- nauki i obrazovaniya. – The modern problems of science and education. 2016;(6):160. (In Russ.)].*
- Bankole A. O., Osinowo A. O., Adesanya A. A. Predictive factors of management outcome in adult patients with mechanical intestinal obstruction. *Nigerian Postgraduate Medical Journal. 2017;24(4):217-223.* https://doi.org/10.4103/npmj.npmj_143_17
 - Григорьев Е. Г., Григорьев Ю. М., Попов М. В., Апарцин К. А., Салато О. В. Механизмы формирования абдоминального сепсиса при перитоните и странгуляционной кишечной непроходимости. *Бюллетень СО РАМН. 2012;32(1):48-49. [Grigor'ev E. G., Galeev Ju. M., Popov M. V., Aparcin K. A., Salato O. V. Mehanizmy formirovaniya abdominal'nogo sepsisa pri peritonite i strangulacionnoj kishhechnoj neprohodimosti. B'ulleten SO RAMN. – Siberian Department of Bulletin RAMS. 2012;32(1):48-49. (In Russ.)].*
 - Chung S. H., Lee H. W., Kim S. W. Usefulness of Measuring Serum Procalcitonin Levels in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut and Liver. 2016;10(4):574-580.* <https://doi.org/10.5009/gnl15209>
 - Bracho-Blanchet E., Dominguez-Muñoz A., Fernandez-Portilla E., Zalles-Vidal C., Davila-Perez R. Predictive value of procalcitonin for intestinal ischemia and/or necrosis in pediatric patients with adhesive small bowel obstruction (ASBO). *Journal of Pediatric Surgery. 2017;52(10):1616-1620.* <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.07.006>
 - Lippi G., Sanchis-Gomar F. Procalcitonin in inflammatory bowel disease: Drawbacks and opportunities. *World Journal of Gastroenterology. 2017;23(47):8283-8290.* <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8283>
 - Fang L., Xu Z., Wang G. S. Directed evolution of an LBP/CD14 inhibitory peptide and its anti-endotoxin activity. *PLoS One. 2014;9(7):e101406.* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101406>
 - Mierzchala M., Krzystek-Korpacka M., Gamian A., Durek G. Quantitative indices of dynamics in concentrations of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) as prognostic factors in severe sepsis/septic shock patients-comparison with CRP and procalcitonin. *Clinical Biochemistry. 2011;44(5-6):357-363.* <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.01.012>
 - Тургунов Е. М., Телеуов М. К., Койшибаев Ж. М., Аманова Д. Е., Жумакаев А. М. Моделирование острой кишечной непроходимости в эксперименте. Свидетельство о государственной регистрации прав на объект интеллектуальной собственности ИС 007385. Опубликовано 15.02.2017. Бюллетень № 278. [Turgunov E. M., Teleuov M. K., Kojshibaev Zh. M., Amanova D. E., Zhumakayev A. M. Modelirovanie ostroj kishhechnoj neprohodimosti v jeksperimente. Modeling of acute bowel obstruction in the experiment. Certificate of state registration of rights to the object of intellectual property of IP 007385. Publication 15.02.2017. Bulletin № 278. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Аманова Дана Ерлановна, магистрант; e-mail: AmanovaD@kgmu.kz

Койшибаев Жандос Муратович, PhD-докторант кафедры хирургических болезней; e-mail: koishibayevz@gmail.com

Ахмалтдинова Людмила Леонидовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией коллективного пользования; e-mail: ahmaltidinova@kgmu.kz

Матюшко Дмитрий Николаевич, доктор PhD, доцент кафедры хирургических болезней № 2; e-mail: matushko_dn@mail.ru

Тургунов Ермек Мейрамович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2; e-mail: turgunov@kgmu.kz

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.314.18-002.4:572.7

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14002>

ISSN – 2073-8137

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В. Г. Атрушкевич¹, Г. Н. Берченко², Л. Ю. Орехова³, Е. С. Лобода³

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, Москва, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Россия

PATHOMORPHOLOGICAL STATUS OF PERIODONTAL TISSUES DURING BISPHOSPHONATE THERAPY (EXPERIMENTAL RESEARCH)

Atrushkevich V. G.¹, Berchenko G. N.², Orekhova L. Yu.³, Loboda E. S.³

¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia

² N. N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia

³ I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

Проведена патоморфологическая оценка состояния тканей пародонта на фоне введения крысам бисфосфонатов после предварительного моделирования метаболических нарушений путем овариоэктомии. Установлено, что овариоэктомия способствует развитию остеонекроза нижней челюсти животных после введения золендроновой кислоты. Через два месяца после введения препарата у овариоэктомизированных крыс выявлены различной степени

выраженности признаки rareфикации альвеолярной кости с уменьшением количества коллагеновых волокон периодонтальной связки и увеличением клеточной инфильтрации гистиоцитами и фибробластами. Выявлены признаки коагуляционного некроза с последующим формированием выраженного хронического воспалительного процесса и частичным лизисом поражённого участка кости. У контрольных животных и крыс без овариэктомии введение бисфосфонатов подобных изменений в кости нижней челюсти не вызывало. Развитие остеонекроза челюстей на фоне применения бисфосфонатов может сопровождаться воспалительными процессами и некрозами на фоне уже имеющихся метаболических изменений в тканях пародонта.

Ключевые слова: остеонекроз челюстей, бисфосфонаты, пародонт

A pathological morphological assessment of the periodontal tissues was carried out against the background of the administration of bisphosphonates to rats after preliminary modeling of metabolic disorders by ovariectomy. It has been established that ovariectomy promotes the development of osteonecrosis of the lower jaw of animals after administration of zoledronic acid. Two months after the administration of the drug, ovariectomized rats showed varying degrees of severity and signs of rarefaction of the alveolar bone with a decrease in the number of collagen fibers of the periodontal ligament and an increase in cellular infiltration with histiocytes and fibroblasts. The signs of coagulation necrosis with the subsequent formation of a pronounced chronic inflammatory process and partial lysis of the affected bone area were revealed. In control animals and rats without oophorectomy, the introduction of bisphosphonates did not cause such changes in the mandible bone. The development of osteonecrosis of the jaws against the background of the use of bisphosphonates may be accompanied by inflammatory processes and necrosis against the background of the already existing metabolic changes in periodontal tissues.

Keywords: osteonecrosis of the jaws, bisphosphonates, periodontal tissues

Для цитирования: Атрушкевич В. Г., Берченко Г. Н., Орехова Л. Ю., Лобода Е. С. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.2):148-152. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14002>

For citation: Atrushkevich V. G., Berchenko G. N., Orekhova L. Yu., Loboda E. S. PATHOMORPHOLOGICAL STATUS OF PERIODONTAL TISSUES DURING BISPHOSPHONATE THERAPY (EXPERIMENTAL RESEARCH). *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.2):148-152. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14002> (In Russ.)

ОНЧ – остеонекроз челюстей

БФ – бисфосфонаты

Бисфосфонаты приобретают все большее значение в лечении метаболических и онкологических заболеваний костной ткани. Они вводятся перорально или внутривенно, обладая мощным остеотропным действием, что позволяет им длительно аккумулироваться в костной ткани [1]. Как правило, терапия бисфосфонатами (БФ) хорошо переносится пациентами и дает мало побочных эффектов на организм. Однако все чаще в литературе появляются сообщения о возникновении остеонекроза челюстей (ОНЧ) на фоне терапии этими препаратами.

До настоящего времени почти все сообщения об остеонекрозе на фоне терапии бисфосфонатами касались челюстей и были связаны с такими факторами риска, как тип препарата, способ его введения и длительность курса [2, 3, 4]. При всей актуальности этой проблемы механизм развития осложнений терапии БФ еще недостаточно изучен, но есть основания предполагать, что ключевыми условиями для развития остеонекроза являются травма кости (например, удаление зубов, оперативное вмешательство на пародонте или имплантация), присоединение инфекционного процесса, воспалительные заболевания в полости рта [5, 6, 7].

Лечение ОНЧ, вызванного приемом бисфосфонатов, на сегодняшний день недостаточно эффективно прежде всего потому, что патогенез этого заболевания окончательно не ясен, и дальнейшее изучение этой проблемы, как на экспериментальном, так и на клиническом уровне, очень актуально [8, 9]. Это может разработать не только эффективные способы лечения ОНЧ, но и предложить своевременные меры профилактики этого грозного осложнения.

Поэтому целью нашего исследования явилось изучение патоморфологических особенностей состояния тканей пародонта при развитии остеонекрозов челюстей, возникающих на фоне приема бисфосфонатов в эксперименте.

Материал и методы. Объектом исследования стали 30 самок крыс породы Вистар в возрасте 1 года, средним весом $399 \pm 0,2$ г. Все манипуляции с крысами проводились под общим наркозом с использованием Золетила в дозе 0,03 мл в/м на животное. Животных разделили на 3 группы:

1-я группа «контрольная» – 10 крыс (средний вес $379 \pm 0,2$ г). Контрольной группе вводили физиологический раствор 0,4 мл в/в.

2-я группа «опытная» – 10 крыс (средний вес $431 \pm 0,2$ г), которым провели овариоэктомию для развития метаболических нарушений в костной ткани, после чего вводили инъекцию препарата золендроновой кислоты в объеме 0,4 мл в/в по отработанной методике.

3-я группа «сравнения» – 10 крыс (средний вес $389 \pm 0,3$ г), животным имитировали хирургическое вмешательство, после чего была также проведена инъекция препарата золендроновой кислоты в объеме 0,4 мл в/в по отработанной методике.

Через 2 месяца после инъекции золендроновой кислоты по окончании эксперимента животных выводили с помощью передозировки эфира. Для гистологического исследования были использованы фрагменты костной ткани нижней челюсти сразу после выведения животных из эксперимента. Образцы фиксировали в 10 % формалине на 5–7 суток, затем последовательно обезжировали в этаноле (70, 80, 90, 100 %), оставляя на сутки в каждой концентрации, и обезжировали в течение суток в ксилоле. Затем инфильтровали поли-

метилметакрилатом (Merck, Darmstadt, Germany), заключали в него и проводили полимеризацию согласно инструкциям производителя.

Изготавливали срезы толщиной 500 мкм с помощью низкоскоростной поворотной алмазной пилы Microslice TM (Metals Research, Cambridge, UK). Срезы монтировали на непрозрачные акриловые пластинки (Maertin, Freiburg, Germany) и шлифовали на вращающейся шлифовальной пластине (Stuers, Ballerup, Denmark) до конечной толщины примерно 60 мкм.

Срезы последовательно окрашивали азуром II и парарозанилином (Merck, Darmstadt, Germany), а затем исследовали с помощью микроскопа Axiolmager M1, снабженного цифровой камерой AxioCamHRc (CarlZeiss, Göttingen, Germany), и на аппаратном микроскопическом комплексе на основе микроскопа Leica DM1500. Морфометрический анализ проводи-

ли с помощью программного комплекса AnalySIS D (SoftImaging System, Münster, Germany) и программы Scion Image 4.0.2 (Scion Corporation).

Результаты и обсуждение. У животных контрольной группы собственно альвеолярная кость представлена плотной компактной костью, имеющей довольно многочисленные фолькмановские каналы, соединяющие кость с периодонтальной связкой. Кость, поддерживающая собственно альвеолярную кость, состоит из кортикальной и трабекулярной кости. Кортикальный слой представлен зрелой пластинчатой компактной костью, содержащей многочисленные костные каналы и четко выявляемые остециты (рис. 1А). Губчатая кость представлена костными трабекулами пластинчатого строения, между которыми располагаются элементы кровеносного костного мозга (рис. 1Б).

А

Б

Рис. 1. Микропрепараты кости нижней челюсти животных контрольной группы: А – кортикальная пластинка представлена зрелой пластинчатой костью с немногочисленными костными каналами; Б – трабекулы губчатой кости пластинчатого строения, элементы костного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. X 200 (А), X 100 (Б)

Через 2 месяца после инъекции золотистой кислоты во второй группе у 4 из 10 овариоэктомированных крыс были обнаружены очаги остеонекроза в области нижней челюсти. Следует отметить некоторое увеличение числа линий цементирования, их извилистость, утолщение или размытость при окрашивании срезов гематоксилином и эозином, что свидетельствует об усилении метаболической перестройки в костной ткани. Отмечались также различной степени выраженности признаки редификации (резорбции), что особенно четко проявляется в компактной кости (рис. 2А). При этом наблюдалось расширение костных каналов за счёт резорбции костной ткани клеточными элементами – гистиоцитами и гигантскими многоядерными клетками – остеокластами. В просвете костных каналов видны расширенные и полнокровные сосудистые элементы, разрастание рыхлой соединительной ткани. В отдельных случаях в компактной кости сформированы относительно крупные кисты, заполненные различной степени зрелости соединительной тканью и расширенными полнокровными сосудами (рис. 2Б). В периодонтальной связке увеличено число фибробластов и гистиоцитов, причём последние принимают участие в резорбции альвеолярной кости со стороны периодонта. Увеличение числа клеточных элементов сопровождалось истончением и уменьшением количества коллагеновых волокон периодонтальной связки. Поверхность альвеолярной кости со стороны периодонтальной связки подвержена лизису и узурированию

(рис. 2В), при этом в прилежащих участках определялись признаки периостеоцитарного лизиса.

В области участка некроза кости нижней челюсти в компактной безостеоцитной кости определялись участки живой кости, подверженной активной резорбции, что происходит на фоне выраженного воспалительного процесса. Отмечалось разрушение прилежащей к зубу альвеолярной кости и замещение её соединительной тканью с многочисленными сосудами, гистиоцитами и нейтрофильными лейкоцитами, отдельными лимфоцитами и тучными клетками (рис. 2Г).

Альвеолярная кость и прилежащая к ней периодонтальная связка нижней челюсти у животных из группы сравнения обычного строения. При этом альвеолярная кость представлена компактной пластинчатой костью, содержащей фолькмановские каналы (рис. 3). Каких-либо явных различий в архитектонике альвеолярной кости по сравнению с контрольной группой животных не выявлено. Периодонтальная связка представлена многочисленными коллагеновыми волокнами и расположенными между ними фибробластами. Следует отметить, что клеточный состав периодонтальной связки по сравнению с контрольной группой животных не изменён. По сравнению с опытной группой животных не выявляются признаков редификации альвеолярной кости со стороны периодонтальной связки. Кортикальная пластинка и губчатая кость нижней челюсти обычного строения и не отличаются по своему клеточному составу и архитектонике от таковых контрольной группы животных.

А

Б

В

Г

Рис. 2. Микропрепараты кости нижней челюсти животных опытной группы: А – расширение костных канальцев кортикальной пластинки, некоторое увеличение числа остеоцитов; Б – формирование в компактной кости отдельных крупных кист, заполненных рыхлой соединительной тканью и многочисленными расширенными и полнокровными сосудами; В – поверхность альвеолярной кости со стороны периодонтальной связки подвержена узурпированию прилежащими гистиоцитами, признаки периостеоцитарного лизиса кости; Г – разрушение и лизис фрагмента альвеолярной кости с замещением её рыхлой соединительной тканью, содержащей многочисленные сосуды, гистиоциты и нейтрофильные лейкоциты. Окраска гематоксилином и эозином. X 400 (А, В), X 200 (Б, Г)

Рис. 3. Компактная пластинчатая кость альвеолярного отростка, содержащая относительно многочисленные фолькмановские каналы. Фрагмент нижней челюсти животного группы сравнения. Окраска гематоксилином и эозином. X 200

Заключение. Введение золендроновой кислоты у овариоэктомированных животных может вызвать образование остеонекроза нижней челюсти. При этом у животных из группы сравнения (без овариоэктомии)

введение бисфосфоната не вызвало никаких изменений в альвеолярной кости и периодонтальной связке, из чего можно заключить, что развитию осложнений БФ-терапии в виде ОНЧ способствуют метаболические нарушения костной ткани.

Овариоэктомия способствует развитию коагуляционного некроза с последующим формированием выраженного хронического воспалительного процесса и частичным лизисом поражённого участка кости. Со стороны тканей пародонта у овариоэктомированных животных на фоне БФ-терапии отмечались изменения как в альвеолярной кости, так и в периодонтальной связке, характерные для пародонтита, с признаками резорбции компактной пластинки, уменьшением числа коллагеновых волокон периодонта и увеличением клеточной инфильтрации гистиоцитами и фибробластами. Все это дает основание предположить, что важным условием для развития остеонекроза челюстей на фоне применения БФ-терапии выступают предварительные метаболические нарушения в тканях пародонта.

Информированное согласие: Экспериментальное исследование проведено в соответствии с требованиями ГОСТ Р от 02.12.2009 53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)».

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Chukir T., Liu Y., Farooki A. Antiresorptive Agents' Bone-protective and Adjuvant Effects in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018. <https://doi.org/10.1111/bcp.13834>
2. McGowan K., McGowan T., Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Diseases*. 2018;24(4):527-536. <https://doi.org/10.1111/odi.12708>
3. Stavropoulos A., Bertl K., Pietschmann P., Pandis N., Schiødt M. [et al.]. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*. 2018;29(Suppl 18):54-92. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.007>
4. Sirak S. V., Shchetin E. V. Prevention of complications in patients suffering from pathological mandibular fractures due to bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Research Journal Pharmaceutical, Biological and Chemical Science*. 2015;6(5):1678-1684
5. Favia G., Tempesta A., Limongelli L., Crincoli V., Piattelli A. [et al.]. Metastatic Breast Cancer in Medication-Related Osteonecrosis Around Mandibular Implants. *American Journal of Case Reports*. 2015;16:621-6. <https://doi.org/10.12659/AJCR.894162>
6. Sanchis J. M., Bagán J. V., Murillo J., Díaz J. M., Asensio L. Risk of developing BRONJ among patients exposed to intravenous bisphosphonates following tooth extraction. *Quintessence International*. 2014;45(9):769-77. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a32243>
7. Giovannacci I., Meleti M., Manfredi M., Mortellaro C., Greco Lucchina A. [et al.]. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *Journal of Craniofacial Surgery*. 2016;27(3):697-701. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002564>
8. Rao N. J., Wang J. Y., Yu R. Q., Leung Y. Y., Zheng L. W. Role of Periapical Diseases in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *BioMed Research International*. 2017;2017:1560175. <https://doi.org/10.1155/2017/1560175>
9. Hoff A. O., Toth B., Hu M., Hortobagyi G. N., Gagel R. F. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1218:47-54. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05771.x>

Сведения об авторах:

Атрушкевич Виктория Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пародонтологии;
тел.: 84999730241; e-mail: atrushkevichv@mail.ru

Берченко Геннадий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением;
тел.: 84999409443; e-mail: gn_berchenko@mail.ru

Орехова Людмила Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии терапевтической и пародонтологии; тел.: 88123386407; e-mail: prof_orekhova@mail.ru

Лобода Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии;
тел.: 88123386407; e-mail: ekaterina.loboda@gmail.com

© Коллектив авторов, 2019

УДК 576:615.8:616-091:616-092

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14003>

ISSN – 2073-8137

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЛОВО-СУЛЬФИДНЫХ ПЕЛОИДОВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АДЪЮВАНТНОГО АРТРИТА У КРЫС

К. Е. Бадмаева¹, Н. Н. Абушинова¹, Д. Л. Теплый²

¹ Калмыцкий государственный университет им. Б. Б. Городовикова, Элиста, Россия

² Астраханский государственный университет, Россия

ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF SILT-SULPHIDE PELOIDS ON THE EXPERIMENTAL MODEL «ADJUVANT ARTHRITIS» IN RATS

Badmaeva K. E.¹, Abushinova N. N.¹, Teply D. L.²

¹ Kalmyk State University named after B. B. Gorodovikov, Elista, Russia

² Astrakhan State University, Russia

На экспериментальной модели ревматоидного артрита, вызванного у белых беспородных крыс субплантарным введением неполного адьюванта Фрейнда, показаны протекторный и лечебный противовоспалительный эффекты илово-сульфидных пелоидов озера Большое Яшалтинское. Анализ первичной реакции на введение адьюванта и гистологический контроль сустава выявили достоверное снижение степени гиперемии и отека конечности, а также значительную стабилизацию состояния соединительной ткани в области надкостницы у опытных животных, получавших пелоидотерапию, в сравнении с животными контрольной группы.

Ключевые слова: модель ревматоидного артрита, илово-сульфидные пелоиды