model. Result processing utilized a specialized complex of histological, immunohistochemical and biochemical research methods.

Results. Lipid peroxides proved to play a crucial role in the development and progression of chronic periodontitis. The therapy carried out in the main group of animals is a factor initiating the acceleration of restructuring metabolic processes of periodontium cell membrane structures to activate ion transport and increase the activity of membrane-bound enzymes that block the chain reaction of oxygen molecule transgeneration from precursor cells with the formation of aldehydes, peroxides and ketones.

Conclusion. The study results substantiate the need for additional prescription of antioxidants and calcium-phosphorus metabolism correctors to maintain the balance of antiradical and antiperoxide compounds.

Keywords: periodontitis, inflammation, experiment, lipid peroxidation, teriparatide, mexidol.

For citation: Verevkin YuV, Shamanova ZK, Ovsyannikova AA, Sirak SV, Arutyunov AV, Bykova NI, Sirak ES. The impact of activation of lipid peroxidation and correctors of calcium-phosphorus metabolism on the condition of periodontal tissues in experimental periodontitis. *Parodontologiya*. 2023;28(4):347-355 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-774>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Воспаление тканей пародонта – одно из наиболее распространенных стоматологических заболеваний. Но его этиология и патогенез, несмотря на многочисленные исследования, во многом остаются неясными [1-3].

В ряде экспериментальных исследований показано, что моделирование специальной диеты, содержащей атерогенные факторы (ведущие к накоплению холестерина в клетках, например, в моноцитах-макрофагах), приводит к воспалению в тканях пародонта, которое по морфологическим проявлениям сходно с хроническим пародонтитом у человека [4-6].

Немаловажным фактором в развитии экспериментального пародонтита, по данным исследователей, является роль перекисей липидов: научно доказанным фактом выступает влияние активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ультраструктурном повреждении клеток и тканей полости рта и поддержании воспаления тканей пародонта [7-9]. При комплексном лечении данной патологии определенного эффекта удалось достичь при использовании некоторых адаптогенов и антиоксидантов (мексидол, витамин Е, дибунол, селен-актив, солкосерил, имудон) [10-12]. Кроме этого, имеются сведения о положительной роли некоторых корректоров кальций-фосфорного обмена (витамин D3, терипаратид, кальцитонин) на состояние воспаленных тканей пародонта за счет их способности к подавлению резорбции костной ткани и стимулированию костеобразования путем прямого влияния на остеобласты (партгормон) [13]. Несколько исследований подтвердили положительную

корреляцию между ПОЛ и клиническими показателями состояния пародонта [14, 15].

Однако прямые доказательства роли ПОЛ в патогенезе хронического генерализованного пародонтита немногочисленны и отрывочны [16]. В этой связи изучение влияния активации липидпероксидации и корректоров кальций-фосфорного обмена на состояние тканей пародонта при экспериментальном пародонтите представляет несомненный теоретический и практический интерес.

Цель исследования – исследование влияния активации липидпероксидации и корректоров кальций-фосфорного обмена на состояние тканей пародонта на экспериментальной модели хронического пародонтита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполняли на 48 белых лабораторных крысах-самцах массой 230-280 г. Экспериментальное исследование проводили по разработанной методике путем создания экспериментальной модели пародонтита (Сирак СВ, Быкова НИ, Щетинин ЕВ, авторы; Сирак СВ, Быкова НИ, Щетинин ЕВ, ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, патентообладатели. Способ получения экспериментальной модели пародонтита. Пат. 2676649. Рос. Федерация. Опубл. 09.01.2019). Всех животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном световом освещении. Проведенное исследование одобрено решением этического комитета ООО НПО «Институт экспериментальной медицины и новых

образовательных технологий» (355021, Россия, г. Ставрополь, ул. Узорная, д. 12), протокол №11 от 02.11.2022 г.

Хронология эксперимента: формирование экспериментальной модели хронического пародонтита – 21 сутки, исследование степени активации липидперекисидации и корректоров кальций-фосфорного обмена в ответ на проводимую терапию хронического пародонтита – 30 суток.

Все животные были разделены на три группы: интактную ($n = 8$), основную ($n = 20$) и контрольную ($n = 20$).

Крысы интактной группы получали суточный рацион кормовой смеси (22,2 г), включающий: 2 г хлеба из пшеничной муки высшего сорта, 2 г овсяной крупы, 5 г цельного молока, 2 г мороженой рыбы, 5 г моркови, 6 г зелени пророщенного овса, 0,1 г дрожжей, 0,1 г поваренной соли.

Животным контрольной и основной группы для интенсификации ПОЛ в суточную дозу вышеназванной кормовой смеси добавляли 2,2 мл масла подсолнечного на одного животного, температурой до 130 °С в присутствии 2% сульфата меди, как катализатора, до достижения перекисного числа выше 40 ед. (10% от массы суточного рациона). В переокисленном масле содержание продуктов перекисидации составляло 2,51 (перекисное число, в процентах йода) и 6,21 (содержание диеновых конъюгатов, в молях на 1 кг масла).

Метод определения перекисного числа (содержание активного кислорода) в диапазоне значений от 0,1 до 40 миллиэквивалентов активного кислорода на килограмм масла (мэкв/кг) производился по ГОСТ 26593-85 в соответствии с изменениями, принятыми Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол №14 от 12.11.98). Метод основан на реакции взаимодействия продуктов окисления растительных масел и жиров (перекисей и гидроперекисей) с йодистым калием в растворе уксусной кислоты и хлороформа с последующим количественном определении выделившегося йода раствором тиосульфата натрия титриметрическим методом.

Кроме этого, животным контрольной и основной группы применяли суспензию пчелиного яда в виде однократной аппликации в области десен и преддверия рта в дозе 2 мг на 100 г веса животного.

Экспериментальную модель пародонтита считали полностью сформированной при следующих признаках: наличии кровоточивости десен, подвижности зубов, глубина пародонтальных карманов 2 мм и более. На 3 сутки эксперимента в контрольной и основной группе обнаружены первые признаки воспалительного процесса десны. В конце второй недели эксперимента воспаление проявилось отеком десны и цианозом десны, в области резцов определялись пародонтальные карманы глубиной до 2 мм, зубы имели значительную подвижность. На 21 сутки рентгенологическая картина показала деструкцию вершин межзубных перегородок, в некоторых случаях их лизис.

Терапия: животным основной группы назначали ежедневные подкожные инъекции терипаратида

(паратормона) по 0,2 мкг/кг и внутривентральные инъекции этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидол) по 50 мг/кг массы тела, животные контрольной группы данной терапии не получали.

Животных обеих групп наблюдали 30 суток после окончания формирования модели хронического пародонтита, затем выводили из эксперимента под эфирным наркозом, за двое суток до выведения из эксперимента у крыс получали стимулированную пилокарпином ротовую жидкость (слюну), в которой определяли содержание белка, амилазы, активность трипсиноподобных протеиназ (БАЭЭ-эстераз).

В собранной ротовой жидкости устанавливали скорость процессов перекисидации липидов: в две центрифужные пробирки помещали по 1,5 мл 0,75% тиобарбитуровой кислоты и добавляли по 1 мл ротовой жидкости. В первую пробирку доливали 1 мл 30% трихлоруксусной кислоты и помещали в водяную баню, где кипятили 30 минут. Во вторую пробирку после часовой инкубации смеси в термостате при 37 °С добавляли 1 мл трихлоруксусной кислоты, а затем также кипятили на водяной бане 30 минут. После этого обе пробирки центрифугировали 30 минут при 2500 об/мин и снимали показания на спектрофотометре при 532 нм против воды. Оптическую плотность всех проб измеряли на спектрофотометре BS3000m с инкубатором (ф. SINNOWA), с зеленым светофильтром, длиной волны 532 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. О скорости процессов перекисидации липидов судили по разности количества малонового диальдегида до и после инкубации с тиобарбитуровой кислотой.

Для оценки уровня ПОЛ у животных контрольной и опытных групп определяли исходную концентрацию вторичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) тиобарбитуровым методом [17].

Вычисляли среднюю величину содержания ТБК – активных продуктов на одного животного и далее на группу. Определяли интенсивность образования промежуточных продуктов ПОЛ с изолированными двойными связями (220 нм), диеновых конъюгатов (232 нм), кетодиенов и сопряженных триенов (278 нм) спектрофотометрически определяли в гептановой и изопропанольной фракции.

Для диагностики интенсивности воспалительно-деструктивных изменений (ИВДИ) в пародонте использовали авторскую методику, оценивали содержание белково-связанного гидроксипролина при следующих параметрах: <1,0 мкг/мл и >20,5 мкг/мл соответственно диагностировали отсутствие патологии тканей полости рта; при значениях 1,1-1,8 мкг/мл и 15,5-20,4 мкг/мл соответственно диагностировали низкую ИВДИ; при значениях 1,81-2,5 мкг/мл и 11,0-17,4 мкг/мл соответственно диагностировали среднюю ИВДИ; при значениях >2,5 мкг/мл и <10,9 мкг/мл соответственно диагностировали высокую ИВДИ пародонтальных тканей (Овсянникова АА, Быков ИМ, Сирак СВ, авторы; Овсянникова АА, Быков ИМ, Сирак СВ, ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, патентообладатели. Способ опре-

деления интенсивности воспалительно-деструктивных изменений пародонтальных тканей при пародонтите. Пат. 2706238 Рос. Федерация. Опубл. 15.11.2019).

После выведения из эксперимента у животных выделяли зубоальвеолярные блоки для гистологического и иммуногистохимического исследования, а также для определения степени атрофии альвеолярного отростка челюстей [18]. Выделенные блоки фиксировали в 10% растворе забуференного формалина и декальцинировали. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори. Иммуногистохимические исследования производили с использованием первичных кроличьих моноклональных антител (США) в реакциях на CD1a и CD3 (для выявления отклонений от нормы уровня обычных Т-лимфоцитов), CD34 (для выявления эндотелиальных и гемопоэтических стволовых клеток), E29 (EMA+) и Ki-67 (для выявления эпителиального мембранного антигена EMA+ и пролиферирующих клеток на стадии интерфазы). Микроскопию гистологических срезов проводили на цифровом микроскопе со встроенным фотоаппара-

том Olympus BX45. Морфометрические исследования проводили с использованием программы Видео-Тест Морфология 5.1 для Windows.

При статистической обработке полученных данных определяли средние значения переменных, их стандартные отклонения, а также доверительные интервалы для среднего значения с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна – Уитни, T-критерия Вилкоксона, а также непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена. Результаты, для которых вероятность ошибки составляла меньше чем 5% ($p < 0,05$), считались статистически значимыми. Для остальных расчетов использовали компьютерную программу Excel (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке результатов моделирования экспериментального хронического пародонтита установлено, что по своим патоморфологическим проявлениям моделируемое у животных (крыс) поражение имеет

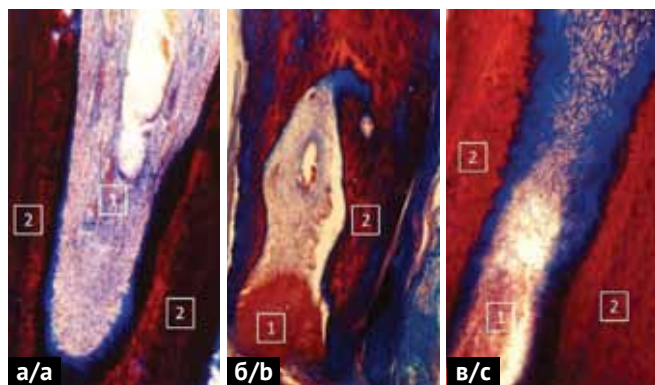


Рис. 1. Микропрепараты зубоальвеолярных сегментов альвеолярной кости нижней челюсти в интактной (а), контрольной (б) и основной (в) группах животных, полученные при гистологическом исследовании на 21 сутки после начала формирования модели хронического генерализованного пародонтита. а – интактный десневой сосочек (1) и межзубные костные перегородки (2) между 1 и 2 моляром; б – воспалительный инфильтрат в десневом сосочке (1), распространение воспаления на межзубную костную перегородку (2); врастание грануляционной ткани (1) в пародонтальный карман между 2-м и 3-м моляром (2). Окраска по Маллори. Ок. 10. Об. 10 (а, б). Ок. 10. Об. 20 (в)

Fig. 1. Microphotographs of the dentoalveolar segments of the mandibular alveolar bone in the intact (a), control (b) and main (c) groups of animals, obtained by histological examination on the 21st day after the start of the chronic generalized periodontitis model formation. а – intact interdental papilla (1) and alveolar septa (2) between the 1st and 2nd molars; б – papilla inflammatory infiltrate (1), spread of inflammation to the alveolar septum (2); ingrowth of granulation tissue (1) into the periodontal pocket between the 2nd and 3rd molars (2). Mallory stain, x100 (a, b), x 200 (c)

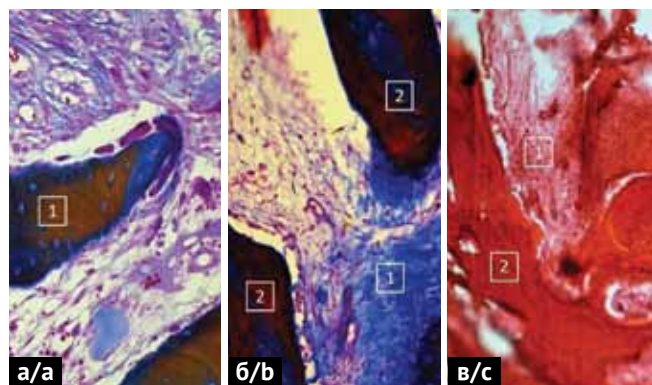


Рис. 2. Микропрепараты зубоальвеолярных сегментов альвеолярной кости нижней челюсти в контрольной (а, б) и основной (в) группах животных, полученные при гистологическом исследовании на 30 сутки после начала терапии хронического генерализованного пародонтита. а – резорбированная межзубная перегородка (1) между 1 и 2 моляром; б – разрастание грануляционной ткани (1) в пространстве межзубных костных перегородок в области 2 и 3 моляра (2); в – ремоделирование зрелой ретикулофиброзной ткани с молодыми костными балками (1) в области межзубной костной перегородки между 2-м и 3-м моляром (2). Окраска по Маллори (а, б), гематоксилином и эозином (в). Ок. 10. Об. 20

Fig. 2. Microphotographs of dentoalveolar segments of the mandibular alveolar bone in the control (a, b) and main (c) groups of animals, obtained by histological examination on the 30th day after the start of therapy for chronic generalized periodontitis. а – resorbed alveolar septum (1) between the 1st and 2nd molars; б – proliferation of granulation tissue (1) in the area of alveolar septa between the 2nd and 3rd molars (2); в – remodeling of mature reticular tissue with young bone rods (1) in the alveolar septum between the 2nd and 3rd molars (2). Mallory stain (a, b), H&E stain (c), x 200

определенное сходство по клинической картине хронического пародонтита у человека, поскольку характеризуется аналогичными признаками: отеком, гиперемией и кровоточивостью десен, наличием пародонтальных карманов с отделяемым, подвижностью зубов, деструктивными изменениями межзубных перегородок, атрофией альвеолярных отростков челюстей.

Проведенные патогистохимические исследования позволили получить сведения о тяжести протекающих процессов в тканях пародонта в обеих группах животных. Во всех группах у исследуемых к концу третьей недели после окончания первого этапа эксперимента (формирование модели хронического пародонтита) наблюдались следующие проявления: глубокий десневой карман, резорбция костных перегородок и грануляционная ткань (рис. 1а, б). Обнаруженная клеточная инфильтрация в области сохранившейся эпителиальной выстилки пародонтального кармана распространялась в более глубокие слои пародонта (рис. 1в). В данном инфильтрате были определены лимфоциты, гистиоциты и плазматические клетки. Резорбция межзубных перегородок сопровождалась образованием глубоких пародонтальных карманов (более 3 мм).

При гистологическом исследовании через 30 суток после окончания формирования модели хронического пародонтита в микропрепаратах зубоальвеолярных сегментов альвеолярной кости нижней челюсти контрольной группы животных выявлена резорбция межзубных перегородок между молярами (рис. 2а), а также дальнейшее разрастание грануляционной ткани в пространстве межзубных костных перегородок (рис. 2б) с прогрессированием деструкции коллагеновых волокон. Признаков образования ретикулофиброзной костной ткани, как основного элемента репаративной регенерации, реализуемой с участием первичных остеобластов, не обнаружено.

В основной группе через 1 месяц после начала терапии отмечались процессы ремоделирования зрелой ретикулофиброзной ткани с созревшими костными балками межзубной перегородки в области моляров (рис. 2в). Признаки регенерации имели пристеночные костные балки перегородок остеобласты которых располагались в несколько рядов. Проявления воспалительных процессов в пародонтальных карманах еще сохранялись, но наблюдалось также и активное развитие молодой соединительной ткани. Костные балки регенерировали в направлении от стенок дефекта к центру, обнаруживался переход остеобластов в остеоциты.

Установлено, что в основной группе восстановительные процессы преобладали над воспалительно-деструктивными: пародонтальные карманы заполнены пластом зрелой фиброретикулярной остеонной ткани, костные балки регенерировали на одинаковом уровне, наблюдалось созревание костных балок, увеличивалось число рядов остеобластов с образованием зрелых костных балок и «липоидного» костного мозга.

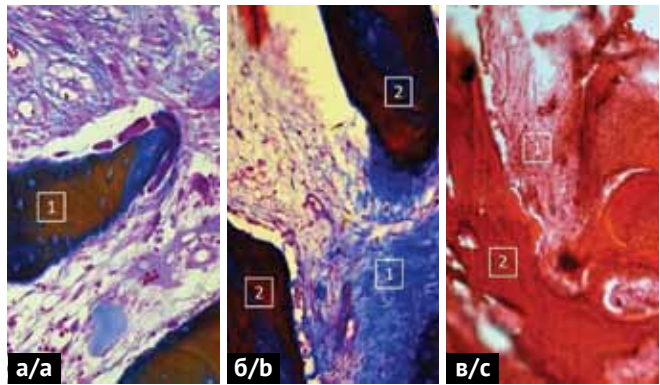


Рис. 3. Микропрепараты зубоальвеолярных сегментов альвеолярной кости нижней челюсти в контрольной (а) и основной (б, в) группах животных, полученные при иммуногистохимическом исследовании на 30 сутки после начала терапии хронического генерализованного пародонтита. а – экспрессия Ki-67 в ядрах адвентициальных клеток (1) в костной балке межзубной перегородки между 1 и 2 моляром (2); б – EMA+ клетки (1) в межзубной костной перегородке между 2 и 3 моляром; в – межзубная костная перегородка между 2 и 3 моляром (1), замуровывание 2-х остеобластов в толще формирующегося минерализованного матрикса в процессе их трансформации в остеоциты (2). ИГХ реакция на Ki-67 (а), EMA+ (б), CD34 (в) продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40

Fig. 3. Microphotographs of dentoalveolar segments of the mandibular alveolar bone in the control (a) and main (b, c) groups of animals, obtained by immunohistochemical study on the 30th day after the start of therapy for chronic generalized periodontitis. a – Ki-67 expression in the nuclei of adventitial cells (1) in the bone rod of the alveolar septum between the 1st and 2nd molars (2); b – EMA+ cells (1) in the alveolar septum between the 2nd and 3rd molars; c – alveolar septum between the 2nd and 3rd molars (1), burial of 2 osteoblasts in the thickness of the forming mineralized matrix during their transformation into osteocytes (2). IHC reaction to Ki-67 (a), EMA+ (b), CD34 (c) brown reaction product. x 400

В результате иммуногистохимического исследования в исследуемых образцах препаратов контрольной группы установлена экспрессия Ki-67 в ядрах адвентициальных клеток в костной балке межзубной перегородки между 1 и 2 моляром (рис. 3а), что косвенно указывает на утрату пролиферативных потенциалов и способности к дифференцировке остеобластов на фоне снижения секреции макромолекулярных компонентов экстрацеллюлярного матрикса внутреннего слоя надкостницы и периоста (щелочная фосфатаза, коллаген первого типа).

В основной группе, напротив, выявленная экспрессия EMA+ клеток в костных trabeculaх межкорневых перегородок в виде частоты и групповых скоплений, доказывает их остеобластическую дифференцировку и активизацию репаративного остеогенеза кости (рис. 3б). Характерными признаками

Таблица 1. Активность ферментов и скорость процессов пероксидации липидов в ротовой жидкости крыс через 30 суток после формирования модели хронического пародонтита

Table 1. Enzyme activity and the rate of lipid peroxidation processes in the oral fluid of rats 30 days after the formation of chronic periodontitis model

Исследуемый показатель Studied parameter	Группы животных / Animal groups		Статистический показатель (M ± t) Statistical indicator (M ± t)
	Контрольная Control group	Основная Main group	
Скорость процессов пероксидации, моль/л слюны в час The rate of peroxidation processes, mol/L of saliva an hour	1.95 ± 0.78	0.59 ± 0.44	P < 0.05* P < 0.05**
Активность амилазы, мкат/л Amylase activity, mkat/L	15.35 ± 2.18	24.28 ± 4.66	P < 0.04* P < 0.05**
Активность БАЭЭ-эстеразы, мкат/л BAEE-esterase activity, mkat/L	6.54 ± 1.82	4.09 ± 0.12	P > 0.05* P < 0.05**
Коэффициент ферментативной активности (КФА) Enzymatic activity coefficient (EAC)	6.94 ± 1.38	2.52 ± 0.86	P < 0.02* P < 0.05**
Содержание белка, г/л Protein concentration, g/L	6.09 ± 0.43	8.46 ± 0.26	P > 0.05* P > 0.05**
Уровень БСГ, мкг/мл PBH level, mcg/ml	6.58 ± 1.82	2.44 ± 0.42	P < 0.05* P < 0.05**

БСГ – белковосвязанный гидроксипролин / PBH – protein-bound hydroxyproline

*значения статистически достоверны по отношению к показателям интактной группы при P < 0,05;

**значения статистически достоверны по отношению к показателям контрольной группы при P < 0,05

*Statistically significant values compared to the Intact group at P < 0.05;

** Statistically significant values compared to the Control group at P < 0.05

для идентификации остеобластического дифферона стало наличие в образцах препаратов основной группы рецепторов паратиреоидного гормона, выявленных при участии клонa QBEnd/10 к гемопоэтическим стволовым клеткам с помощью антигена CD34, проявляющееся в замуровывании остеобластов в толще формирующегося минерализованного матрикса в процессе их трансформации в остециты в стенках межзубных костных перегородок (рис. 3в).

Одним из важнейших показателей хронического воспалительного процесса в тканях пародонта является понижение уровня связанного гидроксипролина, специфической аминокислоты коллагена, являющейся основой межклеточного вещества соединительной ткани (табл. 1). Данный показатель в контрольной группе более чем в три раза превысил показатель основной группы (6,58 ± 1,82 против 2,44 ± 0,42), что свидетельствует о высоком уровне воспалительно-деструктивного процесса в пародонте у животных контрольной группы, не получавших лечения.

Установленное снижение скорости процессов пероксидации липидов в слюне, обеспеченное за счет специальной диеты, можно рассматривать как результат усиления антиоксидантных систем организма в ответ на введение перекисей липидов извне. Кроме того, наличие перекисей в рационе крыс изменяло характер ферментовыделительной функции слюнных желез: усиливалась секреция паротидной слюны (о чем свидетельствовала тенденция к увеличению активности

амилазы) и снижалась секреция подчелюстных слюнных желез (на что указывала тенденция к снижению активности БАЭЭ-эстеразы). Более наглядно динамику ферментовыделительной функции слюнных желез отражает коэффициент ферментативной активности (КФА), представляющий собой соотношение активности α-амилазы и БАЭЭ-эстеразы. После курса терапии у крыс основной группы данный показатель составлял 2,52 ± 0,86, у животных контрольной группы к данному сроку он равнялся 6,94 ± 1,38 (P < 0,05).

Таким образом, разработанная экспериментальная модель хронического пародонтита является достаточно информативным патофизиологическим пособием для исследования физиологической и репаративной регенерации в условиях воспаления. Проведенные исследования показали, что проводимая терапия в основной группе (ежедневные подкожные инъекции терипаратида по 0,2 мкг/кг и внутрибрюшинные инъекции этилметилгидроксипиридина сукцината по 50 мг/кг массы тела), заключающаяся в снижении уровня продуктов липидпероксидации и патогенетической идентификации остеобластического дифферона, является фактором, инициирующим ускорение метаболических процессов перестройки мембранных клеточных структур тканей пародонта, направленных на активацию ионного транспорта и повышение активности мембраносвязанных ферментов, блокирующих цепную реакцию трансгенерации молекул кислорода от клеток-предшественников с образованием альдегидов, пероксидов и кетонов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты иммуногистохимического исследования позволили установить уровень экспрессии клеток, синтезирующих и секретирующих компоненты костного матрикса, которые могут служить биомаркерами эффективности проводимой терапии, направленной на регенеративно-реабилитационные изменения в пародонте после окончания формирования модели хронического пародонтита за счет механотрансдукции, трансформации и дифферен-

цировки основных клеточных популяций плюрипотентных клеток в остеогенные элементы для стимуляции регенерации кости. Выявленное в результате проведенного биохимического исследования снижение скорости ПОЛ в слюне крыс основной группы также является отражением процессов мобилизации защитных антиоксидантных систем организма, что обосновывает необходимость дополнительного назначения антиоксидантов и корректоров кальций-фосфорного обмена для поддержания баланса антирадикальных и антиперекисных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Олейник ОИ, Кубышкина КП, Олейник ЕА, Кушин АА, Красникова ОП. Современные аспекты вторичной профилактики хронического пародонтита. *Профилактическая медицина*. 2022;25(5-2):26. Режим доступа: https://org.gnicpm.ru/wp-content/uploads/2022/07/prof_2022_05_ii-1.pdf
2. Бородулина ИИ, Васильева ЛВ, Румакин ВП, Ковалевский АМ, Фадеев РА, Гребнев ГА. Морфология пародонтального кармана при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1-2):164-168. doi: 10.14300/mnnc.2019.14006
3. Иванов АН, Савкина АА, Ленгерт ЕВ, Ермаков АВ, Степанова ТВ, Лойко ДД. Порочные круги в патогенезе хронического генерализованного пародонтита. *Пародонтология*. 2022;27(4):309-317. doi: 10.33925/1683-3759-2022-27-4-309-317
4. Brusentsova AE, Lyashev YD, Serikov VS, Tsygan NV. Disorders of the biochemical composition of the periodontium in rats with periodontitis and chronic pain syndrome. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;173(1):14-16. doi: 10.1007/s10517-022-05482-7
5. Martinon P, Fraticelli L, Giboreau A, Dussart C, Bourgeois D, Carrouel F. Nutrition as a key modifiable factor for periodontitis and main chronic diseases. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(2):197. doi: 10.3390/jcm10020197
6. Kim EH, Kim S, Kim HJ, Jeong HO, Lee J, Jang J, et al. Prediction of chronic periodontitis severity using machine learning models based on salivary bacterial copy number. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10:571-575. doi: 10.3389/fcimb.2020.571515
7. Успенская ОА, Кондюрова ЕВ, Спиридонова СА. Динамика маркеров перекисного окисления липидов ротовой жидкости при хроническом пародонтите. *Институт стоматологии*. 2021;(2):74-75. Режим доступа: <https://instom.spb.ru/catalog/article/16494/>
8. Fatima T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KC, Shrivastava D. Gingival crevicular fluid (GCF): A diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases. *Molecules*. 2021;26(5):1-16. doi: 10.3390/molecules26051208
9. Быков ИМ, Корочанская СП, Еремина ТВ, Хвостова ТС, Сторожук АП. Неинвазивная диагностика хронического генерализованного пародонтита по показателям про-/антиоксидантного статуса ротовой жидкости. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2015;(1):37-39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/neinvazivnaya-diagnostika-hronicheskogo-generalizovannogo-parodontita-po-pokazatelyam-pro-antioksidantnogo-statusa-rotovoy>
10. Purwar P, Khan MA, Mahdi AA, Pandey S, Singh B, Dixit J et al. Salivary and serum leptin concentrations in patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2015;86(4):588-594. doi: 10.1902/jop.2014.140581
11. Feng Y, Chen Z, Tu SQ, Wei JM, Hou YL, Kuang ZL et al. Role of interleukin-17A in the pathomechanisms of periodontitis and related systemic chronic inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:862415. doi: 10.3389/fimmu.2022.862415
12. Аверьянов СВ, Исаева АИ, Галимов ШН, Галимова ЭФ, Исхаков ИР. Цитокиновый статус, баланс про- и антиоксидантных процессов, состояние системы комплемента и уровня иммунных пептидов в ротовой жидкости у пациентов с гингивитом. *Dental Forum*. 2021;(2):2-12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45650288>
13. Veljovic T, Djuric M, Mirnic J, Gusic I, Maletin A, Ramic B et al. Lipid peroxidation levels in saliva and plasma of patients suffering from periodontitis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(13):134-140. doi: 10.3390/jcm11133617.3617
14. Nizam N, Gümüş P, Pitkänen J, Tervahartiala T, Sorsa T, Buduneli N. Serum and salivary matrix metalloproteinases, neutrophil elastase, myeloperoxidase in patients with chronic or aggressive periodontitis. *Inflammation*. 2014;37(5):1771-1778. doi: 10.1007/s10753-014-9907-0
15. Mohideen K, Chandrasekar K, Ramsridhar S, Rajkumar C, Ghosh S, Dhungel S. Assessment of Oxidative Stress by the Estimation of Lipid Peroxidation Marker Malondialdehyde (MDA) in Patients with Chronic Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Dent*. 2023;2023:6014706. doi: 10.1155/2023/6014706.

16. Acquier AB, De Couto Pita AK, Busch L, Sánchez GA. Parameters of oxidative stress in saliva from patients with aggressive and chronic periodontitis. *Redox Rep.* 2017;22(3):119-126.

doi: 10.1080/13510002.2016.1198104.

17. Huang J, Gu J, Xue J. Effects of minocycline combined with tinidazole for treatment of chronic periodontitis. *Clinical and Investigative Medicine.*

2021;44(3):25-31.

doi: 10.25011/cim.v44i3.36477

18. Sirak SW, Entschladen F, Shchetin EW, Grimm WD. Low-level laser irradiation (810 nm) with toluidinblue photosensitizer promotes proliferation and differentiation of human oral fibroblasts evaluated in vitro. *Journal of Clinical Periodontology.* 2015;42(S17):328a-328.

doi: 10.1111/jcpe.12399

REFERENCES

1. Olejnik OI, Kubyshkina KP, Olejnik EA, Kunin AA, Krasnikova OP. Modern aspects of secondary prevention of chronic periodontitis. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(5-2):26 (In Russ.). Available from:

https://org.gnicpm.ru/wp-content/uploads/2022/07/prof_2022_05_ii-1.pdf

2. Borodulina II, Vasilyeva LV, Rumakin VP, Kovalevsky AM, Fadeev RA, Grebnev GA. The morphology of the periodontal pocket with chronic generalized periodontitis of moderate severity. *Medical News of North Caucasus.* 2019;14(1-2):164-168 (In Russ.).

doi: 10.14300/mnnc.2019.14006

3. Ivanov AN, Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, Stepanova TV, Loiko DD. Vicious circles in chronic generalized periodontitis pathogenesis. *Parodontologiya.* 2022;27(4):309-317.

doi: 10.33925/1683-3759-2022-27-4-309-317

4. Brusentsova AE, Lyashev YD, Serikov VS, Tsygan NV. Disorders of the biochemical composition of the periodontium in rats with periodontitis and chronic pain syndrome. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2022;173(1):14-16 (In Russ.).

doi: 10.1007/s10517-022-05482-7

5. Martinon P, Fraticelli L, Giboreau A, Dussart C, Bourgeois D, Carrouel F. Nutrition as a key modifiable factor for periodontitis and main chronic diseases. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(2):197.

doi: 10.3390/jcm10020197

6. Kim EH, Kim S, Kim HJ, Jeong HO, Lee J, Jang J, et al. Prediction of chronic periodontitis severity using machine learning models based on salivary bacterial copy number. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2020;10:571-575.

doi: 10.3389/fcimb.2020.571515

7. Uspenskaya OA, Kondyurova EV, Spiridonova SA. Dynamics of markers of lipid peroxidation of the oral fluid in chronic periodontitis. *The Dental Institute.* 2021;2(91):74-75 (In Russ.). Available from:

<https://instom.spb.ru/catalog/article/16494/>

8. Fatima T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KC, Shrivastava D. Gingival crevicular fluid (GCF): A diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases. *Molecules.* 2021;26(5):1-16.

doi: 10.3390/molecules26051208

9. Bykov IM, Korochanskaya SP, Eremina TV, Chvostova TS, Storozhuk AP. Non-invasive diagnosis of chronic generalized periodontitis by indicating of pro/antioxidant

status in oral liquid. *The journal of Fundamental medicine and biology.* 2015;(1):37-39 (In Russ.). Available from:

<https://cyberleninka.ru/article/n/neinvazivnaya-diagnostika-hronicheskogo-generalizovannogo-parodontita-po-pokazatelyam-pro-antioksidantnogo-statusa-rotovoy>

10. Purwar P, Khan MA, Mahdi AA, Pandey S, Singh B, Dixit J, et al. Salivary and serum leptin concentrations in patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology.* 2015;86(4):588-594.

doi: 10.1902/jop.2014.140581

11. Feng Y, Chen Z, Tu S-Q, Wei J-M, Hou Y-L, Kuang Z-L, et al. Role of interleukin-17A in the pathomechanisms of periodontitis and related systemic chronic inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology.* 2022;13:862415.

doi: 10.3389/fimmu.2022.862415

12. Averyanov SV, Isaeva AI, Galimov SHN, Galimova EF, Iskhakov IR. Cytokine status, balance of proand antioxidant processes, the state of the complement system and the level of immune peptides in the oral fluid in patients with gingivitis. *Dental Forum.* 2021;(2):2-12 (In Russ.). Available from:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45650288>

13. Veljovic T, Djuric M, Mirnic J, Gusic I, Maletin A, Ramic B, et al. Lipid peroxidation levels in saliva and plasma of patients suffering from periodontitis. *Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(13):134-140.

doi: 10.3390/jcm11133617.3617

14. Nizam N, Gümüş P, Pitkänen J, Tervahartiala T, Sorsa T, Buduneli N. Serum and salivary matrix metalloproteinases, neutrophil elastase, myeloperoxidase in patients with chronic or aggressive periodontitis. *Inflammation.* 2014;37(5):1771-1778.

doi: 10.1007/s10753-014-9907-0.

15. Mohideen K, Chandrasekar K, Ramsridhar S, Rajkumar C, Ghosh S, Dhungel S. Assessment of Oxidative Stress by the Estimation of Lipid Peroxidation Marker Malondialdehyde (MDA) in Patients with Chronic Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Dent.* 2023;2023:6014706.

doi: 10.1155/2023/6014706.

16. Acquier AB, De Couto Pita AK, Busch L, Sánchez GA. Parameters of oxidative stress in saliva from patients with aggressive and chronic periodontitis. *Redox Rep.* 2017;22(3):119-126.

doi: 10.1080/13510002.2016.1198104.

17. Huang J, Gu J, Xue J. Effects of minocycline combined with tinidazole for treatment of chronic periodon-

titis. *Clinical and Investigative Medicine*. 2021;44(3):25-31.
doi: 10.25011/cim.v44i3.36477
18. Sirak SW, Entschladen F, Shchetinin EW, Grimm WD.
Low-level laser irradiation (810 nm) with toluidinblue

photosensitizer promotes proliferation and differentiation of human oral fibroblasts evaluated in vitro. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015;42(S17):328a-328.
doi:10.1111/jcpe.12399

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь редакцией:

Арутюнов Арменак Валерьевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии общей практики Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, Российская Федерация

Для переписки: armenak@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8823-1409>

Вережкина Юлия Владимировна, аспирант кафедры стоматологии общей практики Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, Российская Федерация

Для переписки: durlya@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3948-6960>

Шаманова Зухра Казимовна, аспирант кафедры стоматологии общей практики Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, Российская Федерация

Для переписки: armenak@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8330-9364>

Овсянникова Анастасия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии общей практики Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, Российская Федерация

государственного медицинского университета, Краснодар, Российская Федерация

Для переписки: ase4ek1986@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1262-1472>

Сирак Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Российская Федерация

Для переписки: sergejsirak@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4924-5792>

Быкова Наталья Ильинична, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детской стоматологии, ортодонтии и ЧЛХ Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, Российская Федерация

Для переписки: ilya.bh@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0573-7242>

Сирак Екатерина Сергеевна, лаборант кафедры стоматологии общей практики Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, Российская Федерация

Для переписки: sergejsirak@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6638-3823>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Armenak V. Arutyunov, DMD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of General Dentistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

For correspondence: armenak@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8823-1409>

Yuliya V. Verevkin, DMD, PhD Student, Department of General Dentistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

For correspondence: durlya@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3948-6960>

Zuhra K. Shamanova, DMD, PhD Student, Department of General Dentistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

For correspondence: armenak@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8330-9364>

Anastasiya A. Ovsyannikova, DMD, PhD, Associate Professor, Department of General Dentistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

For correspondence: ase4ek1986@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1262-1472>

Sergey V. Sirak, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical

University, Stavropol, Russian Federation

For correspondence: sergejsirak@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4924-5792>

Natalia I. Bykova, DMD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry, Orthodontics and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

For correspondence: ilya.bh@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0573-7242>

Ekaterina S. Sirak, Laboratory Assistant, Department of General Dentistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

For correspondence: sergejsirak@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6638-3823>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/ Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 03.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 23.08.2023

Принята к публикации / Accepted 27.08.2023