

УЧЕБНОЕ
ПОСОБИЕ

О.О. Янушевич, Т.П. Вавилова,
И.Г. Островская, Н.И. Деркачева

МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТОМАТОЛОГИЯ

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия
для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные
профессиональные образовательные программы высшего образования уровня
специалитета по направлению подготовки 31.05.03 «Стоматология»

Регистрационный номер рецензии 967 от 23 января 2020 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	6
Предисловие	8

Глава 1. Методы исследования тканей и биологических жидкостей ротовой полости.	10
1.1. Этапы работы с биологическим материалом	10
1.1.1. Кровь.	12
1.1.2. Моча	14
1.1.3. Слюна	15
1.1.4. Десневая жидкость	18
1.1.5. Смывы с поверхности слизистой оболочки рта.	19
1.1.6. Поверхностные образования на зубах.	19
1.1.7. Образцы тканей полости рта.	20
1.2. Транспортировка и хранение биоматериала.	21
1.3. Подготовка биоматериала к исследованию	22
1.4. Методы биохимического анализа.	26
1.4.1. Классические методы разделения белков.	28
1.4.2. Метод разделения сложных белковых смесей	29
1.4.3. Методы количественного анализа протеомных данных	31
1.4.4. Метод «сухой химии»	34
1.4.5. Единицы измерения.	35
Глава 2. Защитные белки и пептиды и их роль в предупреждении развития патологических процессов в тканях ротовой полости	36
2.1. Специфические факторы антимикробной защиты полости рта	37
2.2. Неспецифические факторы антимикробной защиты полости рта	43
2.3. Антимикробные пептиды полости рта	48
2.4. Перспективы применения антимикробных пептидов в лечении патологий тканей полости рта	57
Глава 3. Молекулярные аспекты пародонтита	58
3.1. Этапы развития учения о болезни пародонта.	58
3.2. Факторы, влияющие на развитие пародонтита	60
3.3. Геномика и генетические маркеры пародонтита.	62

3.4. Транскриптомный анализ при пародонтите	64
3.5. Роль эпигенетических факторов в развитии пародонтита	66
3.5.1. Применение эпигенетики при лечении пародонтита	70
3.6. Эпитранскриптомика — новейшее направление молекулярной медицины	72
3.7. Протеомный анализ при пародонтите	73
3.7.1. Изменение активности ферментов при пародонтите	74
3.8. Использование омиксных технологий при исследовании микробиоты полости рта	81
3.9. Метаболомический анализ при пародонтите	84
Глава 4. Молекулярные механизмы остеоинтеграции дентальных имплантатов	86
4.1. Механизмы остеоинтеграции	87
4.2. Диагностика периимплантита и дезинтеграции дентальных имплантатов	95
Глава 5. Нанотехнологии в стоматологии	97
5.1. Наноструктуры, применяемые в стоматологии	97
5.2. Использование нанотехнологий в практической стоматологии	100
5.2.1. Средства для укрепления зубов	101
5.2.2. Адресная доставка лекарственных средств	102
5.2.3. Костная пластика	103
Глава 6. Сиаломика соматических состояний	104
6.1. Маркеры слюны при патологии сердечно-сосудистой системы	105
6.2. Маркеры слюны при патологии почек	106
6.3. Маркеры слюны при психосоматических расстройствах	107
6.4. Маркеры слюны при развитии злокачественных опухолей	109
6.5. Сиаломика сахарного диабета и других эндокринных заболеваний	110
6.5.1. Определение гормонов в слюне	112
6.6. Диагностика возбудителей инфекций	113

6.6.1. Диагностика инфекции вирусом иммунодефицита человека	114
6.6.2. Диагностика грибковых заболеваний	119
6.7. Биомаркеры слюны, используемые при проведении судебно-медицинской экспертизы	120
Глава 7. Роль алиментарного фактора в развитии патологии зубочелюстной системы	121
7.1. Микро- и макроэлементы пищи	123
7.1.1. Макроэлементы	124
7.1.2. Микроэлементы	126
7.2. Роль недостаточности витаминов в развитии заболеваний тканей полости рта	127
7.2.1. Водорастворимые витамины	128
7.2.2. Жирорастворимые витамины	130
7.3. Кариесогенные диеты	137
7.4. Роль пищевого рациона в профилактике патологии твердых тканей зубов	142
Глава 8. Геронтология в стоматологии	144
8.1. Молекулярные изменения тканей полости рта у лиц старшего возраста	145
Литература	150
Предметный указатель	151

Глава 4

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ

Стоматологическая имплантология — раздел стоматологии, разрабатывающий вопросы восстановления различных отделов зубочелюстной системы. Дентальный имплантат, введенный в кость, берет на себя ту необходимую часть функциональной нагрузки, которая соответствует нагрузке замещенного им зуба, и способствует правильному распределению самых разнообразных сил, действующих в зубочелюстной системе.

На успешность остеоинтеграции дентальных имплантатов влияют многие факторы. Имеет значение местоположение дентального имплантата — в верхней или нижней челюсти, а также положение в зубной дуге, обсемененность микроорганизмами. Именно зубной налет, содержащий бактерии, выступает основным патогенетическим фактором в развитии периимплантита. В бактериальной пленке, покрывающей зубной имплантат, обнаружено более 300 видов бактерий. Доказано участие *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter gracilis*, *Streptococcus intermedius* и *Peptostreptococcus micros* в развитии периимплантитов.

Микроорганизмы вырабатывают собственную коллагеназу, разрушающую коллаген десны, и, что особенно важно, бактерии, продуцируя остеокласт-активирующие цитокины, могут стимулировать образование остеокластов. Они, в свою очередь, резорбируют кость в периимплантационной области, что и приводит к вертикальной потере костной ткани. Патогенные бактерии, увеличивая содержание протеиназ, запускают другие патогенетические механизмы. Молекулы бактериального происхождения являются факторами хемотаксиса лейкоцитов. Фагоцитируя бактерии, полиморфноядерные лейкоциты секретируют целый ряд гидролаз, в том числе и протеиназы.

На молекулярном уровне полная остеоинтеграция характеризуется метаболическим гомеостазом в системе имплантат — периимплантатные ткани. При интеграции имплантата и костной ткани в случае оптимального течения этого процесса между имплантатом и прилежащими костными структурами формируется непосредственный контакт без признаков интерпозиции фиброзной ткани. При этом распределение силовой нагрузки на окружающие ткани не вызывает их чрезмерной деформации и не инициирует реакцию отторжения. Несмотря на то, что интегрированный в зубочелюстной сегмент имплантат часто рассматривают как аналог функционирующего зуба, между ними есть ряд различий. В первую очередь это зависит от расположения дентального имплантата на верхней или нижней челюсти, поскольку установлено, что костная ткань нижней челюсти отличается более высоким содержанием водорастворимых белков, предшественника ММП-I, и сниженным количеством фибронектина и GLA-белков. Важно и то, что зона интеграции более ригидна и менее эластична, чем периодонтальная связка. Таким образом, процесс интеграции имплантата в кость для периимплантатной области — процесс многоэтапной адаптации.

4.1. Механизмы остеоинтеграции

Существует несколько механизмов, благодаря которым достигается остеоинтеграция. Различают **дистантный** и **контактный** остеогенез. Под термином «контактный остеогенез» принято понимать процесс образования костной ткани непосредственно на поверхности имплантата. Дистантный остеогенез — это включение дентального имплантата в кость благодаря аппозиционному росту костной ткани. На отдельных этапах остеоинтеграции эти механизмы могут сочетаться.

Выделяют три стадии интеграции имплантата в костную ткань: 1) остеоиндукция; 2) остеокондукция; 3) остео моделирование. Каждая стадия соответствует строго определенному временному интервалу, отражающему особенности формирования органического матрикса или минеральной фазы кости.

Остеоиндукция. Для полноценно функционирующей кости крайне важно образование специализированного органического матрикса, состав и строение которого инициируют формирование минеральной фазы. Другими словами, образование центров инициации минерализации и эпитапаксический рост кристаллов гидроксиапатита обеспечиваются стереохимическим положением компонентов остеоида (неми-

нерализованного матрикса кости). При физиологическом остеогенезе этот временной интервал занимает 12–14 дней.

Сопоставимый временной интервал (10–20 дней) выявлен при исследовании процессов формирования органического матрикса первичного остеоинтегративного комплекса. Любые вмешательства в этот период времени (зондирование периимплантатных тканей, перкуссия, кручение, верчение имплантата, рентгенологические и локальные визуальные исследования зоны имплантат—периимплантатные ткани) приводят к необратимым изменениям в соотношении компонентов органической матрицы. Как следствие, возможно усиление процессов протеолиза в образовавшемся органическом матриксе первичного остеоинтегративного комплекса, возникновение остеонекротической зоны и отторжение имплантата. Клинически проявление изменений в органическом матриксе характеризуется подвижностью собственно имплантата (смещение установленного имплантата относительно заданной вертикальной оси) и воспалением периимплантатных тканей. Однако далеко не всегда тяжесть течения воспаления в периимплантатной зоне коррелирует с клиническими проявлениями несостоятельности остеоинтегративного комплекса.

По современным представлениям, процесс остеоинтеграции следует рассматривать как стрессовое ремоделирование костной ткани в ответ на введение имплантата. Ведущей теорией остеоинтеграции на сегодняшний день стала теория ретракции кровяного сгустка. В основе теории лежит представление, что в крови циркулируют клетки-прогнаторы, присутствие которых необходимо для остеоомоделирования при физиологических и патологических состояниях костной ткани. Внедрение имплантата в кость (расценивается как острая травма) сопровождается кровотечением из капилляров поврежденных тканей и образованием кровяного сгустка. Ретракция кровяного сгустка обуславливает выделение в остеоинтегративную зону мезенхимальных факторов роста: тромбоцитарного (PDGF-aa, PDGF-bb, PDGF-ab), трансформирующего (TGF- β 1, TGF- β 2), роста эндотелия сосудов (VEGF), некроза опухолей (TGF- α), активации макрофагов (MAF), инсулиноподобного фактора роста (IGF-2). Это естественные факторы — маркеры репарации поврежденных тканей. При микротравмах тканей их концентрация быстро и многократно повышается. TGF- α и особенно TGF- β 1 — высокоспецифичные маркеры стадии остеоиндукции, характеризующие состоятельность имплантата.

Процесс остеоинтеграции на поверхности имплантата начинается с выхода в кровь из травмированных периимплантатных тканей фак-

торов роста фибробластов (FGF-1, FGF-2, FGF-4). Под действием FGF усиливаются хемотаксис фибробластов и их адгезия на поверхности имплантата, покрытого белками крови и клеточными элементами. Адгезированные на поверхности имплантата фибробласты начинают продуцировать компоненты соединительнотканного матрикса: коллаген I типа, протеогликаны, в том числе эмбриональные малые протеогликаны — бигликан и декорин, и адгезивные белки — фибронектин и $\alpha\beta 4$ -интегрины. Синтез протеогликанов в значительной степени зависит от концентрации IGF-2, поступающего в периимплантатную зону при ретракции кровяного сгустка. Ведущая роль в организации матрикса соединительной ткани принадлежит фибронектину, который объединяет все компоненты межклеточного матрикса в единую трехмерную структуру. Малые протеогликаны в матриксе выполняют особые функции — с одной стороны, они имеют сайты связывания с TGF- β 1, с другой, ассоциируясь с молекулами коллагена, они поддерживают его структурную целостность и диаметр коллагеновых волокон.

Процесс остеоинтеграции на поверхности кости сразу после установки имплантата характеризуется некрозом прилежащих к нему остеонов (от 100 до 500 мкм), развитием реактивного воспаления, при котором происходит освобождение провоспалительных факторов — провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , стимулирующего T- и B-лимфоциты, умеренно выраженной резорбцией костного вещества. В том случае, если ширина зоны остеонекроза превышает 500 мкм (приблизительно 1 мм), вероятность остеофиброзной интеграции имплантата достоверно возрастает. Особенность метаболизма травмированной имплантатом кости — повышение активности гидролитических ферментов, которые играют ключевую роль в ремоделировании внеклеточного матрикса кости. В этом процессе участвуют сериновые протеиназы и металлопротеиназы — ММП-1. По мере усиления процессов протеолиза в органическом матриксе кости снижается количество проферментов ММП-1 (проММП-1) и увеличивается концентрация свободного ТИМП-1 — белкового тканевого ингибитора ММП-1. В периимплантатной зоне по-прежнему остается высокой концентрация факторов роста, поступающих из тромбоцитов (PDGF и TGF- β). Одновременно активированные T-лимфоциты начинают экспрессировать MAF — фактор активации макрофагов. Из разрушенной кости в кровь поступает остеокальцин (BGP) — фактор хемотаксиса макрофагальных элементов. Макрофаги быстро заполняют периимплантационное пространство и начинают секретировать костный

изофермент кислой фосфатазы (TRACP-5b) и катепсин К. Когда значение pH среды приближается к 5,0, начинается быстрая деминерализация костного матрикса. Преостеокласты имеют мембранные рецепторы RANK. В межклеточном матриксе происходит слияние преостеокластов с образованием зрелого гигантского многоядерного остеокласта, который начинает резорбировать поврежденную имплантатом альвеолярную кость. Под действием катепсина К деминерализованные волокна коллагена специфично гидролизуются, и к моменту создания условий для течения процессов реминерализации альвеолярной кости макрофаги очищают костно-имплантатный интерфейс от остатков некротического дендрита. В результате остеорезорбции происходит высвобождение морфогенетического белка кости (МБК-5, GLA-белка), фактора роста скелета, который стимулирует деление и дифференцировку скелетогенных клеток, костно-экстрагируемого фактора роста. Он, связываясь с мембраной остеогенной клетки, вызывает деление клеток. Начинается остеокондуктивная фаза остеоинтеграции. Синтез дополнительных мезенхимальных факторов роста продолжается в течение приблизительно 8 дней, после чего кровяной сгусток реорганизуется. На поверхности имплантата образуется молодая рыхлая соединительная ткань, в которую врастают сосуды, образуя микрокапиллярную сеть.

При созревании молодая рыхлая соединительная ткань постепенно превращается в грубоволокнистую и в периимплантатной зоне формируется фиброзная капсула, покрывающая имплантат. Уровень структурно-функциональной организации соединительной ткани отражает степень остеоинтеграции имплантата. Основным механизмом, благодаря которому достигается интеграция дентального имплантата, служит **контактный остеогенез**. Начало остеоиндуктивной стадии дистантного и контактного остеогенеза совпадают. Образование кровяного сгустка и его ретракция обуславливают выделение в остеоинтегративную зону мезенхимальных факторов роста. В отличие от дистантного механизма остеоинтеграции, при контактном остеогенезе операционная травма имеет незначительные размеры (периимплантатная зона не превышает 500 нм), поэтому процессы на имплантате и в травмированной кости проходят практически одновременно. Из кровяного сгустка, который значительно меньше по размерам, на поверхности имплантата преципитируют частично измененные белки и клеточные элементы периимплантатной зоны.

Для образования высокоупорядоченного структурированного матрикса на поверхности имплантата органический матрикс, первично

покрывающий поверхность имплантата, должен обладать примерно тем же набором компонентов, что и кость. Практически все белки остеогенного матрикса имеют сигнальные тандемные аминокислотные последовательности RGD (Арг-Гли-Асп), позволяющие им через интегриновые рецепторы связываться с клетками остеоида. Прикрепляясь к компонентам внеклеточного матрикса, клетки формируют особое стереоположение кальцийсвязывающих белков, необходимое для образования минеральной фазы кости.

В процессы остеоинтеграции имплантата вовлекаются мультипотентные мезенхимальные клетки с участием факторов роста. Эти факторы роста связываются с мембранами прогнаторных (прогениторных) клеток и запускают программу их дифференцировки по остеогенному типу. Наиболее вероятной сигнальной молекулой считается МБК. После связывания с клеточной мембраной МБК запускает программу экспрессии гена фактора Runx-2 и инициирует синтез белков. Остеогенные клетки начинают синтезировать и выделять белки, специфичные для остеоида: коллаген I типа, остонектин, остеопонтин, sGLA-белки и др. Повышение концентрации Ca^{2+} и неорганического фосфата в периимплантатных тканях, как следствие травмы кости, способствует образованию первичных кристаллов гидроксиапатита на кальцийсвязывающих белках.

Несмотря на то, что реактивное воспаление в периимплантатной зоне выражено незначительно, высокая концентрация факторов роста (PDGF и TGF- β) удерживает макрофаги в зоне воспаления. Именно поэтому удаление некротического распада с интерфейса кость–имплантат под действием гликозидаз и протеиназ макрофагов происходит очень быстро. На поверхности титанового штифта образуется оксидная пленка (TiO_2). При правильной установке титанового имплантата ее толщина не должна превышать 50 нм. По форме и размерам октаэдрические кристаллы TiO_2 соответствуют минорным кристаллам минерализованных тканей — $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_5 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (октакальция фосфат).

Остеогенные клетки на поверхности имплантата распознают октакальция фосфат. Перенасыщение фосфатами внеклеточного матрикса остеоида приводит к спонтанному образованию сложных фосфорнокислых солей с TiO_2 . Включение в комплексные оксиды Ti кальция нивелирует отрицательное действие TiO_2 на остеоинтегративную поверхность интерфейса. Этот комплекс содержит октаэдрический кристалл, который включается в эпитаксическую минерализацию или образует центры инициации минерализации на поверхности имплантата с по-

следующим эпитаксическим ростом минерального компонента на всей его поверхности.

Вторая стадия остеointegrации — **остеокондукция** — начинается на 21–60-й день и может продолжаться до 18 нед. Она характеризуется адаптивным репаративным остеогенезом, в результате которого образуется трабекулярная кость, еще не способная выдерживать полноценную функциональную нагрузку. На этой стадии ремоделирования происходит увеличение объема полноценной костной ткани для создания тесного контакта с имплантатом. МБК-5 действует на перициты эндотелиального слоя сосудистой стенки и инициирует образование клеток остеогенного ряда. Костно-экстрагируемый фактор роста связывается с мембраной остеогенной клетки и пролонгирует митогенный эффект МБК до тех пор, пока остеогенный пул, необходимый для остеointegrации, не будет восполнен в достаточном объеме. Образование остеогенного матрикса на поверхности травмированной кости мало отличается от остеорепаративных процессов, характерных для физиологического обновления костной ткани.

Новообразованные остеобласты начинают формировать остеоид, состоящий из коллагена I типа, хондроитинсульфатных протеогликанов (версикана), белков — остеоонектина, остеопонтинина, костного сиалопротеина, костного кислого гликопротеина-75, GLA-белков, S-белка. Остеонектин стабилизирует положение молекул коллагена I типа, связывая коллагеновые волокна между собой и с остеобластами. Образуются бигликаны, и в остеоиде начинает повышаться концентрация свободного кальция. Одновременно на N-концевом фрагменте коллагеновой микрофибриллы и в активном центре остеоонектина, на пространственно сближенных радикалах аргинина и аспартата при участии костного изофермента ЩФ начинают формироваться первичные кристаллы гидроксиапатита. Затем на поверхность мембраны остеобласта экспрессируются интегриновые рецепторы к остеоонектину и остеопонтину. Костный сиалопротеин после взаимодействия со своим рецептором связывается с коллагеном I типа, а комплекс остеопонтин–рецептор акцептирует первичный кристалл гидроксиапатита. Происходит объединение компонентов органического матрикса, и начинается эпитаксическая минерализация матрикса, в которой участвуют все кальцийсвязывающие белки. На этом этапе степень минерализации костной ткани зависит только от концентрации кальция в органическом матриксе кости. Эктопическая кость, образованная на имплантате, обладает высоким остеогенным потенциалом. На ее по-

верхности идут непрерывные метаболические процессы, связанные с увеличением объема костной ткани прогнаторного происхождения. При таких условиях возникновение остеоинтегративного контакта неизбежно. После интеграции двух пулов костной ткани в интерфейсе кость—имплантат их метаболические процессы объединяются и функционируют как единое целое. Фактически все пространство между костью и имплантатом заполнено ламеллярной костью. На этой стадии минерализованная ткань в периимплантатной зоне составляет 80–95%, но не достигает поверхности имплантата. Важно отметить, что между новообразовавшейся костью и поверхностью титанового имплантата находится слой аморфного вещества, преимущественно представленного протеогликанами. При прогрессирующей остеоинтеграции происходит постепенное сокращение аморфной преимплантатной зоны и замещение ее костью. Даже на заключительном этапе остеокондуктивной стадии, когда произошла полная остеоинтеграция, избыточная нагрузка на имплантат, в частности дальнейшее протезирование с использованием абатментов, может привести к остеонекрозу, подвижности имплантата и его дезинтеграции. Осложнения, связанные с отторжением имплантата в остеокондуктивной стадии, в основном обусловлены нарушениями в процессах минерализации новообразованного органического матрикса кости. Именно поэтому основными показателями этой фазы, используемыми для диагностики несостоятельности имплантата, считают концентрации кальция и неорганического фосфата в смешанной слюне и крови при одновременном определении.

Однако существует целый ряд причин, не позволяющих считать кальций и неорганический фосфат истинными маркерами остеоиндуктивной фазы. В частности, эти показатели достоверно изменяются при тиреотоксикозе, СД, паратиреозе, хроническом генерализованном пародонтите, остеопорозе, заболеваниях слюнных желез различной этиологии, при имплантите (локальном остеомиелите), когда в воспалительный процесс вовлекаются другие, интактные зубочелюстные сегменты. Информативными показателями остеоиндуктивной стадии можно считать только корреляционные индексы, отражающие соотношение процессов остеосинтеза и остеорезорбции. В частности, в смешанной слюне для диагностики несостоятельности имплантата определяют соотношение кислой и щелочной фосфатаз, отражающее процессы деминерализации и минерализации костного матрикса; ММП-1/ТИМП-1; sRANKL/остеопротегерин (OPG), отсутствующие в слюне у здоровых лиц. Соотношение белков остеокальцина и остеопротегери-

на (BGP/OPG) отражает процессы, происходящие в костной ткани. При увеличении концентрации BGP усиливается процесс остеорезорбции, а рост содержания OPG приводит к остеонекрозу и деструкции костного матрикса, поскольку тормозится процесс нормотипичной остеорезорбции. Соотношение ингибитор/протеиназа (ТИМП-1/проММП-1) меняется за счет уменьшения количества ингибитора в костной ткани пациентов в случае ранней дезинтеграции дентальных имплантатов. Информативными маркерами разрушения органического матрикса на начальных этапах остеокондуктивной стадии можно считать продукты распада коллагена I типа N- и C-концевые пептиды коллагена, характеризующие образование незрелой кости. Эти маркеры в норме в смешанной слюне и моче не определяются. На более поздних этапах остеокондуктивной стадии при дезинтеграции имплантатов в смешанной слюне появляются гидроксированные пролин и лизин. Они активно синтезируются остеобластами в процессе остеогенеза, участвуют в образовании водородных связей при формировании молекулы проколлагена, а на внеклеточном этапе используются для образования «ковалентных сшивок», поддерживающих структуру коллагена; служат важнейшими показателями стабильности коллагенового волокна. Они появляются в смешанной слюне только при деструкции костного матрикса в свободном виде или в комплексе с пиридинолинами (Glc-Gal-DPYD). Однако простейшим способом обнаружения процессов, связанных с деградацией коллагена, по-прежнему остается определение гидрокси-пролина в моче.

Третья стадия **остеомоделирования** продолжается от 60 до 180 дней и более. В целом она рассматривается как длительный циклический процесс резорбции и образования кости, стабилизация которого достигается приблизительно через 18 мес после операции дентальной имплантации. С метаболической точки зрения эта стадия характеризуется нормотипичным обновлением кости и приспособлением зубочелюстного сегмента, содержащего имплантат, к возрастающим функциональным нагрузкам. В случае благоприятного исхода по составу и свойствам, по плотности и микротвердости, а также другим, в частности метаболическим параметрам, образовавшаяся в процессе остеointеграции кость мало отличается от других зубочелюстных сегментов, образующих зубные дуги.

В настоящее время определяют транскрипционный фактор, индуцирующий гипоксию (HIF-2 α). Он играет важную роль в регуляции чувствительности клеток к оксидативному стрессу и процессов эн-

хондральной оссификации, индуцируя сигнальный путь NF- κ B. Таким образом, образование хрящевой прослойки вокруг полностью остеоинтегрированного имплантата является, скорее всего, отрицательным показателем остеоинтеграции. Для прогнозирования устойчивости такого имплантата следует проводить длительный мониторинг специфических показателей, характеризующих процессы остеодеинтеграции. В этот период в плазме крови рекомендуется определять продукты деградации коллагена II типа — CartiLaps эпителин СТХ-II, катепсин К, гиалуроновую кислоту, ММП-3 и ММП-8. Повышение этих показателей в плазме крови свидетельствует об усилении распада хрящевой прослойки и угрожающей несостоятельности имплантата. Остеофиброзная интеграция по прочности и длительности функционирования имплантата значительно уступает остеоинтеграции. Количество неудачных имплантаций при остеофиброзной интеграции значительно выше, чем при остеоинтеграции. Дезинтеграция имплантатов с таким типом соединения наступает спонтанно, без видимой причины. Основным показателем дезинтеграции при остеофиброзном соединении следует считать повышение в крови содержания фибронектина.

4.2. Диагностика периимплантита и дезинтеграции дентальных имплантатов

Для оценки интеграции и ухода имплантатов используют показатели смешанной слюны, периимплантационной жидкости, биоптатов костной ткани мочи. Обнаружение в моче маркеров обмена коллагена — гидроксипролина, гидроксизина и других показателей распада коллагена — грозный признак раннего отторжения имплантата. Появление костного изофермента кислой фосфатазы (TRACP-5b) в значимых количествах в крови также отражает процесс дезинтеграции дентального имплантата. При этом наблюдается значительное повышение в плазме крови концентрации кальция и неорганического фосфата.

В смешанной слюне можно определять набор внутрикостных белков, который включает остеокальцин, ММП-1, ТИМП-1, молекулу адгезии-1 (sICAM-1, CD54) и катепсин К. Изменение всех этих показателей коррелирует с клиническими проявлениями остеодеинтеграции, поэтому их можно расценивать как истинные маркеры несостоятельности имплантатов остеоиндуктивной фазы. В норме ни один из этих показателей в смешанной слюне не встречается.

Показано, что в костной ткани пациентов, у которых происходит дезинтеграция дентальных имплантатов, изменяется соотношение количества предшественника ММП-1 и ТИМП-1 в сторону уменьшения последнего.

Существует взаимосвязь между содержанием в плазме крови свободного тироксина, тиреотропного гормона, кортизола, тестостерона и случаями потери дентальных имплантатов. На основании корреляционного анализа показано, что неудачная интеграция дентальных имплантатов наблюдалась у пациентов с повышенным содержанием тироксина, ионизированного кальция и повышенной активностью ЩФ в плазме крови.

В первую стадию, когда происходит воспалительный процесс, в слюне по мере нарастания воспаления в периимплантатной области растет содержание провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , поэтому его рассматривают в качестве ключевого компонента любого резорбтивного и воспалительного процесса в мягких и костных тканях. При ранней дезинтеграции дентальных имплантатов на фоне увеличения содержания sICAM-1(CD54) в смешанной слюне растет количество IgM и снижается концентрация sIgA. Для простейшей диагностики нарастания воспалительных явлений, угрожающих состоятельности имплантата, можно использовать подсчет лейкоцитов в смешанной слюне. При правильном использовании метод дает точное представление о процессах, происходящих в периимплантатных тканях.

Развитие осложнений воспалительного характера, возникающих при интеграции дентальных имплантатов, характеризуется локальным накоплением продуктов перекисного окисления липидов (тио-барбитуровая кислота и шиффовые основания). Характерно, что данный сдвиг предшествует клиническому проявлению периимплантита. Наиболее информативно с диагностической точки зрения и негативно — с прогностической увеличение содержания в слюне растворимых в изопропанол флуоресцирующих соединений типа шиффовых оснований.