

МГМСУ

# РОССИЙСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ

научно-практический журнал

Том 13

№ 1

2020

Основан в 2008 г.

Профилактика медикаментозного остеонекроза  
в эксперименте



Устранение симметричной микрогнатии



Влияние пломбировочных материалов на костную ткань



Диагностика паренхиматозного паротита у детей

Издательство «Медиа Сфера»

Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова

«Российская стоматология» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал  
Выходит 4 раза в год  
Основан в 2008 году

«Rossijskaja stomatologii» (Russian Journal of Stomatology) is a quarterly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group  
Founded in 2008

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ «Российская стоматология» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,  
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4  
Тел.: (495) 482-4329  
Факс: (495) 482-4312  
E-mail: info@mediasphera.ru  
www.mediasphera.ru  
Отдел рекламы: (495) 482-0604  
E-mail: reklama@mediasphera.ru  
Отдел подписки: (495) 482-5336  
E-mail: zakaz@mediasphera.ru  
Адрес для корреспонденции:  
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

127238 Москва,  
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4  
Тел.: (495) 482-4329  
Факс: (495) 482-4312  
E-mail: rostom@mediasphera.ru  
Зав. редакцией Н.А. Виленкина

Оригинал-макет изготовлен  
Издательством «Медиа Сфера»  
Компьютерный набор и верстка:  
М.Л. Калужин  
Корректор: О.М. Тарарина



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»:  
71637 — для индивидуальных подписчиков  
71638 — для предприятий и организаций

Подписано в печать 07.04.20  
Формат 60×90 1/8. Тираж 5000 экз.  
Усл.печ.л. 9. Заказ 20-2-0535  
Отпечатано в типографии «МЕДИАКОЛОДЪ»

# РОССИЙСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ

Том 13

1'2020

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор О.О. Янушевнич, член-корр. РАН, д.м.н., проф.  
Зам. гл. редактора С.А. Рабинович, д.м.н., проф.  
Ответственный секретарь Н.И. Крихели, д.м.н., проф.

Э.А. Базикян, д.м.н., проф.  
А.Ю. Дробышев, д.м.н., проф.  
Е.В. Зорян, к.м.н., доц.  
Л.П. Кисельникова, д.м.н., проф.  
В.К. Леонтьев, акад. РАН, д.м.н., проф.  
М.В. Ломакин, д.м.н., проф. (научный редактор)  
Л.Н. Максимовская, д.м.н., проф.  
А.Ю. Малый, д.м.н., проф.  
А.В. Митронин, д.м.н., проф.  
Н.Б. Найговзина, д.м.н., проф.  
А.Б. Слабковская, д.м.н., проф.  
Б.Ю. Суражов, к.м.н., доц.  
О.З. Топольницкий, д.м.н., проф.  
В.Н. Царев, д.м.н., проф.  
Юзуро Канеко, проф. (Япония)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.И. Абакаров (Москва), д.м.н., проф.  
Б.Н. Давыдов (Тверь), член-корр. РАН, д.м.н., проф.  
Л.Е. Леонова (Пермь), д.м.н., проф.  
А.В. Лепилин (Саратов), д.м.н., проф.  
Е.Е. Маслак (Волгоград), д.м.н., проф.  
В.Б. Недосеко (Омск), д.м.н., проф.  
Г.Н. Пахомов (Женева), д.м.н., проф.  
Г.И. Ронь (Екатеринбург), д.м.н., проф.  
В.В. Садовский (Москва), к.м.н.  
П.Г. Сысолитин (Новосибирск), д.м.н., проф.  
А.В. Цимбалитов (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.  
В.Т. Шестаков (Москва), д.м.н.  
Мишель Эрден (Бельгия)  
Н.Д. Ющук (Москва), акад. РАН, д.м.н., проф.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

## ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Петросян А.Л., Зубарева А.А., Ягмуров О.Д., Чегу С.Г.,  
Кутукова С.И., Молокова В.А., Косач В.Д., Косач Г.А., Ко-  
сач С.А., Яременко А.И., Власов Т.Д.*  
Применение сулодексида для профилактики  
медикаментозного остеонекроза нижней челюсти крысы

КОНГРЕССЫ, СИМПОЗИУМЫ, КОНФЕРЕНЦИИ  
(ВАЖНЕЙШИЕ МЕРОПРИЯТИЯ)

МАТЕРИАЛЫ 16-ГО ВСЕРОССИЙСКОГО  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФОРУМА И ВЫСТАВКИ ДЕНТАЛ-  
РЕВИЮ 2019, 11—13.02.19, МОСКВА, РОССИЯ (ЧАСТЬ 5)

Хирургическая стоматология  
Челюстно-лицевая хирургия

## FUNDAMENTAL RESEARCH

- 3 *Petrosyan A.L., Zubareva A.A., Yagmurov O.D., Chegu S.G.,  
Kutukova S.I., Molokova V.A., Kosach V.D., Kosach G.A.,  
Kosach S.A., Yaremenko A.I., Vlasov T.D.*  
Sulodexide administration for prophylactic of the medicamental jaw's  
osteonecrosis in rats

## CONGRESSES, SYMPOSIA, CONFERENCES

ABSTRACTS 16TH ALL-RUSSIAN DENTAL FORUM DENTAL  
REVIEW 2019, 11—13.02.19,  
MOSCOW, RUSSIA (PART 5)

- 12 Oral cavity surgery  
55 Maxillofacial surgery

<https://doi.org/10.17116/rosstomat2020130113>

## Применение сулодексида для профилактики медикаментозного остеонекроза нижней челюсти крысы

© А.А. ПЕТРОСЯН<sup>1</sup>, д.м.н., проф. А.А. ЗУБАРЕВА<sup>1</sup>, д.м.н., проф. О.Д. ЯГМУРОВ<sup>1</sup>, д.б.н. С.Г. ЧЕФУ<sup>1,2</sup>, к.м.н. С.И. КУТУКОВА<sup>1,2</sup>, В.А. МОЛОКОВА<sup>1</sup>, В.Д. КОСАЧ<sup>1</sup>, Г.А. КОСАЧ<sup>1</sup>, С.А. КОСАЧ<sup>1</sup>, д.м.н., проф. А.И. ЯРЕМЕНКО<sup>1</sup>, д.м.н., проф. Т.Д. ВЛАСОВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>СПБ ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Цель исследования — определить возможности ангиопротекции и свивенения остеонекроза на фоне применения бисфосфонатов.

Материал и методы. На три группы были разделены 27 крыс: 1-й группе вводили золедроновую кислоту в течение 6 нед, 2-й группе — золедроновую кислоту 6 нед и сулодексида в течение последних 3 нед и 3-й группе (контроль) — физиологический раствор. После введения препаратов крысам удаляли 1 моляр нижней челюсти слева. Проводили исследование линейной скорости кровотока с помощью лазерной и высокочастотной ультразвуковой доплерографии в области пародонта удаленного зуба при аппликации ацетилюлина на разных сроках эксперимента. Структуру костной ткани оценивали посредством компьютерной томографии и морфологически.

Результаты. Было выявлено резкое свивенение микрогемодинамики на фоне применения золедроновой кислоты в течение 6 нед, свивенение кровотока в слизистой оболочке и в большей степени в костной ткани. Удаление зуба приводило к развитию остеонекроза нижней челюсти. В группе с введением сулодексида наблюдали меньшее свивенение микрогемодинамики и достоверное уменьшение остеонекроза.

Вывод и заключение. Золедроновая кислота вызывает нарушение периостального кровотока, а также кровотока слизистой оболочки. Одним из механизмов является нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации. Применение сулодексида улучшает скорость восстановления кровотока и уменьшает размеры возникающего остеонекроза.

Ключевые слова: бисфосфонатный остеонекроз, золедронат, сулодексид, доплерография, сулодексид как препарат профилактики остеонекроза.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Петросян А.А. — e-mail: 89119309875@mail.ru

Зубарева А.А. — e-mail: a.zubareva@bk.ru

Ягмуров О.Д. — e-mail: oraz.yagmurov@gmail.com

Чефу С.Г. — e-mail: chefusveta@yandex.ru

Кутукова С.И. — <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

Молокова В.А. — e-mail: molokona1997@gmail.com,

Косач В.Д. — e-mail: blondegir07@mail.ru

Косач Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1135-4678>

Косач С.А. — e-mail: prinkos1@gmail.com

Яременко А.И. — e-mail: ayaremenko@me.com

Власов Т.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-6951-7599>

### АВТОР, ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ПЕРЕПИСКУ

Косач Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1135-4678>; e-mail: german1kosach@gmail.com

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Петросян А.А., Зубарева А.А., Ягмуров О.Д., Чефу С.Г., Кутукова С.И., Молокова В.А., Косач В.Д., Косач Г.А., Косач С.А., Яременко А.И., Власов Т.Д. Применение сулодексида для профилактики медикаментозного остеонекроза нижней челюсти крысы. *Российская стоматология*. 2020;13(1):3-11. <https://doi.org/10.17116/rosstomat2020130113>

## Sulodexide administration for profilactic of the medicinal jaw's osteonecrosis in rats

© A.A. PETROSYAN<sup>1</sup>, A.A. ZUBAREVA<sup>1</sup>, O.D. YAGMUROV<sup>1</sup>, S.G. CHEFU<sup>1,2</sup>, S.I. KUTUKOVA<sup>1,2</sup>, V.A. MOLOKOVA<sup>1</sup>, V.D. KOSACH<sup>1</sup>, G.A. KOSACH<sup>1</sup>, S.A. KOSACH<sup>1</sup>, A.I. YAREMENKO<sup>1</sup>, T.D. VLASOV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>SPB City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**Purpose.** Determine the possibilities of angioprotection and reduce osteonecrosis while using bisphosphonates.

**Material and methods.** In our experiment, 27 rats were used that were divided into 3 groups: group 1 was administered zoledronic acid for 6 weeks, group 2 was administered zoledronic acid for 6 weeks and the subsequent administration of sulodexide, group 3 was injected with saline. After that there was modeling of extraction of the teeth. A linear blood flow velocity was studied using laser and high-frequency Doppler ultrasound in the periodontal area of an extracted tooth in rats with the application of vasoactive substance Acetylcholine 3% for 1 min. Evaluation of changes in the structure of bone tissue was carried out by computed tomography of the head of the rats studied, comparison of data with the control group and the saline group.

**Results.** A rapid decrease in microcirculation was detected during the use of zoledronic acid for 6 weeks. Lower decrease in microcirculation was detected after 3 week sulodexide therapy during the use of zoledronic acid for 6 weeks. A decrease in blood flow in the mucous membrane and, to a greater extent, in bone tissue was detected. We obtained data that correlate with different hypotheses of the effect of bisphosphonates on the bloodstream.

**Conclusion.** Zoledronic acid causes a statistically significant impairment of the periosteal blood flow, mucous membrane due to a complex of disorders, which includes both the cellular component (impaired endothelium-dependent vasodilation of the mucous membrane vessels) and in reducing the microcirculation intensity in the mucous membrane and bone tissue. However, the use of sulodexide improves blood flow restoration and reduces the size of osteonecrosis that occurs.

**Keywords:** bisphosphonate osteonecrosis, zoledronate, sulodexide, doppler sonography sulodexide as an osteonecrosis prevention drug.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Petrosyan A.L. — e-mail: 89119309875@mail.ru

Zubareva A.A. — e-mail: a.zubareva@bk.ru

Yagmurov O.D. — e-mail: oraz.yagmurov@gmail.com

Chefu S.G. — e-mail: chefusveta@yandex.ru

Kutukova S.I. — <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

Molokova V.A. — e-mail: molokona1997@gmail.com,

Kosach V.D. — e-mail: blondegir07@mail.ru

Kosach G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1135-4678>

Kosach S.A. — e-mail: prinkosl@gmail.com

Yaremenko A.I. — e-mail: ayaremenko@me.com

Vlasov T.D. — <https://orcid.org/0000-0002-6951-7599>

## CORRESPONDING AUTHOR

Kosach G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1135-4678>; e-mail: german1kosach@gmail.com

## TO CITE THIS ARTICLE:

Petrosyan AL, Zubareva AA, Yagmurov OD, Chefu SG, Kutukova SI, Molokova VA, Kosach VD, Kosach GA, Kosach SA, Yaremenko AI, Vlasov TD. Sulodexide administration for profilactic of the medicamental jaw's osteonecrosis in rats. *Russian Journal of Stomatology = Rossiiskaya stomatologiya*. 2020;13(1):3-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rossstomat2020130113>

## Введение

Золедроновая кислота (ЗК) — аминобисфосфонат, который уменьшает костные осложнения при лечении онкологических заболеваний. Бисфосфонаты блокируют farnesyl pyrophosphate synthase (FPPS) — фермент, находящийся внутри остеокласта, в результате остеокласт становится нефункционирующим. Таким образом, ЗК используется при химиотерапии для предотвращения метастазирования злокачественных новообразований [1]. В связи с высокой афинностью ЗК к рецепторам остеокластов ее также применяют при лечении остеопороза [2]. Однако нередко введение бисфосфонатов может осложниться развитием остеонекроза верхней или нижней челюсти. Гипотезы возникновения бисфосфонат-индуцированного остеонекроза челюстей следующие: угнетение ангиогенеза, дисфункция иммунитета, токсическое действие на мягкие ткани, периапикальные изменения и изменения в периодонте у взрослых [3]. Так как

сосудистый компонент является одним из возможных механизмов развития повреждения при бисфосфонатном остеонекрозе челюсти [4, 5], воздействие на устранение сосудистого повреждения может быть перспективным для профилактики этой патологии. Одним из подобных направлений может быть влияние на состояние эндотелия, в частности на эндотелиальный гликокаликс.

Сулодексид — препарат, состоящий из смеси высокоочищенных гликозаминогликанов: 80% гепарина (electrophoretically fast-moving) и 20% дерматан сульфата, который применяется для лечения микро- и макроангиопатий. Обладает фибринолитическим, ангиопротективным, гиполипидемическим, антикоагулянтным, антиадгезивным, антитромботическим действиями. В исследовании Changwei Liu (2017) показано, что сулодексид индуцирует реконструкцию гликокаликса после повреждения интимы, облегчая функциональное и структурное восстановление эндотелия путем восстановления гликокаликса, в том

компактной и губчатой тканей, паретическим расширением сосудов, единичными дистрофическими костными балками с отечными межбалочными пространствами. Данные признаки указывают на асептическую природу некротического и воспалительного процессов. У животных группы ЗК + сулодексид костные балки были утолщены без дистрофических изменений. Признаки резорбции кости кортикальной пластинки были минимальными. Наблюдали незначительное замещение рыхлой волокнистой тканью губчатого вещества кости (рис. 6).

## Результаты и обсуждение

Шестинедельное введение ЗК и последующее удаление зуба приводило к развитию остеонекроза нижней челюсти у крыс опытной группы, что подтверждалось как с помощью компьютерной томографии, так и гистологически. Кроме того, в ткани пародонта наблюдали снижение эндотелий-зависимой реакции сосудов, а также уменьшение кровотока в костной ткани нижней челюсти. Мы предполагаем, что нарушение трофики тканей пародонта является важным механизмом развития бисфосфонатного остеонекроза, что согласуется с данными R. Marx [2] и подтверждает данные, касающиеся патологического воздействия бисфосфонатов на соединительную ткань и микроциркуляцию [9–11]. Введение сулодексида приводило не только к снижению выраженности остеонекроза, но и к улучше-

нию состояния кровотока, так как частично восстанавливалась реактивность микрососудов слизистой оболочки на аппликацию ацетилхолина, практически полностью восстанавливался кровоток в костной ткани. Полученные нами данные подтверждают положительное влияние сулодексида на профилактику развития бисфосфонатного остеонекроза. Вероятнее всего, сулодексид улучшает состояние эндотелиального гликокаликса и уменьшает тромбообразование в микрососудах, что имеет важное значение в механизме развития бисфосфонатного остеонекроза [4].

Таким образом, наши данные свидетельствуют о сосудистых нарушениях, возникающих в пародонте при введении ЗК, которые проявляются в виде снижения микроциркуляции в слизистой оболочке и костной ткани. Нарушение микроциркуляции в ткани пародонта и развитие эндотелиальной дисфункции являются важными патогенетическими звеньями развития бисфосфонатного остеонекроза. Применение сулодексида достоверно улучшает состояние микроциркуляции в ткани пародонта и уменьшает выраженность костного повреждения, что позволяет рассматривать лечение этим препаратом в качестве одного из направлений в предупреждении бисфосфонат-индуцированного остеонекроза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist*. 2004;9:3-13. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-9004-3>
- Marx RE, Tursun R. Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41(3):283-289. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.12.016>
- Janovszky A, et al. Clin Oral Investig. Periosteal microcirculatory reactions in a zoledronate-induced osteonecrosis model of the jaw in rats. *Clin Oral Investig*. 2015;19(6):1279-1288. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1347-6>
- Liu C, et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget*. 2017;8(53):91350-91361. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20518>
- Ofosu FA. Pharmacological actions of sulodexide. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1998;24(2):127-138. <https://doi.org/10.1055/s-2007-995831>
- Pabst AM, et al. Angiogenesis in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: An Overview. *Dentistry Journal*. 2017;5(2):1-8. <https://doi.org/10.3390/dj5010002>
- Lenasi H, et al. The measurement of cutaneous blood flow in healthy volunteers subjected to physical exercise with ultrasound Doppler imaging and laser Doppler flowmetry. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;65(4):373-381. <https://doi.org/10.3233/CH-16204>
- Петросян А.Л., Власов Т.Д., Яременко А.И., Кутукова С.И., Чеву С.Г., Косач Г.А., Косач С.А. Способ определения скорости кровотока кости пародонта крысы в эксперименте. Патент на изобретение №2691305. ФГБОУ ВО «Первый СПб медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. 11 июня 2019 г. Petrosoyan AL, Vlasov TD, Yaremenko AI, Kutukova SI, Chefu SG, Kosach GA, Kosach SA. Spособ opredeleniya skorosti krvotoka kosti parodontu krysy v experimente. Patent na izobreteniye № 2691305. FGBOU VO Per-vyy SPb meditsinskiy universitet im. akad. I.P. Pavlova MZ RF. 11 June 2019.
- Hellem S, et al. Measurement of microvascular blood flow in cancellous bone using laser Doppler flowmetry and <sup>133</sup>Xe-clearance. *Int J Oral Surg*. 1983;12(3):165-177. [https://doi.org/10.1016/S0300-9785\(83\)80063-5](https://doi.org/10.1016/S0300-9785(83)80063-5)
- Furfaro F. A histological and micro-CT investigation in to the effect of NGF and EGF on the periodontal, alveolar bone, root and pulpal healing of replanted molars in a rat model — a pilot study. *Prog Orthod*. 2014;15(2):1-12. <https://doi.org/10.1186/2196-1042-15-2>
- Newton DJ, et al. Role of endothelium-derived hyperpolarising factor in acetylcholine-mediated vasodilatation in skin. *Int Angiol*. 2013;32(3):312-318. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.11.064>

Получена 03.03.19

Received 03.03.19

Принята к печати 06.12.19

Accepted 06.12.19