

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.314-089.343-07:616.314.17.-092.9

Демьяненко С.А.¹, Дробязго М.Г.¹, Рожко П.Д.²**СОСТОЯНИЕ ПАРОДОНТА У КРЫС ПОСЛЕ ИМПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА**¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, 159051, г. Симферополь;²ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», 650026, г. Одесса

У крыс с экспериментальным (протаминовым) сахарным диабетом 2 типа (СД2) в десне снижается уровень лизоцима и каталазы, возрастает активность уреазы, степень дисбиоза и активность эластазы. Дентальная имплантация на фоне СД2 усугубляет патологическое состояние десны. В костной ткани пародонта крыс с СД2 наблюдается снижение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и увеличение активности кислой фосфатазы (КФ), что более чем в 2,5 раза снижает минерализующий индекс (ЩФ/КФ). Увеличение активности эластазы в костной ткани на 36% свидетельствует о развитии воспаления. Дентальная имплантация на фоне СД2 не улучшает состояние костной ткани пародонта.

Ключевые слова: сахарный диабет; пародонт; дентальная имплантация; дисбиоз; воспаление.

Для цитирования: Демьяненко С.А., Дробязго М.Г., Рожко П.Д. Состояние пародонта у крыс после имплантологической операции на фоне сахарного диабета 2-го типа. Российский стоматологический журнал. 2017; 21 (6): 313-316. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21-6-313-316>

Dem'yanenko S.A.¹, Drobyazko M.G.¹, Rozhko P.D.²

STATE OF PARADONT IN RATS AFTER IMPLANTOLOGICAL OPERATION ON THE BACKGROUND OF SUGAR DIABETES 2 TYPE

¹«V.I. Vernadskiy Crimean Federal University», «S.I. Georgievskiy Medical Academy», Simferopol;

²«Institute of stomatology and maxillofacial surgery of NAMS of Ukraine», Odessa

In rats with experimental (protamine) type 2 diabetes mellitus (DM2), the level of lysozyme and catalase decreases, the activity of urease, the degree of dysbiosis and the activity of elastase increase. Dental implantation on the background of CD2 aggravates the pathological condition of the gums. In the periodontal bone tissue of rats with CD2, a decrease in the activity of alkaline phosphatase (ACF) and an increase in the activity of acid phosphatase (CF), which reduces the mineralizing index (FF/CF) by more than 2.5 times. An increase in the activity of elastase in bone tissue by 36% indicates the development of inflammation. Dental implantation on the background of CD2 does not improve the condition of the periodontal bone tissue.

Key words: diabetes mellitus, periodontium, dental implantation, dysbiosis, inflammation.

For citation: Dem'yanenko S.A., Drobyazko M.G., Rozhko P.D. State of paradont in rats after implantological operation on the background of sugar diabetes 2 type. Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal. 2017; 21(6): 313-316. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21-6-313-316>

For correspondence: Dem'yanenko Svetlana Aleksandrovna, Dr. Med. Sci., Prof., E-mail: dc.kvalitet@gmail.com.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 07.07.17

Accepted 16.08.17

Заболееваемость населения сахарным диабетом с каждым годом растет, причём основной формой сахарного диабета является сахарный диабет 2-го типа (СД2), обусловленный, прежде всего, развитием инсулинорезистентности (ИР) [1—3]. ИР проявляется снижением чувствительности ряда тканей (мышечной, жировой, печёночной) к инсулину [4, 5].

В патогенезе СД2 значительную роль играют такие факторы, как дисбиоз [6], активизация свободнорадикального окисления [7], иммунодефицит [8], нарушения функционального состояния нервной системы [9] и печени [10, 11]. В результате этого возникают осложнения со стороны органов и тканей, в том числе и в пародонте [12].

Проведение дентальной имплантации у лиц с диабетом, по нашему мнению, должно усугубить состоя-

ние пародонта, что потребует применения пародонтопротекторов [13].

Цель настоящего исследования — определение состояния пародонта у крыс после проведения экспериментальной дентальной имплантации на фоне СД2.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 17 белых крысах линии Вистар (самки, 10 мес, 260 ± 12 г), которых распределили на 3 группы: 1-я (7 крыс) — интактные, 2-я (5 крыс) — СД2 и 3-я (5 крыс) — СД2 + имплантация (И). СД2 вызывали путём ежедневного введения внутримышечно раствора протамина сульфата в дозе 18 мг/кг в течение первых двух недель [14]. Импланты устанавливали спустя 1 нед после начала опыта [15].

Эвтаназию животных осуществляли на 21-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путём тотального кровопускания из сердца. В сыворотке крови определяли содержание глюкозы [16]. В гомо-

Для корреспонденции: Демьяненко Светлана Александровна, д-р мед. наук, проф., E-mail: dc.kvalitet@gmail.com.

генате десны определяли активность уреазы [17], лизоцима [18], эластазы [19], каталазы [19], содержание малонового диальдегида (МДА) [19] и гиалуроновой кислоты [20].

По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по А.П. Левицкому [21], а по соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [19].

В гомогенате костной ткани пародонта (альвеолярный отросток нижней челюсти) определяли активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз [22], содержание кальция [22], белка [23] и активность эластазы [19]. По соотношению ЩФ/КФ рассчитывали минерализующий индекс (МИ) [22], а по соотношению содержания кальция и белка — степень минерализованности [22].

Результаты исследований подвергали стандартной статобработке [23].

Результаты и обсуждение

Подтверждением развития диабета является достоверное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови на 23,3% ($7,4 \pm 0,4$ ммоль/л при норме $6,0 \pm 0,2$). После дентальной имплантации на фоне диабета уровень глюкозы несколько увеличивается ($7,7 \pm 0,4$ ммоль/л, однако $p > 0,3$).

В табл. 1 представлены результаты определения биохимических показателей десны, позволяющие оценить её состояние. Так, при диабете достоверно возрастает активность уреазы (на 69,4%), что свидетельствует об увеличении микробной обсеменённости пародонта. Микробная обсеменённость ещё больше возрастает после дентальной имплантации на фоне диабета (на 100%).

Активность лизоцима, напротив, достоверно снижается у крыс с диабетом (на 21,2%), что свидетельствует об ослаблении неспецифического иммунитета. Дентальная имплантация ещё больше снижает активность лизоцима (на 27,3%).

Степень дисбиоза в десне, рассчитанная по показателям активности уреазы и лизоцима, более чем в 2,1 раза возрастает при диабете и более чем в 2,7 раза после дентальной имплантации на фоне диабета.

Уровень биохимических маркеров воспаления, активность эластазы и содержание МДА достоверно возрастают при диабете: на 55,5% (для эластазы) и на 40,4% (для МДА). Дентальная имплантация на фоне диабета ещё больше увеличивает уровень маркеров воспаления: эластазы на 71,8% и МДА на 79,8% (в обоих случаях $p < 0,05$).

Активность антиоксидантного фермента каталазы достоверно снижается у крыс с диабетом (на 11,8%), однако восстанавливается после дентальной имплантации. Индекс АПИ, отражающий баланс антиоксидантных и прооксидантных систем пародонта, достоверно снижается у крыс с диабетом (на 37,2%) и ещё больше у крыс с дентальной имплантацией (на 46,5%).

Что касается содержания гиалуроновой кислоты в десне, то её уровень существенно не изменяется ни при диабете, ни после имплантации.

Таблица 1. Биохимические показатели десны крыс с СД2 после установки имплантов ($M \pm m$)

Показатель	Группа		
	1-я интактные	2-я СД 2	3-я СД2 + имплант
Уреазы, мк-кат/кг	$0,49 \pm 0,11$	$0,83 \pm 0,10$ $p < 0,05$	$0,98 \pm 0,14$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$
Лизоцим, ед/кг	132 ± 9	104 ± 4 $p < 0,05$	96 ± 5 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$
Степень дисбиоза	$1,00 \pm 0,15$	$2,14 \pm 0,22$ $p < 0,05$	$2,74 \pm 0,29$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
Эластаза, мк-кат/кг	$23,8 \pm 1,3$	$37,0 \pm 1,3$ $p < 0,01$	$40,9 \pm 0,5$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
МДА, ммоль/кг	$8,9 \pm 0,7$	$12,5 \pm 0,5$ $p < 0,05$	$16,0 \pm 0,8$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
Каталаза, мкат/кг	$7,6 \pm 0,2$	$6,7 \pm 0,3$ $p < 0,05$	$7,3 \pm 0,4$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,05$
АПИ	$8,53 \pm 0,61$	$5,36 \pm 0,52$ $p < 0,05$	$4,56 \pm 0,50$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,1$
Гиалуроновая кислота, мг/кг	615 ± 159	589 ± 143 $p > 0,5$	594 ± 162 $p > 0,6$ $p_1 > 0,6$

Примечание. Здесь и в табл. 2: p — в сравнении с 1-й группой, p_1 — в сравнении со 2-й.

В табл. 2 представлены результаты определения ряда биохимических показателей костной ткани пародонта, отражающих её функциональное состояние [22]. Видно, что при диабете активность ЩФ снижается на 38,1% (однако $p > 0,05$), что указывает на тенденцию к уменьшению активности остеобластов. Напротив, активность кислой фосфатазы (показатель активности остеокластов) существенно повышается (на 60%).

Дентальная имплантация на фоне диабета оказывает слабое влияние на активность фосфатаз.

При диабете в 2,6 раза снижается минерализующий индекс (МИ) костной ткани пародонта. Этот индекс остается низким и после дентальной имплантации.

При диабете несколько повышается содержание кальция в костной ткани (на 10,8%, $p > 0,05$), однако после дентальной имплантации оно снижается (на 13,3%; $p < 0,05$) по сравнению с крысами с диабетом.

Аналогичные изменения наблюдаются и с концентрацией белка в кости: она повышается у крыс с диабетом и достоверно снижается (на 26%) после имплантации на фоне диабета. Тем не менее, степень минерализованности костной ткани, несколько снижается у крыс с диабетом (на 7,5%), возрастает у крыс после имплантации (на 17% в сравнении с показателем у крыс с диабетом).

Таблица 2. Биохимические показатели костной ткани пародонта крыс с сахарным диабетом 2 типа (СД2) после установки имплантов ($M \pm m$)

Показатель	Группа		
	1-я интактные	2-я СД2	3-я СД2 + имплант
Щелочная фосфатаза, мк-кат/кг	43,1 ± 13,1	26,7 ± 6,3 $p > 0,05$	33,0 ± 10,1 $p > 0,3$ $p_1 > 0,3$
Кислая фосфатаза, мк-кат/кг	4,0 ± 0,2	6,4 ± 0,4 $p < 0,01$	6,2 ± 0,5 $p < 0,01$ $p_1 > 0,3$
Кальций, моль/кг	2,03 ± 0,17	2,25 ± 0,10 $p > 0,05$	1,95 ± 0,10 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$
Белок, г/кг	14,8 ± 1,5	17,7 ± 1,3 $p > 0,05$	13,1 ± 1,5 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$
Эластаза, мк-кат/кг	9,0 ± 0,8	12,2 ± 0,7 $p < 0,05$	11,6 ± 0,8 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$
МИ	10,8 ± 0,9	4,2 ± 0,5 $p < 0,01$	5,3 ± 0,5 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
СМ	5,49 ± 0,53	5,08 ± 0,48 $p > 0,3$	5,95 ± 0,52 $p > 0,3$ $p_1 > 0,2$

При диабете достоверно возрастает в костной ткани активность эластазы, свидетельствующая о развитии воспаления. Дентальная имплантация не улучшает состояния костной ткани.

Таким образом, проведённые нами исследования подтвердили данные других авторов [12, 24] о развитии воспалительно-дистрофических процессов в пародонте при сахарном диабете. Дентальная имплантация, осуществляемая на фоне диабета, усугубляет состояние пародонта за счёт увеличения степени дисбиоза и воспаления в десне и не улучшает состояние костной ткани пародонта, нарушенное при диабете. Эти данные дают основание перед дентальной имплантацией у лиц с диабетом использовать пародонтопротекторы антидисбиотического, противовоспалительного и остеостимулирующего действия.

Выводы

1. При СД2 в пародонте развивается дисбиоз, воспаление и снижается минерализующая активность костной ткани.

2. Дентальная имплантация на фоне диабета усугубляет дисбиоз и воспаление в десне и не улучшает состояние костной ткани.

3. Целесообразно у лиц с диабетом перед дентальной имплантацией использовать пародонтопротекторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Аметов А.С. Секрция инсулина в норме и при сахарном диабете 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2007; 4(37): 11—6.
- Дедов И.И., Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. и др. Использование достижений в области молекулярной иммуногенетики человека в клинике сахарного диабета 1-го типа. *Вестник РАМН*. 2008; 20: 45—51.
- Лисенко Г.І., Ткаченко В.І. Роль диспансеризації у первинній і вторинній профілактиці цукрового діабету 2 типу на етапі первинної медичної допомоги. *Діабет, ожиріння, метаболічний синдром*. 2014; 1: 9—22.
- Мадеева Д.В., Волкова Н.П. Роль фактора некроза опухоли в развитии инсулиннезависимого сахарного диабета. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2007; 1: 49—55.
- Кузьменко Д.И., Климентьева Т.К. Церамид: роль в апоптозе и патогенезе резистентности к инсулину. *Обзор. Биохимия*. 2016; 81(9): 1155—71.
- Левицкий А.П., Цисельский Ю.В. *Дисбиоз, диабетическая ретинопатия и пребиотики*. Одесса: КП ОГТ; 2012.
- Мокрый В.Я., Зяблицев С.В., Борис Р.М. Порухення системи перекисного окислення ліпідів при цукровому діабеті 2-го типу (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015; 71(7): 41—4.
- Белякова Н.А., Михайлова Д.Г., Егорова Е.Н. и др. Неспецифические адаптационные реакции и состояние иммунного статуса у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; 3: 14—8.
- Корпачев В., Гуріна Н. Діабетична невротія: патогенетична терапія метаболічних порушень бенфотіаміном. *Ліки України*. 2005; 4: 53—6.
- Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Поражение печени при инсулинорезистентности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2007; 1: 14—9.
- Левицкий А.П., Демьяненко С.А., Цисельский Ю.В. *Антимикробная функция печени*. Одесса: КП ОГТ; 2011.
- Скиба А.В., Терешина Т.П., Дмитриева Н.Б. Диабет и заболевания пародонта. *Вісник стоматології*. 2012; 6: 82—6.
- Ушаков Р.В., Царев В.Н., Ушаков А.Р., Айвазов Т.Г. Профилактика перимплантационного мукозита и перимплантита с применением препарата поперечносшитой гиалуроновой кислоты и силиконсодержащего материала ГЭП-СИЛ. *Российская стоматология*. 2015; 8(1): 97—8.
- Ульянов А.М., Тарасов Ю.А. Инсулярная система животных при хроническом дефиците гепарина. *Вопросы медицинской химии*. 2000; 46(2): 149—54.
- Лабунец В.А., Шнайдер С.А., Гороховский В.Н., Деньга О.В. Экспериментальные модели в ортопедической стоматологии и ортодонтии. В кн. Шнайдер С.А., Левицкий А.П. *«Экспериментальная стоматология»*. Ч. 1. «Экспериментальные модели стоматологических заболеваний». Одесса; 2017.
- Горячковский А.М. *Клиническая биохимия в лабораторной диагностике*. 3-е изд.: Экология; 2005.
- Гаврикова Л.М., Сегень И.Т. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области. *Стоматология*. 1996; Спецвыпуск: 49—50.
- Левицкий А.П. *Лизоцим вместо антибиотиков*. Одесса: КП ОГТ; 2005.
- Левицкий А.П., Деньга О.В., Макаренко О.А. и др. *Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации*. Одесса; 2010.
- Асатиани В.С. *Новые методы биохимической фотометрии*. М.: Наука; 1965.
- Патент на корисну модель № 43140. МПК 2009 G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин. Левицький А.П., Деньга О.В., Селіванська І.О. [та ін.]. № 10.08.2009 від 26.12.2008. Опубл. 10.08.2009. Бюл. № 15.
- Левицкий А.П., Макаренко О.А., Деньга О.В. и др. *Эксперимен-*

тальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: методические рекомендации. Киев: ГФЦ; 2005.

23. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Статистика». М.: Медиа сфера; 2002.
24. Ota M., Seshima F., Okubo N. et al. A collaborative approach to care for patients with periodontitis and diabetes. *Bull. Tokyo Dent. Coll.* 2013; 54: 51—7.

REFERENCES

1. Ametov A.S. Secrete insulin in normal and shan 2 diabetes type. *Sakharnyy diabet.* 2007; 4 (37): 11—6. (in Russian)
2. Dedov I.I., Khaitov R.M., Alekseev L.P. et al. Use of dosage in the field of molecular immense man in the Sharon clinic of diabetes of the 1st type. *Vestnik RAMN.* 2008; 20: 45—51. (in Russian)
3. Lysenko G.I., Tkachenko V.I. The role of dispenser of perving of vtorinni I profilactic Cu to type 2 diabetes in Etap erwin medic relief. *Diabet, ozhirenie, metabolicheskiy sindrom.* 2014; 1: 9—22.
4. Madeeva D.V., Volkova N.P. The role of tumor necrosis factor in the development of an incense Sharon diabetes. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii.* 2007; 1: 49—55. (in Russian)
5. Kuzmenko D.I., Klement'eva T.K.. Term: the role of apoptosis in the pathogenesis and resistance to insulin. Review. *Biokhimiya.* 2016; 81(9): 1155—71. (in Russian)
6. Levitskiy A.P., Tsisel'skiy Yu.V. Cycles Dysbiosis, diabetic retinopathy and probiotics. [*Disbioz, diabeticheskaya retinopatiya i prebiotiki*]. Odessa: KP OGT; 2012. (in Russian)
7. Mokriy V.Ya., Zyablitsev S.V., Boris R.M. Share of the system benefits okisleniya LDV at cu debut 2nd type (literature since). *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal.* 2015; 71 (7): 41—4.
8. Belyakova N.A., Michaylova D.G., Egorova E.N. et al. Nonspecific reaction of adaptation and immune status in patients with balloon 2 diabetes type. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2010; 3: 14—8. (in Russian)
9. Korpachev V., Gurina N. Dabetic neuropathy: the patenting of therapy metabolic share benfotiamine. *Liki Ukrainy.* 2005; 4: 53—6.
10. Zvenigorodskaya L.A., Egorova E.G. liver damage in insolence. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2007; 1: 14—9. (in Russian)
11. Levitskiy A.P., Dem'yanenko S.A., Tsisel'skiy Yu.V. Whole function of the liver. [*Antimikrobnaya funktsiya pecheni*]. Odessa: KP OGT; 2011. (in Russian)
12. Skiba A.V., Tereshina T.P., Dmitrieva N.B. Diabetes is the disease and forgiveness. *Visnik stomatologii.* 2012; 6: 82—6. (in Russian)
13. Ushakov R.V., Tsarev V.N., Ushakov A.R., Ayvazov T.G. Prevention periimplantation mucosa and the use of the drug poperechnogo hyaluronic acid and siliconnitride material GP-FORCE. *Rossiyskaya stomatologiya.* 2015; 8(1): 97—8. (in Russian)
14. Ul'yanov A.M., Tarasov Yu.A. the Insulator system of animals with chronic deficiency of heparin. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 2000; 46(2): 149—54. (in Russian)
15. Labunets V.A., Shnayder S.A., Gorokhivskiy V.N., Den'ga O.V. An experimental model in orthopedic dentistry and orthodontics. In Shnayder S.A., Levitskiy A.P. «*Experimental Dentistry*». Part 1. «*Experimental models of diseases dentistry*». «*Eksperimental'naya stomatologiya*». Ch. 1. «*Eksperimental'nye modeli stomatologicheskikh zabolevaniy*». Odessa; 2017. (in Russian)
16. Goryachkovskiy A.M. *Clinical biochemistry in laboratory diagnosis. [Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike]*. Ecology; 2005. (in Russian)
17. Gavrikova L.M., Segen I.T. RES the activity of the fuck fluid in patients with acute ontogenesis infection calls-Lisa region. *Stomatologiya.* 1996; Special issue: 49—50. (in Russian)
18. Levitskiy A.P. *Lysozyme is an antibiotic. [Lizotsim vmesto antibiotikov]*. Odessa: KP OGT; 2005.
19. Levitskiy A.P., Den'ga O.V., Makarenko O.A. et al. *Biochemical markers of Vocal tissues of the oral cavity shit: methodical recommendations. [Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii]*. Odessa; 2010. (in Russian)
20. Asatiani V.S. New methods of biochemical constituents. [Novye metody biokhimicheskoy fotometrii]. Moscow: Nauka; 1965. (in Russian)
21. Ukrainian patent for useful model No. 43140. 2009 IPC G01N 33/48. Key once Stupina disbosom (dysbacteriosis) on I Tan. Levitskiy A.P., Den'ga O.V., Selivanska I.O [TA in.]. No. 15092 2008 from 26.12.2008. Publ. 10.08.2009. BL. No. 15.
22. Levitskiy A.P., Makarenko O.A. Den'ga O.V. et al. *Experimental research methods stimulator osteogenesis: methodical recommendations. [Eksperimental'nye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii]*. Kiev: SPC; 2005. (in Russian)
23. Rebrova O.Yu. *Statistic analysis of medical data. Eliminates the Use of the software package «Statistics».* [Statisticheskij analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm «Statistika»]. Moscow: Media sfera; 2002. (in Russian)
24. Ota M., Seshima F., Okubo N. et al. Collaborative approach to care for patients with periodontitis and diabetes. *Bull. Tokyo Dent. Coll.* 2013; 54: 51—7.

Поступила 07.07.17

Принята в печать 16.08.17