

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРЕПАРАТА "ТАХОКОМБ" ПОСЛЕ ЭКСТРАКЦИИ ЗУБА

Сирак С.В.<sup>1</sup>, Щетинин Е.В.<sup>1</sup>, Ходжаян А.Б.<sup>1</sup>, Радзиевская Н.Г.<sup>1</sup>, Арутюнов А.В.<sup>1</sup>,  
Аванесян Р.А.<sup>1</sup> Петросян Г.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия (355000, Ставрополь, ул. Мира, 310), e-mail: [postmaster@stgma.ru](mailto:postmaster@stgma.ru)

В процессе проведения комплексного экспериментального патофизиологического исследования были изучены процессы регенерации в лунке удаленного зуба крысы. В эксперименте использованы 42 крысы, в контрольной группе (21 животное) лунка удаленного нижнего резца велась под кровяным сгустком, в основной (21 животное) – заполнялась препаратом «Тахокомб». Результаты проведенного исследования показали, что введение крысам в лунку удаленного нижнего резца препарата «Тахокомб» вызывает повышение пролиферативной активности клеточных элементов соединительной ткани и костного мозга. При этом в основной группе структура регенерата в лунке удаленного зуба приобретает черты, присущие зрелой губчатой кости, раньше, чем в контрольной группе. Как показали результаты проведенного исследования, применение в клинике препарата «Тахокомб», предназначенного для профилактики воспаления и оптимизации репаративного остеогенеза после удаления зуба как этапа подготовки к протезированию, в том числе и с использованием дентальных имплантантов, можно считать перспективным.

Ключевые слова: экстракция зуба, регенерация, лунка, воспаление, эксперимент

## EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE REGENERATION POTENTIAL THE "TACHOCOMB" AFTER EXTRACTION OF THE TOOTH

Sirak S.V.<sup>1</sup>, Schetinin E.V.<sup>1</sup>, Hodzhayan A.B.<sup>1</sup>, Radzievskaya N.G.<sup>1</sup>, Arutyunov A.V.<sup>1</sup>,  
Avanesyan R.A.<sup>1</sup>, Petrosyan G.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>"Stavropol State Medical University", Stavropol, Russia (355000, Stavropol, Mira str., 310), e-mail: [postmaster@stgma.ru](mailto:postmaster@stgma.ru)

In the process of comprehensive experimental pathophysiological studies have explored the regeneration processes in the hole of the extracted tooth rats. In the experiment used 42 rats in the control group (21 animal) hole remote bottom cutter was carried out under a blood clot in the main (21 animal) - were filled with drug "efficiency". The results of issledovaniia showed that the introduction of rats in a hole remote bottom cutter drug "efficiency" causes an increase in proliferative activity of the cellular components of the connective tissue and bone marrow. In the main group the structure of the regenerate in a hole of the extracted tooth acquires the features inherent Mature spongy bone earlier than in the control group. As have shown results of research, the application in the clinic of the drug, "efficiency", intended for prevention of inflammation and optimizing reparative osteogenesis after tooth removal as a stage of preparation for prosthetics, including with the use of dental implants can be considered perspective

Keywords: tooth extraction, regeneration, well, inflammation, experiment

Убыль костной составляющей альвеолярного края челюсти, возникающая после удаления зубов, значительно задерживает начало протезирования, в дальнейшем может стать причиной плохой фиксации протезов, а также является серьезным препятствием для дентальной имплантации [1, 3, 4, 5, 10]. Для предупреждения этого процесса рядом авторов предлагалось вводить в лунку удаленного зуба композиции, содержащие гипс, брэфоткань, препараты крови, гидроксипатит кальция, костную щебенку, костный коллаген [1, 2, 3, 5, 8, 13].

Внимание практических врачей привлекает к себе препарат «Тахокомб» («Nycomed», Австрия), который представляет собой одновременно специфическое кровоостанавливающее и противовоспалительное средство местного действия, содержащее антибактериальный компонент (метронидазол), концентрированный фибриноген, тромбин, а также коллаген и сульфат кальция, благотворно влияющие на репаративный остеогенез [4, 8, 11].

По сведениям отечественных и зарубежных авторов, препараты на основе сульфата кальция и коллагена находят достаточно широкое применение в клинической стоматологии, при лечении заболеваний пародонта, кист челюстей, реконструкции альвеолярного края челюсти, имплантации конструкций, предназначенных для фиксации зубных протезов [2, 3, 6, 7, 12]. В то же время практически отсутствуют исследования, посвященные изучению патогенетических и патофизиологических аспектов процессов регенерации и воспаления на ранних и поздних стадиях заживления лунки зуба. В отечественной литературе имеются лишь единичные сообщения об экспериментальном обосновании и клиническом испытании поликомпонентных препаратов данного типа.

**Цель исследования:** экспериментальная оценка влияния препарата «Тахокомб» на заживление лунки удаленного зуба.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на 42 белых крысах-самцах линии Вистар. Под внутрибрюшинным гексеналовым наркозом у них удаляли правый нижний резец. Для этого после отслойки десны пересекали волокна периодонта на глубину до 5 мм. На коронковую часть зуба накладывали тонкие клювовидные щипцы и осуществляли несколько ротационных движений с нарастающей амплитудой, затем осуществляли экстракцию зуба по линии, соответствующей его естественному изгибу.

В контрольной группе (21 крыса) после удаления зуба края десны сближали узловыми швами, т.е. создавали условия для формирования и сохранения в лунке зуба кровяного сгустка.

В основной группе (21 крыса) лунку зуба на 2/3 заполняли препаратом «Тахокомб». Швы не накладывали.

Затем в течение 7 суток животным давали мягкую пищу, а затем переводили их на обычный рацион, включавший сухой корм. Через 3, 7, 14, 28 сут, 2 и 4 мес. после удаления зуба по 3 крысы из каждой группы выводили из опыта передозировкой эфира. Выделенные препараты нижней челюсти фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали в трилоне-Б, проводили по банкам спиртов восходящей плотности, заливали в парафин и готовили серийные срезы толщиной до 2 мкм.

Результаты опыта оценивали:

- на основании данных динамического наблюдения за состоянием животных;

- рентгенографического и макроскопического исследования нижней челюсти и прилежащих мягких тканей;
- подсчета индекса меченых ядер клеток (ИМЯК) соединительной ткани, заполняющей лунку удаленного зуба и костном мозге нижней челюсти;
- описания картины, наблюдаемой при микроскопии препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, Бильшовскому, Маллори и Бишу.

Материалы исследования подвергнуты математической обработке на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Excel 2007, Statistica for Windows 5.0. При сравнении значений исследуемого показателя в разных группах в аналогичные периоды времени для оценки достоверности различий использовались непараметрические методы: U-критерий Манна-Уитни и метод ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты исследований.** Наблюдение за экспериментальными животными показало, что они хорошо переносят удаление зуба и с 4-5-го дня могут принимать обычный корм. В более поздние сроки (спустя 2 мес. и более) у некоторых из них возникает нарушение функции откусывания в связи с чрезмерным ростом верхнего правого резца, лишившегося своего антагониста.

При изучении макропрепаратов отмечено, что у крыс основной группы в первые 2-3 недели воспалительные явления в области правой половины нижней челюсти в виде ее утолщения, инфильтрации околочелюстных мягких тканей встречались чаще и были выражены в большей мере. Анализ рентгенограмм не позволил дать детальную характеристику репаративных процессов, происходящих в лунке зуба, так как использованный препарат «Тахокомб», содержащий сульфат кальция, рентгеноконтрастен на фоне затенения, которое он дает, объективно оценить динамику процессов резорбции и костеобразования оказалось затруднительно. Визуально периостальная реакция по нижнему краю челюсти на уровне лунки правого резца более выражена у крыс основной группы, т.е. после введения в лунку зуба «Тахокомба».

Изучение пролиферативной активности клеток соединительной ткани по ИМЯК выявило, что у крыс контрольной группы этот показатель в области лунки удаленного зуба составил на 3-е сутки после операции  $1,5 \pm 0,1\%$ , на 7-е сутки –  $1,32 \pm 0,39\%$ , на 14-е сутки –  $0,94 \pm 0,06\%$ , на 28-е сутки –  $1,03 \pm 0,07\%$ , а у крыс опытной группы –  $6,93 \pm 1,24$ ,  $5,73 \pm 0,96$ ,  $4,38 \pm 0,63$  и  $2,36 \pm 0,05\%$  соответственно, т.е. значительно выше ( $p < 0,05$ ).

ИМЯК костного мозга у крыс контрольной группы в области стенок лунки удаленного зуба через 3 суток после операции составлял  $3,22 \pm 0,79\%$ , через 7 суток –  $7,92 \pm 0,19\%$ , через 14 суток –  $5,25 \pm 0,09\%$  и через 28 суток –  $13,34 \pm 0,61\%$ , у крыс опытной группы –  $5,19 \pm 0,44$ ,  $10,42 \pm 0,51$ ,  $13,24 \pm 1,18$  и  $29,49 \pm 1,55\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

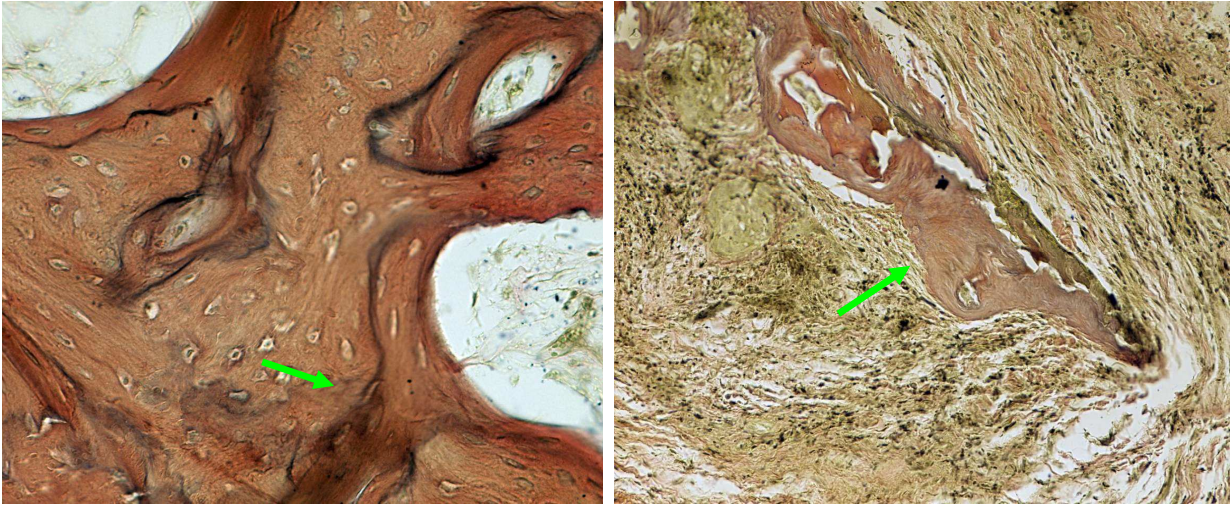
Таким образом, введение в лунку удаленного зуба препарата «Тахокомб» вызывает достоверное повышение пролиферативной активности соединительной ткани на 3-7-е сутки, а костного мозга – на 14-28-е сутки.

При микроскопической оценке серийных срезов нижней челюсти на 3-7-е сутки после операции выявлены признаки гнойного воспаления с инфильтрацией костномозговых пространств и прилежащими к кости мягких тканей полиморфно-ядерными лейкоцитами.

Картина гнойного воспаления являлась более выраженной у крыс основной группы. На 14-28-е сутки воспалительный процесс затихал и на первый план в морфологической картине выдвигались признаки пролиферации соединительнотканых, костных и костномозговых клеточных элементов. Наряду с большим количеством остеобластов, продуцирующих остеоидную ткань, встречались участки некротизированной костной ткани в области стенок лунки, которые рассасывались при участии остеокластов. Активность пролиферативных процессов также наиболее выражена у крыс основной группы. В относительно ранние сроки после удаления зуба (14 сутки) в непосредственной близости к участкам скопления фрагментов «Тахокомба», возникал местный, «ограниченный» остеогенез, чего не наблюдалось у крыс контрольной группы.

Через 2 месяца после удаления зуба в группе контроле отмечалось неравномерное заполнение полости лунки соединительной тканью. По мере приближения к центру полости лунки стромальных элементов становилось меньше. Количество новообразованных костных балок являлось умеренным, они располагались преимущественно пристеночно. Установлено, что количество гемопозитических костномозговых элементов в полостях губчатой новообразованной кости в контрольной группе больше, чем у крыс основной группы. На фоне явно слабовыраженного репаративного остеогенеза у крыс контрольной группы к этому сроку практически отсутствовали признаки воспалительной реакции в зоне удаленного зуба.

У крыс основной группы через 2 месяца после начала опыта репаративный остеогенез протекал как с периферии лунки к ее центру, так и от ее осевого отдела к периферии в результате появления множественных участков ограниченного, «очагового» остеогенеза на границе с аморфно измененными, вакуолизированными включениями фрагментов препарата «Тахокомб» (рис. 1).



*Рис. 1. Микропрепарат 2-й месяц эксперимента. Основная группа. Слева – вращание коллагеновых волокон. Окраска по Бильшовскому. Об.10, ок.16. Справа - участок «очагового» остеогенеза. Окраска по Футу. Об.40, ок.16*

Процесс периферического образования новой костной ткани проходил за счет пролиферирующих остеобластов губчатой кости стенки лунки с одновременным вращением рыхлой волокнистой соединительной ткани в межтрабекулярные пространства. На фоне активного образования костных трабекул наблюдалась редукция гемопоза в костномозговых полостях. В соединительной ткани, заполнявшей лунку, к этому времени еще отмечалась картина вялотекущего воспаления, сопровождавшегося формированием очаговой инфильтрации, представленной в основном полиморфно-ядерными лейкоцитами с примесью макрофагов.

В более поздние сроки (4 мес.) в контроле морфологическая картина претерпела незначительные изменения. У крыс основной группы в этот срок еще встречались участки аморфных структур препарата «Тахокомб», окруженные новообразованной костной тканью. Воспалительные явления были выражены слабо. Новообразованная кость в лунке зуба была бедна костномозговыми элементами, т.е. регенерат представлял собой более плотную костную структуру по сравнению с регенератом у крыс контрольной группы.

**Заключение.** Таким образом, введение крысам в лунку удаленного нижнего резца препарата «Тахокомб» вызывает повышение пролиферативной активности клеточных элементов соединительной ткани и костного мозга. Процесс костеобразования при этом проходит в двух направлениях. Первое направление – от периферии к центру за счет пролиферации остеобластов губчатой кости нижней челюсти. Второе направление – от центрального (осевого) отдела полости лунки удаленного зуба к периферии в результате как новообразования костных трабекул в рыхлой волокнистой соединительной ткани, так и формирования участков «очагового» остеогенеза в непосредственной близости от структур, содержащих фрагменты «Тахокомба». При этом в основной группе структура регенерата в

лунке удаленного зуба приобретает черты, присущие зрелой губчатой кости раньше, чем в контрольной группе. Учитывая все вышесказанное, можно считать перспективным применение в клинике препарата «Тахокомб», предназначенного для профилактики воспаления и оптимизации репаративного остеогенеза после удаления зуба как этапа подготовки к протезированию, в том числе и с использованием дентальных имплантантов.

### Список литературы

1. Беланов Г.Н. Комплексное лечение больных альвеолитами с использованием биогенных материалов с антимикробным эффектом/Беланов Г.Н. //Автореф. дисс. ... канд. мед.наук. – Самара, 2009. – 24 с.
2. Григорьянц Л.А. Лечение травм нижнеальвеолярного нерва, вызванных выведением пломбирочного материала в нижнечелюстной канал/Григорьянц Л.А., Сирак С.В. // Клиническая стоматология. – 2006. - №1. – С. 52-57.
3. Ефимов Ю.В. Способ профилактики и лечения альвеолитов //Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных трудов. – Волгоград, 2010. – С. 141-144.
4. Слетов А.А. Экспериментальное определение регенераторного потенциала клеток костного мозга / Слетов А.А., Переверзев Р.В., Ибрагимов И.М., Кодзоков Б.А., Сирак С.В. // Стоматология для всех. – 2012. - №2. – С. 29-31.
5. Сирак С.В. Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата «Коллост» и биорезорбируемых мембран «Диплен-Гам» и «Пародонкол» при удалении ретенированных и дистопированных нижних третьих моляров / Сирак С.В., Слетов А.А., Алимов А.Ш. Цховребов А.Ч., Федурченко А.В., Афанасьева О.В. // Стоматология. – 2008. – Т. 87. - № 2. – С. 10-14.
6. Сирак С.В. Непосредственная дентальная имплантация у пациентов с включенными дефектами зубных рядов/Сирак С.В., Слетов А.А., Гандылян К.С., Дагуева М.В. //Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – Т.21. - №1. – С. 51-54.
7. Сирак С.В. Влияние пористого титана на остеогенный потенциал клеток костного мозга *in vitro* / Сирак С.В., Слетов А.А., Ибрагимов И.М., Кодзоков Б.А. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – Т. 27. - № 3. – С. 22-25.
8. Сирак С.В. Вопросы повышения качества эндодонтических вмешательств по данным анкетирования врачей-стоматологов / Сирак С.В., Копылова И.А.//Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. - №2. – С. 127-129.
9. Сирак С.В. Изучение противовоспалительных и регенераторных свойств стоматологического геля на основе растительных компонентов, глюкозамина гидрохлорида и

димексида в эксперименте/Сирак С.В., Зекерьяева М.В. // Пародонтология. – 2010. – Т. 15. - №1. – С. 46-50.

10. Сирак С.В. Опыт лечения альвеолита с использованием различных антибактериальных и гемостатических средств/Сирак С.В., Слетов А.А., Читанава А.Д.//Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. - №2. – С. 56-58.

11. Grimm Dr.W.D. Complex, three-dimensional reconstruction of critical size defects following delayed implant placement using stem cell-containing subepithelial connective tissue graft and allogenic human bone blocks for horizontal alveolar bone augmentation:a case report as proof of clinical study principles/Grimm Dr.W.D., Plöger Dr.M., Schau Dr.I., Vukovic Dr.M.A., Shchetinin E., Akkalaev A.B., Avanesian R.A., Sirak S.V.//Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9. - №2(34). – P. 131-133.

12. Grimm W.D. Prefabricated 3d allogenic bone block in conjunction with stem cell-containing subepithelial connective tissue graft for horizontal alveolar bone augmentation:a case report as proof of clinical study principles/Grimm W.D., Plöger M., Schau I., Vukovic M.A., Shchetinin E., Akkalaev A.B., Arutunov A.V., Sirak S.V. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т.9. - №2(34). – P. 175-178.

13. Sirak S.V. The structure of the low jaw canal in case of complete lack of teeth/Sirak S.V., Kopylova I.A.//Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. - №2. – P. 132-133.

#### **Рецензенты:**

Гарус Я.Н., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Ставрополь;

Калиниченко А.А., д.м.н., главный врач стоматологической клиники «Фитодент», г.Михайловск.