

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Ян Бовэнь

**Прогностическое значение морфологических изменений в
периимплантанных тканях при гипергликемии различной этиологии**

14.01.14 - Стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Чикунев Сергей Олегович

Москва - 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	11
1.1. Состояние тканей полости рта при гипергликемии.....	11
1.2. Особенности протезирования пациентов с нарушениями глюкозного гомеостаза.	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	24
2.1. Материалы и методы экспериментального исследования.	24
2.1.1. Методы формирования увеличения содержания глюкозы в крови экспериментальных животных.	25
2.1.2 Экстирпация зуба и имитация дентальной имплантации.	26
2.1.3. Цитологическое исследование мазков-отпечатков с раневой поверхности.	28
2.1.4. Микроскопическое исследование.....	28
2.1.5. Морфометрическое исследование.....	28
2.1.6. Иммуногистохимическое исследование.....	29
2.3. Материалы и методы ретроспективного анализа первичной медицинской документации.....	29
2.4. Статистическая обработка данных.....	30
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	31
3.1. Морфологические изменения в тканях пародонта у животных с различными моделями гипергликемии после проведения имплантации.	31
3.2. Результаты ретроспективного анализа первичной медицинской документации пациентов с нарушениями сахарного обмена и неэффективной дентальной имплантацией.....	45
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ У СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ	49
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	57
ВЫВОДЫ.....	63
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	64
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	65

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

В настоящее время в практическую деятельность врача-ортопеда и челюстно-лицевого хирурга внедряется большое количество новых технологий, современных материалов, инженерных конструкций и клеточных технологий, позволяющих все более успешно решать поставленные задачи. Задача специалистов сводится, прежде всего, к созданию алгоритма использования достижений современной науки. В то же время медико-социальные факторы жизни населения вносят определенные коррективы в планирование лечения и прогнозирование его результатов.

Так, последнее десятилетие характеризуется прогрессивным увеличением продолжительности жизни с появлением значительного контингента людей, требующих стоматологического лечения в силу физиологической или патологической утраты зубов. При этом повышаются требования к качеству стоматологического лечения, во многом определяющего качество жизни пациентов [Федеров Д.С., 2009; Чикунов С.О., 2015; Нове К.А., 2003].

С другой стороны, с увеличением возраста пациентов происходит накопление не только стоматологических проблем, но и соматических заболеваний, относящихся к разряду системных патологий, затрагивающих организм как целое, влияя на обмен веществ, гормональный статус и микробные ассоциации. Большая часть системных заболеваний имеет центральное звено, выполняющее роль причинного фактора в формировании осложнений и приводящее к снижению эффективности лечебных манипуляций.

К подобным синдромам относится гипергликемия, являющаяся проявлением ряда острых и хронических заболеваний, таких как острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром [Барер Г.М., 2008; Беляков Н.А., 2008; Дедов

И.И.,2012]. Данные ВОЗ позволяют прогнозировать значительное увеличение распространенности данной патологии в ближайшее время (Бородина О.В., 2004). Это, в свою очередь, увеличивает число пациентов, нуждающихся в стоматологическом лечении, включая имплантацию.

В своей практической работе врачу-стоматологу желательно знать те морфологические изменения в органах полости рта, которые развиваются при гипергликемии различной этиологии, что создаст основу для выбора алгоритма лечения.

В литературе существует много данных, посвященных состоянию тканей пародонта при различных заболеваниях и многочисленных технологиях стоматологического лечения [Борисенко Л.Г.,2007; Богомолов М.В.,2009, Арутюнов С.Д., Степанов А.Г. 2019]. Однако, большинство из них носит описательный характер в них отсутствуют объективные показатели, по которым можно оценивать скорость и полноту регенераторных процессов, происходящих в мягки и твердых тканях ротовой полости после хирургической травмы. В связи с этим возникает необходимость проведения фундаментальных междисциплинарных исследований и изучить результаты не только конечного этапа лечения, но и показатели качественных и количественных параметров в динамике регенераторных процессов как повреждения, так и восстановления покровных тканей, тканей пародонта и кости, выполняющих роль физиологического барьера, элементов, влияющих на интеграцию имплантата. [Маркин В.А., Степанов А.Г. 2018].

Прогнозирование интеграции дентальных имплантатов у пациентов с сопутствующей гипергликемии различной этиологии необычайно актуальная проблема современной стоматологии, что и определило цель данного диссертационного исследования.

Цель исследования.

Прогнозирование интеграции дентальных имплантатов у пациентов с сопутствующей гипергликемии различной этиологии по результатам динамического наблюдения за морфологическими изменениями в периимплантатных тканях при экспериментальной гипергликемии.

Задачи исследования.

1. Оценить в эксперименте *in vivo* характеристику структурных изменений, а также клеточно-тканевые соотношения в периимплантатных тканях при экспериментальной гипергликемии.

2. Определить зависимость характера изменений в периимплантатных тканях от течения сахарного диабета у экспериментальных животных с различными типами гипергликемии.

3. Определить влияние возраста животных на регенераторные возможности периимплантатных тканей.

4. Определить патогенетические обоснованные противопоказания к имплантации при обоснованном неблагоприятном прогнозе отторжения имплантата.

5. Провести ретроспективного анализ историй болезни пациентов с сахарным диабетом типа 2, стоматологическая реабилитация которых проводилась с применением дентальных имплантатов, и сопоставить полученные данные с результатами эксперимента.

Научная новизна.

Впервые проведена комплексная морфометрическая и физиологическая оценка процессов репаративной регенерации покровного эпителия, круговой связки зуба и костной ткани.

Автором определены количественные клеточно-тканевые соотношения в покровном эпителии и костной ткани в динамическом процессе восстановления после операционной травмы

Показан высокая прямая зависимость развития осложнений имплантации от выраженности гипергликемии у экспериментальных животных.

Описаны причины неэффективной имплантации у старых животных с умеренной гипергликемией.

Данные экспериментального исследования соотнесены с результатами ретроспективного анализа историй болезни пациентов с сахарным диабетом типа 2, стоматологическая реабилитация которых проводилась с применением дентальных имплантатов.

Теоретическая и практическая значимость.

Предложены оценки динамического состояния тканей ротовой полости и клеточно-тканевых соотношений в ходе регенераторного процесса после хирургической травмы в экспериментальных исследованиях по изучению действия различных патологических и стимулирующих факторов.

Выявленные закономерности регенерации твердых и мягких тканей позволяют обосновать отказ от проведения имплантации у пациентов, страдающих заболеваниями, сопровождающимися гипергликемией, и предложить альтернативные методы лечения.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.14 стоматология [1,2,3,4].

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Качественные и количественные показатели регенеративного процесса в периимплантатных тканях определяются уровнем и длительностью гипергликемии, как определяющим фактором неэффективной имплантации.

2. Пожилой возраст и наличие компенсированной формы гипергликемии в послеоперационном периоде, являются основополагающими в выборе ортопедической стоматологической реабилитации, пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Внедрение результатов исследования.

Основные результаты работы включены в учебную программу кафедры ортопедической стоматологии Института стоматологии имени. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), и стоматологическую клинику Арт Ораль, а так же в учебный процесс указанной кафедры.

Личное участие автора.

Автор лично планировал и проводил экспериментальные исследования, готовил гистологические препараты и описывал морфологическую картину, анализировал, систематизировал и статистически обрабатывал полученные данные.

Автор лично проводил анализа историй болезни пациентов с сахарным диабетом типа 2, стоматологическая реабилитация которых проводилась с применением дентальных имплантатов, анализировал, систематизировал и статистически обрабатывал полученные данные, сопоставлял их с данными эксперимента.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, из них 7 в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, одна статья в журнале, входящем в Scopus.

1. **Ян Бовэнь**, Чикунов С.О. Прогностическое значение морфологических изменений в периимплантатных тканях при гипергликемии различной

- этиологии // Сборник трудов «Стоматология славянских государств» XI Международной научно-практической конференции, посвящённой 70-летию Заслуженного профессора А.В. Цимбалистова, НИУ БелГУ. – 2018. – С. 32-34.
2. **Ян Бовэнь**, Чикунов С.О. Влияние гипергликемии на репаративные процессы в полости рта после имплантации // Сборник трудов научной конференции с международным участием, посвященной 170-летию кафедры патологической анатомии им. Академика А.И. Струкова, ПМГМУ им. И.М. Сеченова. – 2019. – С.83-84.
3. **Ян Бовэнь**, Чикунов С.О. Особенности регенерации тканей периодонта после имплантации при гипергликемии различного генеза (экспериментальное исследование) // Сборник научных трудов, «Актуальные вопросы стоматологии» МГМСУ им. А.И. Евдокимов посвящённой 90-летнему юбилею проф. В.Н. Копейкину. – 2019.
4. **Ян Бовэнь**, Чикунов С.О., Ли Цзяци. Особенности морфологических изменений в переимплантатных тканях при гипергликемии различной этиологии // Клиническая стоматология. – 2019. – № 3(91) – С. 56-58
5. Ли Цзяци, Чикунов С.О., **Ян Бовэнь**. Применение мезенхимальных стволовых клеток при внутрикостной имплантации. Особенности динамических морфологических изменений в эксперименте на животных // Клиническая стоматология. – 2019. – № 3(91) – С. 50-55 .
6. **Ян Бовэнь**, Чикунов С.О, Ли Цзяци. Прогностическое значение морфологических изменений в переимплантатных тканях при гипергликемии различной этиологии // Институт стоматологии. – 2019. – № 4(85) – С. 118-119.
7. Ли Цзяци, Чикунов С.О, **Ян Бовэнь**. Особенности регенерации костной ткани при внутрикостной имплантации с применением мезенхимальных стволовых клеток // Институт стоматологии. – 2019. – № 4(85) – С. 114-117.
8. A. Yumashev, E. Matveeva, N. Tambovtseva, JQ. Li, **BW. Yang**. Therapeutic and prophylactic application of mesodiencephalic modulation during dental

impantation in patients with type 2 diabetes mellitus/ Periodico Tche Quimica journal. – 2019. v.16.- №33. p.82-93 [Scopus].

Степень достоверности и апробация работы.

Достоверность результатов обеспечивается последовательным и логичным изложением задач исследования, их решением, использованием современных апробированных методов исследования, корректностью применения, достаточным объемом данных для каждой исследовательской группы, достаточным количеством групп сравнения в экспериментах, адекватным применением методов статистического анализа, критической оценкой полученных результатов при сравнении с данными современной научной литературы.

Материалы и результаты диссертации доложены на XI Международной научно-практической конференции «Стоматология славянских государств» посвящённой 70-летию профессора А.В. Цимбалистова (Белгород, 2018); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии»; посвящённой 90-летнему юбилею проф. В.Н. Копейкина (МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, 2019); Научной конференции с Международным участием, посвящённой 170-летию кафедры патологической анатомии им. Академика А.И. Струкова (ПМГМУ им И.М. Сеченова; Москва, 2019); Всероссийской научной конференции с Международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (ФГБНУ; Москва, 2020).

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа содержит «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «2 Главы результатов собственных

исследований», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список литературы». Диссертация изложена на 85 страницах, проиллюстрирована 26 рисунками и 8 таблицами. Список литературы включает 182 источника, в том числе 73 отечественных авторов и 109 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Состояние тканей полости рта при гипергликемии

Гипергликемия является центральным звеном патогенеза многих соматических заболеваний. Среди них ряд острых заболеваний, таких как острое нарушение мозгового кровообращения, массивные травмы, и многочисленная хроническая патология – сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, цирроз поджелудочной железы и др. Обе группы заболеваний составляют высокий процент общей заболеваемости в популяции. Более того, ряд исследователей говорят об «эпидемии» сахарного диабета, ожирения и метаболического синдрома.

По данным многих авторов, соматическую патологию обязательно вовлекаются и болезни органов полости рта, играя роль коморбидных заболеваний, а в части случаев даже доминируют (Амелина Н.В.,2008; Барер В.Г..2006). Кроме того, важно отметить еще два аспекта данной проблемы - с одной стороны, соматическая патология в настоящее время «молодеет», а с другой стороны, не только молодые пациенты озабочены качеством оказываемой медицинской помощи, в том числе стоматологической (Данилевский Н.Ф..2004). Однако в ряде случаев качественную помощь обеспечить не представляется возможным по причине распространенных и тяжелых предрасполагающих заболеваний мягких и твердых тканей ротовой полости.

У здоровых людей слизистая оболочка десны и твердого неба представлена многослойным плоским неороговевающим эпителием и собственной пластинкой. Покровный эпителий представлен несколькими слоями клеток - базальный слой, клетки которого имеют кубическую форму и в отдельных клетках которого встречаются фигуры митоза, шиповатый слой, состоящий из 20 - 25 рядов клеток со светлой цитоплазмой и крупными округлыми ядрами, зернистый слой, состоящий из 4 - 5 рядов полигональных клеток, и

поверхностный слой, представленный несколькими рядами уплощенных по форме клеток (Фалин Л.И., 1963; Хэм А., Кор-мак Д., 1983; Ковалев Е.В., Гусев С.А., 1988; Паникаровский В.В. и др., 1989; Быков В.Л., 1996, 1997). Клетки эпителиального пласта имеются межэпителиальные мостики, прочно «склеивающие» клеточный массив, который является первым механическим барьером желудочно-кишечного тракта. Подтверждением этому служит наличие межэпителиальных лимфоидных клеток в толще эпителиального пласта.

Собственная пластинка слизистой оболочки представлена плотно расположенными пучками коллагеновых и тонкой сетью эластических волокон, между которыми располагаются клетки гематогенного и гистиогенного происхождения - фибробласты, в том числе молодые способные к непрерывному делению, гистиоциты, единичные тучные и плазматические клетки, а также лимфоидные элементы лимфоциты. В соединительнотканной основе выявляются свободные и инкапсулированные нервные окончания, а также многочисленные кровеносные сосуды [Оскольский П.И., Ладнюк П.Б., 1991; Оскольский Г.И., Юркевич А.В., 1999; Van Loon L.A. et al., 1989].

Круговая связка зуба также представлена параллельно расположенными плотно упакованными пучками коллагеновых волокон.

Костная ткань челюстей относится к губчатой кости, представлена равномерно сформированными остеонами, в костных каналах расположены комплексы клеток красного костного мозга [Гударьян А.А., 200].

Как ткани любой другой локализации, ткани полости рта имеют разные возрастные характеристики. Так, с возрастом отмечается разной степени выраженности атрофия покровного эпителия, уменьшение числа клеточных элементов и увеличение межклеточного вещества. У лиц старше 36 лет (второй период зрелого и пожилой возраст) отмечается истончение эпителиального пласта десны за счет сужения шиповатого и базального слоев.

В шиповатом слое появляются клетки с вакуолизированной цитоплазмой. Наблюдается также сглаживание межэпителиальных сосочков и утолщение собственной пластинки слизистой оболочки (Оскольский Г.И., Ладнюк П.Б., 1991; Оскольский Г.И., 1995). В ответ на многочисленные раздражающие факторы, действующие в течение жизни, происходит пролиферация клеток базальных слоев с формированием акантотических погружений, а также развитие мелких поверхностных эрозий.

В старших возрастных группах происходит снижение числа эластических волокон и дистрофические изменения коллагена в собственной пластике слизистой оболочки и в круговой связке зуба.

У пожилых пациентов костная ткань подвергается остеопорозу.

Строение слизистой оболочки в разных отделах полости рта неоднородно. Покровный эпителий имеет разную толщину и проявляет различную пролиферативную активность эпителиальных клеток в зависимости от вида прикуса, присутствия разнообразных искусственных конструкций, а также наличия соматической патологии и даже особенностей питания. Наименее высокий покровный эпителий наблюдается в зонах непосредственного контакта с пищей – десна и твердое небо. В этих же зонах наблюдается более плотное расположение коллагеновых пучков, поскольку эти участки слизистой оболочки полости рта испытывают наибольшую нагрузку при жевании [Chen S.Y., 198].

Существуют выраженные различия не только в морфологическом строении слизистой оболочки, но и в функциональной активности клеток. Разные слои эпителия ротовой полости значительно отличаются по активности ферментных систем. Эти гистохимические различия слоев эпителия полости рта являются одной из основных особенностей многослойных эпителиев - вертикальной анизоморфности [Гемонов В.В., Могильный В.Л., 1996; Rowat J.S., Squier C.A., 1986;]. Одной из отличительных особенностей эпителия полости рта человека является богатство его гликогеном. Между содержанием гликогена и процессом ороговения в эпителии полости рта

существует обратная зависимость, так как он расходуется на синтез кератина. В процессе эмбриогенеза гликоген в эпителии полости рта появляется раньше, чем в других органах. Последующее изменение его содержания связано с дифференцировкой пласта эпителия [Зверева Н.И., 198].

Ультраструктурные перестройки эпителиоцитов десны человека в процессе старения свидетельствуют о нарушении процессов кератинизации. Изменение структуры межклеточных контактов в эпителии десны лиц пожилого и старческого возраста позволяют предположить, что этот феномен обуславливается нарушением механической прочности эпителиального слоя и лежит в основе нарушения барьерной функции клеточного пласта [Ковалев Е.В., Гусев С.А., 1988; Паникаровский В.В. и др., 1989; Herrmann D., 1983; Rossa V., Selle E., 1984].

В ходе старения не только снижается толщина эпителиального пласта, редуцируется площадь функционирующих капилляров микроциркуляторного русла в собственной пластинке, поэтому количественные отношения между толщиной эпителия и размером и капиллярного русла с возрастом остается постоянной величиной (Stablein M., Meyer J., 1986; Wolff A. et al., 1991).

Данные литературы свидетельствуют о значительной варибельности показателей частоты заболеваний пародонта. Ряд авторов отмечают, что частота патологии пародонта колеблется от 0,5 до 54,9% населения (Базиян Г.В., Новгородцев Г.А., 1968; Филипчик И.С., Стрелковский К.М., 1974; Усмано-ва Р.С., 1977; Галченко В.М., Таран Т.А., 1983; Балчев Е. и др., 1983; Ahrens Y., Vublitz K.A., 1987; Mieler L., Kruge E., 1989). По мнению других, распространенность заболеваний пародонта составляет 80 — 100% (Евстигнеева И.Л., 1985; Урбанович Л.И., Михелин А.В., 1987; Боровский Е.В., Евстигнеева И.Л., 1987; Григоренко СМ. и др., 1989).

Еще в конце 20 века рандомизированными исследованиями было показано, что частота заболеваний пародонта увеличивается с возрастом. Так, Е.В.Боровский и И.Л.Евстигнеева (1987) отмечают наличие заболеваний пародонта

у лиц в возрасте 35 - 44 лет в 100% случаев. Аналогичные данные получены и другими авторами (Григоренко СМ. и др., 1989; Оскольский Г.И., 1995).

Довольно редко изменения пародонта являются изолированным единственным симптомом, но пародонтит все же может встречаться при смене климатогеографических условий и часовых поясов (Федоров Ю.А., 1989; Оскольский Г.И., 1995), при воздействии профессиональных вредностей (Сафаров Т., 1981; Леонтьев В.К., 1987; Иванов В.С., 1998; Бурлуцкий А.С., 1990), а также у больных с аномалиями прикуса, по сравнению с лицами с ортогнатическим прикусом. Так, наиболее часто поражение краевого пародонта ($46,7 \pm 2,7\%$) наблюдали у пациентов с глубоким прикусом, аномалиями положения зубов, нарушением линии зубного ряда. Выявлена также зависимость патологии пародонта от индекса гигиены полости рта (Бондаренко В.А., 2007). Частота поражений краевого пародонта имеет разные значения у мужчин и женщин (Акодис З.М. и др., 1980; Калвелис Д.А. и др., 1982; Щербаков А.С., 1987; Копейкин В.Н., 1988; Каламкарров Х.А. и др., 1994).

Клиническими признаками проявлений патологий пародонта являются кровоточивость и рыхлость отдельных десневых сосочков, гиперемия с цианотичным оттенком десневого края, генерализованный гингивит, в том числе и нижней челюсти, патологические зубодесневые карманы различной глубины — в ряде случаев до верхнего корня, с разрастанием грануляций и гнойным отделяемым (Остромнецкая Т.К., Радюк К.А., 1984).

Изменения деятельности в одной или нескольких морфофункциональных системах организма неизбежно сказываются на изменении функций и морфологии органов и тканей полости рта (Данилевский Н.Ф., 2004; Джемилева Т., 2006). Отмечена прямая зависимость клинического течения заболеваний пародонта от заболеваний эндокринной системы. В структуре эндокринных болезней заболеваемость сахарным диабетом составляет более 50% и имеет тенденцию к постоянному увеличению. Наряду с ростом числа болезней, сопровождающихся гипергликемией, увеличивается и частота

осложнений, к их числу относятся и поражения пародонта (Гафурова Д.Ф., 1974; Яковлева В.И. и др., 1995; Иванов В.С., 1998). Так, по мнению ряда авторов, генерализованный пародонтит у больных с гипергликемией с полным основанием можно отнести к патологии с системными этиологией и патогенезом (Барер Г.М.,2006; Беляков Н.А.,2008).

В тоже время, авторы отмечают, что пародонтит, развившийся на фоне эндокринопатий, имеет свою собственную морфогистологическую специфику, в значительной степени отличающуюся от других воспалений пародонта. Авторы единодушны во мнении, что гипергликемия связана с нарушением всех обменных процессов (липидного, углеводного, белкового), независимо от вариантов течения эндокринопатии (Адлейба А.С. 2014). Единого мнения об этиологии и механизмах развития морфофункциональных изменений в тканях пародонта среди исследователей до сих пор нет, что связано, по-видимому, с узко направленными исследованиями в этой области.

Так, ряд исследователей связывают патологию пародонта с первичным нарушением эпителиального покрова, доказывая, что в основе патологических нарушений при эндокринопатиях лежат одни и те же процессы нарушения синтеза межклеточного матрикса и снижение барьерных свойств эпителия (Апраксин М.А. 2009; Jaleh M.,2006). У больных сахарным диабетом отмечается изменение гидрофильности тканей слизистой оболочки полости рта, клинически проявляющееся сухостью и отечностью слизистой оболочки полости рта. Отложения зубного камня выявлены половины всех обратившихся пациентов больных (Гафурова Д.Ф., 1974; Яковлева В.И. и др., 1995; Иванов В.С., 1998). Катаральный гингивит диагностирован у 41,3 - 94,3% пациентов.

Представители системного подхода к поиску причин изменений в пародонте объясняют двухстороннюю связь между гипергликемией и болезнями пародонта повышением циркуляции в крови маркеров системного воспаления - С-реактивного белка, фибриногена, цитокинов и других физиологически активных соединений, нарушением иммунного ответа и

способности тканей к репарации. Развивающиеся при этом воспалительные заболевания пародонта быстро прогрессируют, приводят к потере зубов. В свою очередь, тяжелые заболевания пародонта затрудняют гликемический контроль и увеличивают тяжесть течения основного соматического заболевания, сопровождающегося гипергликемией (Горячковский А.М.,2005). Другие исследователи считают основным звеном патогенеза заболеваний пародонта при гипергликемии изменение микробного пейзажа полости рта – и связывают это с ростом числа колоний *Actinomyces*, *Capnocytophaga*, *Aqreqatibacter*, *Neisseria*, *Gemella*, *Eikenella* на фоне снижения активности микробов типа *Nreponema*, *Synergistetes Filifactor*, *Porphyromonas*, *Eubacterium*, *Tannerella* and *Treponema* (Бондарено В.В.,2007).

При этом изменение микробного пейзажа полости рта замыкает порочный круг: с одной стороны, пародонтопатогенная микрофлора повышает резистентность тканей к инсулину и, как следствие, способствует ухудшению метаболического контроля гликемии. С другой стороны, высокая концентрация глюкозы в десневой жидкости, нарушения адгезии нейтрофилов, хемотаксиса и фагоцитоза, характерные для сахарного диабета, способствуют размножению и персистенции поддесневой микрофлоры (Бондаренко В.В.,2007). Описан также и глюкозогенный кандидоз полости рта, имеющий характерные клинические признаки изменений слизистой оболочки: налет на спинке языка и в других участках, явления атрофии слизистой, особенно спинки языка, гиперкератоз нитевидных сосочков языка по типу «черного волосатого языка» (Guggenheimer J., 2000). Даже визуальный осмотр позволяет выявить характерные для кандидоза слизистой оболочки полости рта признаки в 80% случаев. Диагноз «кандидоз» ставится при наличии характерной клинической картины и сопутствующих морфологических изменений (Безрукова, И.В.,2000; Первов Ю.Ю. 2005, Бурова С.А.,2007).

Пониженная сопротивляемость по отношению к пародонтальным бактериям у пациентов с неконтролируемой гликемией может быть

обусловлена нарушением хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов, которые свойственны диабету. Большинство авторов, однако, сходятся на том, что контролируемая и сбалансированная гликемия у пациентов с сахарным диабетом 1 типа имеет значительное влияние на интенсивность развития и выраженность деструктивных процессов в пародонте. Развитие гингивита с образованием пародонтальных карманов наблюдалось практически в 90% случаев. Также другими исследователями была обнаружена аномально высокая воспалительная реакция моноцитов на микробные токсины. В сущности, речь идет о гиперсекреции воспалительных медиаторов. Пациенты с сахарным диабетом 1 типа имели высокий рисковый фенотип моноцитов, которые вырабатывают экстремальные количества воспалительных цитокинов при раздражении бактериальным токсином. Уже в наши дни было обнаружено, что генетический полиморфизм на уровне активатора TNF-alfa может быть одним из главных факторов в механизмах развития неадекватно активной воспалительной реакции пародонта (Безрукова И.В.,2003).

Многие авторы отмечают, что существенные сдвиги в спектре микробной ассоциации на слизистой оболочке также связаны с изменением иммунного статуса полости рта. Из литературных данных следует, что фагоцитоз - ключевое звено антибактериальной защиты организма. По данным литературы, исследование фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови у больных с пародонтитом показало, что на первых этапах заболевания у них выше, чем у здоровых людей поглотительная активность нейтрофилов в отношении эритроцитов барана и *Escherichia coli*. Со временем эта активность падает, резервные возможности исчерпываются, клинические явления пародонтита усиливаются (Guggenheimer, J.,2000).

С воспалительным механизмом пародонтопатии тесно связана васкулярная теория пародонтоза. Главным признаком диабетической васкулопатии, считают, гибель перицитов, утолщение базальной мембраны, а в последствии увеличение и уплотнение капиллярных сетей в собственной пластинке слизистой оболочки. Но эти сосуды не являются функционально

полноценными, в силу того, что их стенки не выполняют нормальной физиологической транспортной нагрузки, что приводит к дальнейшей ишемии (Молодкина, О. А, 2005).

Диабетические гистоморфологические изменения в капиллярах различных органов человека хорошо описаны и схожи с уже давно известными диабетическими изменениями в сетчатке глаза и с диабетическими изменениями в клубочках почек (Гаврилова, Н.А, 2005). Что касается пародонта, такие сведения отсутствуют (Bender I.V., 2003). Учитывая, что микроциркуляторное русло всегда реагирует на воздействие патогенного агента, как единая целостная система, определения поражения сосудов какой-либо доступной для исследования области дает представление о состоянии микроциркуляторной архитектоники (Юшков П.В., 2001). Морфологические проявления диабетических микроангиопатий в слизистой оболочки полости рта изучены (Нарыкова, С.А., 2005). В большинстве работ, вышедших из разных научно-исследовательских лабораторий, указывается, что в артериолах и капиллярах собственной пластинки слизистой оболочки десны у больных сахарным диабетом как первого, так и второго типов отмечается утолщение базальных мембран, пролиферация и набухание эндотелиальных клеток, пролиферация перицитов, иногда гладко-мышечных клеток, плазматическое пропитывание и гиалиноз сосудистой стенки вплоть до полной облитерации просвета пораженного сосуда (Болотова Н.В., с соавт., 2008). Особенно патогномичным для диабетических микроангиопатий признаком является, по мнению многих авторов, утолщение базальных мембран эндотелиоцитов, достигающие 300-600 н/м, тогда как у здоровых лиц она составляет не более 50-130 н/м (Кочемасова, Т.В., 2000, Первов Ю.Ю. 2005).

Сосудистая теория тесно переплетается и с микробным механизмом пародонтопатий, поскольку стенка капилляров перестает быть барьером для макромолекул и микроорганизмов. Бактериемия при пародонтите может возникать уже при обычной чистке зубов и жевании (Мусаева, Р.С, 2009).

Теоретические предположения подтверждаются данными клинических наблюдений при выявлении наличия кровоточивости десен при чистке зубов, боли в деснах, подвижности зубов и т.д. У пациентов с острыми воспалительными явлениями, а также у пациентов с генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени отмечали выраженные воспалительные явления-отеки, гиперемию десневого края, кровоточивость при зондировании. Причем явления воспалительных изменений пародонта, в большей или меньшей степени, присутствовали практически у всех обследованных больных (Первов Ю.Ю. 2005, Серов, А.Б.,2009).

Особенно выраженные изменения, независимо от формы эндокринопатии, происходят в структурах соединительнотканной пластинки (Васильева, Т.В., 2005; Грудянов, А.И.,2000; Звягинцев М.А. с соавт.,2003).

В роли одной из центральных фигур как развития воспаления, так и формирования хронического процесса, рассматриваются клетки фибробласты. Как известно, с деятельностью фибробластов связано, прежде всего, образование основного вещества и волокон, посредством синтеза фибриллярных белков и гликозаминогликанов (Nishimura F. et al,2006). Многими авторами отмечено, что при гипергликемии резко увеличивается синтетическая активность фибробластов, гипертрофируется гранулярная эндоплазматическая сеть, увеличивается число митохондрий и лизосом (Wilson T.G.,2000, Адлейба А.С. 2013).

Гипоксия, вызванная сахарным диабетом, приводит к гибели клеток, вырабатывающих межклеточный матрикс. Ключевым моментом патогенеза нарушения сосудистой проницаемости являются изменения биохимических процессов в морфологическом субстрате, связанных с синтезом коллагена и гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота соединительной ткани собственной пластинки десны аналогична гиалуроновым кислотам, полученным из других тканей (Оганян, Э.С.,2001, Первов Ю.Ю. 2005).

Изменения в соединительной ткани десны тесно переплетаются с изменением биохимических свойств ее компонентов при сахарно-

диабетической патологии. Полагают, что наличие свободных отрицательных валентностей в гиалуроновой кислоте заставляет ее молекулы взаимно отталкиваться и поддерживать коллагеновую сеть соединительной ткани в состоянии нормального напряжения. Нейтрализация этих валентностей свободными белками, как и вымывание молекул гиалуроновой кислоты, приводят к сморщиванию коллагенового остова собственной пластинки слизистой оболочки десны. Такой же клинически очень важный результат дает сдвиг рН, особенно в кислую сторону, а также относительно небольшой нагрев при различных лечебных мероприятиях у стоматологических больных с сопутствующей патологией сахарного диабета (Первов Ю.Ю. 2005, Адлейба А.С. 2013).

При различных патологических состояниях, сопровождающихся гипергликемией, обмен мукополисахаридов, в данном случае, гиалуроновой кислоты нарушается. Гиалуроновая кислота накапливается в очаге поражения на ранних этапах заживления, способствуя образованию коллагена и рубцеванию (He N. et al., 2004).

Представители иммунологических школ указывают на значительный вклад формирования инвертированного иммунного ответа у пациентов на воздействие физиологически активных соединений и микробную агрессию. Так, иммунологическое исследование ткани десны от пациентов с гингивитом и хроническим пародонтитом на фоне сахарного диабета с целью определения содержания различных типов клеток лейкоцитарного ряда позволило установить, что у них, по сравнению с контролем, численность антигенпрезентирующих клеток Лангерганса была значительно снижена. Отмечена прямая связь между тяжестью поражения пародонта и дефицитом клеток Лангерганса. Эти данные дают еще одно объяснение поликлональной активации В-лимфоцитов: недостаток специализированных антигенпрезентирующих клеток в зоне поражения приводит к дополнительной мобилизации в очаг В-клеток, которые в отсутствии полноценной переработки

антигена подвергаются стимуляции микробными эндотоксинами (Адлейба А.С. 2013).

Суммируя данные литературы, можно констатировать, что в зоне поражения пародонта увеличивается численность мигрирующих в эпителиальную пластинку иммунокомпетентных клеток; их реакция на бактериальные агенты приводит преимущественно к сдвигу в сторону Th-ответа, сопровождается повышением числа плазматических клеток и усилением продукции антибактериальных антител (Hornef M.W .,2006).

Таким образом, пародонтит чаще всего протекает на фоне снижения бактерицидного потенциала нейтрофильных лейкоцитов, поликлональной активации В-лимфоцитов, высокого уровня антибактериальных антител и нарушения функции Т-лимфоцитов. Низкая эффективность противомикробных механизмов защиты приводит к развитию хронического воспаления с явлениями деструкции соединительной и костной ткани, а также ростом грануляционной ткани.

1.2. Особенности протезирования пациентов с нарушениями глюкозного гомеостаза.

Общеизвестно, что интеграция имплантата определяется рядом факторов - состояние тканей, окружающих имплантат, вид материала имплантата, методика проведения имплантации и т.д. (Фурцев Т.В.,2007). С этой точки зрения при наличии стандартных методик имплантации и химического состава имплантата наиболее вариабельными остаются показатели состояния морфологических характеристик слизистой оболочки, пародонта и альвеолярной кости (Янушевич О.О.,2008). Именно этот показатель наряду с микробным пейзажем полости рта, иммунологическими характеристиками ротовой жидкости, состояние сосудистой сети в тканях зубочелюстной системы подвержен тяжелым, порой необратимым перестройкам при нарушении глюкозного гомеостаза.

В ряде работ показано, что диабет неблагоприятно влияет на ткани пародонта посредством следующих механизмов: сосудистых изменений; повышенного содержания глюкозы в десневой жидкости, приводящего к нарушению функции клеток пародонта, декальцинации зубов и кариозному разрушению зубов; нарушения иммунного ответа, вследствие которого разрушаются ткани пародонта (Богомолов М.В.,2006). Салтыковым Б.Б. (2002) доказано, что гистоморфологически сосудистые изменения в капиллярах пародонта схожи с диабетическими изменениями в сетчатке глаза и клубочках почек. В начальных стадиях заболевания в тканях пародонта субэпителиально наблюдается повышение количества сосудов капиллярного типа, явления флебопатии, усиление сосудистой проницаемости с резкой плазморрагией стенок сосуда (Райан МС.,2006). На фоне нарушенного кровообращения возникают изменения в коллагеновых волокнах и фибробластах соединительной ткани, эпителиальном прикреплении, костной ткани, активизируется микрофлора десневого желобка (Парунова С.Н.,2005)

В этом плане для стоматологов-ортопедов важное значение имеет изучение морфологических особенностей слизистой оболочки протезного ложа, которая наряду с барьерной, трофической, пластической осуществляет и амортизирующую функцию, а также рефлекторную регуляцию жевательного давления (Скиба А.В., 2015 ; Балахонов Л. В., с соавт., 2006).

Все эти данные отражают разные стороны патологических изменений в тканях пародонта, которые, вероятно, являются звеньями цепи патогенеза пародонтопатии, связывая воедино нарушение эпителиального покрова, открывающего ворота изменившейся микрофлоре полости рта, а хроническое воспаление способствует инвертированному иммунологическому ответу, приводящему к биохимическим нарушениям, накоплению аномальных белков, адсорбирующихся на структурах соединительной ткани, изменению кинетики нарушение кинетики воспалительной иммунной реакции и снижению трансэндотелиального транспорта в микрососудах.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Материалы и методы экспериментального исследования.

Экспериментальное исследование в рамках диссертационной работы включало в себя: моделирование различных форм гипергликемии у экспериментальных животных, проведение имитации одномоментной дентальной имплантации, цитологическое исследование мазков-отпечатков с раневой поверхности, иммуногистохимическое, морфометрическое и микроскопическое исследования гистологических препаратов.

Экспериментальное исследование выполнено на 65 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 270-350 г возрастом 10-11 месяцев. Животные содержались в виварии в клетках по 10 особей при естественном освещении на натуральном корме при температуре помещения 21^oC. Условия содержания животных были организованы в соответствии с рекомендациями Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей (Страсбург, 18 марта 1986 г.)

В соответствии с задачами исследования животные были рандомизированы и разделены на опытные и контрольную группы (рис. 1).

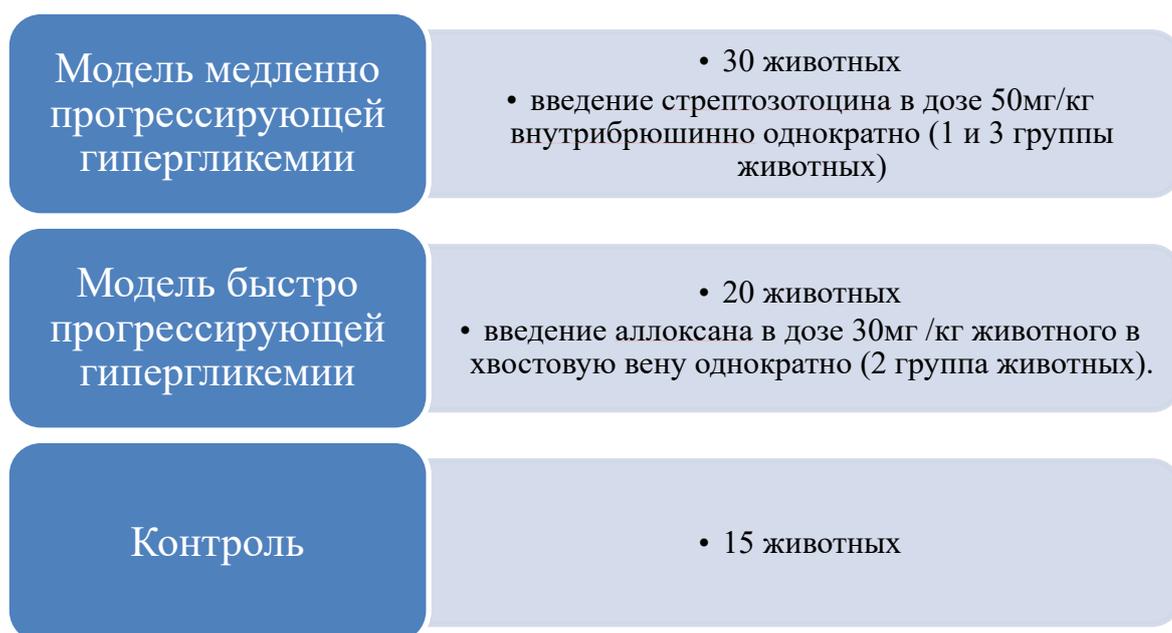


Рисунок 1. Распределение экспериментальных животных по группам исследования.

2.1.1. Методы формирования увеличения содержания глюкозы в крови экспериментальных животных.

Было использовано две описанные в литературе стандартные модели длительного повышения концентрации глюкозы в крови.

Сущность первой модель гипергликемии состоит в том, что формируется длительно существующее мягкое повышение концентрации глюкозы в крови путем введения стрептозотоцина в дозе 50 мг/кг веса внутривенно однократно в 2,0 мл физиологического раствора. Согласно описанию данной модели, через месяц после введения у животных происходит увеличение тощакового сахара - с $3,9 \pm 0,3$ ммоль/л до $9,6 \pm 2,2$ ммоль/л без выраженного повреждающего действия препарата на поджелудочную железу (Мазо В.К. с соавт., 2015). Предполагается, что животные этой группы (группа № 1-20 животных и группа № 3-10 животных) могут жить долго без грубых нарушений функционирования органов, что позволяет считать данную модель наиболее близкой к гипергликемии, развивающейся у людей с метаболическим синдромом, ожирением, острым нарушением мозгового кровообращения, хроническим панкреатитом, а также с медленно прогрессирующим сахарным диабетом.

Животным второй группы (группа 2-20 животных) моделировали быстро прогрессирующую гипергликемию путем медикаментозного токсического действия на поджелудочную железу. Для этого вводили раствор аллоксана однократно в вену хвоста в дозе 30 мг /кг веса животного.

Согласно протоколу проведения данной методики, через 12-15 дней у животных происходит десятикратное стойкое снижение концентрации инсулина крови (Николаева М.Я., 1986). Данная модель соответствует картине быстро прогрессирующего сахарного диабета у пациентов, а также быстрому

и необратимому повышению глюкозы крови при острой алкогольной интоксикации, панкреонекрозе или циррозе поджелудочной железы.

2.1.2 Экстирпация зуба и имитация дентальной имплантации.

Животным первой группы через 30 суток после введения стрептозотоцина и животным второй группы через 20 дней после введения аллоксана проводили экстирпацию одного верхнего резца. Операцию проводили под наркозом по методике, описанной Р.А. Гиммельфарбом для проведения операций на животных малого веса – премедикация атропин из расчета 0,04 мг/кг подкожно; основной наркоз-гексенал 2% на физрастворе внутрибрюшинно 45мг/кг (Рис. 2).



Рисунок 2. Животное с удаленным верхним резцом.

Затем проводили одномоментную внутрикостную имплантацию в лунку зуба титановой пластинки, аналога дентального имплантата, размерами 5x2x1мм. Аналог дентального имплантата с заданными параметрами изготавливали методом компьютерного моделирования и фрезерования на аппарате М-5 системы ZirkonZahn (Италия) из титанового сплава марки 5 95Н10, также фирмы ZirkonZahn (Италия), содержащего в своей композиционной структуре 90% титана, 6% алюминия, 3 % ванадия, менее

одного процента железа и менее одного процента кислорода. После фрезерования пластины подвергали пескоструйной обработке порошком оксида зерна размера 100 мкм, с последующей стерилизацией методом автоклавирования.

Рану ушивали одним узловым швом (Рис. 3). Операции по экстирпации зуба и имплантации металлической пластинки проводили в условиях операционной с соблюдением правил асептики и антисептики.



Рисунок 3. Имплантация титановой пластинки в лунку удаленного зуба.

Животные второй группы (10 крыс) содержались в виварии в тех же условиях в течение года до достижения 23-24-х месяцев жизни. Поскольку продолжительность жизни белых беспородных крыс составляет 2 года, данная группа животных характеризовала экспериментальную модель длительно существующей гипергликемии пациентов старшего возраста. За животными проводили наблюдения, описывали поведенческие и физиологические изменения, которые характеризуют процесс старения животных. По истечении данного срока животным проводили экстирпацию зуба, в лунку которого фиксировали аналог дентального имплантата по описанной выше методике.

Контрольную составили 15 животных (группа №4).

Животных выводили из эксперимента на 7, 14, и 30 сутки после имплантации путем передозировки эфирного наркоза.

2.1.3. Цитологическое исследование мазков-отпечатков с раневой поверхности.

Отделяемую жидкость из области раны помещали на предметное стекло, фиксировала над пламенем горелки и в 70° этиловом спирте. Окрашивали по методу Романовского и исследовали с помощью светового микроскопа. Подсчет клеток производился в 50 произвольно взятых полях зрения при увеличении микроскопа 2000 (окуляр 20х, объектив 100х, масляная иммерсия).

2.1.4. Микроскопическое исследование.

Фрагменты слизистой оболочки десны вокруг имплантата, круговой связки зуба и костной ткани экспериментальных животных вблизи и дистанционно от имплантата фиксировали в 10% формалине при температуре 37°С в течении 24 часов с последующим обезвоживанием в спиртах восходящей концентрации, начиная с 70° и до абсолютного с последующей заливкой в парафин. Срезы толщиной 5 мкм, изготовленные с использованием ротационного микротомы Leica RH - 125, окрашивали с применением обзорных окрасок и просматривали в световой микроскоп BioBlue (Голландия) с описанием увиденных изменений.

2.1.5. Морфометрическое исследование.

Для объективизации описательной картины проводили подсчет площадей зон некроза, воспаления и кровоизлияний в зоне операции в ранние сроки эксперимента, а затем соотношение тканевых элементов и относительные показатели долей структурных элементов – покровного эпителия, круговой

связки зуба и костного матрикса. Проводили оценку площадей как предсуществующих структурных элементов, так и вновь образованных тканей.

2.1.6. Иммуногистохимическое исследование.

Для иммуногистохимического исследования использовался метод основанный на стрептавидин-биотиновой технологии, с применением поликлоновых кроличьих сывороток, содержащих антитела к антигену S-100, виментину и цитокератину С-3. В качестве красящей метки использовали хромоген – диаминобензидин. Учет экспрессии в клетках мембранных маркеров проводился полуколичественным методом: отсутствие — 0, слабая — + (1+), умеренно выраженная — ++ (2+), интенсивная — +++ (3+).

2.3. Материалы и методы ретроспективного анализа первичной медицинской документации.

Соотнести данные, полученные в эксперименте на экспериментальных животных с клинической практикой, не всегда представляется возможным. Например, воспалительная реакция в мягких тканях у животных чаще всего протекает редуцированно; с этим, в частности, связаны трудности моделирования острых воспалительных реакций в тканях экспериментальных животных, в том числе и в тканях ротовой полости.

Однако, существующие экспериментальные модели различных патологических процессов позволяют в ряде случаев не только описать динамику структурных перестроек в тканях и органах, но и прогнозировать возможные осложнения и выяснить причину их возникновения, что не возможно сделать в клинической практике по этическим соображениям.

Для сопоставления результатов, полученных по итогам экспериментального исследования нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с сахарным диабетом типа 2,

стоматологическая реабилитация которых проводилась с применением дентальных имплантатов.

Изучались истории болезни 144 пациентов стоматологических поликлиник города Москвы различных форм собственности в возрасте от 35 до 65 лет обоих полов. Обязательными критериями являлось наличием дентальных имплантатов и установленного врачом-эндокринологом сопутствующего диагноза сахарный диабет типа 2 подтвержденного выпиской из истории болезни с фиксированным мониторингом суточного сахара.

Истории болезней пациентов были распределены на 2 возрастные группы. Первую группу составили пациенты в возрасте от 35 до 54 лет, а вторую, от 55 до 65.

При анализе историй болезни учитывались: жалобы, развитие настоящего заболевания, стоматологический статус, общесоматический статус, тип дентальной имплантации, сроки и характер осложнений дентальной имплантации, показатели глюкозы крови на до, и послеоперационных периодах.

2.4. Статистическая обработка данных.

Полученные цифровые данные обрабатывали с использованием пакета SigntaStat 3.0. и прикладных программ – Statistica 6,0. Для попарных межгрупповых различий метод Манна – Уитни. Различия между группами считали достоверными $t > 2$ и при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Морфологические изменения в тканях пародонта у животных с различными моделями гипергликемии после проведения имплантации.

Проведенное цитологическое исследование мазков-отпечатков из области операции через сутки после имплантации выявило типичные изменения, характерные для острой травмы. Так, в мазках-отпечатках как у контрольных, так и у опытных животных клеточный состав характеризовался наличием клеток слущенного эпителия, большого количества эритроцитов и нейтрофилов. К третьим суткам опыта у контрольных животных число эритроцитов снижалось, равно как и количество эпителиальных клеток покровного эпителия. В опытных группах мы наблюдали 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 по сравнению с животными контрольной группы и снижении защитной реакции у опытных животных, особенно выраженной в группе с агрессивной формой гипергликемии (Таблицы 1 и 2).

Таблица 1.

Клеточные соотношения в мазках-отпечатках с области операции на 3 сутки эксперимента (в 50 полях зрения при увеличении микроскопа 600х).

Группы	Эритроциты	Нейтрофильные лейкоциты	Эпителиальные клетки	Лимфоидные клетки
Контроль	24,6±4,7	36.9±7,0	20.6±5,8	14,6±2.7
Группа 1	38,2±5,7	9.5±2,2	46,8±10,1	5.5±0.7
Группа 2	19,9±3,0*	4,7±0,9*	72.9±14.1**	3,2±0,2**

*- $p \leq 0,05$, **- $p \leq 0,001$

Таблица 2. Изменения в мягких тканях в периимплантной зоне на 3 сутки после операции (в 50 полях зрения при увеличении микроскопа 300х).

Группы	Зоны некроза (в мкм ²)	Площадь кровоизлияний	Толщина покровного эпителия	Площадь кровеносного русла
Контроль	356±56	287±32	46,3±5,7	196±31
Группа 1	566±71	498±64	59±7.1	210±24
Группа 2	1397±93**	536±46	64±3,3	290±37

**- $p \leq 0,001$

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 периимплантных 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, сохранением разобщенности эпителиальных клеток, слущиванием эпителия, что особенно выражено в опытных группах (Рис. 4, Таблицы 3 и 4).

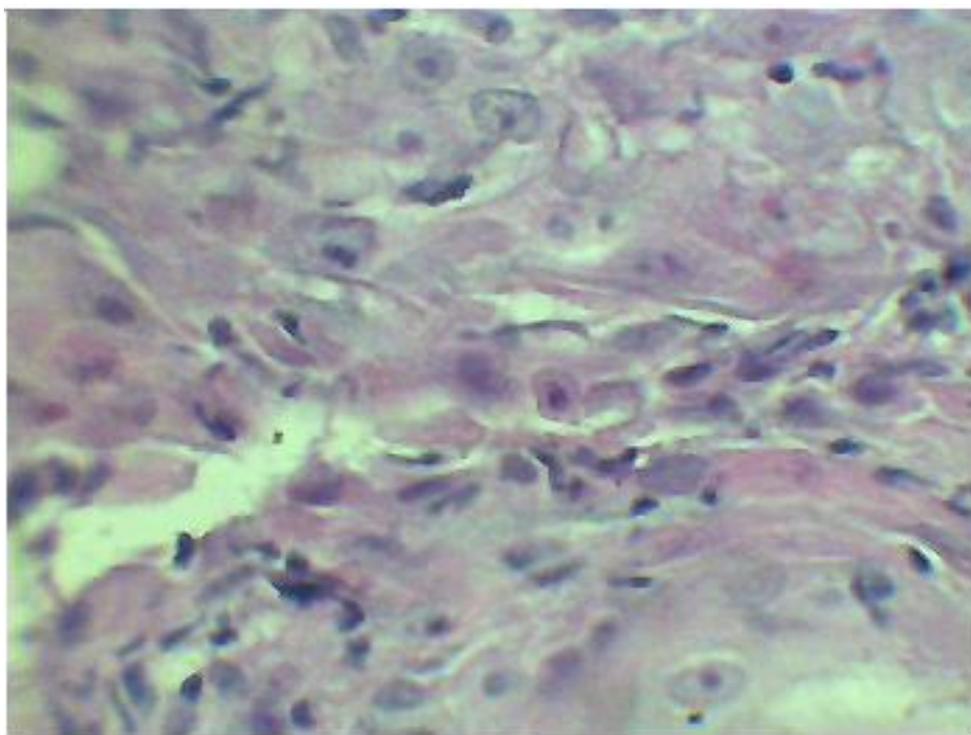


Рисунок 4. Покровный эпителий в области имплантата на 7-е сутки эксперимента у животного 2 группы: отек, разобщение клеток эпителиального пласта (г-э; х 300)

Таблица 3. Клеточные соотношения в мазках-отпечатках с области операции на 7 сутки эксперимента (в 50 полях зрения при увеличении микроскопа 600х).

Группы	Эритроциты	Нейтрофильные лейкоциты	Эпителиальные клетки	Лимфоидные клетки
Контроль	5,6±0,7	19.8±3,0	5.3±1,8	64,2±7.7
Группа1	25,2±3,0	13.5±1,3	39,6±4,1++	11,2±1.2**
Группа2	17,1±0,3*	5,5±0,5*	76.9±9.3**	2,2±0,2**

*-p≤0,05, **-p≤0,001

Таблица 4. Изменения в мягких тканях в периимплантной зоне на 7 сутки после операции(в 50 полях зрения при увеличении микроскопа 300х).

Группы	Зоны некроза (в мкм ²)	Площадь кровоизлияний (в мкм ²)	Толщина покровного эпителия(мкм)	Площадь кровеносного русла (в мкм ²)
Контроль	78±9	67±10	40,2±0,5	56±9
Группа1	241±10**	354±52**	52,2±7.8	178±12**
Группа2	2564±76**	512±33**	59,2±11,0*	279±26**

*- $p \leq 0,05$, **- $p \leq 0,001$

В последующие сроки послеоперационного периода происходили стадийные регенерационные изменения в виде постепенного восстановления структуры покровного эпителия. Однако вновь образованный покровный эпителий отличался по структуре от эпителия в контрольной группе. 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±8,8мкм и 13.0±1,7мкм соответственно; в контроле 36,2±0,4мкм, $p \leq 0,001$), что сопровождалось изменением архитектоники самого эпителиального пласта, проявляющимся в нарушении стратификации, появлением кистозных полостей, нарушением межклеточных контактов, формированием акантотических погружений, что более выражено у животных с быстро прогрессирующей гипергликемией (Рис 5).

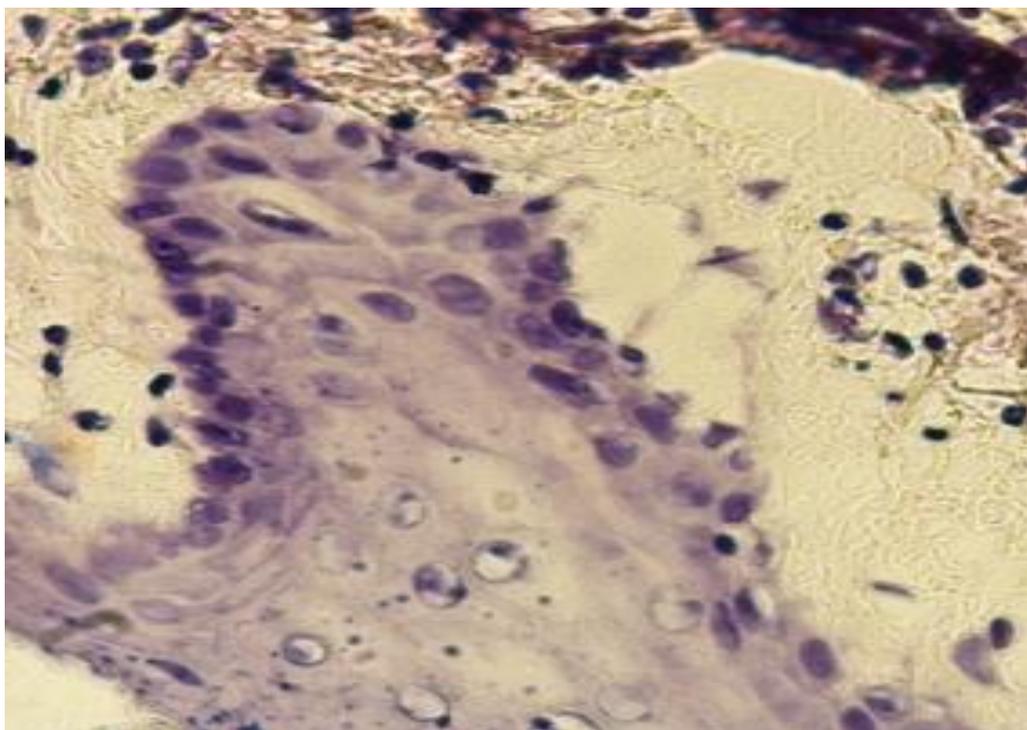


Рисунок 5. Слизистая оболочка животного 2-й группы к 30-м суткам опыта: глубокие акантотические разрастания покровного эпителия (Г-э; х. 300).

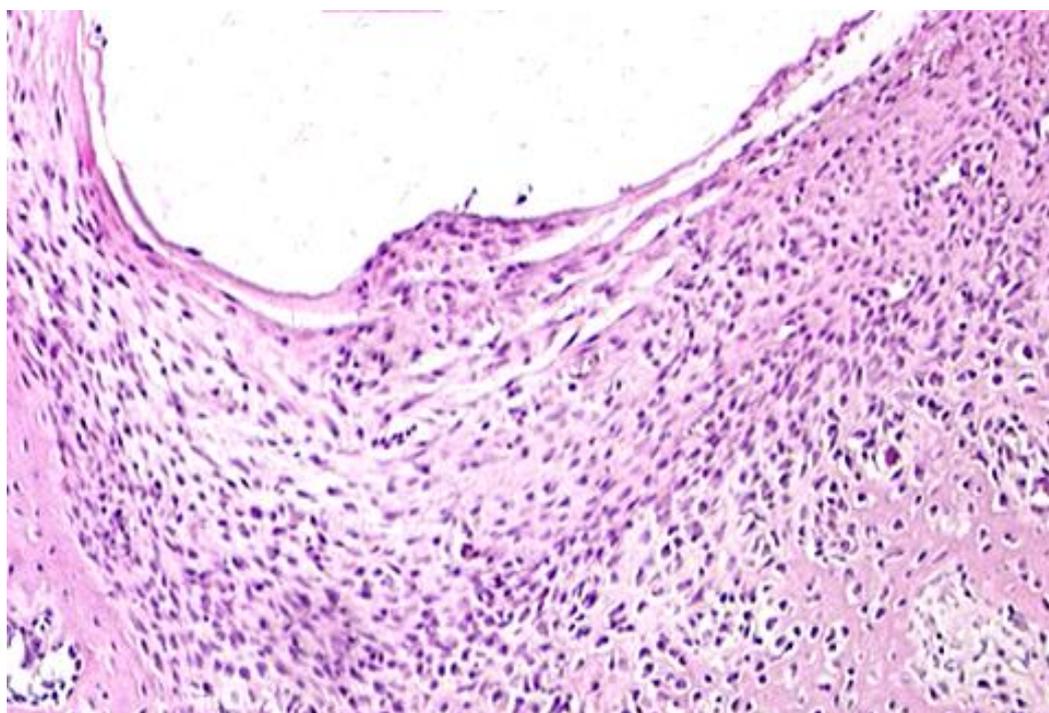


Рисунок 6. Периимплантная зона слизистой оболочки у животного второй опытной группы к 30-м суткам эксперимента - формирование язвенных поражений покровного эпителия (Г-э; х 150)

При этом у части животных с аллоксановой токсемией к 60-м суткам опыта формировались глубокие эрозии и язвенные поражения вокруг имплантата (Рис. 6).

Эрозии в полости рта играют роль «входных ворот» для инфекции, что поддерживает воспаление процесс и замедляет регенераторные процессы в эпителии.

Исследование клеточных популяций в мазках-отпечатках в динамике показано на следующих графиках (Рис. 7-9).

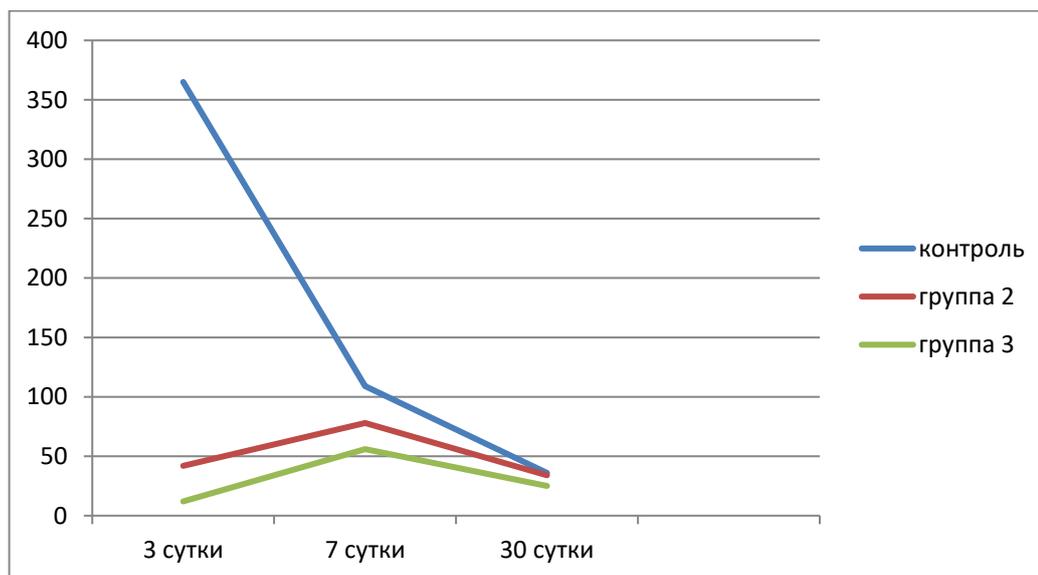


Рисунок 7. Динамика изменения количества нейтрофильных лейкоцитов в мазках-отпечатках (50 полей зрения)

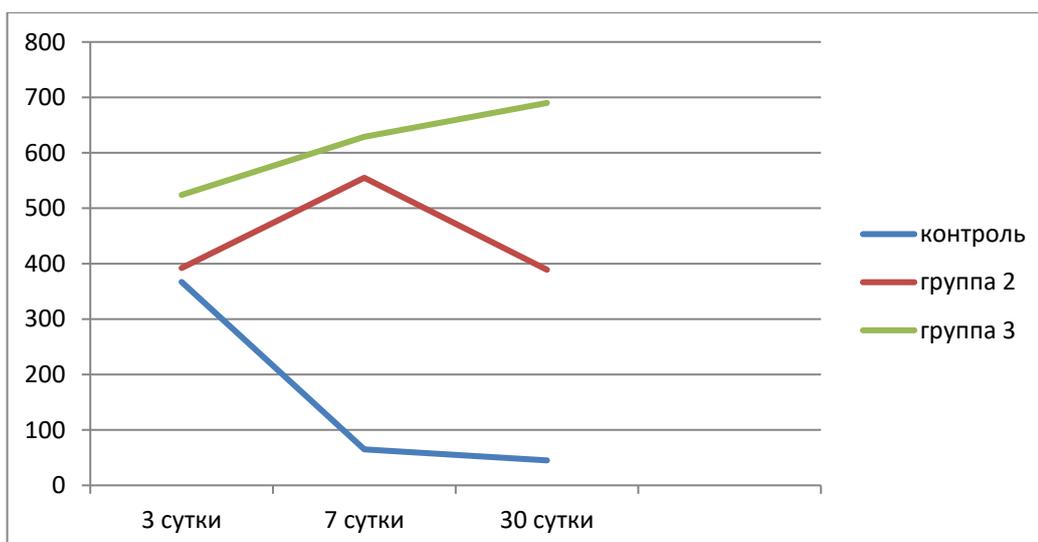


Рисунок 8. Динамика изменения количества слущенных клеток покровного эпителия в мазках-отпечатках (50 полей зрения)

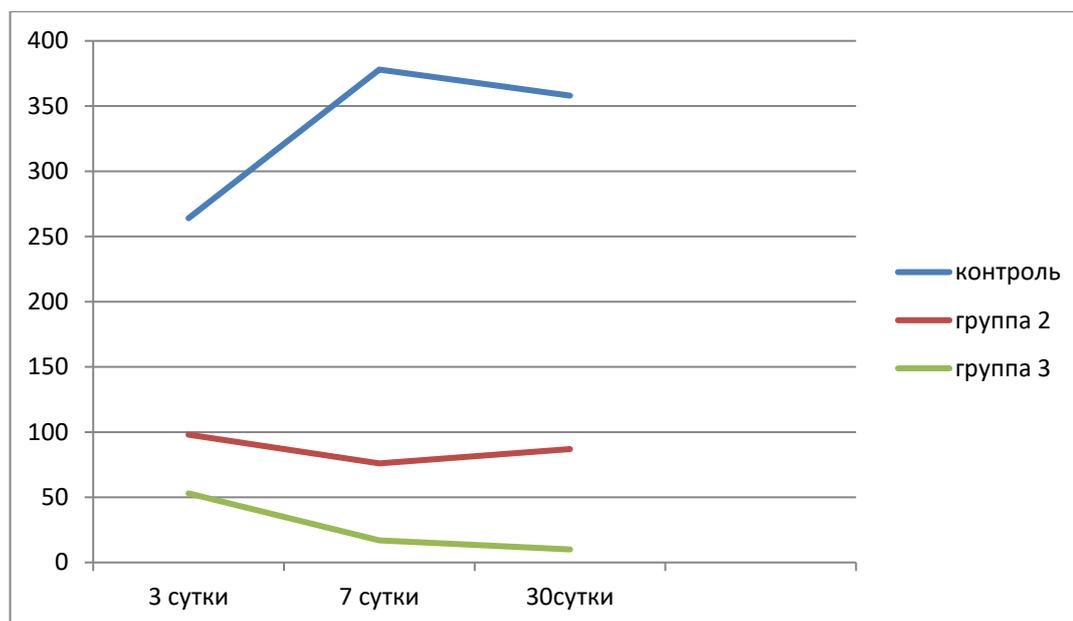


Рисунок 9. Динамика изменения количества лимфоцитов в мазках-отпечатках (50 полей зрения).

Представленные графики изменений клеточного состава в мазках-отпечатках свидетельствуют о том, что в контроле в течение первого месяца происходят посттравматическая регенерация покровного эпителия, которая заключается в смене воспалительных фаз - первые трое суток характеризуются развитием экссудативной фазы воспаления, а в последующие сроки развивается его продуктивная фаза, которая является основой регенерации. К концу первого месяца опыта в мазках-отпечатках доминируют лимфоидные элементы, которые всегда присутствуют в покровном эпителии, как в барьерной ткани в виде межэпителиальных лимфоцитов. Покровный эпителий после операционной травмы с течением времени восстанавливается, уплотняется, формируются межэпителиальные связи, предотвращающие слущивание клеток. В опытных группах доминируют процессы альтерации в виде некроза, в результате чего эпителиальный пласт регенерирует не столь активно или совсем не восстанавливается, о чем свидетельствует увеличение числа эпителиальных клеток в мазках. Этот процесс происходит на фоне

отсутствия типической клеточной реакции при воспалении - положительного хемотаксиса нейтрофильных лейкоцитов в зону разрушения. Кроме того, не происходит смены тканевых реакций с экссудативной фазы на пролиферативную, что отражает снижение активности восстановления покровных тканей после операционной травмы, что особенно выражено в группе с моделью аллоксановой гипергликемии.

Подтверждением низкой регенераторной активности клеток эпителия в опытных группах явились результаты иммуногистохимического исследования активности пролиферации эпителиальных клеток с использованием антитела Ki-67 (Таб. 5).

Таблица 5. Динамика изменения активности пролиферации клеток покровного эпителия (антитело Ki-67 в %%).

Группа	3 сутки	7 сутки	30сутки
контроль	24	76	28
2 группа	19	31	23
3 группа	15	11	12

Данные представленной таблицы подтверждают положительную динамику восстановления клеток путем размножения сохраненных клеток эпителия в границах операционной травмы. При этом к концу первого месяца опыта процесс регенерации завершается, о чем свидетельствует снижение коэффициента пролиферативной активности практически до нормальных цифр. В опытных группах пролиферативная активность сохранившихся эпителиальных клеток снижена и остается на низких показателях в течение всего первого месяца эксперимента. В группе 3 (модель агрессивно протекающей гипергликемии) коэффициент регенерации снижен в 3 раза в сравнении с контрольной группой.

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. При этом круговая связка зуба отличалась истончением и разволокнением составляющих ее коллагеновых волокон (Рис. 10), тогда как у животных второй 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 (Рис. 11).

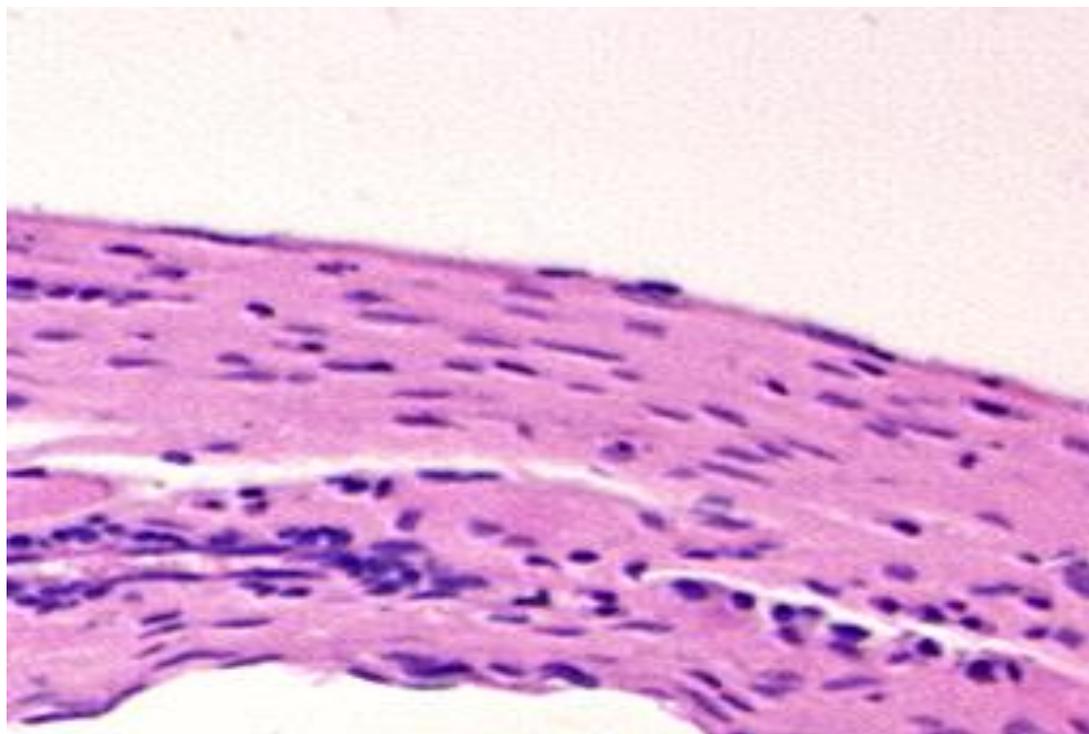


Рисунок 10. Круговая связка зуба животного опытной группы к 30м суткам опыта: истончение и разволокнение коллагеновых структур (г-э;,х. 150).

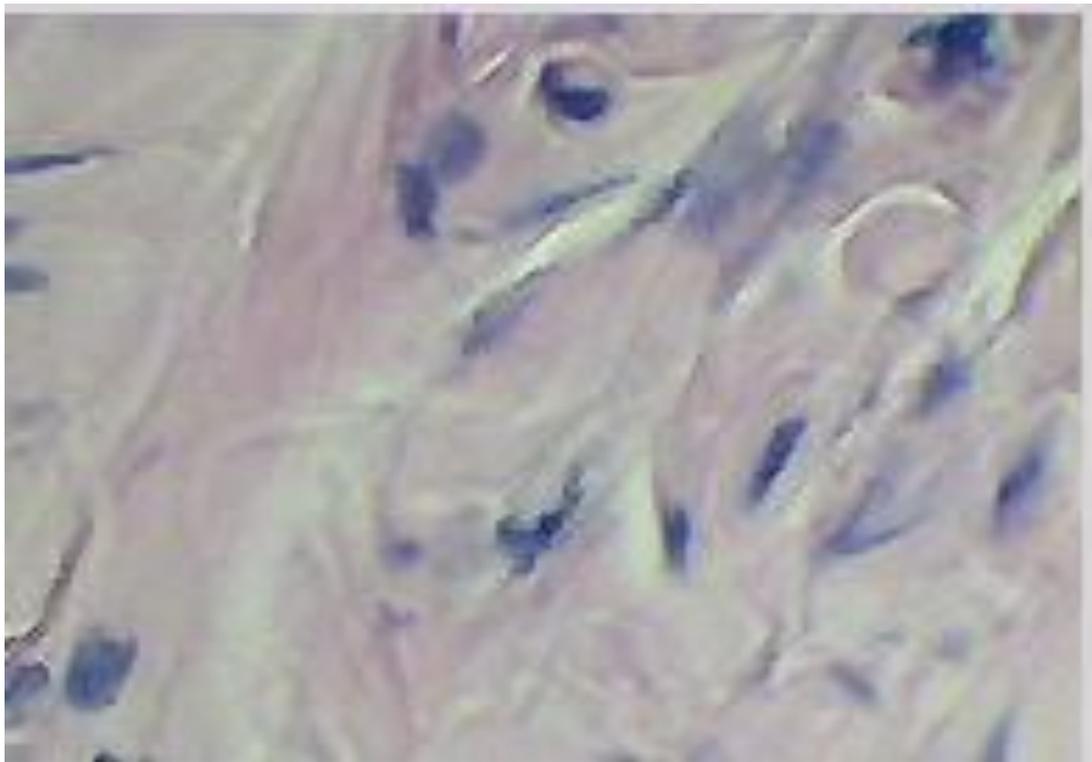


Рисунок 11. Круговая связка зуба у животного с аллоксановой гипергликемией: некроз и гиалиноз волокон (г-э; х 300).

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 проводила к тотальному разрушению тканей периодонта, 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, заключающимся в формировании в послеоперационном периоде тканей, не обладающих достаточными прочностными характеристиками и препятствующих формированию полноценной интеграции имплантата, что не противоречит результатам, полученным другими исследователями .

Динамика структурных изменений в кости после имплантации не столь активная, как в эпителии или круговой связке зуба в силу особенностей физиологической регенерации костной ткани костной ткани. В силу этого на

3-и,5-е и 7 –е сутки эксперимента у животных опытных и контрольных групп доминирует процесс альтерации кости в виде многочисленных разобщенных костных фрагментов. Лишь через 2 недели в контрольных группах животных начинаются процессы организации в виде замещения зон некроза фиброзной тканью на фоне рассасывания некротизированных фрагментов предсуществующей кости. Эти процессы начинаются в отдалении от зоны имплантации, тогда как рядом с имплантатом все еще остаются костные обломки (Рис. 12).

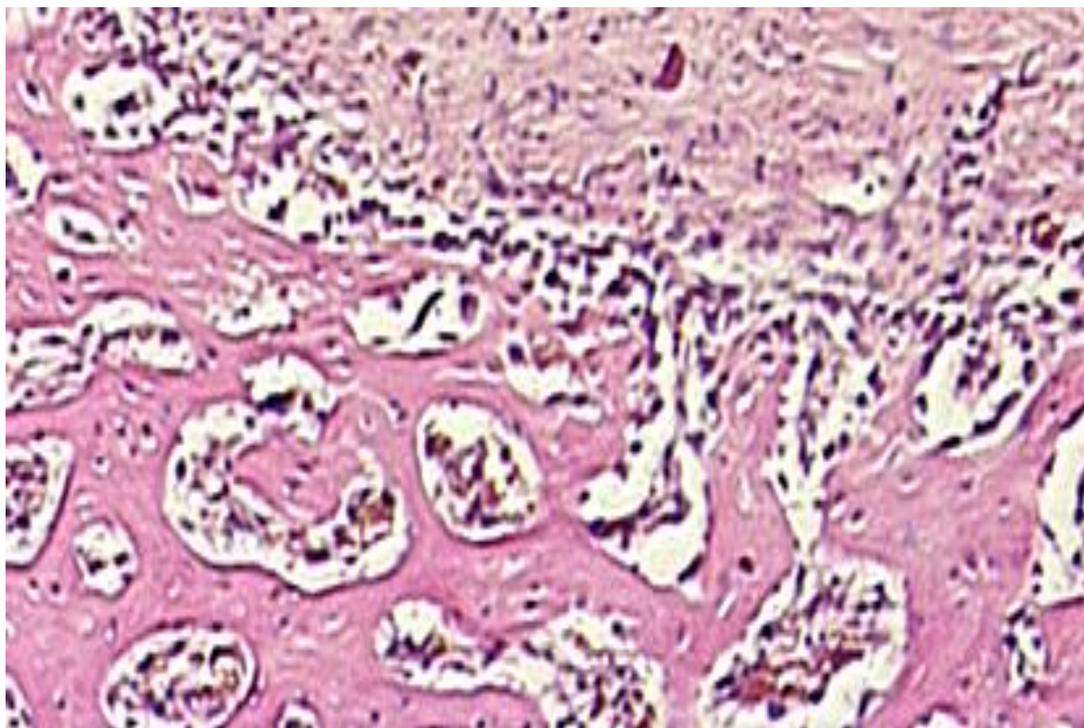


Рисунок 12. Рассасывание некротизированной кости и начало прорастания зон некроза фиброзной тканью на 14 сутки в контрольной группе животных. (г-э;ув. x150).

К концу первого месяца после имплантации у животных контрольной группы происходят процессы дифференцировки фиброзной ткани в костную на первых этапах в незрелую кость с последующим ее созреванием и формированием остеонов (Рис. 13).

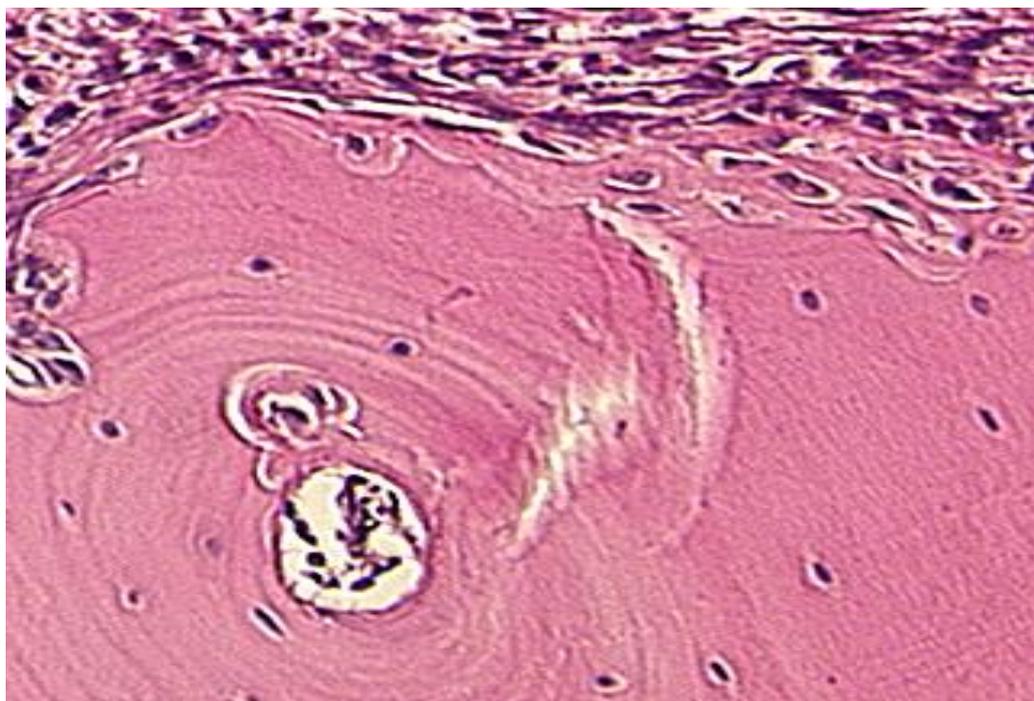


Рисунок 13. Формирование зрелой костной ткани в зоне имплантации у животных контрольной группы к 30-м суткам опыта (гематоксилин-эозин; ув. 300х)

В опытных группах к 30-м суткам опыта имеются лишь единичные фокусы рассасывания костных обломков, а начальные фокусы разрастания фиброзной ткани были обнаружены вдали зоны имплантации только у 2х животных из пяти в группе с медленно прогрессирующей гипергликемией. В тканях под эпителием у животных с агрессивной гипергликемией продолжали доминировать некротические изменения. Более активные процессы костеобразования в группе со стрепозотоциновой гипергликемией наблюдались лишь к 60-м суткам опыта. Особенностью вновь образующейся кости явилось отсутствие типичного строения костных балок (Рис. 14).

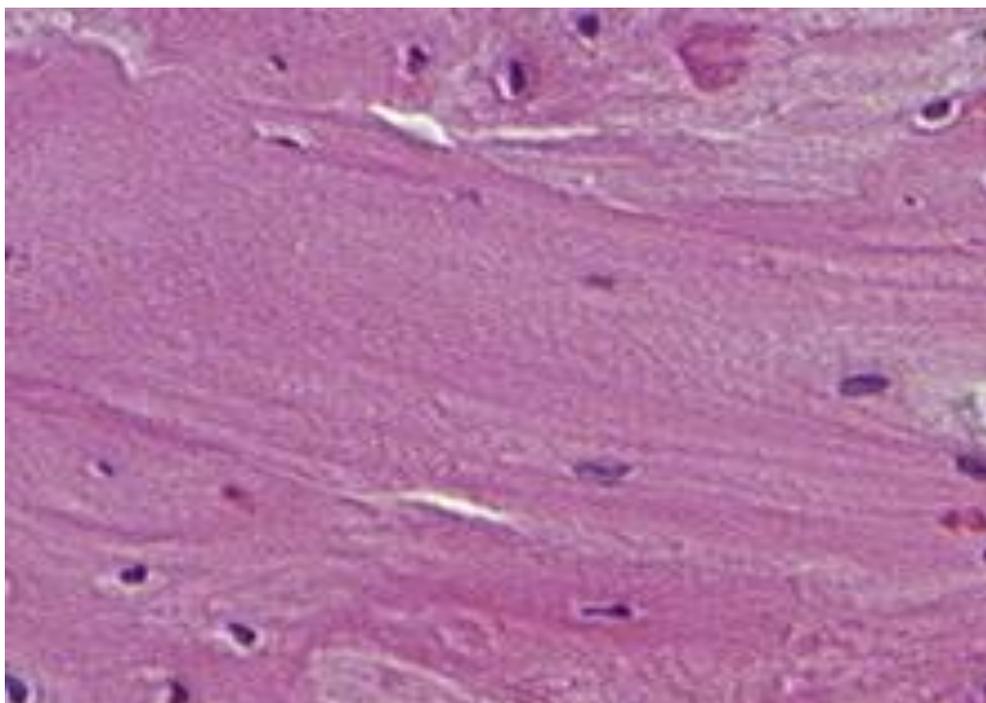


Рисунок 14. Вновь образованная незрелая кость у животных со стрептозотоциновой моделью гипергликемии через 2 месяца после операционной травмы кости (гематоксилин-эозин;ув. 300х)

У животных с агрессивной формой гипергликемии в зоне имплантации процессы регенерации костной ткани практически отсутствуют (Рис.15-17).

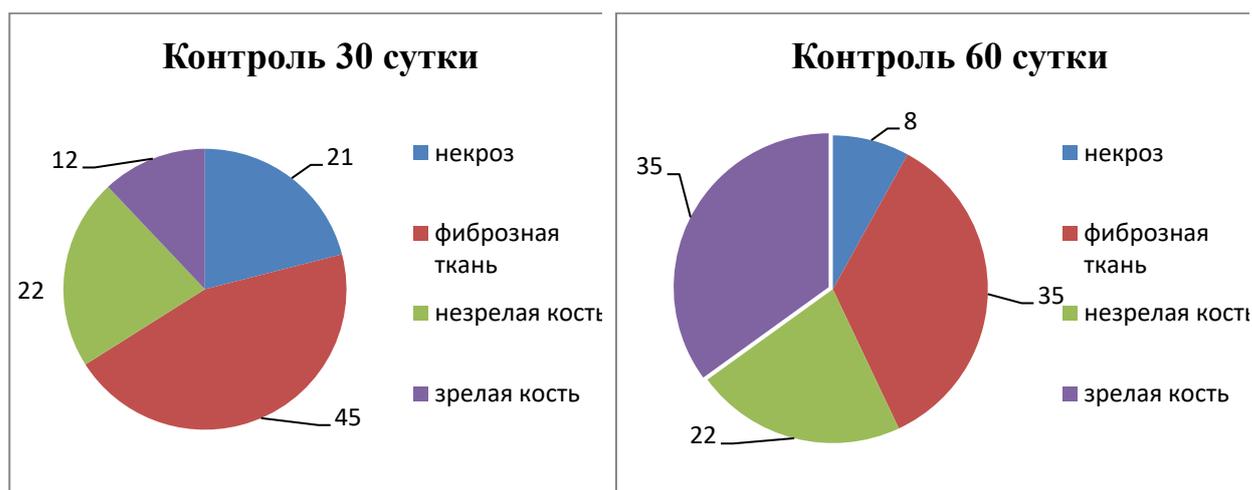


Рисунок 15. Тканевые соотношения в периимплантантной зоне контрольной группе животных в послеоперационном периоде.

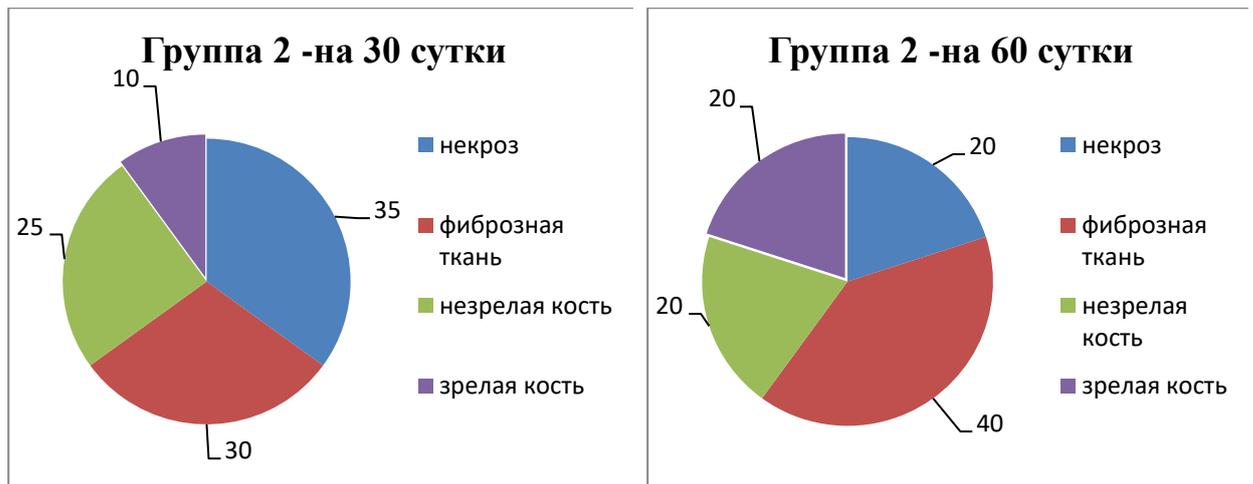


Рисунок 16. Диаграммы тканевые соотношения в зоне имплантации в группе животных со стрептозотоциновой моделью гипергликемии.

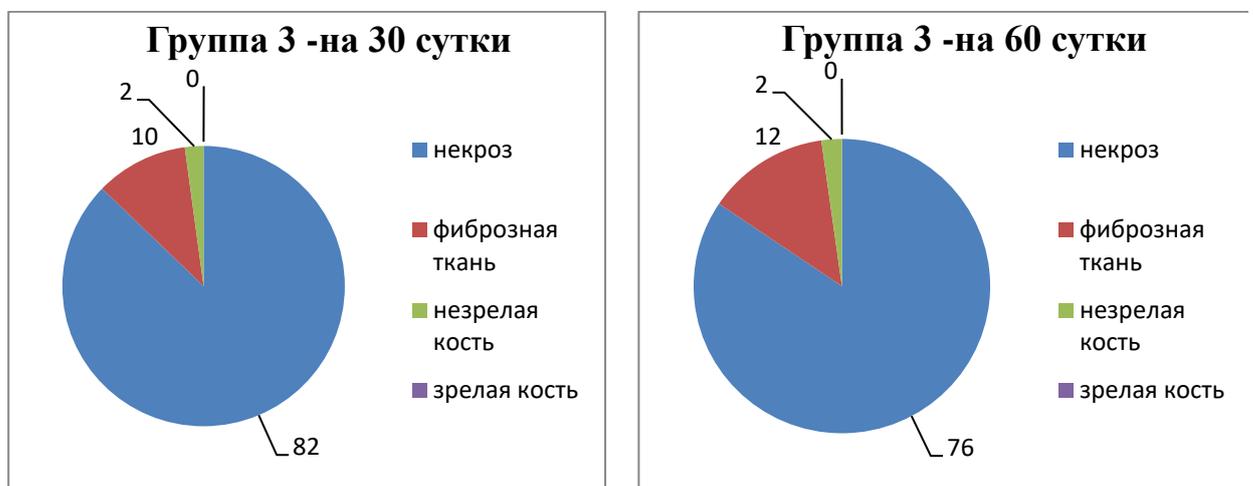


Рисунок 17. Диаграммы тканевые соотношения в зоне имплантации в группе животных с аллоксановой моделью гипергликемии

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.

Динамическое исследование регенераторных особенностей тканей, окружающих имплантат, у животных с различными моделями гипергликемии показало, что при декомпенсированной форме гипергликемии полноценного восстановления структуры тканей пародонта не происходит, на основании

чего можно сделать заключение, что у пациентов со стабильно высокими показателями глюкозы крови необходимо отказаться от использования погружных имплантатов при восстановлении утраченных зубов в силу тяжелых осложнений в послеоперационном периоде, лежащих в основе неэффективности имплантации [71].

3.2. Результаты ретроспективного анализа первичной медицинской документации пациентов с нарушениями сахарного обмена и неэффективной дентальной имплантацией.

Для сопоставления данных полученных в ходе экспериментальных исследований с клинической картиной дентальной имплантации у больных сахарным диабетом типа 2, был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов стоматологических поликлиник параллельно наблюдающихся у эндокринолога.

Всего было изучено 144 стоматологические и общеклинические истории болезней пациентов. Первую группу составили 86 пациента в возрасте от 35 до 54, вторую 58 человек от 55 до 65 лет. Распределение пациентов по полу, возрасту, стоматологическому, общеклиническому диагнозам и типу дентальной имплантации представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Распределение пациентов по возрасту и нозологии.

Группа/ возраст	Пол/кол-во	Тип и кол-во имплантатов	Соматический диагноз (в %)	Стоматологи- ческий диагноз (%)
1 / 35-54 лет	М / 34	Двухэтапная (58) Одноэтапная (14)	Сахарный диабет тип 2 (100); Артериальная гипертензия (14±2,8).	Хр.пародонт ит (29±0,5) Мукозит (89±2,4) Периимплан- тит (11±0,5)
	Ж / 52	Двухэтапная (64)	Сахарный диабет тип 2 (100);	Хр.пародонт ит (34±2,7)

		Одноэтапная (8)	Гипотиреоз (11±1,4) Артериальная гипертензия (31±3,6).	Мукозит (78±0,5) Периимплан тит (22±0,1)
2 / 55 – 65 лет	М / 22	Двухэтапная (49) Одноэтапная (4)	Сахарный диабет тип 2 (100); Артериальная гипертензия (86±1,4).	Хр.пародонт ит (69±1,7) Мукозит (54±5,5) Периимплан тит (46±1,5)
	Ж / 36	Двухэтапная (57) Одноэтапная (2)	Сахарный диабет тип 2 (100); Гипотиреоз (36±0,5) Артериальная гипертензия (78±1,5).	Хр.пародонт ит (84±1,2) Мукозит (14±2,7) Периимплан тит (86±1,4)

Анализируя полученные данные видно, что среди типов операции значительно преобладала двухэтапная отсроченная имплантация. Помимо основного заболевания сахарный диабет тип 2, во второй группе преобладают такие сопутствующие патологии как, артериальная гипертензия (в 3,6 раза) и гипотиреоз (в 3,3 раза), что, несомненно, так же могло повлиять на регенеративный остеогенез в послеоперационном периоде.

Изучая стоматологический статус можно сделать заключения, что у пациентов более возрастной группы процент хронического пародонтита в среднем составляет 76,5±1,5%, мукозита – 34±1,3%, периимплантита – 66±1,5 %, тогда как в первой группе 31,5±1,6 %, 83,5±1,5% и 16,5±0,3%, соответственно. Таким образом, видно, что у пациентов первой группы стоматологический диагноз – мукозит в 2,5 раза преобладает, чем у пациентов второй группы, тогда как, диагнозы – хронический пародонтит и периимплантит преобладают у пациентов второй группы в 2,4 и 4 раза соответственно. Далее был проведен анализ мониторинга уровня глюкозы в крови пациентов на сроках

послеоперационного периода и сопоставлен с неудачами имплантационного лечения. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Результаты мониторинга уровня глюкозы в крови пациентов на сроках стоматологического лечения.

Группа/ возраст	Кол-во протезированных / не интегрированных имплантатов	Средние значения глюкозы крови (ммоль/л)		
		до имплантации	во время осложнения	на период протезирован ия
1 / 35-54 лет	95	4,8±0,5	5,7±0,3	5,0±2,1
	49	5,2±1,6*	8,4±0,7*	-
2 / 55 – 65 лет	25	4,6±0,6	5,1±1,8	5,4±1,5
	87	6,5±0,2*	12,7±2,8*	-

*- $p \leq 0,005$

При анализе полученных данных, прослеживается прямая зависимость неудачи дентальной имплантации как от повышения значений уровня глюкозы в крови в послеоперационном периоде, так и от возраста пациентов. Из 114 имплантатов установленных пациентам в возрасте от 35 до 54 лет интегрировались и были протезированы 95, что составляет 66%, тогда как, у пациентов в возрасте от 55 до 65 лет, из 112 имплантатов алогичная результативность встречалась лишь у 25 имплантатов, что составляет 22%. При этом в случае удачной имплантации значения показателей глюкозы крови у пациентов обеих групп на всем этапе лечения увеличивались не более чем на 0,8 ммоль/л и находились в референтных значениях нормы, т.е. до 6,0 ммоль/л. Тогда как, у пациентов с не интегрированными имплантатами максимальное значение глюкозы достигало 12,7 ммоль/л, что соответствует декомпенсации сахарного диабета.

Таким образом, данные полученные при ретроспективном анализе историй болезни пациентов имеющих сопутствующую патологию эндокринной системы, соответствуют данным литературы и эксперимента

подтверждающих, что при повышении значений уровня глюкозы в крови у лиц пожилого возраста протезирование зубов с опорой на дентальные имплантаты в 60-70 % случаях не результативно, и требует применение альтернативных способов ортопедической реабилитации.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ У СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ

Для установления влияния возрастных изменений тканей пародонта на внутрикостный имплантат нами было предпринято наблюдение за тканями периодонта у возрастных животных. Десяти самцам белых крыс возрастом 8-10 месяцев после моделирования стрептозотоциновой гипергликемии были удалены верхние резцы (по одному с каждой стороны) и проведена одномоментная имплантация титановой пластинки. Исследование тканей периодонта проводилось у животных, когда они достигли возраста 22-24 месяца.

К этому периоду времени животные проявляли все признаки физиологического старения – снижение активности, понижение аппетита, снижение массы тела, ухудшение качества волосяного покрова, проявление вестибулярных расстройств и вирусных инфекций. Анализ крови на содержание глюкозы выявил умеренную гипергликемию.

Визуальный осмотр области имплантата показал, что у трех животных имплантат отсутствовал, слизистая оболочка выглядела гладкой тонкой сероватого цвета, с участком пролапса в области имплантации. У остальных животных имплантаты присутствовали, мягкие ткани вокруг имплантата пролоббировали, обнажая его на половину длины. Кроме того, имплантаты проявляли повышенную подвижность и, прикладывая незначительное усилие, были удалены без применения хирургического инструмента.

Гистологическое исследование слизистой оболочки выявило резкую атрофию покровного эпителия, снижение числа его рядов, уплощение клеток, наличие фокусов нежного ороговения (простая лейкоплакия). Все эти изменения характерны как для возрастных особей, так и встречаются у пациентов на слизистых оболочках разной локализации при сахарном диабете. Кроме того, определялись зоны некроза покровного эпителия (Рис. 18) и хронические эрозии (Рис. 19).

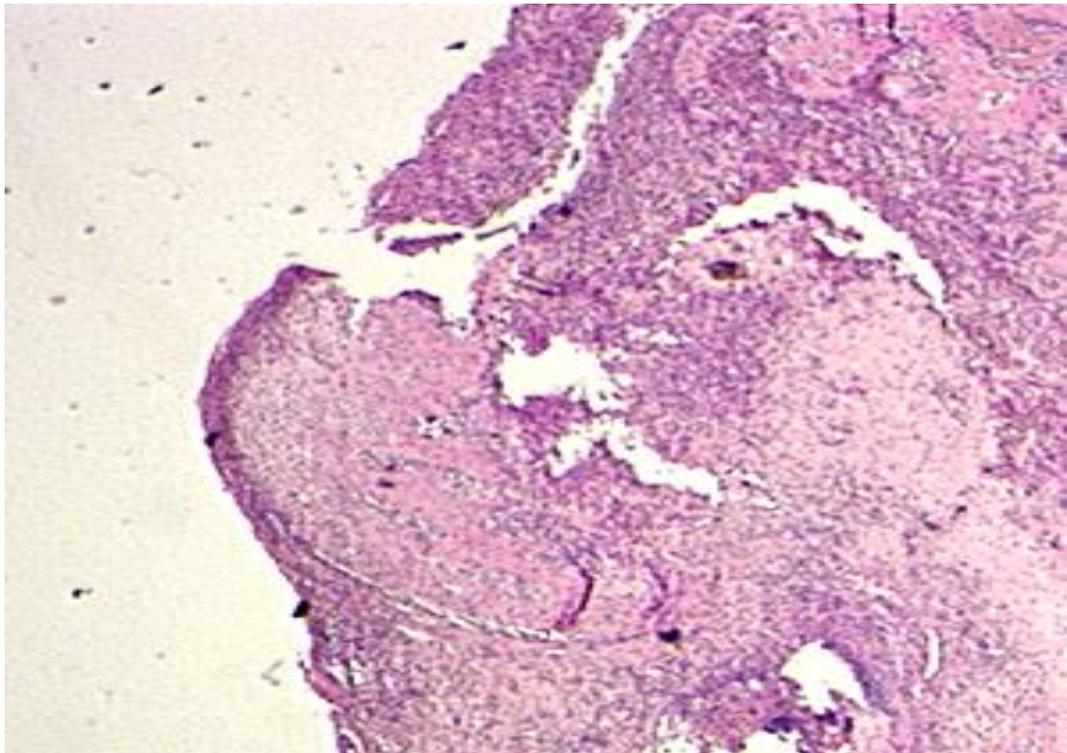


Рисунок 18 Слизистая оболочка покровного эпителия ротовой полости. Зоны некроза покровного эпителия слизистой оболочки в области имплантации (гематоксилин-эозин, ув. об 10х, ок15х).

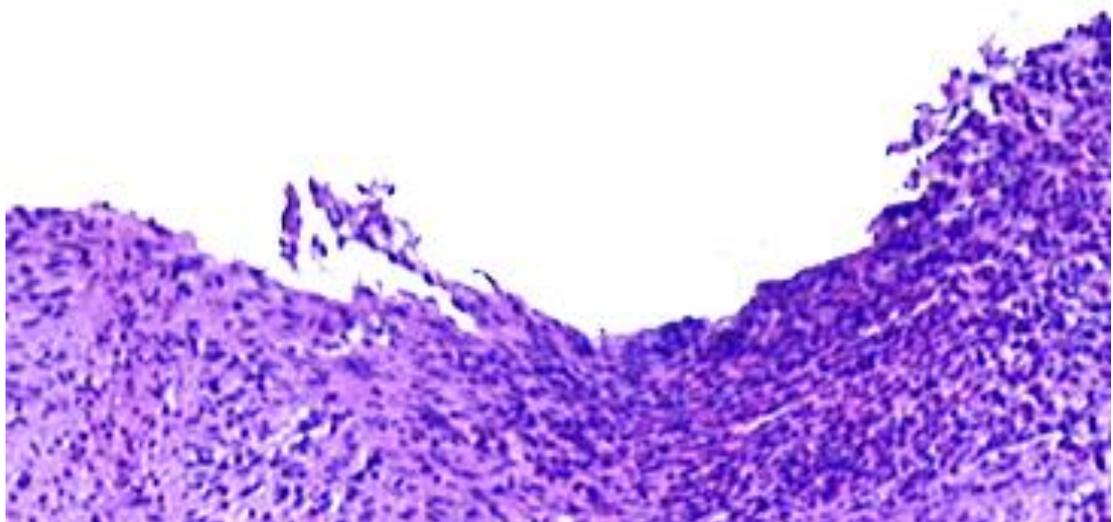


Рисунок 19. Покровный эпителий Хроническая эрозия в области имплантации (гематоксилин-эозин, ув. об 10х, ок15х).

Средняя толщина покровного эпителия была достоверно ниже .чем у молодых животных и составляла $15,9 \pm 2,3 \mu\text{м}$ ($p \leq 0,001$). Наряду с атрофией встречались участки пролиферации клеток базального слоя с формированием акантотических погружений различной глубины, что также встречается у пожилых пациентов, являясь в ряде случаев предраковыми изменениями.

При исследовании структуры подслизистого слоя обращало на себя внимание уменьшение числа кровеносных сосудов и изменение их стенки, что проявлялось в резком ее утолщении за счет разрастания соединительной ткани. При этом просвет сосудов суживался (Рис. 20) вплоть до облитерации (Рис. 21). Площадь кровеносного русла при изучении 50 полей зрения при увеличении микроскопа 300х составляла $378,2 \pm 29,4$, что было достоверно ниже ($p=0.0083$). чем у молодых животных с той же моделью гипергликемии.

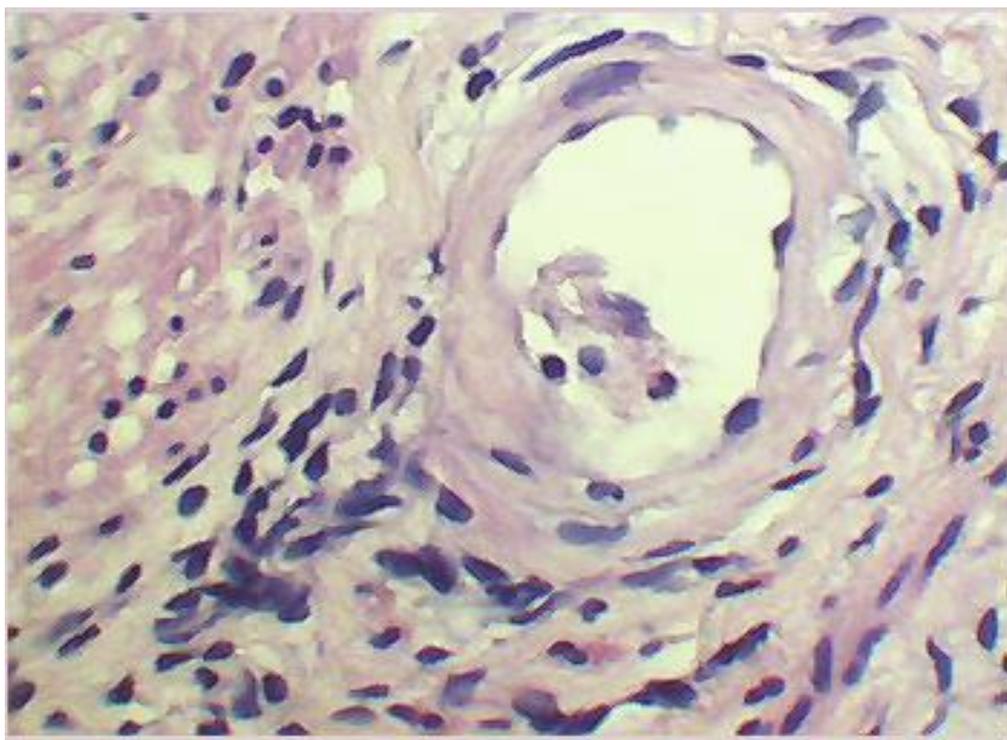


Рисунок 20. Покровный эпителий, Кровеносный сосуд подслизистого слоя в области имплантации (гематоксилин-эозин, ув. об 10х, ок15х)

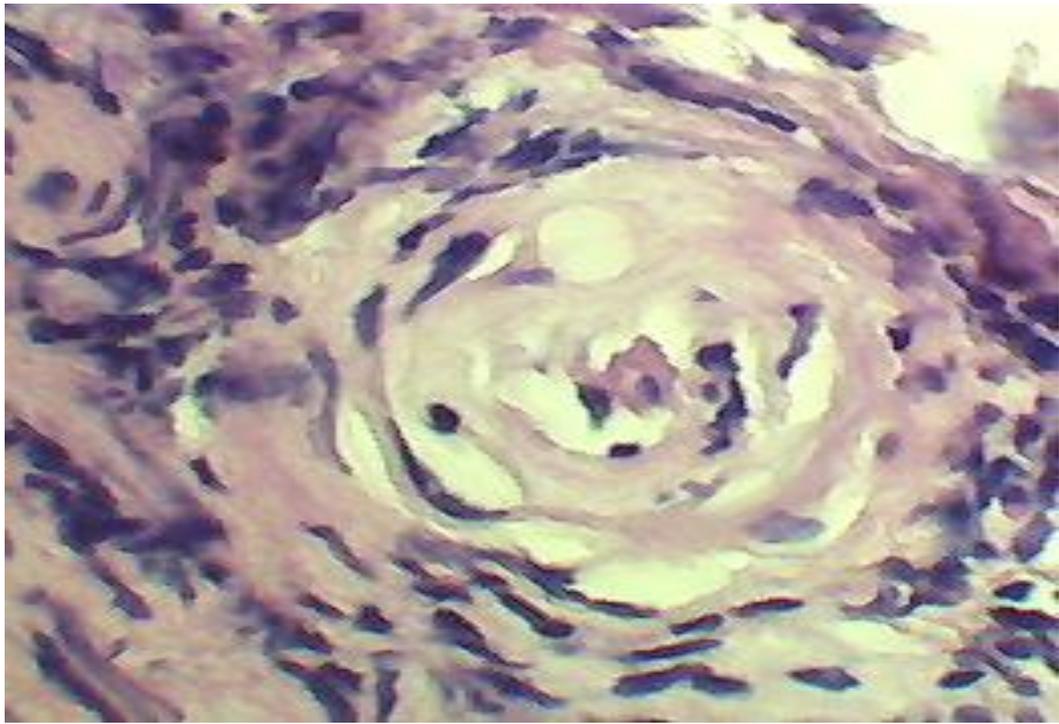


Рисунок 21. Облитерация просвета кровеносного сосуда подслизистого слоя в области имплантации (гематоксилин-эозин, ув. об 10х, ок15х).

Исследование морфологических особенностей круговой связки зуба также выявил существенные изменения структуры коллагеновых волокон. Так, в толще связки выявлялись многочисленные фокusy гиалиноза, что также является проявлением дистрофических изменений (Рис 22).

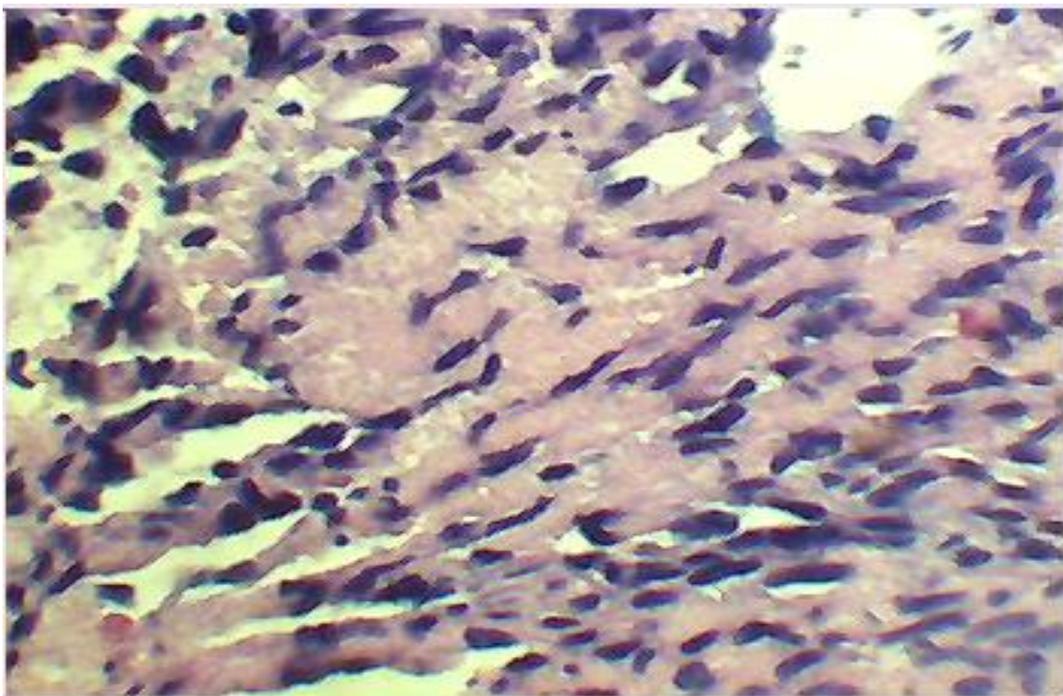


Рисунок 22. Гиалиноз коллагеновых волокон круговой связки зуба в области имплантации (гематоксилин-эозин, ув. об 20х, ок15х).

Изменения микроструктуры костной ткани проявлялись процессами активной резорбции кости (Рис. 23), остеопорозом (Рис. 24), снижением процессов костеобразования на месте разрушенной в ходе имплантации кости (Рис. 25), наличием множественных костных фрагментов, свободно лежащих в периимплантной зоне (Рис. 26).

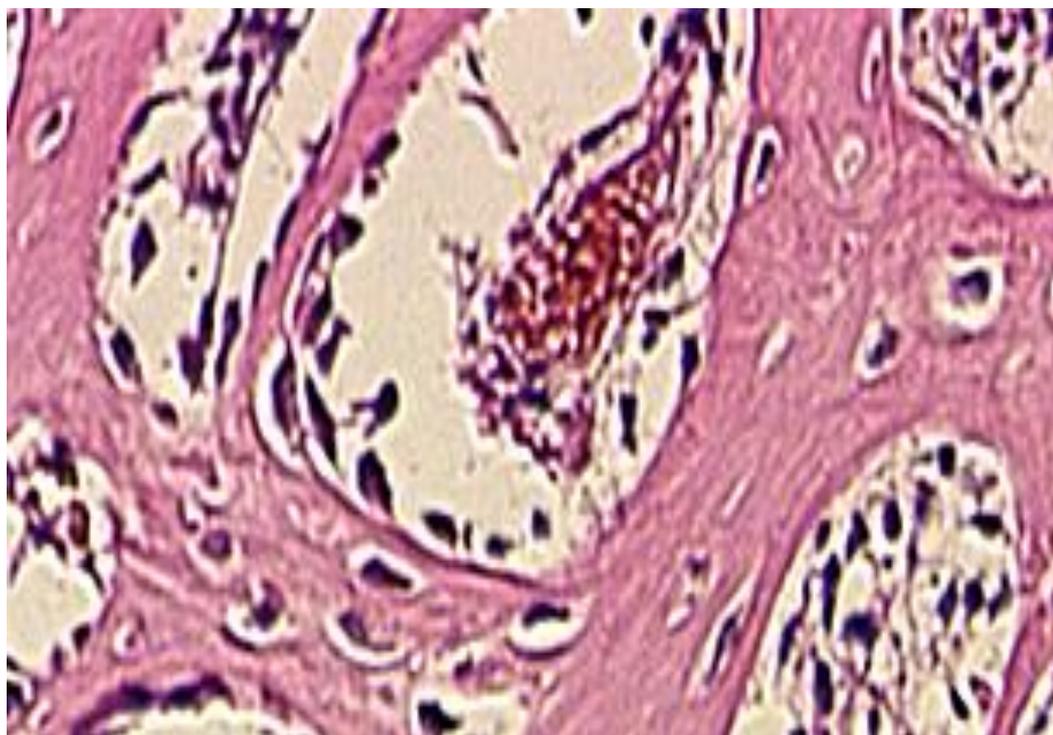


Рисунок 23. Активное гладкое рассасывание кости остеобластами (гематоксилин-эозин, ув. об 20х, ок15х).

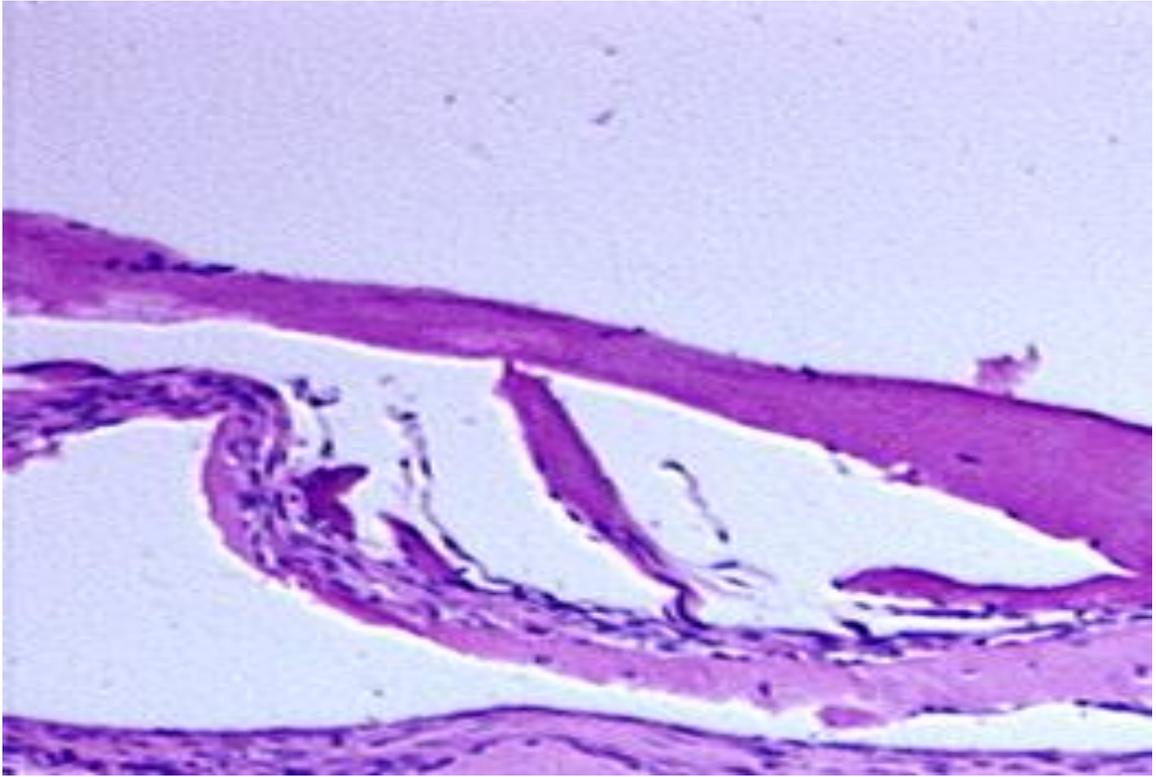


Рисунок 24. Истончение костных балок в зоне имплантации (гематоксилин-эозин, ув. об 10х, ок15х)

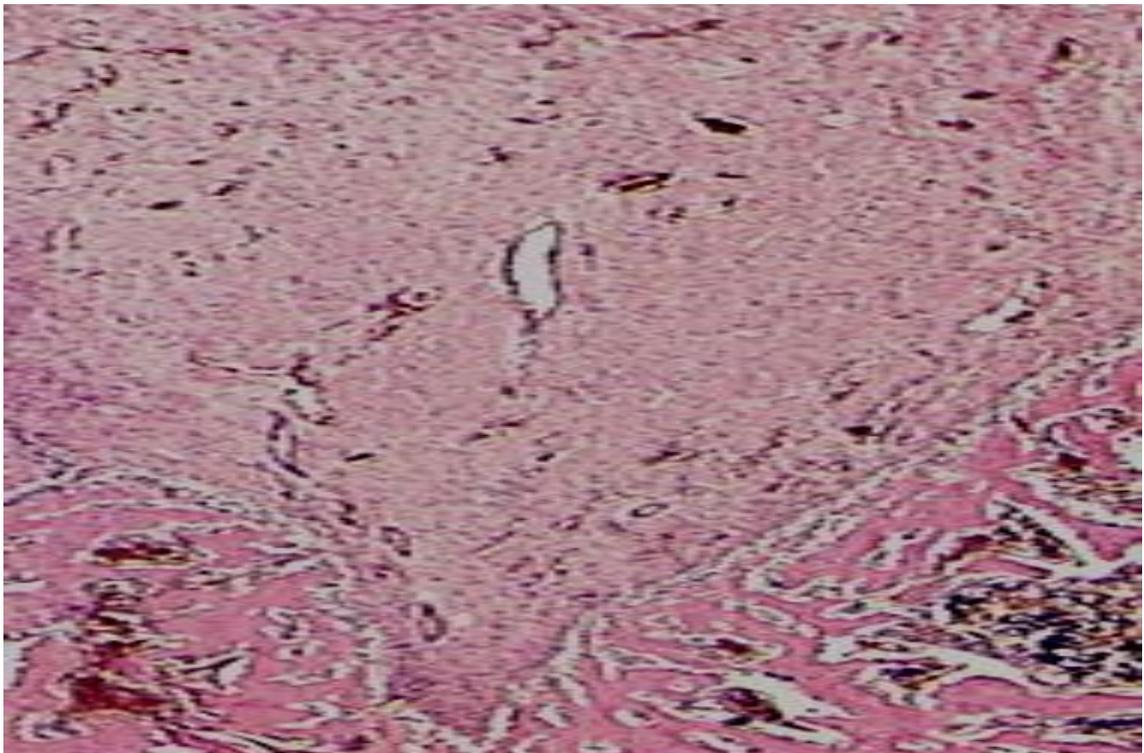


Рисунок 25. Разрастание соединительной ткани на месте некроза костной ткани в области имплантации (гематоксилин-эозин, ув. об 10х, ок15х).

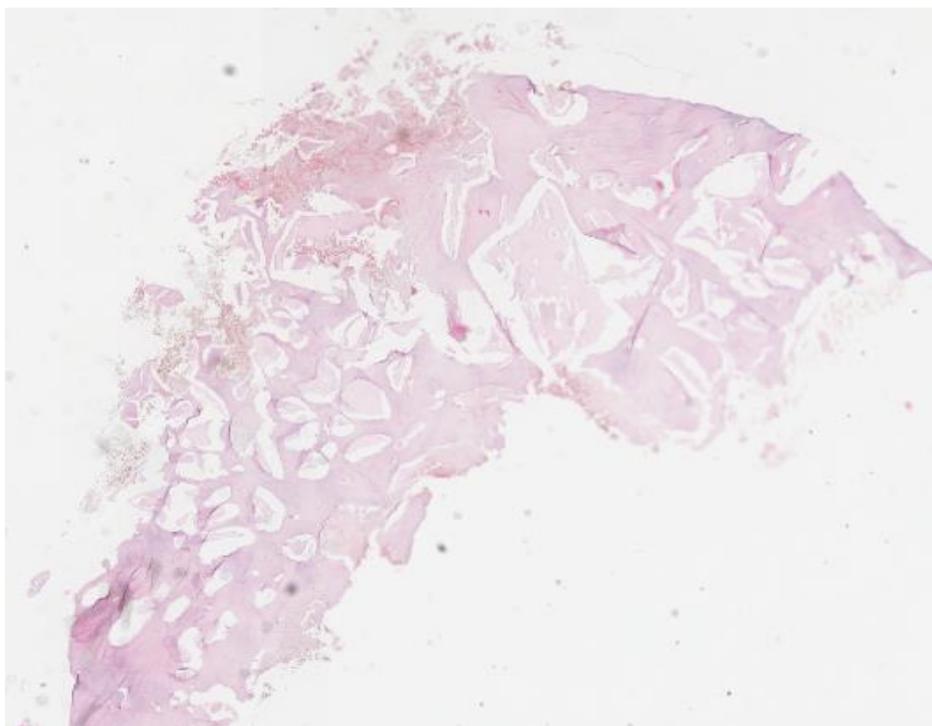


Рисунок 26. Свободно лежащий фрагмент некротизированной кости в зоне имплантации(гематоксилин-эозин, ув. об 10х, ок15х)

Исследование тканевых соотношений в периимплантной зоне в области, прилежащей к нижней трети имплантата приведены в таблице 8.

Таблица 8. Тканевые взаимоотношения в периимплантной зоне у животных возрастом 24-26 месяцев.

Тканевые элементы	Доля (в %) в 50 полях зрения при увеличении микроскопа 300х
Зона альтерации	4,9±0,5
Грануляционная ткань	4,7±0,2
Волокнисты элементы	64,9±7,6
Хрящ	5,7±0,5
Кость	22,2±5,0

Подтверждением полученных гистологических изменений послужили данные морфометрического анализа площадей тканевых элементов в области имплантата.

Как следует из данной таблицы, в твердых тканях вокруг имплантата костная ткань не является доминирующей. Так, костные фрагменты

составляют лишь пятую часть всех тканевых компонентов, причем в части полей зрения присутствуют свободно лежащие костные фрагменты. Доминирующим тканевым элементом является фиброзная ткань, которая не проявляет трансформации в костную, что снижает прочностные характеристики периимплантной зоны, что лежит в основе неэффективной имплантации и осложнений в послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Экспериментальные исследования являются фундаментальными и междисциплинарными, а результаты, полученные в эксперименте на животных, можно использовать при описании других патологических изменений, поскольку они являются типовыми патологическими процессами, возникающими в различных органах и тканях при действии разнообразных внешних и внутренних факторов.

В современном мире растет число заболеваний, связанных с изменением углеводного обмена. Большую часть таких заболеваний составляет сахарный диабет, но персистирующая и кратковременная гипергликемия является составным элементом других многочисленных заболеваний. К ним относятся, в частности метаболический синдром, связанный с повышением давления и ожирением, острое нарушение мозгового кровообращения, посттравматический синдром, ряд иммунных заболеваний. Увеличение продолжительности жизни сопровождается ростом болезней пожилого возраста, в частности эндокринопатий, связанных с гипергликемией различной этиологии, возникающей при сахарном диабете 2 типа, метаболическом синдроме, ожирении, ряде иммунных заболеваний и др. Данные ВОЗ позволяют прогнозировать значительное увеличение распространенности данной патологии в ближайшее время. Это, в свою очередь, увеличивает число пациентов, нуждающихся в стоматологическом лечении, в то числе в имплантации [67].

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

морфологических изменений в периимплантных тканях при экспериментальной гипергликемии.

Проведенное 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. Так, число слущенных эпителиальных клеток в экспериментальных группах достоверно выше, чем в контроле и составляет $46,8 \pm 10,1$ при медленно прогрессирующей гипергликемии и $72,9 \pm 14,1$ при токсической ее форме, тогда как в контроле это число составляет $20,6 \pm 5,8$. Эти данные свидетельствуют о том, что операционная травма вызвала нарушение целостности эпителиального пласта во всех группах, однако в силу нарушения межклеточных связей при гипергликемии покровный эпителий разрушается более глубоко с формированием острых эрозий и глубоких язвенных дефектов. Эти данные не противоречат результатам исследования, описанных другими авторами. Кроме того, в ранние сроки эксперимента уже имеются различия в характере клеточных реакций в зоне операционной травмы. Так, в опытных группах, очевидно, снижен положительный хемотаксис нейтрофильных лейкоцитов в зону альтерации. Так у животных с аллоксановой формой гипергликемии число нейтрофильных лейкоцитов в зоне некроза снижено в 9 раз по сравнению с контролем. Этот факт также описан другими авторами при исследовании причин обширных некрозов и трофических язв у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, а также при ожирении и метаболическом синдроме. Эти изменения происходят на фоне обширных сосудистых расстройств в зоне операции, более выраженных при токсической форме гипергликемии, при которой у животных опытных

групп число кровоизлияний в 2-6 раз выше, чем в контроле при двукратном увеличении площади кровеносного русла [67, 71].

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 продолжали доминировать признаки альтерации и расстройства кровообращения, особенно выраженные на модели с аллоксановым вариантом гипергликемии, когда наблюдался тотальный некроз мягких тканей периодонта. В опытных группах в периимпантных зонах сохраняются резко выраженные сосудистые нарушения в виде паретического расширения кровеносных сосудов, стаза, сладжей эритроцитов и массивных кровоизлияний. Так, число кровоизлияний в опытных группах снижается не достоверно в сравнении с третьими сутками эксперимента и остаются в 5 раз выше в группе со стрепозотоциновой гипергликемией и в 9 раз выше в группе с быстро прогрессирующим заболеванием. Кровеносные сосуды остаются паретически расширенными, при этом площадь кровеносного русла составляет 178 ± 12 кв мкм в группе №2 и 279 ± 26 кв мкм в группе №3. В контрольной группе площадь кровеносного русла достоверно ниже, чем в первые трое суток после операции и составляет 56 ± 9 кв мкм, т.е. полнокровие тканей можно оценить как умеренное, что сопровождается снижением эритродиапедеза и уменьшением площади экстравазатов. Изменения в строении покровного эпителия характеризуются сохранением отека, набухания, сохранением разобщенности эпителиальных клеток, слущиванием эпителия, что особенно выражено в опытных группах, о чем свидетельствует большое количество эпителиальных клеток, попавших в мазок-отпечаток, взятый в области операции (группа №2- $39,6 \pm 4$, группа №3 – $176,9 \pm 9,3$ клеток; контроль- $5,3 \pm 1,8$ клеток в 50 полях зрения). Выраженные расстройства

кровообращения в мягких тканях опытных групп, вероятно, явились причиной сохранения больших площадей некроза в области имплантации. А при токсической форме гипергликемии площадь вторичной альтерации проявляла даже двукратное увеличение. При этом клеточные реакции остаются крайне скудными, поскольку нейтрофильные лейкоциты в зонах некроза остаются единичными.

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 ($24,6 \pm 8,8$ мкм 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, что более выражено у животных с быстро прогрессирующей гипергликемией. При этом у части животных с аллоксановой токсемией 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 второй 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 проводила к тотальному разрушению тканей периодонта, 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, заключающимся в формировании в послеоперационном периоде тканей, не обладающих достаточными прочностными характеристиками и препятствующих формированию полноценной интеграции имплантата, что не противоречит результатам, полученным другими исследователями.

Регенерация костной ткани в экспериментальных группах проявляла еще более выраженные изменения в сравнении с животными контрольной группы. Так, замещение некротических масс фиброзной тканью происходило значительно медленнее, чем в контроле. Трансформация фиброзной ткани в хрящевую с последующим созреванием костной ткани имело места вдали от имплантата только в группе с медленно прогрессирующей гипергликемией не у всех животных. А у животных с токсической формой гипергликемии на месте некроза имело место отложения солей кальция и формирования типической кости не происходило совсем. Лишь у некоторых животных происходило формирование эмбриональной кости в виде небольших островков, окруженных некротизированной или слабо сформированной фиброзной ткани.

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 [67].

Результаты проведенного экспериментального исследования были сопоставлены с данными литературных источников и результатами ретроспективного анализа историй болезни. Для анализа нами были отобраны 144 истории болезней пациентов с сопутствующим диагнозом сахарных диабет типа 2 в стадии декомпенсации с показателями глюкозы крови в пределах референтных значений. Данным пациентам в клиниках Москвы были установлено в общей сложности 256 имплантатов, 136 из которых на интегрировались, 120 были успешно протезированы. При анализе неэффективной имплантации выявилось, что 49 имплантатов на интегрировались у пациентов в возрасте от 35 до 54 лет, а 87 – у пациентов от 55 до 65 лет. При этом у всех данных пациентов наблюдалось значительное повышение уровня глюкозы в крови до максимального показателя 12,7 ммоль/л, что соответствовало декомпенсации основного заболевания.

Таким образом, динамическое исследование регенераторных особенностей тканей, окружающих имплантат, у животных с различными моделями гипергликемии и ретроспективный анализ истории болезни пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, показали, что при декомпенсированной форме гипергликемии различной этиологии полноценного восстановления структуры тканей пародонта, как и остеоинтеграции не происходит. На основании чего, можно сделать заключение, что у пациентов со стабильно высокими показателями глюкозы крови необходимо отказаться от использования дентальных имплантатов при восстановлении утраченных зубов в силу тяжелых осложнений в послеоперационном периоде, лежащих в основе неэффективности имплантации.

ВЫВОДЫ

1. При медленно прогрессирующей гипергликемии сохраняется стадийность воспалительного процесса в периимплантных тканях со значительным удлинением фазы экссудации и задержкой регенерации, что снижает его интеграцию в окружающие ткани.

2. Быстро прогрессирующая гипергликемия нарушает типовую стадийность процесса воспаления в тканях, характеризуется развитием длительно существующих зон некроза, кровоизлияний без формирования клеточных реакций, а также неполноценно протекающими регенераторными процессами в тканях, окружающих имплантат.

3. У старых животных с длительно существующей гипергликемией не происходит интеграции имплантата в окружающие ткани в силу снижения регенераторных возможностей и сосудистых нарушений, связанных с высокой концентрацией глюкозы крови.

4. Результат имплантации у экспериментальных животных определяется сочетанием тяжести гипергликемии и возрастом животного.

5. Данные полученные при ретроспективном анализе историй болезни пациентов имеющих сопутствующую патологию эндокринной системы, соответствуют данным литературы и эксперимента подтверждающих, что при повышении значений уровня глюкозы в крови у лиц пожилого возраста протезирование зубов с опорой на дентальные имплантаты в 60-70 % случаях не результативно, и требует применение альтернативных способов ортопедической реабилитации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При решении вопроса о планировании дальнейшего лечения, в том числе с использованием для восполнения утраченных зубов дентальной имплантации необходимо выяснить соматический статус пациента и в случаях повышения уровня глюкозы крови разработку плана дальнейшего лечения вести с врачом соматического профиля (эндокринолога, терапевта и др.)

2. В случаях высоких показателей сахара крови у пациентов пожилого и старческого возраста необходимо их информировать о возможном развитии тяжелых осложнений в послеоперационном периоде и предоставить информацию об альтернативных методах ортопедической стоматологической реабилитации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адлейба А.С. Совершенствование патогенетической диагностики заболеваний пародонта больных сахарным диабетом (экспериментально-клиническое исследование).:диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.14. – Ниж.Новгород, 2013.- 104 с.
2. Алексеева, О.А. Роль коррекции общего и местного иммунного статуса и биохимических показателей ротовой жидкости в комплексной терапии пародонтита при сахарном диабете: автореф. дис. . канд. мед. наук. / О.А. Алексеева. М., 2001 .-26 с.
3. Амелина Н. В. Динамика показателей состояния тканей пародонта у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы под влиянием лечебнопрофилактического комплекса / Н. В. Амелина, О. В. Деньга, И. В. Ходорчук // Вісник стоматології. – 2008. – №3. – С. 68-75.
4. Апраксин, М.А. Состояние микроциркуляции крови в слизистой оболочке ротоглотки больных хроническим тонзиллитом: автореф. дис. . канд. мед. наук/ М.А. Апраксин. М., 2009. - 28 с.
5. Арутюнов С.Д. Клинико-морфологические взаимосвязи потери минеральной плотности кости при заболеваниях пародонта на фоне соматической патологии / С.Д. Арутюнов, А.Л. Верткин // Институт стоматологии. 2008. - № 2 (39). -С. 88-90.
6. Бакерникова, Т.М. Сравнительная оценка различных методик протезирования детей с дефектами зубных рядов: автореф. дис. . канд. мед. наук Тверь, 2008. - 22 с.
7. Балаболкин М.И. Диабетология. // Медицина. Москва, 2000. - 521 с.
8. Балаболкин М.И. Патогенез и механизм развития ангиопатий при сахарном диабете//Кардиология.2000,№10.С. 74-87

9. Барер Г. М. Пародонтит у больных сахарным диабетом первого типа (обзор литературы) / Г. М. Барер, К. Р. Григорян // Пародонтология. – 2006. – № 2 (39). – С. 6–10.
10. Безрукова, И.В. Нарушения функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов при атипичных формах воспалительных заболеваний пародонта/ И.В. Безрукова// Пародонтология. 2000. - №4. - С. 12-14.
11. Беляков Н.А. Сахарный диабет как основной компонент патогенеза метаболического синдрома / Н. А. Беляков, С. Ю. Чубриева // Мед.академ. журнал. – 2008. – № 1. – С. 166–127
12. Битюкова, Е.В. Состояние и регуляция кислотно-основного равновесия в полости рта у больных сахарным диабетом 2 типа: автореф. дис. . канд. мед. наук / Е.В. Битюкова. Тверь, 2008. - 25 с.
13. Богомоллов М. В. Пародонтит как неспецифическое осложнение сахарного диабета. Подходы к профилактике / М. В. Богомоллов // Русский медицинский журнал. Эндокринология. – Т. 19, № 13. – С. 828–831. 28
14. Бондаренко В. Микрофлора человека: норма и патология / В. Бондаренко // Стоматология. – 2007. – № 1. – С. 28–35.
15. Борисенко Л.Г.. Современная геронтостоматология : монография / Л. Г. Борисенко ; Белорусский медицинский университет (Минск). - Минск : БГМУ, 2006. - 172 с.
16. Бородина О. В. Ожирение у детей и подростков (факторы риска метаболического синдрома) : диссертация на соискание ученой степени к. мед.н. : 14.00.03 / Бородина Ольга Валерьевна; Российская медицинская академия последипломного образования. – Москва, 2004. – 120 с.
17. Бритова А.А. Комплексное лечение пародонтита и красного плоского лишая у больных сахарным диабетом. // Стоматология нового тысячелетия: Российский науч. форум с междунар. участием /МГМСУ и др. Москва, 2002. - с. 11-12.

18. Бузова С.А. Системный и локализованный кандидоз у больных сахарным диабетом / А. С. Бузова // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 6. – С. 103–107.
19. Бузова С.А. Системный и локализованный кандидоз у больных сахарным диабетом / А. С. Бузова // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 6. – С. 103–107.
20. Васильева, Т.В. Динамика морфологических изменений при лечении заболеваний пародонта различными методами /Т.В. Васильева, В.П. Румакин, А.К. Иорданишвили // Институт стоматологии. 2005.-№3.-С.25-28.
21. Воложин А.И. Патогенетические механизмы поражения пародонта при сахарном диабете. // Стоматология нового тысячелетия:Российский науч. форум с междунар. участием / МГМСУ. — Москва, 2002. с.130-131.
22. Гаврилова, Н.А. Функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки при диабетической ретинопатии/ Н.А. Гаврилова, Н.И. Ланев-ская // Гемореология в макро- и микроциркуляции: матер, междунар. конф. Ярославль, 2005. - С.71.
23. Гиммельфарб Р.А. Анестезия у экспериментальных живых. Ташкент, ФАН, 1984.-144с.
24. Грудянов, А.И. Идиопатические поражения пародонта с прогрессирующим лизисом кости / А.И. Грудянов, И.В. Безрукова// Пародонтология. 2000. - № 4. - С. 19-22.
25. Гударьян А. А. Состояние альвеолярной кости, показатели её метаболизма и кальций-фосфорного обмена у больных генерализованным пародонтитом, ассоциированным с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа / А. А. Гударьян // Современная стоматология. – 2004. – № 1. – С. 69–72. 59.
26. Данилевский Н. Ф. Особенности развития заболеваний пародонта у больных инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД) / А. В. Борисенко, А. В. Городенко, С. М. Захарова // Вісник стоматології. – 1996. – № 2. – С. 115–120. 62 . – № 2. – С. 72. 61. Данилевский Н. Ф. Особенности

- развития заболеваний пародонта у больных инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД) / А. В. Борисенко, А. В. Городенко, С. М. Захарова // Вісник стоматології. – 1996. – № 2. – С. 115–120. 62
27. Данилова И.Г., Гетте И.Ф., Кисельникова Л.П. Эндогенная интоксикация при пародонтите на фоне сахарного диабета / Институт стоматологии.- 2008.- №1.- С. 106-107.
28. Дедов И. И. Сахарный диабет – опасный вызов мировому сообществу / И.И. Дедов // Вестник РАМР. – 2012. – № 1. – С. 7–13. 65
29. Джураева Ш.Ф. Выраженность ассоциированных поражений пародонта при сахарном диабете / Ш.Ф. Джураева // Вестник Авиценны. Душанбе, 2007.-С. 227-230.
30. Дунызина Т.М., Калинина Н.М., Никифорова И.Д. Современные методы диагностики заболеваний пародонта. // Методическое пособие.- Санкт-Петербург, 2001. 48с.
31. Ежов А.Н., Орехова Л.Ю., Оганян Э.С. Изменения в составе крови у больных с заболеваниями пародонта, протекающими на фоне сахарного диабета. // Стоматология. Москва, 1999. — с.43-44.
32. Звигинцев М.А., В.Э. Гюнтер, Старосветский С.И. Проблемы стоматологии при сахарном диабете -Томск: СТТ, 2003. 412 с.
33. Иванов В.С. Заболевания пародонта. Изд-во МИА. — Москва, 2001. 299с.
34. Кочемасова, Т.В. Состояние эндотелия и адгезия лейкоцитов при сахарном диабете / Т.В. Кочемасова // Сахар, диабет.- 2000.- №3.- С. 5962.
35. Курякина Н.В. Заболевания пародонта. // Монография. Медицинская книга. - Москва, 2000. - 16с.
36. Ли Цзяци, Чикунов С.О, Ян Бовэнь. Особенности регенерации костной ткани при внутрикостной имплантации с применением мезенхимальных стволовых клеток // Институт стоматологии. – 2019. – № 4(85) – С. 114-117.
37. Ли Цзяци, Чикунов С.О., Ян Бовэнь. Применение мезенхимальных стволовых клеток при внутрикостной имплантации. Особенности

динамических морфологических изменений в эксперименте на животных
// Клиническая стоматология. – 2019. – № 3(91) – С. 50-55 .

38. Лысенко, И.Г. Научное обоснование путей улучшения медико-социальной помощи детям, больным сахарным диабетом 1 типа (на примере г. Красноярск): автореф. дис. . канд. мед. наук / И.Г. Лысенко. — Красноярск, 2008. 24 с.
39. Мингазов Г.Г., Файзуллина Д.Б., Аминова Э.Т. Состояние системы гемостаза при пародонтите у больных ннсулинзависимым сахарным диабетом как критерий тяжести течения заболевания и эффективности лечения. // Стоматология, 2001. №1. - с.77-79.
40. Молодкина О. А. Функциональное состояние микроциркуляторного русла при системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани: автореф. дис. . канд. мед. наук /О.А. Молодкина.-Ярославль, 2005.- 24 с.
41. Мусаева Р.С. Клинико-лабораторное обоснование выбора средств гигиены полости рта при заболеваниях пародонта у больных сахарным диабетом: автореф. дис. канд. мед. наук/ Р.С. Мусаева. - СПб., 2009.-16 с.
42. Нарыкова, С.А. Алгоритм распознавания состояния микроциркуляции в пародонте на основе данных метода ЛДФ / С.А. Нарыкова// Гемореология в макро- и микроциркуляции: матер, междунар. конф. -Ярославль, 2005.- С. 173.
43. Наумович С.А. Биомеханика системы "зуб-периодонт-костная ткань" : монография / Белорусский медицинский университет (Минск) ; сост. : С. А. Наумович [и др.]. - Минск : БГМУ, 2009. - 279 с.
44. Никитин В. Н., Перский Е. Э., Утевская Л. А. Возрастная и эволюционная **биохимия** коллагеновых структур./ Киев.- 1977.
45. Николаева М.Я. Цитотоксичность аллоксана: новый аспект проблемы/ М.Я. Николаева, Р.М. Пархимович, А.В. Зарайский // Пробл. эндокринологии." 1986. -№ 3.- С. 75-79.

46. Оганян, Э.С. Состояние пародонта у больных инсулинозависимым сахарным диабетом: автореф. дис. . канд. мед. наук/ Э.С. Оганян -СПб., 2001.- 18 с.
47. Орехова Л.Ю. Динамика иммунологических показателей ротовой полости при лечении воспалительных заболеваний пародонта у больных инсулинозависимым сахарным диабетом /Л.Ю. Орехова, М.Я. Левин, Э.С. Оганян// Стоматология. -2001. № 1. - С.42-46.
48. Орешкин, И.В. Клинико-морфологическое обоснование лечения деструктивных форм периодонтита с применением хитозана: автореф. дис. канд. мед. наук /И.В. Орешкин. Красноярск, 2003. - 24 с.
49. Парунова С. Н. Влияние микрофлоры полости рта на регенерацию тканей пародонта v больных сахарным диабетом : дис. на соискание ученой степени канд. мед.наук : спец. 14.00.21; 03.00.07 / Парунова Светлана Николаевна ; Моск. гос. медико-стомат. универ. – 2005, М. – 121 с. 130
50. Патент №2696235 Российская Федерация, МПК А61С 13/00. Способ лечения пациентов с болезнями пародонта осложненными явлениями мышечно-суставной дисфункцией / Арутюнов С.Д., Степанов А.Г., Арутюнов А.С., Бутков Д.С., Гветадзе Р.Ш.– № 2018141889; заяв. 28.11.2018; опубл. 31.07.2019, Бюл. № 22. – 8 с.
51. Первов Ю.Ю. Пролиферативная активность структур слизистой оболочки десны в зоне протезного ложа у больных сахарным диабетом: диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.15. – Владивосток, 2005.- 157 с.
52. Подвигина Т.Т., Багаева Т.Р., Морозова О.Ю., Филаретова Л.П. Чувствительность слизистой оболочки желудка к ульцерогенному действию индометацина в разные сроки развития стрептозотоцин-индуцируемого диабета у крыс//Российский физиологический журнал, 2011.-N 9.-С.957-967.

53. Романцова Т. И. Патогенетический подход к лечению ожирения и сахарного диабета 2 типа / Т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 4. – С. 2–10.
54. Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроангиопатия // Новости стоматологии. - Москва. - №1. - С. 23-25
55. Серов, А.Б. Метод профилактики развития хронических локализованных пародонтитов при протезировании несъемными протезами: автореф. дис. . канд. мед. наук / А.Б. Серов. - Н. Новгород, 2009. - 24 с.
56. Скиба А. В. Патоморфологические особенности слизистой оболочки щеки, языка крыс при экспериментальном сахарном диабете 2 типа / А. В. Скиба, О. С. Решетникова, С. А. Морозов, С. Н. Смирнова // Інновації в стоматології. – 2015. № 3 (9). – С. 7–13. 167
57. Скиба А. В. Твердые ткани зубов и слизистая щеки животных при лечении экспериментального сахарного диабета 2 типа / А. В. Скиба // Інновації в стоматології. – 2014. - № 4 (6). – С 28-32. 172
58. Скрипников П. Н. Особенности микробиоценоза слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом 2 типа и атеросклерозом, его коррекция антиоксидантами / П. Н. Скрипников, О. Г. Суковач // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – № 3. – С. 134–137.
59. Состояние зубочелюстной системы у больных с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от компенсации углеводного обмена / О. О. Спасова, З. В. Доржиева, В. Д. Молоков, Л. Ю. Хамнуева // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 60–61. 190
60. Степанов А.Г., Арутюнов С.Д., Шехтер А.Б., Руденко Т.Г. Оценка биосовместимости и биоинертности фрезерованных трансдентальных имплантатов из диоксида циркония по результатам эксперимента in vivo // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27506> (дата обращения: 06.04.2018).

61. Структурные реакции слизистой оболочки полости рта при диабетической пародонтопатии / Л. В. Балахонов, Л. М. Непомнящих, С. В. Айдагулова [и др.] // БЭБИМ. – 2006. – Т. 142, № 11. – С. 581–584.
62. Федоров Д. С. Состояние и проблемы современной организации стоматологической помощи : научное издание / Д. С. Федоров ; Новосибирский медицинский университет (Новосибирск) // Альфа Виста, 2009. - С. 93-95 с.
63. Хавинсон В.Х.,Малинин В.В. Результаты клинических исследований пептидного биорегулятора Панкраген®//«Медицинский академический журнал» Том 8. № 1. 2008. С. 145-151.
64. Хиллсоп Р. Практика лечения диабета. // Пер. с англ. — ЗАО «Олимп-Бизнес». — Москва, 2000. — 352с.
65. Чикунов С.О. Повторная реабилитация пациентов после ранее проведенного ортопедического стоматологического лечения.// Дисс. Док. Мед наук.С-Петербург.2013.
66. Юшков, П.В. Морфогенез микроангиопатий при сахарном диабете/П.В. Юшков, К.В. Опаленов// Сахар, диабет.- 2001.- №1.- С. 12-13.
67. Ян Бовэнь, Чикунов С.О, Ли Цзяци. Прогностическое значение морфологических изменений в переимплантатных тканях при гипергликемии различной этиологии // Институт стоматологии. – 2019. – № 4(85) – С. 118-119.
68. Ян Бовэнь, Чикунов С.О. Влияние гипергликемии на репаративные процессы в полости рта после имплантации // Сборник трудов научной конференции с международным участием, посвященной 170-летию кафедры патологической анатомии им. Академика А.И. Струкова, ПМГМУ им. И.М. Сеченова. – 2019. – С.83-84.
69. Ян Бовэнь, Чикунов С.О. Особенности регенерации тканей периодонта после имплантации при гипергликемии различного генеза (экспериментальное исследование)» // Сборник научных трудов,

- «Актуальные вопросы стоматологии» МГМСУ им. А.И. Евдокимов посвящённой 90-летнему юбилею проф. В.Н. Копейкину. – 2019.
70. Ян Бовэнь, Чикунов С.О. Прогностическое значение морфологических изменений в периимплантатных тканях при гипергликемии различной этиологии // Сборник трудов «Стоматология славянских государств» XI Международной научно-практической конференции, посвящённой 70-летию Заслуженного профессора А.В. Цимбалистова, НИУ БелГУ. – 2018. – С. 32-34.
71. Ян Бовэнь, Чикунов С.О., Ли Цзяци. Особенности морфологических изменений в переимплантатных тканях при гипергликемии различной этиологии // Клиническая стоматология. – 2019. – № 3(91) – С. 56-58
72. Янушевич О.О. с соавт. Оценка отдаленных результатов интегрированного лечения генерализованного пародонтита у больных сахарным // Стоматология Таджикистана. - Душанбе, 2008. -№ 2. -С. 38-41.
73. A. Yumashev, E. Matveeva, N. Tambovtseva, JQ. Li, BW. Yang. Therapeutic and prophylactic application of mesodiencephalic modulation during dental impantation in pantients with type 2 diabetes mellitus/ Periodico Tche Quimica journal. – 2019. v.16.- №33. p.82-93 [Scopus].
74. Adam W. Cloe, Joseph P.R.O. Orgel, Robert Tycko, and Stephen C. The Japanese Mutant A β (AE22-A β 1-39) Forms Fibrils Instantaneously, without ThT Fluorescence “Prion-like” Conversion of Wild-Type A β 1-40 by AE22-A β 1-39”. Meredith. Biochemistry// 201.-150, p2026-2039.
75. Aftzi, Z. Bone regeneration around an osseointegrated implant. A simultaneous approach in a benestarted defect: a case report / Z. Aftzi, O. Moses, P. Segol // Quint. Int. - 1997. - Vol. 28. - P. 111-115.
76. Aihara, M.; Lindsey, J. D.; Weinreb, R. N. : Ocular hypertension in mice with a targeted type I collagen mutation. *Invest. Ophthal. Vis. Sci.* 44: 1581-1585, 2003.

77. Ameye L, Aria D, Jepsen K, Oldberg A, Xu T, et al. Abnormal collagen fibrils in tendons of biglycan/fibromodulin-deficient mice lead to gait impairment, ectopic ossification, and osteoarthritis. *FASEB Journal* 2002.-16: 673–680.
78. Antipova O. , Joseph P.R.O. Orgel. “In situ D-periodic structure of type II collagen” *Journal of Biological Chemistry*.// 2010.- 285, p7087-7096.
79. Arikawa E.,Cheung C., Sekirov I et al. Effects of endothelial receptors blockade on hypervasoreactivity in streptozotocin-diabetic rats : vessel specific involvement of thromboxane A -2// *Can. J. Physiol. Pharmacol.*- 2006.-Vol.8 - P.823-833.
80. Arlin, M.L. Optimal placement of osseointegrated implants / M.L. Arlin// *J. Canad. Dent. Ass.* - 1990. - Vol. 56. - P. 873-876.
81. assessment of myocardial collagen with picosirius red staining and circularly polarized light. /*Basic Research in Cardiology*.- 1994 -89, 397-41.
82. Barber A.J. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye / A.J. Barber // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* -2003. - Vol. 27. -P. 283-290.
83. Bergman R., Ader M. Free fatty acidic and pathogenesis of type-2 diabetes mellitus. // *Trends Endocr. Metab.* 2000. - Vol. 11.- №9. - p.351 -356.
84. Byers, P. H.; Schwarze, U.; Pepin, M. : Ehlers-Danlos syndrome type IV. (Letter) *New Eng. J. Med.* 368 , 2000.
85. Cabral, W. A.; Chernoff, E. J.; Marini, J. C. : G76E substitution in type I collagen is the first nonlethal glutamic acid substitution in the alpha-1(I) chain and alters folding of the N-terminal end of the helix.// *Molec. Genet. Metab.*- 2001.- 72: 326-335.
86. Cabral, W. A.; Makareeva, E.; Colige, A.; Letocha, A. D.; Ty, J. M.; Yeowell, H. N.; Pals, G.; Leikin, S.; Marini, J. C. : Mutations near amino end of alpha-1(I) collagen cause combined osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome by interference with N-propeptide processing. // *J. Biol. Chem.*-2005.- 280: p.19259-1926.

87. Cabral, W. A.; Marini, J. C. : High proportion of mutant osteoblasts is compatible with normal skeletal function in mosaic carriers of osteogenesis imperfecta.//*Am. J. Hum. Genet.*-2004.- 74: 752-760.
88. Cabral, W. A.; Merts, M. V.; Makareeva, E.; Colige, A.; Tekin, M.; Pandya, A.; Leikin, S.; Marini, J. C. : Type I collagen triplet duplication mutation in lethal osteogenesis imperfecta shifts register of alpha chains throughout the helix and disrupts incorporation of mutant helices into fibrils and extracellular matrix.// *J. Biol. Chem.* -2003.-278: 10006-10012.
89. Chamberlain, J. R.; Schwarze, U.; Wang, P.-R.; Hirata, R. K.; Hankenson, K. D.; Pace, J. M.; Underwood, R. A.; Song, K. M.; Sussman, M.; Byers, P. H.; Russell, D. W. : Gene targeting in stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta. //*Science.*- 2004.-303: 1198-1201.
90. Chen W-B, Lenschow W, Tiede K, Fischer JW, Kalthoff H, et al. (2002) Smad4/DPC4-dependent regulation of biglycan gene expression by transforming growth factor-beta in pancreatic tumor cells. *J Biol Chem* 277: 36118–36128.
91. D'Alessio, M.; Ramirez, F.; Blumberg, B. D.; Wirtz, M. K.; Rao, V. H.; Godfrey, M. D.; Hollister, D. W. : Characterization of a COL1A1 splicing defect in a case of Ehlers-Danlos syndrome type VII: further evidence of molecular homogeneity.// *Am. J. Hum. Genet.*- 1991.-49: 400-40.
92. Dang N, Klingberg S, Marr P, Murrell DF (2007). Review of collagen VII sequence variants found in Australasian patients with dystrophic epidermolysis bullosa reveals nine novel COL7A1 variants.//*J. Dermatol. Sci.* -2004.-46 (3): 169–78.
93. Dang N, Murrell DF (2008). Mutation analysis and characterization of COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa.// *Exp. Dermatol.* -2007.-17 (7): 553–68.
94. Darnell G., Joseph Orgel, Reinhard Paul, and Stephen Meredith. Flanking polyproline sequences inhibit β -sheet structure in polyglutamine segments by

- inducing PPII-like helix structure. //Journal of Molecular Biology.- 2007.-374, p.688-704.
95. Deas D.E. Systemic disease and periodontitis / D.E. Deas, S.A. Mackey // J.Periodontol. -2005. -Vol. 32. -P. 82-104.
96. Deas D.E. Systemic disease and periodontitis / D.E. Deas, S.A. Mackey // J.Periodontol. -2005. -Vol. 32. -P. 82-104.
97. Di Lullo, G. A.; Sweeney, S. M.; Korkko, J.; Ala-Kokko, L.; San Antonio, J. D. : Mapping the ligand-binding sites and disease-associated mutations on the most abundant protein in the human, type I collagen. //J. Biol. Chem. 2002.-277: 4223-4231.
98. Dutta T., Das A. Hemorheology in diabetes. // J. Assoc. Phys. -2000. -Vol.38. - №2. - p.919-920.
99. Emrich L.N. Periodontal disease in non insulin-dependent diabetes mellitus / L.N. Emrich, R.J. Genco //J. Periodontol. -2001. -Vol. 62. -P. 123-130.
100. Fontana G. et al. An immunological evaluation of type II diabetic patients with periodontal disease // J. Diabetes Complication. -2005. -Vol. 13.-P. 23-30.
101. Fouad A. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: date from an electronic patient record / A. Fouad, J. Burleson // J. Amer. Dent. Assoc. -2003. -Vol. 134. -P. 43-51.
102. Furukawa T, Ito K, Nuka S, Hashimoto J, Takei H, et al. Absence of Biglycan Accelerates the Degenerative Process in Mouse Intervertebral.// Disc. Spine .- 2009.-34: 911–917.
103. Gensure, R. C.; Makitie, O.; Barclay, C.; Chan, C.; DePalma, S. R.; Bastepe, M.; Abuzahra, H.; Couper, R.; Mundlos, S.; Sillence, D.; Ala Kokko, L.; Seidman, J. G.; Cole, W. G.; Juppner, H. : A novel COL1A1 mutation in infantile cortical hyperostosis (Caffey disease) expands the spectrum of collagen-related disorders. //J. Clin. Invest.- 2005.-115: 1250-1257.
104. Guggenheimer, J. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of Candida and Candidallesions /

- J.Guggenheimer , P.A.Moore, K. Rossie // Oral Med. — 2000. -Vol.89, 5.-
P.570-576.
105. Gyorgy B, Tothfalusi L, Nagy G, Pasztoi M, Geher P, et al. () Natural autoantibodies reactive with glycosaminoglycans in rheumatoid arthritis.// Arthritis Research & Therapy.- 2008.-10: 110.
106. He H. et al. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation, and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss /. // Endocrinology. -2004. -Vol. 145. -P. 447-452.
107. Holmes D, Kadler K. The 10+4 microfibril structure of thin cartilage fibrils.// Proc Natl Acad Sci U S A.- 2006.-103: 17249–17254.
108. Hornef M.W . Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses of periodontal disease // Clin.Exp.Immunol. -2006. -Vol. 135. -P. 330-335.
109. Hove K.A. Diabetes and the periodontal patient / K.A. Hove, R.E. Stallard // J.Periodontol. -2003. -Vol. 41. -P. 713-718.
110. Jaleh M. Konzeptreihe «Parodontale Medizin» diabetes und parodontitis / M. Jaleh, M. Jorg // Parodontologie. -2006. -Vol. 17, N 2. -P. 121-131.
111. Joseph P.R.O. Orgel, Aya Eidd, Olga Antipova, Jordi Bella, John Scott. Decorin Core Protein (Decoron) Shape Complements Collagen Fibril Surface Structure and Mediates its Binding./ PLoS ONE .-2009.
112. Kontusaari, S.; Tromp, G.; Kuivaniemi, H.; Stolle, C.; Pope, F. M.; Prockop, D. J. : Substitution of aspartate for glycine 1018 in the type III procollagen (COL3A1) gene causes type IV Ehlers-Danlos syndrome: the mutated allele is present in most blood leukocytes of the asymptomatic and mosaic mother// Am. J. Hum. Genet.-2002.- 51: 497-507.
113. Korkko, J.; Ala-Kokko, L.; De Paepe, A.; Nuytinck, L.; Earley, J.; Prockop, D. J. : Analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes by PCR amplification and scanning by conformation-sensitive gel electrophoresis identifies only COL1A1 mutations in 15 patients with osteogenesis imperfecta type I: identification of

- common sequences of null-allele mutations. // *Am. J. Hum. Genet.*-1998.- 62: 98-111.
114. Korkko, J.; Kuivaniemi, H.; Paasilta, P.; Zhuang, J.; Tromp, G.; DePaepe, A.; Prockop, D. J.; Ala-Kokko, L. : Two new recurrent nucleotide mutations in the COL1A1 gene in four patients with osteogenesis imperfecta: about one-fifth are recurrent. // *Hum. Mutat.*- 1997.-9: 148-156.
115. Kroes, H. Y.; Pals, G.; van Essen, A. J. : Ehlers-Danlos syndrome type IV: unusual congenital anomalies in a mother and son with a COL3A1 mutation and a normal collagen III protein profile.// *Clin. Genet.*-2003.- 63: 224-227.
116. Kuivaniemi, H.; Tromp, G.; Prockop, D. J. : Mutations in fibrillar collagens (types I, II, III, and XI), fibril-associated collagen (type IX), and network-forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage, and blood vessels.// *Hum. Mutat.*-1997.-9: 300-31,.
117. Kuivaniemi, H.; Tromp, G.; Prockop, D. J. : Mutations in fibrillar collagens (types I, II, III, and XI), fibril-associated collagen (type IX), and network-forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage, and blood vessels. // *Hum. Mutat.*- 1997.-9: 300-310.
118. Lamster I.B'. Periodontal, disease and diabetes mellitus: Discussion, conclusions and recommendations / I.B. Lamster, E. Lalla // *Ann. Periodontol.*-2001. -N 6. -P. 146-149.
119. Landahl, E., Antipova, O., Bongaarts, A., Barrea, R., Berry, R., Binder, L., Irving, T., Orgel, J., Vana, L., and Rice, S. "X-ray diffraction from intact tau aggregates in human brain tissue". *Nuclear Instruments and Methods (in physics research section a-accelerators spectrometers detectors and associated equipment)*. – 2011.-649, p184-187.
120. Landewe R, Geusens P, van der Heijde D, Boers M, van der Linden S, et al. Arthritis instantaneously causes collagen type I and type II degradation in patients with early rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. / *Annals of the rheumatic diseases.*- 2006.-65: 40–44.

121. Lazar KL, Miller-Auer H, Getz GS, Orgel JP, Meredith SC. Helix-turn-helix peptides that form alpha-helical fibrils: turn sequences drive fibril structure.// *Biochemistry*. -2005- Sep 27;44(38):126-181.
122. Limongi, M. Z.; Pelliccia, F.; Rocchi, A. : Assignment of the human nebulin gene (NEB) to chromosome band 2q24.2 and the alpha-1 (III) collagen gene (COL3A1) to chromosome band 2q32.2 by in situ hybridization: the FRA2G common fragile site lies between the two genes in the 2q31 band.// *Cytogenet. Cell Genet.*- 1997.-77: 259-260.
123. Liu C. FTO Gene Variant and Risk of Overweight and Obesity among Children and Adolescents: a Systematic Review and Meta-Analysis / C. Liu, S. Mou, Y. Cai / *PLoS ONE*. – 2013. – 8(11). – P. 82133.
124. Lohmueller, K. E.; Pearce, C. L.; Pike, M.; Lander, E. S.; Hirschhorn, J. N. : Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease-. // *Nature Genet.*-2003 33: 177-182.
125. Long, J.-R.; Liu, P.-Y.; Lu, Y.; Xiong, D.-H.; Zhao, L.-J.; Zhang, Y.-Y.; Elze, L.; Recker, R. R.; Deng, H.-W. : Association between COL1A1 gene polymorphisms and bone size in Caucasians.// *Europ. J. Hum. Genet*-2004-. 12: 383-388.
126. Lund, A. M.; Skovby, F.; Schwartz, M. : (G586V) substitutions in the alpha-1 and alpha-2 chains of collagen I: effect of alpha-chain stoichiometry on the phenotype of osteogenesis imperfecta?// *Hum. Mutat.*1997.-9: 431-436.
127. Macpherson A.J. Interactions between commensal periodontal bacteria and the immune system / A.J. Macpherson, N.L. Harris // *Nat.Rev.Immunol.* -2006. -Vol. 4. -P. 478-485.
128. Makareeva, E.; Cabral, W. A.; Marini, J. C.; Leikin, S. : Molecular mechanism of alpha-1(I)-osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome: unfolding of an N-anchor domain at the N-terminal end of the type I collagen triple helix. // *J. Biol. Chem.* -2006.-281: 6463-6470.

129. Marini, J. C.; Forlino, A.; Cabral, W. A.; Barnes, A. M.; San Antonio, J. D.; Milgrom, S.; Hyland, J. C.; Korkko, J.; Prockop, D. J.; De Paepe, A.; Coucke, P.; Symoens, S.; and 15 others : Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans.// *Hum. Mutat*-2007-. 28: 209-221.
130. Matthaei D., Stumvoll M., Kcllerer M., Haring H. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. // *Endocrinol. Rev.* -2000.-Vol.21. - №6. - p.585-618.
131. Mayer, S. A.; Rubin, B. S.; Starman, B. J.; Byers, P. H. : Spontaneous multivessel cervical artery dissection in a patient with a substitution of alanine for glycine (G13A) in the alpha-1(I) chain of type I collagen. // *Neurology* 1996.-47: 552-556.
132. McGrory, J.; Costa, T.; Cole, W. G. : A novel G499D substitution in the alpha-1(III) chain of type III collagen produces variable forms of Ehlers-Danlos syndrome type IV. // *Hum. Mutat.* -2006.-7: 59-60.
133. McGrory, J.; Weksberg, R.; Thorner, P.; Cole, W. G. : Abnormal extracellular matrix in Ehlers-Danlos syndrome type IV due to the substitution of glycine 934 by glutamic acid in the triple helical domain of type III collagen. // *Clin. Genet.* -2006.-50: 442-445.
134. Mealey D. Periodontal disease and diabetes mellitus. Bidirectional relationship / D. Mealey, M. Rethman // *Dent. Today.* 2003. -Vol. 22. -P. 107-1134.
135. Melrose J, Fuller E, Roughley P, Smith M, Kerr B, et al. Fragmentation of decorin, biglycan, lumican and keratocan is elevated in degenerate human meniscus, knee and hip articular cartilages compared with age-matched macroscopically normal and control tissues.// *Arthritis Research & Therapy.*-2008.- 10: p.79.
136. Nakanishi, G.; Lin, S.-N.; Asagoe, K.; Suzuki, N.; Matsuo, A.; Tanaka, R.; Makino, E.; Fukimoto, W.; Iwatsuki, K. : A novel fusion gene of collagen type

- I alpha 1 (exon 31) and platelet-derived growth factor B-chain (exon 2) in dermatofibrosarcoma protuberans. // *Europ. J. Derm.* -2007.-17: 217-219.
137. Nergiz, J. Effect of different surface textures on retentive strength of tapered posts / J. Nergiz, P. Schmage, U. Pliltzer, C.C. McMullan-Vogel // *J. Prosthet. Dent.* - 1997. - Vol. 78. - P. 457
138. Nishihara T. Microbial etiology of periodontitis / T. Nishihara, T. Koseki // *J. Periodontol.* -2006. -Vol. 36. -P. 14-26.
139. Nishimura F. et al Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus /. // *Ann. Periodontol.* 2006. -N 3. -P. 20-29.
140. Nishimura F., Takahashi K., Kurichara M. Et al. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. // *Ann. Periodontol.* 1998. - V.3, №1. -p.20-29.
141. Noack B., Jachmann I., Roscher S. Et al. Metabolic diseases and their possible link to indicators of periodontitis. // *J. Periodontol.* 2000. -Vol.71.-№6.-p.898-903.
142. Nuytinck, L.; Freund, M.; Lagae, L.; Pierard, G. E.; Hermanns-Le, T.; De Paepe, A. : Classical Ehlers-Danlos syndrome caused by a mutation in type I collagen. // *Am. J. Hum. Genet.*-2000.- 66: 1398-1402.
143. Nuytinck, L.; Narcisi, P.; Nicholls, A.; Renard, J. P.; Pope, F. M.; De Paepe, A. : Detection and characterisation of an overmodified type III collagen by analysis of non-cutaneous connective tissues in a patient with Ehlers-Danlos syndrome IV. // *J. Med. Genet.* 2002.-29: 375-380.
144. Oliver, J. E.; Thompson, E. M.; Pope, F. M.; Nicholls, A. C. : Mutation in the carboxy-terminal propeptide of the pro-alpha1(I) chain of type I collagen in a child with severe osteogenesis imperfecta (OI type III): possible implications for protein folding. // *Hum. Mutat*-2000.- 7: 318-326.
145. Orgel J. ,Antipova O. Non-enzymatic decomposition of collagen fibers by a Biglycan antibody and a plausible mechanism for rheumatoid arthritis. // *P.R.O. PLoS ONE.*- 2012.-7(3).

146. Orgel Joseph P.R.O., Antipova, O., Sagi, I, Bitler, A., Qiu, D., Wang R, Xu, Y., San Antonio, J.D. Collagen fibril surface displays a constellation of sites capable of promoting fibril assembly, stability, and hemostasis. //Connective Tissue Research,- 2011.-52, p18-24).
147. Orgel JP, Irving TC, Miller A, Wess TJ Microfibrillar structure of type I collagen in situ. //Proc Natl Acad Sci U S A .-2006.-103: 9001–9005.
148. Orgel JP, Irving TC, Miller A, Wess TJ. Microfibrillar structure of type I collagen in situ.// Proc Natl Acad Sci U S A.- 2006 .- 13;103(24):9001-5.
149. Orgel JP. Surface-active helices in transmembrane proteins.// Curr Protein Pept Sci. -2006.- Dec;7(6):553-60.
150. Orgel JPRO, Eid A, Antipova O, Bella J, Scott JE (2009) Decorin Core Protein (Decoron) Shape Complements Collagen Fibril Surface Structure and Mediates Its Binding. PLoS ONE 4: e7028.
151. Orgel JPRO, San Antonio JD, Antipova O (2011) Molecular and structural mapping of collagen fibril interactions. Connective Tissue Research 52: 2–17.
152. Orgel, J.P.R.O. San Antonio, J.D., Antipova, O.Molecular and structural mapping of collagen fibril interactions.// Invited review for Connective Tissue Research.-2011.-52, p.2-17.
153. Orgel, Joseph, P.R.O. On the molecular packing of collagen.// Acta. Cryst.- 2009.-65, p.1009-1010.
154. Otero M., Goldring M. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Chondrocytes.// Arthritis Research & Therapy.- 2007.-9: 220.
155. Pace, J. M.; Atkinson, M.; Willing, M. C.; Wallis, G.; Byers, P. H. : Deletions and duplications of Gly-Xaa-Yaa triplet repeats in the triple helical domains of type I collagen chains disrupt helix formation and result in several types of osteogenesis imperfecta. //Hum. Mutat.- 2001.-18: 319-326.
156. Palmeri, S.; Mari, F.; Meloni, I.; Malandrini, A.; Ariani, F.; Villanova, M.; Pompilio, A.; Schwarze, U.; Byers, P. H.; Renieri, A. : Neurological presentation of Ehlers-Danlos syndrome type IV in a family with parental mosaicism.// Clin. Genet.- 2003.-63: 510-515.

157. Pepin, M.; Schwarze, U.; Superti-Furga, A.; Byers, P. H. : Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type.// *New Eng. J. Med.*-2000.-342: 673-68.
158. Persikov, A. V.; Pillitteri, R. J.; Amin, P.; Schwarze, U.; Byers, P. H.; Brodsky, B. : Stability related bias in residues replacing glycines within the collagen triple helix (Gly-Xaa-Yaa) in inherited connective tissue disorders.// *Hum. Mutat.*-2004.- 24: 330-337.
159. Perumal S, Antipova O, Orgel JP (2008) Collagen fibril architecture, domain organization, and triple-helical conformation govern its proteolysis.// *Proc Natl Acad Sci U S A* .-2008.-105: 2824–2829.
160. Pinto, Y. M.; Pals, G.; Zijlstra, J. G.; Tulleken, J. E. : Ehlers-Danlos syndrome type IV. (Letter)// *New Eng. J. Med.* .-2000.-343: 366-368.
161. Polgar A, Falus A, Koo E, Ujfalussy I, Sesztak M, et al. (2003) Elevated levels of synovial fluid antibodies reactive with the small proteoglycans biglycan and decorin in patients with rheumatoid arthritis or other joint diseases.// *Rheumatology*.-2003.- 42: 522–527.
162. Ponsioen TL, van Luyn MJ, van der Worp RJ, *et al.* (2008).Collagen distribution in the human vitreoretinal interface.// *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*-2008-. 49 (9): 4089–95.
163. Robinson PS, Huang T-F, Kazam E, Iozzo RV, Birk DE, et al. (2005) Influence of Decorin and Biglycan on Mechanical Properties of Multiple Tendons in Knockout Mice. // *J Biomech Eng*.-2005.- 127: 181–185.
164. San Antonio, J.D., Schweitzer, M., Khalluri, R. Orgel, J.P.R.O.Dinosaur Peptides Suggest Mechanisms of Protein Survival PloS ONE. /Article Number: e20381 (2011).
165. Schiekofer S., Balletshofer B., Andrassy M. et.al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. // *Semin. Tromb.Hemost.* 2000. - Vol.26.- №5. p.503-511.
166. Schwarze, U.; Schievink, W. I.; Petty, E.; Jaff, M. R.; Babovic-Vuksanovic, D.; Cherry, K. J.; Pepin, M.; Byers, P. H. : Haploinsufficiency for one COL3A1 allele of type III procollagen results in a phenotype similar to the vascular form

- of Ehlers-Danlos syndrome, Ehlers-Danlos syndrome type IV.//*Am. J. Hum. Genet.*2001.-69: 989-1001.
167. Sheiham A.I. Periodontal aspects of systematic disease / A.I. Sheiham // *Europ. Worksh. Periodontol.* 2004. -P. 374-419.
168. Shiamalee Perumal, Olga Antipova, Joseph P.R.O. Orgel. Collagen fibril architecture, domain organization and triple-helical conformation govern its proteolysis./ *PNAS.*-2008.- т 105, p2824-2829.
169. Shintani S, Sato A, Toyosawa S, O'hUigin C, Klein J (2000) Biglycan-like extracellular matrix genes of agnathans and teleosts. //*J Mol Evol* .-2000.-51: 363–373.
170. Stover, M. L.; Primorac, D.; Liu, S. C.; McKinstry, M. B.; Rowe, D. W. : Defective splicing of mRNA from one COL1A1 allele of type I collagen in nondeforming (type I) osteogenesis imperfecta.// *J. Clin. Invest.*-2002.- 92: 132-134.
171. Suphapeetiporn, K.; Tongkobpetch, S.; Mahayosnond, A.; Shotelersuk, V. : Expanding the phenotypic spectrum of Caffey disease.// *Clin. Genet.*-2007.- 71: 280-284.
172. Sweeney, S.M., Orgel, J.P., Antipova, O., Perumal, S., DiLullo, G., Fertala, A., Turner, K., Ala-Kokko, L., Forlino A., Cabral, W.A., Barnes, A., Marini, J.C., and San Antonio, J.D. Cell and matrix interaction domains on the type I collagen fibril.// *J. Biol. Chem.* -2008.-283, p.21187-21197.
173. Twardowski, T., Fertala, A., Orgel, J.P.R.O., and San Antonio, J.D. Type I collagen and collagen mimetics as angiogenesis promoting superpolymers// *Invited review for Curr. Pharm. Des.*-2007.- 13, 3608-3621.
174. Tycko R ., Kimberly L. Sciarretta, Joseph P. R. O. Orgel, and Stephen C. Meredith. Evidence for Novel β -sheet Structures in Iowa-mutant β -Amyloid Fibrils.// *Biochemistry.*-2009.- 48, p.6072-6084.
175. Uitterlinden, A. G.; Burger, H.; Huang, Q.; Yue, F.; McGuigan, F. E. A.; Grant, S. F. A.; Hofman, A.; van Leeuwen, J. P. T. M.; Pols, H. A. P.; Ralston, S. H. : Relation of alleles of the collagen type I-alpha-1 gene to bone density

- and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. // *New Eng. J. Med.* 338: 1016-1021.
176. Uitterlinden, A. G.; Weel, A. E. A. M.; Burger, H.; Fang, Y.; Van Duijn, C. M.; Hofman, A.; Van Leeuwen, J. P. T. M.; Pols, H. A. P. : Interaction between the vitamin D receptor gene and collagen type I-alpha-1 gene in susceptibility for fracture. // *J. Bone Miner. Res.*-2001.- 16: 379-385.
177. Van den Berg, J. S. P.; Limburg, M.; Kappelle, L. J.; Pals, G.; Arwert, F.; Westerveld, A. : The role of type III collagen in spontaneous cervical arterial dissections.// *Ann. Neurol.*-1998.- 43: 494-498.
178. Vynios DH, Papageorgakopoulou N, Sazakli H, Tsiganos CP (2001) The interactions of cartilage proteoglycans with collagens are determined by their structures.// *Biochimie.*-2001.- 83: 899–906.
179. Whittaker P, Kloner RA, Boughner DR, Pickering JG. Quantitative
180. Willing, M. C.; Deschenes, S. P.; Scott, D. A.; Byers, P. H.; Slayton, R. L.; Pitts, S. H.; Arikat, H.; Roberts, E. J. : Osteogenesis imperfecta type I: molecular heterogeneity for COL1A1 null alleles of type I collagen// *Am. J. Hum. Genet.* 5-1994.-5: 638-647.
181. Wilson T.G. Periodontal diseases and diabetes / T.G. Wilson // *Diabetes Educ.* -2000. -Vol. 15. -P. 342-345.
182. Yukiko H., Fumihiko S., Hisao I. Histological study of gingival epithelium in a type II diabetes mellitus rat model / H. Yukiko, S. Fumihiko, I. Hisao // *J. Osaka Dent. Univer.* -2004. -Vol. 38, N 1. -P. 23-29.