

Е.В. Стрельников<sup>1</sup>, Н.Н. Слюсарь<sup>2</sup>, В.В. Богатов<sup>1</sup>

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОСТЕОКЛАСТОГЕНЕЗА В ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТОЛОГИИ

<sup>1</sup>Кафедра хирургической стоматологии и реконструктивной челюстно-лицевой хирургии,  
<sup>2</sup>Кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО,  
интернатуры и ординатуры  
ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России

В статье представлены итоги исследования маркеров остеокластогенеза – остеопротегерина и растворимого лиганда RANK (sRANKL) – у 63 стоматологических пациентов с различными результатами интеграции имплантатов в костной ткани. Показано, что у пациентов с дезинтеграцией имплантатов в костной ткани имеет место уменьшение количества остеопротегерина в сыворотке крови и увеличение экспрессии sRANKL. Эти показатели следует контролировать на всех этапах дентальной имплантации для оценки состояния метаболизма костной ткани и мониторинга состояния протезов на искусственных опорах.

**Ключевые слова:** остеопротегерин, sRANKL, дентальная имплантация, хирургическая стоматология.

## USE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF OSTEOCLASTOGENESIS IN DENTAL IMPLANTOLOGY

E.V. Strelnikov, N.N. Slyusar, V.V. Bogatov  
Tver State Medical University

The article presents the results of the study of markers of osteoclastogenesis – osteoprotegerin and soluble ligand RANK (sRANKL) – in 63 dental patients with different results of integration of implants in bone tissue. It was shown that in patients with disintegration of implants in bone tissue there is a decrease in the amount of serum osteoprotegerin and an increase in the expression of sRANKL. These indicators should be in control at all stages of dental implantation to determine of bone tissue metabolism state and monitoring the condition of prostheses on artificial supports.

**Key words:** osteoprotegerin, sRANKL, dental implantation, surgical dentistry.

### Введение

В настоящее время, по различным источникам [1–6], показаниями к исследованию маркеров метаболизма костной ткани выступают постменопаузальный и сенильный остеопороз, глюкокортикоид-индуцированный остеопороз, заболевания с локальным ростом резорбтивной активности, мониторинг терапии остеопротегерином, артриты, онкологические заболевания.

В хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии обратиться к данному виду диагностики необходимо при пародонтите различной степени тяжести, пародонтозе, деструктивных изменениях костной ткани челюстей вследствие удаления как доброкачественных, так и злокачественных новообразований, остеомиелите челюстей, остеопорозе костей лицевого черепа, патологических переломах костей лицевого скелета, связанных с нарушением обмена веществ [2–11].

По мнению И.А. Скрипниковой, понимание молекулярных механизмов костного моделирования – важнейший шаг в развитии новых методик лечения заболеваний, связанных с нарушениями костного метаболизма [11].

Костное remodelирование – непрерывный процесс, который помогает устранить микроповреждения в костном матриксе, возникающие в течение жизни, сохранить костную архитектуру и поддер-

жать прочность костной ткани [9–10, 12]. Остеопротегерин и sRANKL – маркеры, отражающие механизм остеокластогенеза, который занимает важнейшую позицию в костном remodelировании [13].

Основное направление работ с использованием таких маркеров метаболизма костной ткани, как остеопротегерин в стоматологии, по данным литературы, посвящено диагностике и лечению хронических воспалительных заболеваний. Например, в исследовании И.Л. Горбуновой и соавт. (2007) показано, что количество остеопротегерина в крови больных пародонтитом снижается при утяжелении течения процесса в пародонте [14]. Авторы также предполагают, что остеопороз челюстных костей развивается вследствие снижения продукции данного маркера, сочетающегося с усиленной экспрессией sRANKL [14–15].

И.В. Киселева (2014) в своей работе исследовала изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови у больных остеопорозом и пришла к выводу, что метаболизм костной ткани характеризуется двумя противоположными процессами – образованием новой костной ткани остеобластами и деградацией старой остеокластами, причем количество новообразованной ткани эквивалентно разрушенной. При остеопорозе разрушение кости не компенсируется ее формированием, и баланс этих процессов становится отрицательным. При этом

определение биохимических маркеров метаболизма костной ткани позволяет оценить состояние кости, установить скорость обменных процессов в костной ткани, проводить мониторинг остеопороза антирезорбтивными препаратами, а также осуществлять различные лечебные мероприятия на кости. В своем исследовании автор определила, что для мониторинга лечения остеопороза необходимо использовать маркеры метаболизма костной ткани, такие как остеокальцин, костный изофермент щелочной фосфатазы и катепсин К, позволяющие одновременно охарактеризовать процессы формирования и резорбции кости [16–18]. Это дает возможность оценить эффективность лечения и прогнозировать восстановление минеральной плотности кости при проведении реконструктивных операций на челюстях, при планировании оперативного вмешательства [4, 18–19]. Настоящее исследование предлагает другой «набор» маркеров, характеризующий процессы резорбции костной ткани в более отдаленные сроки, который позволит определить тактику дальнейшего лечения с использованием протезов на искусственных опорах.

Научные работы по проблеме изменений метаболизма костной ткани в дентальной имплантологии практически отсутствуют. Хотя, по нашему мнению, изменение параметров метаболизма костной ткани является достоверным диагностическим критерием при определении состоятельности протеза на искусственных опорах и выработки дальнейшей тактики ведения пациента.

Изучению метаболизма костной ткани и изменению ее показателей при проведении оперативного лечения с применением дентальных имплантатов уделяется внимание как в отечественной, так и в зарубежной литературе, но явно недостаточное. В частности, не исследован вопрос о возможности использования параметров метаболизма костной ткани в качестве достоверного диагностического критерия при определении состоятельности протеза. Нет данных о физиологических границах маркеров остеокластогенеза применительно к дентальной имплантологии.

**Цель исследования** – изучение у стоматологических пациентов с различными результатами интеграции имплантатов в костной ткани содержания остеопротегерина и sRANKL в сыворотке крови.

### **Материалы и методы**

Обследовано 63 пациента – 41 женщина и 22 мужчины в возрасте от 40 до 67 лет. Общее состояние организма оценивалось на основании сбора анамнеза, заключения терапевта, данных исследования крови.

При сборе анамнеза определялся общий статус больного и связанные с ним показания и противопоказания к проведению имплантации и реконструктивных операций на челюсти. Особое внимание уделялось факторам, которые смогли бы стать противопоказанием к хирургическому вмешательству

или оказать неблагоприятное влияние на установку искусственной опоры.

Основное место при сборе анамнеза занимало выяснение причины потери зубов и факторов, в результате которых ранее проведенное протезирование не имело успеха. При изучении анамнестических сведений производилась оценка психологического статуса больного, его готовности пойти на некоторую сложность и риски, связанные с хирургической операцией и последующим протезированием.

Заключение терапевта необходимо для подтверждения правильности полученных анамнестических сведений и оценки общесоматического статуса пациента.

Для суждения о состоянии пациента авторами использовался клинический анализ крови, включающий определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, лейкоцитов, подсчет лейкоцитарной формулы и определение скорости оседания эритроцитов. Исследовались количественное содержание тромбоцитов и время свертывания по Сухареву. При интерпретации результатов анализов учитывались возрастные особенности состава крови больных.

Помимо биохимического и клинического анализа крови все пациенты были обследованы на наличие антител к вирусным гепатитам В, С и ВИЧ.

Пациенты разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 32 человека в возрасте 40–65 лет со стабильным результатом интеграции имплантатов в костной ткани верхней и нижней челюсти, количество установленных имплантатов от 1 до 4; 2-ю группу – 31 пациент в возрасте 42–67 лет, у которых произошла дезинтеграция имплантатов в костной ткани на верхней и нижней челюсти, количество установленных имплантатов от 1 до 4.

В сыворотке крови определяли количество остеопротегерина и sRANKL в пмоль/л. Исследование указанных маркеров метаболизма костной ткани проводили с помощью иммуноферментного метода, на анализаторе иммуноферментных реакций АИРФ-01 «Униплан» (Россия) с использованием реагентов фирм Bender Medical Systems и Biomedica (Австрия).

Статистическая достоверность различий полученных средних величин определялась по критерию Стьюдента. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Исследование маркеров остеокластогенеза – остеопротегерина и sRANKL было проведено у всех пациентов, прошедших отбор в исследование, с их добровольного согласия. Необходимо отметить у пациентов 2-й группы таких заболеваний, как остеопороз, сахарный диабет, нарушение иммунной системы. Все вышеперечисленные заболевания были диагностированы профильными специалистами и не являются абсолютными противопоказаниями к дентальной имплантации. Одним из итогов настоящего исследования могло стать расширение спектра

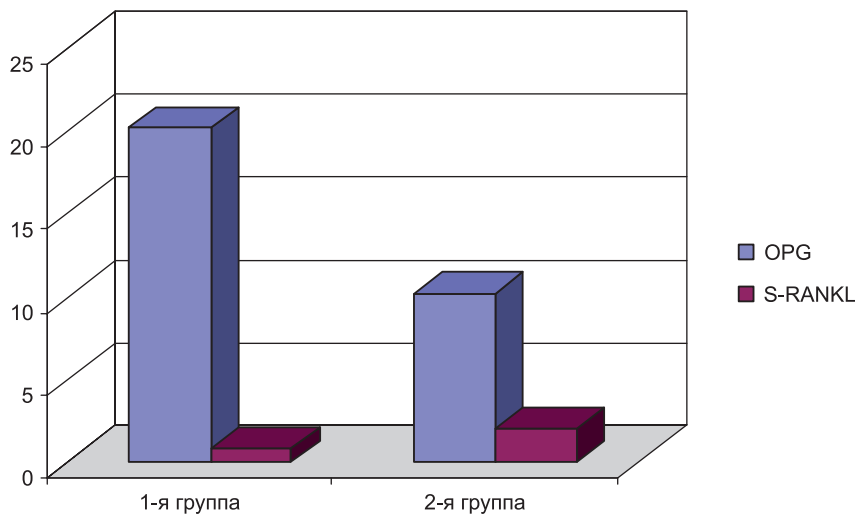


Рис. Содержание остеопротегерина и sRANKL в крови стоматологических пациентов с различными результатами интеграции имплантатов в костной ткани на верхней и нижней челюстях

абсолютных противопоказаний к дентальной имплантации.

Анализ биохимических показателей установил (рис.), что у пациентов 1-й группы (со стабильными результатами интеграции имплантатов в костной ткани) количество остеопротегерина в сыворотке крови значительно отличается от их уровня у обследуемых 2-й группы (с дезинтеграцией имплантатов в костной ткани).

Учитывая большое значение именно этих маркеров для метаболизма костной ткани, в молекулярной регуляции остеокластогенеза было исследовано соотношение остеопротегерин/sRANKL у пациентов обеих групп (таблица).

Таблица

**Соотношение остеопротегерин/sRANKL у пациентов 1-й и 2-й групп**

Группы пациентов	Соотношение остеопротегерин/sRANKL
1-я группа	0,04*
2-я группа	0,47*

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Так, соотношение остеопротегерин/sRANKL у пациентов 1-й группы составило в среднем 0,04, тогда как у пациентов 2-й группы – в среднем 0,47 ед.

Учитывая разницу в соотношениях остеопротегерин/sRANKL в группах больных, можно предположить, что увеличение соотношения указанных маркеров во 2-й группе свидетельствует о дисбалансе системы остеопротегерин/sRANKL, что приводит к дезинтеграции (отторжению) имплантатов в костной ткани.

**Выводы**

1. Остеопротегерин и sRANKL являются основными маркерами в регуляции остеокластогенеза, характер интеграции имплантатов в костной ткани зависит как от количествен-

ных значений этих показателей в организме, так и от их соотношения. При уменьшении количества остеопротегерина и увеличении экспрессии sRANKL нарушаются процессы молекулярной регуляции ремоделирования костной ткани, что приводит к дезинтеграции имплантатов. Определение биохимических маркеров остеокластогенеза позволяет оценить характер интеграции костной ткани вокруг имплантата.

2. Учет данных осмотра, деталей анамнеза пациента, оценки гигиенического состояния полости рта, состояния общего здоровья пациента, данных рентгенологических методов исследования, определения биохимических маркеров остеокластогенеза позволяет наиболее четко определить тактику ведения пациента.
3. Определение биохимических маркеров остеокластогенеза следует использовать на всех этапах дентальной имплантации, а также для мониторинга состояния протезов на искусственных опорах и применять для определения состояния метаболизма костной ткани не только в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, но и в ортопедической стоматологии.

**Литература/References**

1. Гунько, М.В. Остеопороз и дентальная имплантация / М.В. Гунько // Стоматология. – 2009. – № 6. – С. 73–78.
- Gun'ko, M.V. Osteoporoz i dental'naya implantaciya / M.V. Gun'ko // Stomatologiya. – 2009. – № 6. – S. 73–78.
2. Шепелькевич, А.П. Содержание остеопротегерина и RANKL у пациентов с сахарным диабетом второго типа / А.П. Шепелькевич // Медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 33–38.
- Shepel'kevich, A.P. Soderzhanie osteoprotegerina i RANKL u pacientov s saharnym diabetom vtorogo tipa / A.P. Shepel'kevich // Medicinskij zhurnal. – 2013. – № 3. – S. 33–38.
3. Boyce, B.F. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin / B.F. Boyce, L. Xing. // Arthritis Research

and Therapy. – 2007. – № 9 (Suppl. 1): S1. DOI: 10.1186/ar2165.

4. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women / G. Eghbali-Fatourehchi [et al.] // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111. – P. 1221–1230.

5. Yasuda, H. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/ osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL / H. Yasuda, N. Shima, N. Nakagawa // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – № 95. – P. 3597–3602.

6. YFN-stimulated neutrophils and monocytes release a soluble form of TNF-related apoptosis – inducing ligand (Trail/APO2ligand) displaying apoptotic activity on leukemia cells / C. Tecchio [et al.] // Blood. – 2004. – Vol. 103, № 10. – P. 3837–3844.

7. *Базикян, Э.А.* Принципы прогнозирования и профилактики осложнений при дентальной имплантации (клинико-лабораторное исследование): дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.14 / Базикян Эрнест Арамович. – М., 2001. – 250 с.

*Bazikyuan, E.A.* Principy prognozirovaniya i profilaktiki oslozhnenij pri dental'noj implantacii (kliniko-laboratornoe issledovanie): dis. ... d-ra med. nauk: 14.01.14 / Bazikyuan Ernest Aramovich. – М., 2001. – 250 s.

8. *Какачи, К.* Справочник по дентальной имплантологии [Текст] / К. Какачи, Й. Нейгебауэр. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 207 с.

*Kakachi, K.* Spravochnik po dental'noj implantologii [Tekst] / K. Kakachi, J. Neugebauer. – М.: MEDpress-inform, 2009. – 207 s.

9. *Кушлинский, Н.Е.* Биохимические маркеры метастазирования в кости / Н.Е. Кушлинский, Н.В. Любимова // Успехи молекулярной онкологии. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 61–73.

*Kushlinskij, N.E.* Biohimicheskie markery metastazirovaniya v kosti / N.E. Kushlinskij, N.V. Lyubimova // Uspekhi molekulyarnoj onkologii. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 61–73.

10. *Кушлинский, Н.Е.* Роль системы RANK/RANKL/OPG в патогенезе первичных и метастатических опухолей костей / Н.Е. Кушлинский, Ю.А. Тимофеев // Патогенез. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 9–15.

*Kushlinskij, N.E.* Rol' sistemy RANK/RANKL/OPG v patogeneze pervichnyh i metastaticheskikh opuholej kostej / N.E. Kushlinskij, Yu.A. Timofeev // Patogenez. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 9–15.

11. *Скрипникова, И.А.* Инновационные методы лечения остеопороза: ингибиторы RANKL / И.А. Скрипникова, О.В. Косматова, Р.Г. Оганов // Профилактическая медицина. – 2011. – № 2 – С. 23–30.

*Skripnikova, I.A.* Innovacionnyye metody lecheniya osteoporoza: inhibitory RANKL / I.A. Skripnikova, O.V. Kosmatova, R.G. Oganov // Profilakticheskaya medicina. – 2011. – № 2 – С. 23–30.

12. *Минченко, Е.И.* Биохимические маркеры метаболизма костной ткани / Е.И. Минченко, В.А. Марченкова // Лабораторная медицина. – 2003. – № 3. – С. 45–59.

*Minchenko, E.I.* Biohimicheskie markery metabolizma kostnoj tkani / E.I. Minchenko, V.A. Marchenkova // Laboratornaya medicina. – 2003. – № 3. – С. 45–59.

13. Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems / K. Okamoto [et al.] // Physiol. Rev. – 2017. – № 97 (4). – P. 1295–1349.

14. *Горбунова, И.Л.* Определение остеопротегерина в сыворотке крови как новый метод донозологической диагностики генетической обусловленности стоматоло-

гических заболеваний / И.Л. Горбунова // Стоматология для всех. – 2007. – № 1. – С. 48.

*Gorbunova, I.L.* Opredelenie osteoprotegerina v syvorotke krovi kak novyj metod donozologicheskoy diagnostiki geneticheskoy obuslovlennosti stomatologicheskikh zabolevanij / I.L. Gorbunova // Stomatologiya dlya vsekh. – 2007. – № 1. – С. 48.

15. *Вавилова, Т.П.* Исследование растворимого остеокластактивирующего фактора и остеопротегерина в смешанной слюне пациентов с пародонтитом / Т.П. Вавилова, Г.С. Пашкова, В.М. Гринин // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 11–14.

*Vavilova, T.P.* Issledovanie rastvorimogo osteoklastaktiviruyushchego faktora i osteoprotegerina v smeshannojslyune pacientov s parodontitom / T.P. Vavilova, G.S. Pashkova, V.M. Grinin // Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. – 2010. – № 2. – С. 11–14.

16. Изменение показателей остеокальцина, костного изофермента щелочной фосфатазы и катепсина К в сыворотке крови стоматологических пациентов с сопутствующей патологией / И.В. Киселева [и др.] // Пародонтология. – 2014. – № 1 (70). – С. 20–23.

*Izmenenie pokazatelej osteokal'cina, kostnogo izofermenta shchelochnoj fosfatazy i katepsina K v syvorotke krovi stomatologicheskikh pacientov s soputstvuyushchej patologiej / I.V. Kiseleva [i dr.] // Parodontologiya. – 2014. – № 1 (70). – С. 20–23.*

17. Использование маркеров метаболизма костной ткани при лечении стоматологических пациентов с применением искусственных опор [Текст] / И.В. Киселева [и др.] // Пародонтология. – 2014. – № 2 (71). – С. 46–48.

*Ispol'zovanie markerov metabolizma kostnoj tkani pri lechenii stomatologicheskikh pacientov s primeneniem iskusstvennyh opor [Tekst] / I.V. Kiseleva [i dr.] // Parodontologiya. – 2014. – № 2 (71). – С. 46–48.*

18. *Киселева, И.В.* Определение сроков реабилитации больных после реконструктивных операций на челюсти с применением искусственных опор: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / И.В. Киселева. – Тверь, 2014. – 119 с.

*Kiseleva, I.V.* Opredelenie srokov rehabilitacii bol'nyh posle rekonstruktivnyh operacij na chelyusti s primeneniem iskusstvennyh opor: dis. ... kand. med. nauk: 14.01.14 / I.V. Kiseleva. – Tver', 2014. – 119 s.

19. *Стрельников, В.Н.* Прогнозирование результатов ортопедического лечения больных с потерей зубов на искусственных опорах: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.14 / В.Н. Стрельников. – Тверь, 2001. – 231 с.

*Strel'nikov, V.N.* Prognozirovaniye rezul'tatov ortopedicheskogo lecheniya bol'nyh s poterej zubov na iskusstvennyh oporah: dis. ... d-ra med. nauk: 14.01.14 / V.N. Strel'nikov. – Tver', 2001. – 231 s.

*Слюсарь Николай Николаевич (контактное лицо) – д. б. н., профессор, профессор кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО, интернатуры и ординатуры ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. +7-910-831-59-89; e-mail: slusar2011@rambler.ru.*