

НАНО ИМИКРОРАЗМЕРНЫЕ ЧАСТИЦЫ-НОВОЕ ЗВЕНО В ЭТИОЛОГИИ ПЕРИИМПЛАНТИТА

Лабис В. В.¹, Базикян Э. А.¹, Осташко А. А.¹, Сизова С. В.³,
Хайдуков С. В.³, Асадчиков В. Е.⁴, Бузмаков А. В.⁴, Козлов И. Г.²,

¹Московский государственный медико-стоматологический Университет им. А. И. Евдокимова; ²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова; ³Институт биоорганической химии им. Акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН; ⁴Институт кристаллографии им. А. В. Шубникова ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия

В настоящее время возникновение воспалительных осложнений, при долгосрочном периоде функционирования дентальных имплантатов в полости рта пациентов, связывают с развитием таких патологических состояний как мукозит и периимплантит. Патогенез данных осложнений дентальной имплантации остается, на наш взгляд, неизученным с точки зрения роли иммунологической составляющей в механизме развития острого и хронического воспаления, что требует в свою очередь проведение научных исследований, направленных на выявление истинных биологически обоснованных причин. При наличии стандартизованных технологий изготовления самих дентальных имплантатов, при практическом применении наблюдается персонифицированная клиническая картина их долгосрочного использования, что в свою очередь может проявляться неравномерной убылью костной ткани и требовать проведения хирургических ревизий с проведением направленной костной регенерации или реимплантации. Основные причины данных воспалительных осложнений соотносят с бактериальным микроокружением, образующим биопленку на поверхности дентального имплантата в полости рта пациента, неадекватным распределением функциональной нагрузки при изготовлении и использовании ортопедической конструкции, а также недостатком прикрепленной слизистой оболочки в области шеек дентальных имплантатов. Роль эмиссии наноразмерных металлических частиц, расположенных в окисном слое дентальных имплантатов, изготовленных на основе сплава TiO₂ и их участие в долгосрочном межтканевом взаимодействии, до сих пор изучены не были. Данный факт делает необходимым проведение научных исследований по изучению иммунологического аспекта тканевой репарации, как на клеточном, так и на молекулярном уровнях. Открывает новый взгляд на интерпретацию персонификации долгосрочного результата дентальной имплантации, что может стать обоснованием, по нашему мнению, к неравномерной убыли костной ткани, связанной со способностью клеточной составляющей иммунной системы к утилизации нано и микрочастиц в тканях или их накоплению местно.

Ключевые слова: периимплантит, мукозит, нано и микроразмерные частицы, иммунологические аспекты

Развитие мукозита и периимплантита, при долгосрочном использовании дентальных имплантатов в качестве функционального и эстетического способа долгосрочной реабилитации стоматологических пациентов, делает необходимым поиск причин, биологических маркеров, а также разработки адекватных протоколов лечения данных осложнений. На сегодняшний день, патогенез развития данных нозологий считают мультифакторными и соотносят в основном с особенностями микробной

контаминации или образованием «биопленки», а также перегрузкой дентальных имплантатов, за счет иррационального ортопедического подхода к восстановлению жевательной функции с опорой на дентальные имплантаты. Мы считаем, что не все звенья патогенеза в развитии данных нозологий остаются до сих пор изученными. По нашему мнению, поиск иммунологических аспектов, связанных с нанотехнологическим подходом в изучении осложнений дентальной имплантации, поможет в новом

свете отобразить первопричину их возникновения. Следовательно, профилактика и лечение данных патологических воспалительных процессов стоит рассматривать в дальнейшем совершенно в другом ракурсе, что потребует, в свою очередь, разработки новых протоколов хирургических вмешательств.

В данной статье мы приводим результаты микротомографии грануляционной ткани, полученной при проведении хирургических ревизий у пациентов при долгосрочном использовании дентальных имплантатов в качестве опор для ортопедических конструкций (от 3–7 лет соответственно). Данные результаты представляются в качестве примера и получены как при использовании пластиночных, так и винтовых дентальных имплантатов. Микротомографические исследования проводились на микротомографе ТОМАС [Бузмаков А. В., Асадчиков В. Е., Золотов Д. А., Рощин Б. С., Дымшиц Ю. М., Шишков В. А., Чукалина М. В., Ингачева А. С., Ичалова Д. Е. Лабораторные микротомографы. конструкция и алгоритмы реконструкции. // Материалы Первого Российского кристаллографического конгресса. Москва. ВДНХ. 21–26 ноября 2016 г. с. 122.], разработанном в Институте кристаллографии имени А. В. Шубникова ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, с разрешением 9 мкм при использовании полихроматического рентгеновского излучения (максимальная энергия излучения 25 кэВ).

Ниже приводим ортопантограмму пациента Ф., которому проводилась рентгенологическое обследование с целью диагностики и планирования хирургического лечения, направленного на удаление измененных тканей, с ревизией и последующим удалением дентального имплантата.

Кроме стандартного рентгенологического исследования, а именно: ортопантомографии и компьютерной конусно-лучевой томографии,

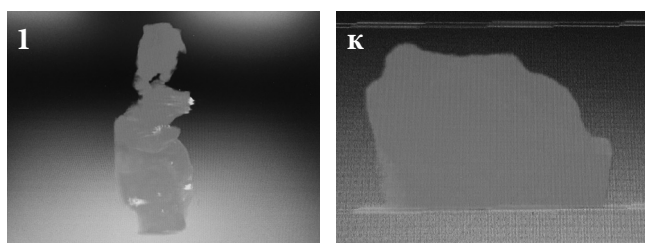


Рис. 1. Результаты томографии периимплантатной грануляционной ткани при проведении хирургической ревизии. Пациент Б. (1) и контроль(к).



Рис. 1 (а). Ортопантомограмма пациента Б. до проведения хирургической ревизии.

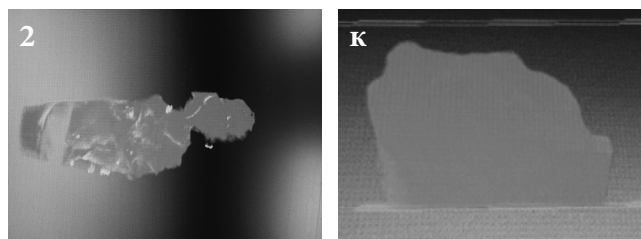


Рис. 2. Результаты томографии периимплантатной грануляционной ткани при проведении хирургической ревизии. Пациент К. (2) и контроль (к).

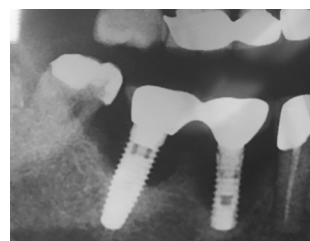


Рис. 2 (а). Ортопантомограмма пациента К. до проведения хирургической ревизии.

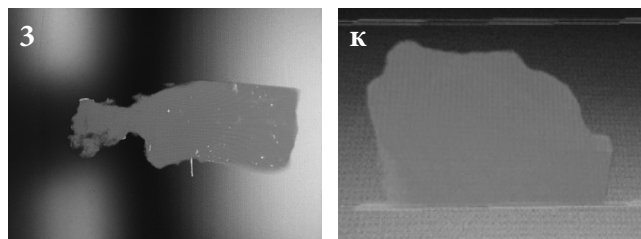


Рис. 3. Результаты томографии периимплантатной грануляционной ткани при проведении хирургической ревизии. Пациент Ф. (3) и контроль (к).

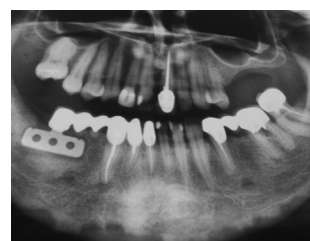


Рис. 3 (а). Ортопантомограмма пациента Ф. до проведения хирургической ревизии.

Таблица 1. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов капиллярной крови костного ложа при проведении хирургической ревизии у пациента Ф.

ИССЛЕДОВАНИЕ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ				
ФИО Пациент Ф.	Дата рождения	Пол	Код	ID
Диагноз: Перимплантит.		Направил		
Карта приема больного №		Категория		
Дата поступления: 01.12.16		Тип материала: капиллярная кровь костной ткани.		
Нормативные показатели указаны для: возраста от 17 до 50 лет;				
Популяции и субпопуляции	Относительное кол-во позитивных клеток (%)		Абсолютное кол-во кл/л ($\times 10^9$)	
	Результат	Нормативные показатели	Результат	Нормативные показатели
Лимфоциты (CD45 ^{bright})	54,6	28–36		1,363–2,808
В-клетки общие (CD3 ⁺ CD19 ⁺)	3,4	7–17		0,111–0,376
В1 клетки (CD19 ⁺ CD5 ⁺)	1,1	0,5–2,1		0,022–0,115
В2 клетки (CD19 ⁺ CD5 ⁻)	2,4	6,5–14,9		0,081–0,323
В клетки памяти (CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁺)	0,4	1,8–6,8		0,012–0,040
NK (LGL) (CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	47,2	8–17		0,123–0,369
NK цитолитические (CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ^{dim})	47,1	7,8–17,0		0,120–0,347
NK цитокин-продуцирующие (CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ^{bright})	0,1	0,2–1,0		0,003–0,022
CD8 ⁺ NK-клетки	19,8			
Т-клетки общие (CD3 ⁺ CD19 ⁻)	52	61–85		0,946–2,079
Т хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	24,1	35–55		0,576–1,336
Т цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	24,6	19–35		0,372–0,974
Т клетки (CD8 ⁺ CD4 ⁺)	1,56	0,1–1,5		
Т хелперы активированные/памяти (CD4 ⁺ CD45R0 ⁺)	16,4	5–25		0,068–0,702
Т хелперы наивные (CD4 ⁺ CD45RA ⁺)	7,8	20–40		0,272–1,123
$\alpha\beta$ -Т клетки (CD3 ⁺ $\alpha\beta$ -TcR ⁺ $\gamma\delta$ -TcR ⁻)	46,5	60,8–80,2		0,924–1,964
$\gamma\delta$ -Тклетки (CD3 ⁺ $\gamma\delta$ -TcR ⁺ $\alpha\beta$ -TcR ⁻)	6,4	1,8–7,4		0,022–0,115
NKT клетки (CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD3 ⁺)	8,1	0,5–6		0,007–0,165
Т клетки актив. (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺)	4,35	0,5–6		0,007–0,165
Т клетки актив. (CD3 ⁺ CD25 ⁺)	2,3	0,5–6		
Регуляторные Т-клетки (CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{neg})	2,14	0,6–3,19		0,009–0,078
Th2 (CD294 ⁺ CD3 ⁺) от Т-клеток				
Расчетные показатели				
Показатель	Результат		Нормативные показатели	
Индекс соотношения (Тх/Тц)	0,98		1,5–2,6	
Контрольная сумма (Тк+Вк+NКк)	102		100+5	
Заключение: Анализ от 01.12.2016				

проводилось иммунологическое обследование пациентов, направленное на выявление молекулярных и клеточных маркеров, принимающих участие в хроническом воспалительном процессе, возникающем в периимплантатной зоне. Для этого была разработана шестицветная панель для оценки как популяционного, так и субпопуляционного состава лимфоцитов капиллярной крови костного ложа. Выявлены значимые изменения, характерные для активации клеток врожденного иммунитета.

Предварительные выводы, исходя из впервые полученных результатов, делает необходимым проведение широкомасштабных исследований, направленных на изучение репаративного остеогенеза при взаимодействии нано и микрочастиц, полученных как с поверхности дентальных имплантатов в лабораторных условиях, так и у пациентов в отдаленном периоде функционирования. Понимание значимости триггерной роли при формировании костной ткани в процессе остеоинтеграции, а также изучение иммунологических аспектов репарации и развития патологических воспалительных процессов, возникающих по прошествии времени под нагрузкой ортопедических

конструкций при функциональном использовании дентальных имплантатов в качестве опоры, может стать ключом как к профилактике, так и лечению периимплантитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ranjan S., Dasgupta N., Srivastava P., Ramalingam C. A spectroscopic study on interaction between bovineserum albumin and titanium dioxide nanoparticle synthesized from microwave-assisted hybrid chemical approach // *J. Photochem Photobiol B*, 2016 Aug., 161:472–81.
2. Wang J., Wang L., Fan Y. Adverse Biological Effect of TiO₂ and Hydroxyapatite Nanoparticles Used in Bone Repair and Replacement // *Int. J. Mol. Sci.*, 2016 May 24;17(6).
3. Maurer M. M., Donohoe G. C., Maleki H., Yi J., et al. Comparative plasma proteomic studies of pulmonary TiO₂ nanoparticle exposure in rats using liquid chromatography tandem mass spectrometry // *G. Proteomics*, 2016 Jan 130:85–93.
4. Лабис В. В., Базикян Э. А., Козлов И. Г., Сизова С. В., Хайдуков С. В. Наноразмерные частицы – участники остеоинтеграции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. 1: 1–19 [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-1/Articles/LVV-2016-1.pdf>).

NANO AND MICRODIMENSIONAL PARTICLES – A NEW LINK IN THE ETIOLOGY OF PERIIMPLANTITIS

Labis V. V.¹, Bazikyan E. A.¹, Ostashko A. A.¹, Sizova S. V.³, Khaidukov S. V.³, Asadchikov B. E.⁴, Buzmakov A. V.⁴, Kozlov I. G.²

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov; ²Russian National Research Medical University named by N. I. Pirogov; ³Institute of Bioorganic Chemistry named by Academicians M. M. Shemyakin and Y. A. Ovchinnikov, RAS; ⁴Institute of crystallography named by A. V. Shubnikova FNIZ «Crystallography and photonics» RAN, Moscow, Russia

At present, it is being assumed that developments of inflammatory complications accompanying long-term functioning of dental implants in the patient's mouth, are correlated with the development of such diseases as mucositis and peri-implantitis. The pathogenesis of these dental implant complications remains, in our opinion, unexplored in terms of the role of immunological component in the mechanism of acute and chronic inflammation, which in turn requires research aimed at identifying the true causes, which may be proven biologically. It is being observed that, with standardized manufacturing techniques in use when it comes to the practical use of dental implants themselves, the clinical picture of their long-term use is personalized, which in turn can manifest in diminution of bone tissue and require surgical revision or reimplantation. The main causes of these inflammatory complications are correlated with personalized bacterial microenvironment, forming a biofilm on the surface of the dental implant in the patient's mouth, as well as with inadequate distribution of functional pressure connected with the manufacturing and use of the prosthesis. The role of emission of nano and microsized metal particles distributed in the oxide layer of the dental implants manufactured based on the TiO₂ alloy and their involvement in long-term interstitial interaction, has not been studied yet. This fact makes it necessary to conduct scientific studies on the immunological aspects of tissue repair at the cellular and molecular levels, and opens up a new perspective on the study of results when it comes to personification of dental implantation.

Key words: periimplantitis, mucositis, nano and microsized particles, immunological aspects