

УДК 616.314.17.001.57/002

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Жулев Е.Н., Кочубейник А.В., Лапшин Р.Д.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Нижегород, e-mail: kochubeynik@mail.ru

В настоящее время с ростом заболеваемости пародонтитом среди пациентов в практике врача-стоматолога все чаще возникает множество вопросов, связанных с этиологией, патогенезом и клиникой воспалительных заболеваний пародонта. Это в свою очередь является основанием для проведения многочисленных исследований, направленных на разработку и внедрение новых методов диагностики и лечения данного заболевания. Однако исследования, проводимые *in vitro*, зачастую не способны полностью отразить физиологические процессы, которые происходят при пародонтите. В связи с этим возникает вполне логичная потребность в использовании в эксперименте лабораторных животных, что позволяет нам получить более достоверные результаты исследований. В данной статье проведен анализ использования различных животных в качестве экспериментальной модели воспалительных заболеваний пародонта. Учитывались сходные и различные с человеческими реакции при пародонтите, особенности строения зубочелюстной системы вида. В итоге нами были оценены перспективы использования отдельных животных для оценки эффективности терапии воспалительных заболеваний пародонта.

Ключевые слова: пародонтит, животные, воспалительные заболевания

EXPERIMENTAL MODELING OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES

Zhulev E.N., Kochubeynik A.V., Lapshin R.D.

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, e-mail: kochubeynik@mail.ru

Nowadays there are lots of questions in the dentist's practice connected with the etiology, pathogenesis and clinical symptoms of the periodontal inflammation because of the increasing number of periodontal diseases. This is the reason for plenty of different researches, made to find out and to use the new methods in diagnostics and treatment of this disease. But the researches made *in vitro* usually are not able to completely imitate the physiological processes, when the periodontal diseases take place. That is why we often need to use animals in laboratory experiments to get more reliable results of the research. In this article we have analysis of using different animals as some experimental models of the periodontal inflammatory diseases. We noticed some similarities and differences with human reactions to periodontitis, features of the anatomy of each kind of animals. So we tried to show the perspectives in using some different animals for reviewing the effectiveness of the periodontal inflammatory diseases treatment.

Keywords: periodontal inflammation, animals, periodontal inflammatory diseases

Модели на животных и клеточных культурах способствуют появлению новых знаний в области биологических наук, в том числе пародонтологии [5]. Хотя культивируемые клетки могут быть использованы для изучения физиологических процессов, которые происходят во время пародонтита, однако не все процессы можно точно воспроизвести *in vitro*. Среди представителей животного мира грызуны, кролики, свиньи, собаки и приматы используются для моделирования пародонтита, каждый имеет свои преимущества и недостатки. Животные модели обеспечили широкий спектр важных данных, однако трудно определить, применимы ли выводы к людям. Кроме того, развитие заболеваний пародонта у человека зависит от индивидуальных особенностей восприимчивости и устойчивости к микроорганизмам [2, 3, 10]. Удобная и высоко воспроизводимая модель, которая действительно имитирует естественный патогенез заболеваний пародонта человека, до сих пор не разработана.

Модели на животных используются для оценки этиологических факторов, механизмов патогенеза заболеваний пародонта и периодонта, а также при разработке различных методов лечения.

С точки зрения сравнительной биологии необходимо использовать приматов похожих на людей, имеющих сравнимые структуры тканей пародонта как в состоянии здоровья, так и болезни [20]. При моделировании любого медицинского или стоматологического исследования на животных необходимо выбирать животное, которое филогенетически похоже на людей. Тем не менее большинство низших приматов, используемых для научно-исследовательских целей, большие, дорогие и трудно управляемые. Кроме того, генетический фон многих из этих животных не был установлен, так как животные, используемые в исследовании, часто дикие, с неоднородностью по возрасту, массе тела и общему и местному состоянию здоровья [20]. Среди видов низших приматов есть более мелкие по разме-

ру представители и с ними относительно легко справиться, но, к сожалению, они не обладают воспалительным профилем заболеваний пародонта человека. Образцы ткани пародонта этих животных, в отличие от людей, имеют очень ограниченное число лимфоцитов и плазматических клеток [16].

Грызуны, такие как мыши, крысы, и хомяки, широко используются для экспериментального моделирования заболеваний пародонта из-за определенных преимуществ, таких как небольшой размер, низкая стоимость, известный возраст и генетический фон, контролируемая микрофлора, и легкости в уходе и обращении [12]. Тем не менее анатомические структуры тканей пародонта и гистопатологические признаки заболевания пародонта грызунов отличаются от человеческих [5, 12]. Например, эпителий десневой борозды у грызунов ороговевающий, в отличие от человека [13]. Кроме того, единственными клетками, обнаруживаемыми при поражении пародонта грызунов, являются нейтрофилы. В отличие от этого ткани пародонта человека, вовлеченные в воспалительный процесс, показывают сложный инфильтрат из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и нейтрофилов [5]. Установленные гистологические отклонения определяют некоторые фундаментальные различия в ответных реакциях тканей на повреждение между грызунами и людьми [5, 7].

Согласно электронному поиску, было показано, что собаки были наиболее широко используемым объектом в качестве биологических моделей заболеваний пародонта (31,16%) [17]. Ввиду их послушного темперамента и природной восприимчивости к заболеваниям пародонта собаки, особенно гончие, используются в исследованиях по изучению прогрессирования заболеваний пародонта, направленной регенерации тканей, заживления ран и зубных имплантатов. Этиологические факторы заболевания пародонта являются идентичными у людей и собак [17]. Тем не менее существуют некоторые принципиальные различия между собаками и людьми – отсутствие боковых движений, отсутствие окклюзионных контактов между премолярами у собак. Часто у животных отсутствуют десневые борозды и десневая жидкость, другой микробный состав зубного налета. Собаки могут обеспечить подходящую модель для изучения естественных изменений в тканях пародонта с возрастом [18].

Крысы являются приемлемой моделью для изучения кариеса, однако имеются ограничения для заболеваний пародонта. Структура десневого края крыс имеет гистоло-

гическое сходство с человеком. У крыс, зараженных *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* наблюдалась горизонтальная убыль костной ткани, что может быть использовано для создания моделей пародонтита и исследования регенерации тканей. Однако крысы обладают естественной резистентностью к заболеваниям пародонта, имеют отличающийся от человека микробный состав [18].

Кролики также часто используются для экспериментального моделирования воспалительных заболеваний тканей пародонта, оценки репаративных свойств костной ткани. Эта модель может быть эффективно использована для тестирования различных материалов костной пластики.

Характеристика микроорганизмов полости рта кроликов показала многочисленные патогенные бактерии, в том числе *F. nucleatum*, *P. heparinolytica*, *Prevotella spp.*, *P. micros*, *S. milleri group*, *A. israelii*, *A. haemolyticum*, которые так или иначе связаны с заболеваниями пародонта у человека [21]. Кролики используются для проведения индуцированного воспаления пародонта путем создания хирургического дефекта и изучения его регенерации. Однако, было выявлено, что данная модель недостаточно адекватна для оценки регенерации периодонтальной связки [19].

В литературе имеются данные об использовании миниатюрных свиней (мини-пиги), мышей, хорьков, хомячков, овец и даже коз в качестве модели индуцированного пародонтита [18].

Индуцированный пародонтит воспроизводят путем размещения лигатуры либо стоматологического цемента вокруг шейки зубов, что позволяет сохранять и увеличивать микробную биопленку, нарушать целостность эпителия десны, повышать остеокластогенез и убыль костной ткани. Кроме того, потеря костной ткани альвеолярного отростка может быть вызвана введением бактерий ротовой полости человека (например, *Porphyromonas gingivalis*) и некоторых химических веществ (спирт в концентрации 65–75%, кортикостероидные препараты) в различных моделях на животных.

Таким образом, очевидно, что усилия, направленные на поиск новых моделей животных, которые лучше представляют воспаление тканей пародонта человека, было бы выгодно для исследователей этой области.

Хронический генерализованный пародонтит моделировали на кроликах путем введения раствора гидрокортизона в область центральных резцов нижней челюсти.



Рис. 1. Начало эксперимента



Рис. 2. Готовая модель пародонтита (13 дней введения гидрокортизона)

Список литературы

1. Армигаж Д.С. Классификация заболеваний пародонта – вечная дилеммаекст // Пародонтология. – 2005. – Вып. 4. – С. 13–28.
2. Горбатова А.С. Роль и место феномена повреждения в патогенезе заболеваний пародонта // Пародонтология. – 2003. – № 4. – С. 19–20.
3. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. – М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2009. – 336 с.
4. Грудянов А.И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова. – М.: Мединформагентство МИА, 2007. – 79 с.
5. Грудянов А.И. Основные направления научных исследований и новые клинические методики в области пародонтологии в нашей стране и за рубежом / А.И. Грудянов, О.А. Фролова // Маэстро стоматологии. – 2008. – № 4(32). – С. 56–60.
6. Действие антисептиков на бактериальные биопленки у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Д.С. Щербакова и др. // Пародонтология. – 2012. – № 4 (61). – С. 65–69.
7. Жулев Е.Н. Клиника, диагностика и ортопедическое лечение заболеваний пародонта. – Нижний Новгород: Изд. НГМА, 2003. – 223 с.
8. Жулев Е.Н. Клиника, диагностика и ортопедическое лечение заболеваний пародонта. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2005. – 320 с.
9. Жулев Е.Н. Особенности ортопедического лечения хронического генерализованного пародонтита // Е.Н. Жулев, Е.Е. Щепетнова, М.Ю.Саакян, С.Ю. Габышева-Хлустикова, Д.Н. Демин. – Маэстро стоматологии. – 2012. – № 46. – С. 48–51.
10. Зорина О.А. Микробиоценоз полости рта в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / О.А. Зорина, А.А. Кулаков, А.И. Грудянов // Стоматология. – 2011. – № 1. – С. 73–78.
11. Клинико-лабораторные походы к оптимизации лечения пародонтитов / Л.А. Соболева и др. // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 28–30.
12. Микроскопическое исследование десневых карманов / Н.М. Каргальцева [и др.] // Институт стоматологии. – 2001. – № 2(11). – С. 61–62.
13. Морфологические особенности десен разных биотипов / В.М. Саркисян и др. // Пародонтология. – 2012. – № 1 (62). – С. 26–29.
14. Мюллер Х.-П. Пародонтология. – Львов: ГалДент, 2004. – 256 с.
15. Непомнящая Н.В. Повышение эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита (клинико-биохимическое исследование): дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2009. – 170 с.
16. Adams R.A., Zander H.A., Polson A.M. Interproximal and buccal cell populations apical to the sulcus before and during experimental periodontitis in squirrel monkeys. J Periodontol. 1981 Aug;52 (8): 416–9.

17. Dannan A., Alkattan F. Animal models in periodontal research: a mini-review of literature. *The Internet Journal of Veterinary Medicine* Vol. 5, № 1.

18. Helieh S.Oz., David A. Puleo. Animal models for periodontal disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/754857>.

19. Oortgiesen D.A.W., Meijer G.J., Bronckers AL.JJ., Walboomers X.F., Jansen J.A. Fenestration defects in the rabbit jaw: an inadequate model for studying periodontal regeneration. *Tissue Engineering C* 2010; 16: 133–40.

20. Schou S., Holmstrup P., Kornman K.S. Non-human primates used in studies of periodontal disease pathogenesis: a review of the literature. *J Periodontol.* 1993 Jun;64 (6): 497–508.

21. Tyrrell K.L., Citron D.M., Jenkins J.R. Periodontal bacteria in rabbit mandibular and maxillary abscesses. *Journal of Clinical Microbiology* 2002; 40: 1044–47.

References

1. Armitazh, D.S. Klassifikacija zbolevanij parodonta vechnaja dilemma. *Parodontologija*, 2005, 4. 13–28.

2. Gorbatova, A.S. Rol i mesto fenomena povrezhdenija v patogeneze zbolevanij parodonta. *Parodontologija*, 2003, no. 4 19–20.

3. Grudjanov A.I. Zbolevanija parodonta. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2009.

4. Grudjanov A.I., Ovchinnikova V.V. Profilaktika vospalitel nyh zbolevanij parodonta Moscow: Medinformagenstvo MIA, 2007.

5. Grudjanov A.I. Osnovnye napravlenija nauchnyh issledovanij i novye klinicheskie metodiki v oblasti parodontologii v nashej strane i za rubezhom *Majestro stomatologii*, 2008, no. 4(32). pp. 56–60.

6. Shherbakova D.S. i dr. Dejstvie antiseptikov na bakteriálne bioplenki u pacientov s vospalitel nymi zbolevanijami parodonta. *Parodontologija*, 2012, no. 4 (61). 65–69.

7. Zhulev E. N. Klinika, diagnostika i ortopedicheskoe lechenie zbolevanij parodonta. Nizhnij Novgorod Izd. NGMA, 2003.

8. Zhulev E.N. Klinika, diagnostika i ortopedicheskoe lechenie zbolevanij parodonta. N.Novgorod: Izd-vo NGMA, 2005.

9. Zhulev E.N. Osobennosti ortopedicheskogo lechenija hronicheskogo generalizovannogo parodontita // E.N. Zhulev, E.E. Shhepetnova, M.Ju.Saakjan, S.Ju. Gabysheva-Hlustikova, D.N. Demin. *Majestro stomatologii*, 2012, no. 46 48–51.

10. Zorina O.A. Mikrobiocenoza polosti rta v norme i pri vospalitel nyh zbolevanijah parodonta / O.A. Zorina, A.A. Kulakov, A.I. Grudjanov // *Stomatologija*, 2011, no. 1. 73–78.

11. Kliniko laboratornye pohody k optimizacii lechenija parodontitov / L.A. Soboleva i dr. *Stomatologija*, 2010, no. 6. 28–30.

12. Kargal ceva N.M. Mikroskopicheskoe issledovanie desnevnyh karmanov. Institut stomatologii, 2001, no. 2(11). 61–62.

13. Sarkisjan V.M. Morfologicheskie osobennosti desen raznyh biotipov. *Parodontologija*, 2012, no. 1 (62). 26–29.

14. Mjuller H.-P. *Parodontologija*. L vov: GalDent, 2004.

15. Nepomnjashhaja, N.V. Povyshenie jeffektivnosti lechenija hronicheskogo generalizovannogo parodontita (kliniko-biohimicheskoe issledovanie): dis. ... kand.med.nauk: 14.01.14 / Nepomnjashhaja Natal ja Viktorovna. Samara, 2009. 170 p.

16. Adams R.A., Zander H.A., Polson A.M. Interproximal and buccal cell populations apical to the sulcus before and during experimental periodontitis in squirrel monkeys. *J Periodontol.* 1981 Aug; 52 (8): 416–9.

17. Dannan A., Alkattan F. Animal models in periodontal research: a mini-review of literature. *The Internet Journal of Veterinary Medicine* Vol. 5, no. 1.

18. Helieh S.Oz, David A. Puleo. Animal models for periodontal disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/754857>.

19. Oortgiesen D.A.W., Meijer G.J., Bronckers AL.JJ., Walboomers X.F., Jansen J.A. Fenestration defects in the rabbit jaw: an inadequate model for studying periodontal regeneration. *Tissue Engineering C* 2010; 16: 133–40.

20. Schou S., Holmstrup P., Kornman K.S. Non-human primates used in studies of periodontal disease pathogenesis: a review of the literature. *J Periodontol.* 1993 Jun;64 (6):497–508.

21. Tyrrell K.L., Citron D.M., Jenkins J.R. Periodontal bacteria in rabbit mandibular and maxillary abscesses. *Journal of Clinical Microbiology* 2002; 40:1044–47.

Рецензенты:

Казарина Л.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород;

Косюга С.Ю., д.м.н., доцент, зав. кафедрой стоматологии детского возраста, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород.