

Анализ напряжений в центре балки при усилии 100 Н вызывает равномерное распределение напряжений в месте приложения нагрузки с убыванием значений по остальным имплантатам. Наибольшие значения напряжений локализуются в основном, в верхних двух третях имплантатов по их вертикальной оси. Все напряжения компенсируются за счет количества имплантатов и объединяющей их балки.

При нагрузке, действующей на один из дистальных имплантатов, определяется скопление напряжений в противоположных имплантатах в области их шеек и местах соединения с балкой. Кратковременная нагрузка на один из краевых имплантатов с усилием до 100 Н не определяет картины напряжений, значительно отличающейся от предыдущей. Это вызвано тем, что напряжения от опорного имплантата через балку в значительной мере компенсируются тремя оставшимися имплантатами. В области шеек остальных имплантатов определяются растягивающие напряжения, которые носят компенсированный характер. Следует остерегаться постоянной нагрузки на один из дистальных имплантатов для профилактики резорбции костной ткани.

Кратковременная нагрузка за пределами установленных имплантатов до 4 мм вызывает незначительный эффект погружения опорного имплантата с распределением напряжений через балку на другие. Напряжения определяются в верхних двух третях имплантатов и в области соединения балки с имплантатами. Кратковременная нагрузка носит компенсированный характер. Однако постоянная нагрузка на консоль балки может провоцировать перегрузку костной тка-

ни вокруг опорного имплантата с последующей деструкцией кости вокруг остальных имплантатов.

В процессе исследования реакций упругонапряженных состояний костной ткани и имплантатов нами были определены опорные реакции, возникающие в вязкоупругом слое, связывающем имплантат и кость. Модель костного ложа в челюсти с системой нагружающих ее сил показала, что максимальные напряжения действуют в поверхностном слое челюсти, минимальные – у вершины имплантата. Однако напряжения, действующие в кости, в 8–10 раз меньше, чем напряжения, возникающие в теле имплантата, что обусловлено ее большим поперечным сечением и различием их механических характеристик и эластичностью титана. Прочность компактной костной ткани ниже прочности материала имплантата примерно в 6–8 раз (80 МПа по сравнению с пределом разрушающих напряжений и прочности титана 450–600 МПа), что позволяет говорить об относительно одинаковых упругих компонентах, входящих в систему имплантат – кость. Мы полагаем, что утверждение об одинаковой упругости материалов справедливо только при кратковременно действующей жевательной нагрузке до 200–300 Н. При этом возможен диапазон напряжений в этой системе от 3 до 20 МПа, что не вызывает разрушающих напряжений на границе соединения костной ткани и имплантата. Естественно, что подобное утверждение может быть справедливо только для нормальной костной ткани и имплантатов, имеющих форму корня.

Поступила 01.02.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.314.17-002-092:612.017.1]-092.9

Д. К. Лянова, Ф. Ю. Даурова, Г. А. Дроздова, Т. В. Тарасова, В. А. Прытков, А. А. Кульченко

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА

ФГБОУ УВПО Российский университет дружбы народов, 117198, г. Москва, rudn@rudn.ru; ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, 430005, г. Саранск, dep-general@adm.mrsu.ru; республиканская стоматологическая поликлиника, 430000, г. Саранск, rstpol@moris.ru

В работе представлены данные, полученные экспериментальным путем, о значимости иммунной реактивности организма в развитии воспалительного процесса в тканях пародонта у животных на фоне диабетических, метаболических нарушений. Развитие воспалительного процесса в пародонте, его генерализация и хронизация определяются не только и не столько видовым и количественным составом микрофлоры полости рта, сколько состоянием защитных сил самого организма и ответной реакцией иммунной системы, измененной диабетическими и патогенетическими факторами.

Ключевые слова: иммунная реактивность организма, воспалительный процесс в тканях пародонта

D.K. L'yanova, F.Yu. Daurova, G.A. Drozdova, T.V. Tarasova, V.A. Prytkov, A.A. Kul'chenko

EXPERIMENTAL STUDY OF IMMUNOLOGICAL REACTIVITY OF THE ORGANISM IN THE PATHOGENESIS OF THE INFLAMMATORY PROCESS IN PERIODONTAL TISSUES

Russian University of peoples friendship, 117198, Moscow; «N. P. Ogarev Mordovia State University», 430005, Saransk, Russia; Republican stomatological polyclinic, 430000, Saransk, Russia, rstpol@moris.ru

The paper presents the data obtained experimental way. about the importance of the immune reactivity of the organism in the development of inflammatory process in periodontal tissues in animals against the background of diabetes, metabolic disturbances. The development of the inflammatory process in the napodonme, its generalization and becomes chronic determined not only and not so much the species and quantitative composition of the microflora of an oral cavity, as a condition of protective forces of the organism and of the response of the immune system, as modified by the diabetes and pathogenetic factors.

Key words: immune reactivity of the organism, inflammatory process in periodontal tissues

Изучение этиопатогенеза воспаления тканей пародонта у пациентов с сахарным диабетом (СД) по-прежнему актуально, что обусловлено сложностью ведущей нозологической формы стоматологической патологии, не до конца выясненной спецификой типового течения воспалительной реакции на фоне СД, неоднозначностью интерпретации многочисленных и разрозненных фактических данных. Особенностью патофизиологических работ последних лет является смещение акцентов в сторону проблемы воспаления и диабетических нарушений, их генеза и патогенетической значимости при развитии хронических форм воспаления.

Основой данной работы стали материалы экспериментальных исследований на животных, выполненных на 40 самцах кроликов породы шиншилла массой 2,5–3 кг. Животных разделили на три группы.

1-я группа – контроль ($n = 10$); оценивали морфофункциональное состояние тканей пародонта, а также показатели иммунного статуса;

2-я группа опытная ($n = 10$); моделировали воспаление мягких тканей пародонта; исследовали показатели морфофункционального состояния тканей пародонта, показатели иммунной реактивности организма (фагоцитоз, хемотаксис, интенсивность продукции активных форм кислорода);

3-я группа опытная ($n = 10$); моделировали воспалительный процесс тканей пародонта и СД; контрольные сроки наблюдения составили 2 и 4 нед после моделирования.

Воспаление в тканях пародонта вызывали путем моделирования в верхнечелюстной области (десна и области верхних резцов) феномена Артюса–Сахарова, для чего в ткань десны после 4-кратной сенсибилизации вводили нормальную лошадиную сыворотку в дозе 0,2 мл/кг. Сенсибилизацию проводили путем 3-кратного подкожного введения антигена и 1-кратного в ткань десны в дозе 0,1 мл/кг. При такой методике происходило развитие воспалительного процесса в тканях пародонта на протяжении исследуемых временных интервалов, указанных в моделировании СД. В контрольных исследованиях осуществляли введение физиологического раствора в те же временные периоды.

Модель СД. Наиболее адекватный СД у человека является стрептозотоциновый диабет. На его модели проводятся работы в Институте теоретической и экспериментальной биологии РАН.

Опытным кроликам внутрибрюшинно вводили раствор стрептозотоцина в цитратном буфере, приготовленном *ex tempore* в дозе 40 мг/кг в течение 5 дней. Суммарная доза стрептозотоцина составила 200 мг/кг. Контрольным животным вводили 0,9% NaCl. Первые 12 ч в воду добавляли 10% раствор глюкозы. Экспериментальные животные с уровнем глюкозы больше 11 ммоль/л через неделю были взяты в эксперимент.

Результаты исследований показали, что выбранная модель воспалительного процесса пародонта оказалась вполне адекватной. Уже после первого введения сыворотки у животных в тканях пародонта отметили развитие воспалительного процесса: отечность, гиперемия, воспаление тканей десны, кровоточивость при зондировании пародонтальным зондом. При экспериментальном воспалении пародонта на фоне моделирования СД также наблюдали картину выраженного воспалительного процесса в тканях пародонта.

У животных с моделью воспалительного процесса в тканях пародонта на фоне стрептозотоцинового диабета выявили более выраженные воспаление пародонта, изменение тканей десны, кровоточивость, отечность по сравнению с таковыми у экспериментальных животных. Это свидетельствует о том, что стрептозотоциновый диабет и изменения в системе гомеостаза являются мощным фактором, который вызывает нарушения микроциркуляции, гипоксию в тканях пародонта, а в дальнейшем поддерживает воспалительные процессы в них.

Дальнейшее исследование было направлено на оценку иммунологических параметров у экспериментальных жи-

вотных. В настоящее время вопросы, связанные с влиянием нейтрофильных гранулоцитов на ткани пародонта в аспекте их пародонтопатогенного действия, представляют значительный практический интерес.

В полиморфонуклеарах мы исследовали изменения в динамике воспаления двух показателей, а именно: интенсивность апоптоза и продукция активных форм кислорода – респираторный, или кислородный, взрыв, т. е. резкое повышение содержания в клетке-фагоците активного кислорода по мере развития воспалительной реакции. Кислородный взрыв является одним из важных механизмов фагоцитоза, поскольку, во-первых, провоцирует гибель живых объектов, попавших в фагоцит, и, во-вторых, за счет смещения реакции цитоплазмы в кислую сторону способствует эффективному действию лизосомных ферментов, принадлежащих к классу кислых гидролаз.

Представленные данные показывают, что в течение всего периода наблюдения за кроликами с моделированием воспалительного процесса в пародонте, а также при сочетанном моделировании воспаления и СД происходило достоверное снижение интенсивности генетически детерминированной гибели полиморфонуклеаров. Так, в обеих группах животных – при моделировании воспаления в 1-й опытной группе и воспаления на фоне СД во 2-й группе – интенсивность апоптоза в первый срок наблюдения снизилась на 31,9 и 38,8 ($p < 0,05$) соответственно. В последующий срок наблюдения (4 нед) интенсивность апоптоза также была достоверно снижена по отношению к таковой в контроле на 33,2% ($p < 0,05$) в 1-й опытной группе и на 46,2% ($p < 0,05$) во 2-й.

Известно, что одним из ключевых механизмов, обеспечивающих поддержание структурно-функционального постоянства как отдельных органов и тканей, так и всего организма в целом, является апоптоз.

Апоптотическая перестройка сопровождается снижением функциональной активности клеток, прежде всего реактивности к рецепторзависимым стимулам. Это связано с ослаблением экспрессии мембранных рецепторов и нарушением пострецепторных сигналпередающих каналов. Нейтрофилы, вступившие на путь апоптоза, теряют способность к стимулирующей активности, фагоцитозу, хемотаксису, респираторному взрыву, секреторной дегрануляции. Реактивные перестройки могут затронуть и систему апоптоза, тем более что, согласно данным экспериментов *in vitro*, апоптотическая программа нейтрофилов контролируется эндогенными медиаторами.

Мы исследовали в динамике кислородный взрыв нейтрофилов при моделировании воспалительного процесса в тканях пародонта и стрептозотоцинового диабета.

Продукция активных форм кислорода нейтрофилами на первом этапе наблюдения увеличивалась по отношению к контрольным данным в обеих опытных группах на 290 и 349,5% ($p < 0,05$) соответственно, а в период 4 нед, второго контрольного срока наблюдения, данный показатель оставался повышенным относительно нормальных значений также в обеих группах на 272,7 и 339% ($p < 0,05$) соответственно.

Экспериментальным путем показано, что кислородный взрыв нейтрофилов как при воспалении на фоне СД, так и при воспалении тканей пародонта отражает однонаправленность кислородзависимых процессов.

Дополнительный фактор в виде диабетических воздействий изменяет биоацидность фагоцитов, что может способствовать развитию парадонтопатогенов и хронизации воспаления.

В настоящее время результаты масштабных исследований, проводимых при различных нозологических формах пародонтопатологии, позволяют утверждать, что все органы и ткани организма находятся под постоянным контролем иммунной системы, активность которой регулируется ее врожденным компонентом. Основными клетками врожденного иммунитета являются макрофаги, развивающиеся из моно-

цитов периферической крови и имеющиеся во всех органах и тканях.

В настоящем исследовании были изучены параметры фагоцитарной реакции при моделировании воспаления тканей пародонта и СД.

Представленные данные показывают, что в течение всего периода наблюдения за кроликами с моделированием воспалительного процесса пародонта происходило увеличение интенсивности фагоцитоза тестируемого антигена макрофагами, причем на протяжении первых 2 нед воспаления усиление фагоцитарной активности носило достоверный характер. Так, через 2 нед развития воспалительной реакции показатель фагоцитарной активности составил 122,1% ($p < 0,05$) от контрольных данных. Показатель фагоцитоза для макрофагов экспериментальных животных с хроническим воспалением (4 нед) в пародонте демонстрирует также его увеличение на 143,5% ($p < 0,05$) по сравнению с таковым в контроле, однако интенсивность фагоцитоза при остром и хроническом воспалении в пародонте достоверно не отличается.

Отметим, что при моделировании воспаления пародонта на фоне стрептозотоцинового диабета также изменялись показатели фагоцитоза, но достоверные изменения в сторону снижения происходили только на конечном этапе наблюдения – 4 нед, что составляло 98,6% ($p < 0,05$) от контрольных данных. В группах экспериментальных животных с воспалением тканей пародонта и СД в период 4 нед наблюдали статистически достоверное угнетение фагоцитарной активности, что можно расценивать как отрицательный фактор реагирования организма на воспалительный процесс на фоне СД, т. е. на фоне диабетических изменений реализуется понижающая регуляция рецепторного аппарата фагоцитоза в макрофагальных клетках.

Также было показано, что хемотаксис макрофагальных клеток увеличивается в процессе развития воспаления (2 и 4 нед). Хемотаксическая активность макрофагов на фоне моделирования воспаления тканей пародонта достоверно повышается по отношению к аналогичному показателю в контроле в период 2 нед на 120%, а в период наблюдения 4 нед – на 160% ($p < 0,05$). При моделировании воспаления и СД наблюдали статистически достоверное усиление хемотаксиса по отношению к таковому в контроле на 140 и 120% ($p < 0,05$) соответственно в первый и второй срок наблюдения.

Во многом эти результаты характеризуют объединенную функцию воспалительных клеток и определяют, таким образом, возможность дефекта хемотаксиса лейкоцитов при хронизации воспаления в условиях диабетических нарушений.

Полагаясь на полученные экспериментальным путем факты об этиологии и патогенезе воспалительных процессов в тканях пародонта при диабетических нарушениях, необходимо учитывать их при терапии заболевания. Ведущими процессами в организме экспериментальных животных, которые инициируют генерализацию воспаления в тканях пародонта при СД являются нарушения углеводного обмена. Терапия должна строиться с учетом этих патогенетических факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева М. В., Божко Н. П., Либо Ю. М. Функциональная морфология соединительной ткани при экспериментальном сахарном диабете. *Морфология*. 2006; 4: 40–1.
2. Данилова И. Г., Гетте И. Ф., Кисельникова Л. П., Кружалова О. А., Шаропова Н. Е., Чииш М. А. Эндогенная интоксикация при хроническом пародонтите на фоне сахарного диабета (экспериментальное исследование). *Институт стоматологии*. 2008; 1: 106–7.
3. Сахарный диабет: Доклад исследовательской группы ВОЗ. Серия технических докладов. Доклад 727. Женева; 1987.
4. Орехова Л. Ю., Горбачева И. А., Мусаева Р. С., Шестакова Л. А., Михайлова О. В. Цитопротективный подход к решению проблемы лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом. *Пародонтология*. 2009; 1 (50): 31–3.
5. Al-Darmaki S., Knightshead K., Ishihara Y., Best A., Schenkein H. A., Tew J. G. et al. Delineation of the role of platelet-activating factor in the immunoglobulin G2 antibody response. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004; 11: 720–8.
6. Assuma R., Oates T., Cochran D., Amar S., Graves D. T. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J. Immunol.* 1998; 160: 403–9.
7. Baker P. J., Dixon M., Evans R. T., Dufour L., Johnson E., Roopenian D. C. CD4(+) T cells and the proinflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-6 contribute to alveolar bone loss in mice. *Infect. and Immun.* 1999; 67: 2804–9.
8. Chen Y., Kuchroo V.K., Inobe J., Hafler D. A., Weiner H.L. Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science*. 1994; 265: 1237–40.

REFERENCES

1. Grigorieva M. V., Bozhko N. P., Libo Yu. M. Functional morphology of connecting fabric at experimental diabetes. *Morphology*. 2006; 46: 40–1 (in Russian).
2. Danilova I. G., Gette I. F., Kiselnikova L. P., Kruzhhalova O. A., Sharapova N. E., Chishi M. A. Endogenous intoxication at a chronic periodontal disease against diabetes (pilot study). *Institute stomatologiy*. 2008; 1: 106–7 (in Russian).
3. WHO research group report: Diabetes. «Series of technical reports». Report 727. Geneva; 1987: 126 (in Russian).
4. Orekhova L. Yu. Gorbacheva I. A. Musaeva R. S., Shestakova L. A. Mikhaylova O. V. Cytoprotective approach to a solution of the problem of treatment of inflammatory diseases parodontitis at patients with diabetes. *Parodontologia*. 2009; 1 (50): 31–3 (in Russian).
5. Al-Darmaki S., Knightshead K., Ishihara Y., Best A., Schenkein H. A., Tew J. G. et al. Delineation of the role of platelet-activating factor in the immunoglobulin G2 antibody response. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004; 11: 720–8.
6. Assuma R., Oates T., Cochran D., Amar S., Graves D. T. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J. Immunol.* 1998; 160: 403–9.
7. Baker P. J., Dixon M., Evans R. T., Dufour L., Johnson E., Roopenian D. C. CD4(+) T cells and the proinflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-6 contribute to alveolar bone loss in mice. *Infect. and Immun.* 1999; 67: 2804–9.
8. Chen Y., Kuchroo V.K., Inobe J., Hafler D. A., Weiner H.L. Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science*. 1994; 265: 1237–40.

Поступила 16.01.13