

Ян Бовэнь,

аспирант кафедры ортопедической
стоматологии стоматологического
факультета

С.О. Чикунев,

д.м.н., профессор кафедры ортопедической
стоматологии стоматологического
факультета

Ли Цзяци,

аспирант кафедры ортопедической
стоматологии стоматологического
факультета

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Особенности морфологических изменений в переимплантатных тканях при гипергликемии различной этиологии

Резюме. На экспериментальных моделях быстро прогрессирующей и медленно развивающейся гипергликемии проведено динамическое наблюдение регенераторных процессов в периимплантатных тканях. Показано, что восстановление структуры слизистой оболочки десны и круговой связки зуба зависит от тяжести гипергликемии и длительности заболевания. Обсуждается вопрос определения «точки невозврата», при которой проведение имплантации для восстановления зубных рядов у больных тяжелым диабетом становится неэффективной в результате множественных осложнений.

Ключевые слова: имплантация в стоматологии, гипергликемия

Summary. On experimental models quickly progressing and slowly developing hyperglycemia held dynamic monitoring of regenerative processes in periimplantitis tissues. Shows that the restoration of the structure of mucous membranes inside and circular tooth ligaments depends on the severity of hyperglycemia and disease duration. A discussion of the definition of “point of no return”, at which implantation for restoration of dentition in patients with severe diabetes become ineffective as a result of multiple complications.

Key words: dental implantation, hyperglycemia

Увеличение продолжительности жизни сопровождается ростом болезней пожилого возраста, в частности эндокринопатий, связанных с гипергликемией различной этиологии, возникающей при сахарном диабете II типа, метаболическом синдроме, ожирении, ряде иммунных заболеваний и др. [2, 4, 8]. Данные ВОЗ позволяют прогнозировать значительное увеличение распространенности данной патологии в ближайшее время. Это, в свою очередь, увеличивает число пациентов, которые нуждаются в стоматологическом лечении, в том числе в имплантации [3, 5, 6, 9].

В связи с этим возникла необходимость проведения междисциплинарных фундаментальных исследований, ориентированных на выявление этапов патогенеза нарушений в периимплантатных тканях, как основном элементе, влияющем на интеграцию имплантата. Поэтому целью исследования стало прогнозирование степени интеграции имплантата при гипергликемии различной этиологии по результатам динамического исследования морфологических изменений в периимплантатных тканях при экспериментальной гипергликемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на 70 белых беспородных половозрелых крысах-самках массой 270–300 г, возрастом 10–11 месяцев, содержащихся в условиях вивария

на натуральном корме и при естественном освещении. Использовали две стандартные модели гипергликемии — стрептозотоциновую и аллоксановую.

В I группе из 20 крыс моделировали гипергликемию введением внутривенно однократно стрептозотоцина 50 мг/кг в 2,0 мл физиологического раствора [6]. Развитие гипергликемии подтверждали определением глюкозы в крови на 25-е сутки, животные вводились в эксперимент при условии двукратного увеличения сахара в крови натощак с $3,9 \pm 0,3$ до $9,6 \pm 2,2$ ммоль/л.

Во II группе из 30 крыс гипергликемия формировалась введением аллоксана однократно в вену хвоста в дозе 30 мг/кг. Через 2 недели у животных этой группы происходило резкое повышение уровня глюкозы в крови при 10-кратном снижении концентрации инсулина [7].

Контрольную III группу составили 20 животных, которым однократно внутривенно вводили 2,0 мл физиологического раствора. Изучение мягких тканей периодонта проводилось в те же сроки.

У всех животных проводили экстирпацию верхнего и нижнего резцов с одномоментным проведением внутрикостной имплантации титановой пластинки размером $4 \times 3 \times 1$ мм. Фрагменты слизистой оболочки и круговой связки зуба экспериментальных животных фиксировали в 10% растворе формалина при температуре 37°C в течение 24 часов с последующим

обезвоживанием в спирте восходящей с 70 до 100% концентрации и последующей заливкой в парафин. Срезы толщиной 5 мкм, изготовленные с использованием ротационного микротомы Leika RM-2125, окрашивали гематоксилин-эозином и просматривали с использованием светового микроскопа чрез 3, 7, 14, 30 и 60 суток после имплантации. В эти же сроки после операции проводили изучение количественного состава клеточной популяции в мазках-отпечатках с области операции.

Морфометрическое исследование тканевых соотношений в периодонте выполняли на компьютере в системе анализа изображений ФСТ-2U, которые получали с микроскопа при 300- и 600-кратном увеличении цветной цифровой видеокамерой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цитологическое исследование мазков-отпечатков из области операции на 3-и сутки после имплантации выявило достоверное снижение процентного соотношения нейтрофильных лейкоцитов и лимфоидных элементов и увеличение доли некротизированных фрагментов, площади зон кровоизлияний и комплексов слущенного многослойного плоского эпителия, что свидетельствует о более глубокой альтерации и снижении защитной реакции у опытных животных, особенно выраженной в группе с агрессивной формой гипергликемии (табл. 1 и 2).

Эти различия еще более усугубились на 7-е сутки послеоперационного периода, когда у животных контрольной группы в мазках-отпечатках доминировали клетки лимфоидного ряда, которые формировали демаркационную линию, что свидетельствует о полноценном регенерационном процессе, снижении гемодинамических нарушений в мягких тканях, окружающих имплантат. При этом у животных обеих опытных групп доминировали признаки альтерации и расстройства кровообращения, особенно выраженные на модели с аллоксановым вариантом гипергликемии, когда наблюдался тотальный некроз мягких тканей периодонта. В опытных группах в перимплантных зонах сохраняются резко выраженные сосудистые нарушения в виде паретического расширения кровеносных сосудов, стаза, сладжей эритроцитов и массивных кровоизлияний, тогда как в контроле полнокровие тканей можно оценить как умеренное, что сопровождается снижением эритродиапедеза и уменьшением площади

экстравазатов. Изменения в строении покровного эпителия характеризуются сохранением отека, набухания, а также разобщенности эпителиальных клеток, слущиванием эпителия, что особенно выражено в опытных группах (табл. 3 и 4).

В последующие сроки послеоперационного периода происходили стадийные регенерационные изменения в виде постепенного восстановления структуры покровного эпителия и разрастания соединительной ткани в зоне разрушенной круговой связки зуба.

Изучение строения слизистой оболочки в послеоперационном периоде показало, что вновь образованный эпителий отличается от контроля достоверным снижением толщины к 30-м суткам эксперимента у животных как со стрептозотоциновой, так и аллоксановой моделью гипергликемии ($24,6 \pm 8,8$ и $13,0 \pm 1,7$ мкм соответственно, в контроле — $36,2 \pm 0,4$ мкм, $p \leq 0,001$), что сопровождалось изменением архитектоники самого эпителиального пласта, проявляющимся в нарушении стратификации, появлением кистозных полостей, нарушением межклеточных контактов, формированием акантотических погружений, более выраженное у животных с быстро прогрессирующей гипергликемией. При этом у части животных с аллоксановой токсемией

Таблица 1. Соотношения клеток в мазках-отпечатках с области операции на 3-и сутки

Группа	Эритроциты	Нейтрофильные лейкоциты	Эпителиальные клетки	Лимфоидные клетки
I	$38,2 \pm 5,7$	$9,5 \pm 2,2$	$46,8 \pm 10,1$	$5,5 \pm 0,7$
II	$19,9 \pm 3,0^*$	$4,7 \pm 0,9^*$	$72,9 \pm 14,1^{**}$	$3,2 \pm 0,2^{**}$
III	$24,6 \pm 4,7$	$36,9 \pm 7,0$	$20,6 \pm 5,8$	$14,6 \pm 2,7$

Здесь и в табл. 2–4: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$.

Таблица 2. Изменения в мягких тканях в перимплантной зоне на 3-и сутки

Группа	Площадь зоны некроза, мкм ²	Площадь кровоизлияний, мкм ²	Толщина покровного эпителия, мкм	Площадь кровеносного русла, мкм ²
I	566 ± 71	498 ± 64	$59 \pm 7,1$	210 ± 24
II	$1397 \pm 93^{**}$	536 ± 46	$64,0 \pm 3,3$	290 ± 37
III	356 ± 56	287 ± 32	$46,3 \pm 5,7$	196 ± 31

Таблица 3. Соотношения клеток в мазках-отпечатках с области операции на 7-е сутки

Группа	Эритроциты	Нейтрофильные лейкоциты	Эпителиальные клетки	Лимфоидные клетки
I	$25,2 \pm 3,0$	$13,5 \pm 1,3$	$39,6 \pm 4,1^{**}$	$11,2 \pm 1,2^{**}$
II	$12,1 \pm 0,3^*$	$10,5 \pm 0,5^*$	$76,9 \pm 9,3^{**}$	$2,2 \pm 0,2^{**}$
III	$5,6 \pm 0,7$	$19,8 \pm 3,0$	$5,3 \pm 1,8$	$64,2 \pm 7,7$

Таблица 4. Изменения в мягких тканях в перимплантной зоне на 7-е сутки

Группа	Площадь зоны некроза, мкм ²	Площадь кровоизлияний, мкм ²	Толщина покровного эпителия, мкм	Площадь кровеносного русла, мкм ²
I	$241 \pm 10^{**}$	$354 \pm 52^{**}$	$52,2 \pm 7,8$	$178 \pm 12^{**}$
II	$2564 \pm 76^{**}$	$512 \pm 33^{**}$	$59,2 \pm 11,0^*$	$279 \pm 26^{**}$
III	78 ± 9	67 ± 10	$40,2 \pm 0,5$	56 ± 9

к 60-м суткам опыта формировались глубокие эрозии и язвенные поражения вокруг имплантата.

Восстановление строения подслизистого слоя и круговой связки зуба также отличалось как по срокам восстановления, так и по качеству вновь образованной соединительной ткани. Так, в опыте со стрептозотоциновой гипергликемией восстановление коллагеновых волокон происходило на базе круговой связки зуба и сопровождалось появлением регулярно расположенных коллагеновых волокон с фокусами гиалиноза и единичных структур эмбрионального типа, тогда как у животных II группы вокруг имплантата формировалась грубая соединительная ткань с разнонаправленными коллагеновыми волокнами, с множественными полями гиалиновых изменений и высокой долей эмбриональных волокон, не обладающих достаточными прочностными характеристиками.

Изучение характера кровоснабжения тканей, окружающих имплантат, показало достоверное снижение площади кровеносного русла у животных с аллоксановой моделью гипергликемии, которое к 60-м суткам было втрое ниже, чем в контроле. Таким образом, аллоксановая интоксикация приводила к тотальному разрушению тканей пародонта, включая структуры микроциркуляторного русла, и вновь образованная соединительная ткань формировалась на месте тотального некроза на фоне тяжелой гипоксии, что привело к нарушениям характера регенераторных процессов, заключавшимся в формировании в послеоперационном

периоде тканей, не обладающих достаточными прочностными характеристиками и препятствующих формированию полноценной интеграции имплантата, что не противоречит результатам, полученным другими исследователями [1, 3, 6, 10].

Эти изменения привели к тому, что у части животных с аллоксановой гипергликемией к 30-м суткам имплантат выпадал самостоятельно, а у оставшихся — через два месяца он без усилий мог быть удален. Патологическая подвижность имплантата наблюдалась и в группе животных со стрептозотоциновым диабетом, тогда как в контрольной группе лишь у двух животных выявлялась незначительная подвижность имплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамическое исследование регенераторных особенностей тканей, окружающих имплантат, у животных с различными моделями гипергликемии показало, что при декомпенсированной форме гипергликемии различной этиологии полноценного восстановления структуры тканей пародонта не происходит, на основании чего можно сделать заключение, что у пациентов со стабильно высокими показателями глюкозы в крови необходимо отказаться от использования погружных имплантатов при восстановлении утраченных зубов в силу тяжелых осложнений в послеоперационном периоде, лежащих в основе неэффективности имплантации.

ЛИТЕРАТУРА:

- 1. Апраксин М.А.** Состояние микроциркуляции крови в слизистой оболочке ротоглотки больных хроническим тонзиллитом: автореф. дис. ... к.м.н. — М., 2009. — 28 с.
- 2. Арутюнов С.Д., Верткин А.Л.** Клинико-морфологические взаимосвязи потери минеральной плотности кости при заболеваниях пародонта на фоне соматической патологии. — *Институт стоматологии*. — 2008; 2 (39): 88—90.
- 3. Балаболкин М.И.** Патогенез и механизм развития ангиопатий при сахарном диабете. — *Кардиология*. — 2000; 10: 74—87.
- 4. Безрукова И.В.** Нарушения функциональной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов при атипичных формах воспалительных заболеваний пародонта. — *Пародонтология*. — 2000; 4: 12—4.
- 5. Васильева Т.В., Румакин В.П., Иорданишвили А.К.** Динамика морфологических изменений при лечении заболеваний пародонта различными методами. — *Институт стоматологии*. — 2005; 3: 25—8.
- 6. Мингазов Г.Г., Файзуллина Д.Б., Аминова Э.Т.** Состояние системы гемостаза при пародонтите у больных инсулинзависимым сахарным диабетом как критерий тяжести течения заболевания и эффективности лечения. — *Стоматология*. — 2001; 1: 77—9.
- 7. Николаева М.Я., Пархимович Р.М., Зарайский А.В.** Цитотоксичность аллоксана: новый аспект проблемы. — *Пробл. эндокринологии*. — 1986; 3: 75—9.
- 8. Серов А.Б.** Метод профилактики развития хронических локализованных пародонтитов при протезировании несъемными протезами: автореф. дис. ... к.м.н. — Н. Новгород, 2009. — 24 с.
- 9. Jaleh M., Jorg M.** Diabetes und Parodontitis. — *Parodontologie*. — 2006; 2: 121—31.
- 10. Fouad A.F., Burlleson J.** The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. — *J Am Dent Assoc*. — 2003; 134 (1): 43—51.