

© Коллектив авторов, 2021  
УДК 616.717.3:021.2  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16095>  
ISSN – 2073-8137

## РОЛЬ МЕХАНОТРАНСДУКЦИИ В АКТИВАЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРУЮЩЕГО ГИСТИОНА

С. В. Сирак<sup>1</sup>, М. О. Диденко<sup>1</sup>, А. Г. Сирак<sup>1</sup>, Е. Е. Щетинина<sup>1</sup>,  
Е. С. Сирак<sup>2</sup>, Г. Г. Петросян<sup>1</sup>, М. А. Журавель<sup>1</sup>, Е. В. Щетинин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,  
Российская Федерация

## THE ROLE OF MECHANOTRANSDUCTION IN THE ACTIVATION OF PHYSIOLOGICAL REMODELING HISTIONE

Sirak S. V.<sup>1</sup>, Didenko M. O.<sup>1</sup>, Sirak A. G.<sup>1</sup>, Shchetinina E. E.<sup>1</sup>,  
Sirak E. S.<sup>2</sup>, Petrosyan G. G.<sup>1</sup>, Zhuravel M. A.<sup>1</sup>, Shchetinin E. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Представлены результаты исследования влияния жевательных нагрузок на процесс ремоделирования костной ткани при экспериментальном периимплантите у овец. Установлено, что в сроки 1–2 месяца жевательные нагрузки не способны улучшить качественные характеристики регенерата, тогда как с 3 месяца после начала экспериментального исследования отмечается наиболее существенный прирост числа сосудов микроциркуляторного русла и клеток остеобластической дифференцировки. Ведущую роль в активации физиологического ремоделирующего гистииона кости челюсти функциональные нагрузки играют в срок 3 и 7 месяцев, что проявляется в опережающем по скорости и объему темпе формирования молодой ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани вокруг дентального имплантата.

*Ключевые слова:* механотрансдукция, ремоделирование, гистиион, костная ткань, челюсть

The article presents the results of a study of the effect of chewing loads on the process of bone remodeling in experimental peri-implantitis in sheep. It was found that in the period of 1–2 months, chewing loads are not able to significantly improve the qualitative characteristics of the regenerate, whereas, from 3 months after the start of the experimental study, the most significant increase in the number of microcirculatory vessels and osteoblastic differentiation cells was noted. The leading role in the activation of the physiological remodeling histione of the jaw bone is played by functional loads for a period of 3 and 7 months, which is manifested in the rate of formation of young reticulofibrous and lamellar bone tissue around the dental implant, which is faster in speed and volume.

*Keywords:* mechanotransduction, remodeling, histione, bone tissue, jaw

**Для цитирования:** Сирак С. В., Диденко М. О., Сирак А. Г., Щетинина Е. Е., Сирак Е. С., Петросян Г. Г., Журавель М. А., Щетинин Е. В. РОЛЬ МЕХАНОТРАНСДУКЦИИ В АКТИВАЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРУЮЩЕГО ГИСТИОНА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(4):399-404. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16095>

**For citation:** Sirak S. V., Didenko M. O., Sirak A. G., Shchetinina E. E., Sirak E. S., Petrosyan G. G., Zhuravel M. A., Shchetinin E. V. THE ROLE OF MECHANOTRANSDUCTION IN THE ACTIVATION OF PHYSIOLOGICAL REMODELING HISTIONE. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(4):399-404. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16095> (In Russ.)

ИГХ – иммуногистохимическая реакция  
ИРРК – интенсивность репаративной регенерации кости

Тпр – темп прироста костной ткани

**Н**а протяжении всего периода онтогенеза человека осуществляется постоянное саморазрушение и образование новых элементов костной ткани взамен утраченных. Непрерывность данных процессов обеспечивает физиологический ремоделирующий гистиион как структурный компонент соединительной ткани, включающий

отрезок микроциркуляторного русла с прилежащими к нему клетками и волокнистыми структурами, называемый базисной многоклеточной единицей [1, 2].

Клетки в составе физиологического ремоделирующего гистииона на этапах регенерации функционируют совместно, что объясняется положением о

механотрансдукции: при изменении механических напряжений, воздействующих на кость, связанные с остеоцитами молекулы коллагена I и II типов, остеоонектин, фибронектин, ламинин и фибриноген смещаются относительно друг друга. Это вызывает трансмембранную передачу сигнала к модулирующим геном элементам цитоскелета, что приводит к преобразованию механических сигналов в клеточные [3, 4].

Таким образом, роль механотрансдукции в активации физиологического ремоделирующего гистона заключается в том, что в ответ на действие механического стимула происходит адаптивная перестройка метаболизма ткани [5]. Она заключается в моделировании остеоцитами функциональной активности остеобластов и остеокластов, что влияет на резорбцию костной ткани [6, 7].

Специалистам в области челюстно-лицевой хирургии, стоматологии и травматологии очевиден факт необходимости циклических или постоянных физических нагрузок (например, сжатие, растягивание, скручивание, жевание), способствующих структурным изменениям как при физиологическом, так и при посттравматическом ремоделировании костной ткани [8, 9].

Так, известно, что ранние жевательные нагрузки способствуют лучшей остеоинтеграции дентального имплантата (при условии его стабильности) вне зависимости от профиля поверхности, длины и толщины [10, 11]. Однако до настоящего времени неясным остается вопрос целесообразности ранней функциональной нагрузки на систему кость-имплантат при воспалении, например при периимплантите или в раннем посттравматическом периоде после восстановления дефекта костной ткани, окружающей дентальный имплантат с использованием костнозамещающих препаратов.

Цель исследования – оценка роли жевательных нагрузок в активации физиологического ремоделирующего гистона челюстной кости при экспериментальном периимплантите во временном аспекте.

**Материал и методы.** Экспериментальное исследование проведено на 8 овцах северокавказской породы в возрасте от 2 до 2,5 лет (по 4 особи в основной и контрольной группах), содержащихся в обычных условиях загона на привычном пищевом рационе. Всем животным под внутривенным рометаровым наркозом производилась установка винтовых дентальных имплантатов ENDURE (США) на верхней и нижней челюстях (симметрично, во фронтальном и боковом отделах челюстей). Исследование предполагало изучение интенсивности репаративной регенерации кости (ИРПК) в периимплантной зоне в покое и при жевательных нагрузках, поэтому у каждого животного дентальные имплантаты устанавливали в различных зонах челюстей: в зубном ряду фронтального участка – на месте удаленного резца (для исследования ИРПК при жевательных нагрузках, основная группа) и в боковом беззубом отделе (для исследования ИРПК в статике, группа сравнения). Таким образом, в основную группу и группу сравнения вошло 4 животных, которым установлено 16 дентальных имплантатов (по 8 – во фронтальном и боковом отделах).

Моделирование экспериментального периимплантата в основной группе производили по ранее описанной методике с заполнением костного дефекта вокруг имплантатов костнозамещающими препаратами (гидроксиапатитом кальция и  $\beta$ -трикальцийфосфатом, модифицированными гиалуроновой кислотой), затем изготавливали и уста-

навливали на дентальные имплантаты ортопедические конструкции – коронки из быстротвердеющей пластмассы [12]. В контрольной группе животных (4 животных, 16 дентальных имплантатов) также изготавливали и устанавливали на дентальные имплантаты ортопедические конструкции – коронки из быстротвердеющей пластмассы, а костный дефект вокруг установленных дентальных имплантатов вели под кровяным сгустком.

Удаленные в сроки от 1 до 7 месяцев дентальные имплантаты вместе с окружающей тканью фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, декальцинировали в Трилоне-Б, заливали в парафин и готовили срезы, окрашиваемые гематоксилином и эозином и по Маллори. Исследование включало проведение иммуногистохимических реакций на антитела к виментину (V9), эндотелиальным клеткам гемопоэтической линии стволовых клеток (CD34<sup>+</sup>), пролиферирующим клеткам стадии интерфазы (Ki-67).

Реакции с заменой первых антител раствором для разведения (Spring Bio Science, США) служили негативным контролем. Иммуногистохимические реакции осуществляли с использованием точной системы контроля Revealbiotin freepoly valent DAB (Spring Bio Science, США). В каждом исследуемом препарате контролировали под микроскопом интенсивность иммуногистохимических реакций (ИГХ). В зависимости от интенсивности окрашивания иммунореактивного материала в клетках экспрессию оценивали по следующим критериям: 0 – реакция отсутствует; 1 – слабая экспрессия; 2 – реакция умеренная; 3 – реакция интенсивная.

Исследование срезов и микроскопию проводили на микроскопах Olympus BX45 и Olympus BX41 соответственно с объективами  $\times 4$ ,  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ ; при флуоресцентной микроскопии дополнительно применяли FITC и DAPI фильтры. Для микроскопии использовали окуляры  $\times 15$  и объектив  $\times 100$  при увеличении  $\times 40$ ,  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ ,  $\times 1000$ ,  $\times 1500$ .

Помимо изучения качественных характеристик регенерата, определяли морфометрические показатели с расчетом площади ретикулофиброзной и пластинчатой тканей с помощью программы Видео Тест-Мастер Морфология 4.0 для Windows (Россия).

Все материалы подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического анализа, для описания количественных показателей, принадлежащих нормальному распределению. Полученные данные формировали в виде вариационных рядов, в которых рассчитывали средние арифметические величины и стандартные отклонения, определяли границы 95 % доверительного интервала. Совокупность количественных показателей, не принадлежащих нормальному распределению, описывали с использованием значений медианы, нижнего и верхнего квартилей. Описание номинальных данных проводили с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин количественных данных, принадлежащих нормальному распределению, проводили расчет t-критерия Стьюдента. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивали с помощью сравнения с критическими значениями t. Различия показателей считали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Статистическая значимость различий количественных показателей, принадлежащих нормальному распределению, и исследование источника вариации показателя как между группами, так и внутри них

оценивались при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) путем расчета критерия Фишера (F).

**Результаты и обсуждение.** Через 1 месяц после начала функциональных нагрузок на дентальные имплантаты (основная группа) в оперированной области отмечается зрелая соединительная ткань периоста, сращенная с молодой ретикулофиброзной костной тканью новообразованным регенератом. В свою очередь регенерат постепенно переходит в губчатый компонент собственно пластинчатой кости.

В этот же срок в препаратах периоста группы сравнения (дентальные имплантаты без жевательной нагрузки) визуализирована зона с равнонаправленным расположением коллагеновых волокон, вокруг которой, с одной стороны, соединительная ткань с пучками параллельно-организованных волокон, с другой – сплошной массив волокон коллагена, идущих в разных направлениях с большим количеством клеток фибробластического дифференцировки. Сталкиваясь, волокна с обеих сторон формируют соединительнотканый тяж переплетенных пучков коллагеновых волокон на стадии фиброза, а в некоторых местах – и частичного склероза.

Через 2 месяца в основной группе вокруг регенерата зрелая соединительная ткань становится разреженной, в ней визуализируются многочисленные клетки остеобластической (мезенхимальной) дифференцировки и аутогенно формирующиеся капилляры. Между клетками проходит нежная сеть из коллагеновых волокон. Клетки остеобластической дифференцировки имеют веретеновидное строение с крупным ядром. Ядра клеток гиперхромные, что является признаком их активной пролиферации, с 3–4 ядрышками, что указывает на их активную белково-синтетическую функцию – синтез белка коллагена.

Через 3 месяца сформированная соединительная ткань, расположенная непосредственно около регенерата, врастает в оперированную область, абсорбирует гранулы костнозамещающего препарата, формируя волокнистое межклеточное вещество регенерата, а клетки остеобластической дифференцировки дифференцируются в остеобласты, формируя матрикс регенерата (рис. 1, а). Матрикс сформированной кости плотный, гомогенный из-за накопления

оссеомукоида, содержит большое количество остеоцитов, имеет зональную минерализацию. При этом у клеток остеобластической дифференцировки отмечается изменение цитоплазмы в сторону выраженной оксифилии, ядро немного смещается в центр клетки, что приводит к появлению небольших цитоплазматических отростков.

Скорость и полнота формирования костных структур в группе сравнения в сроки 4 месяца несколько

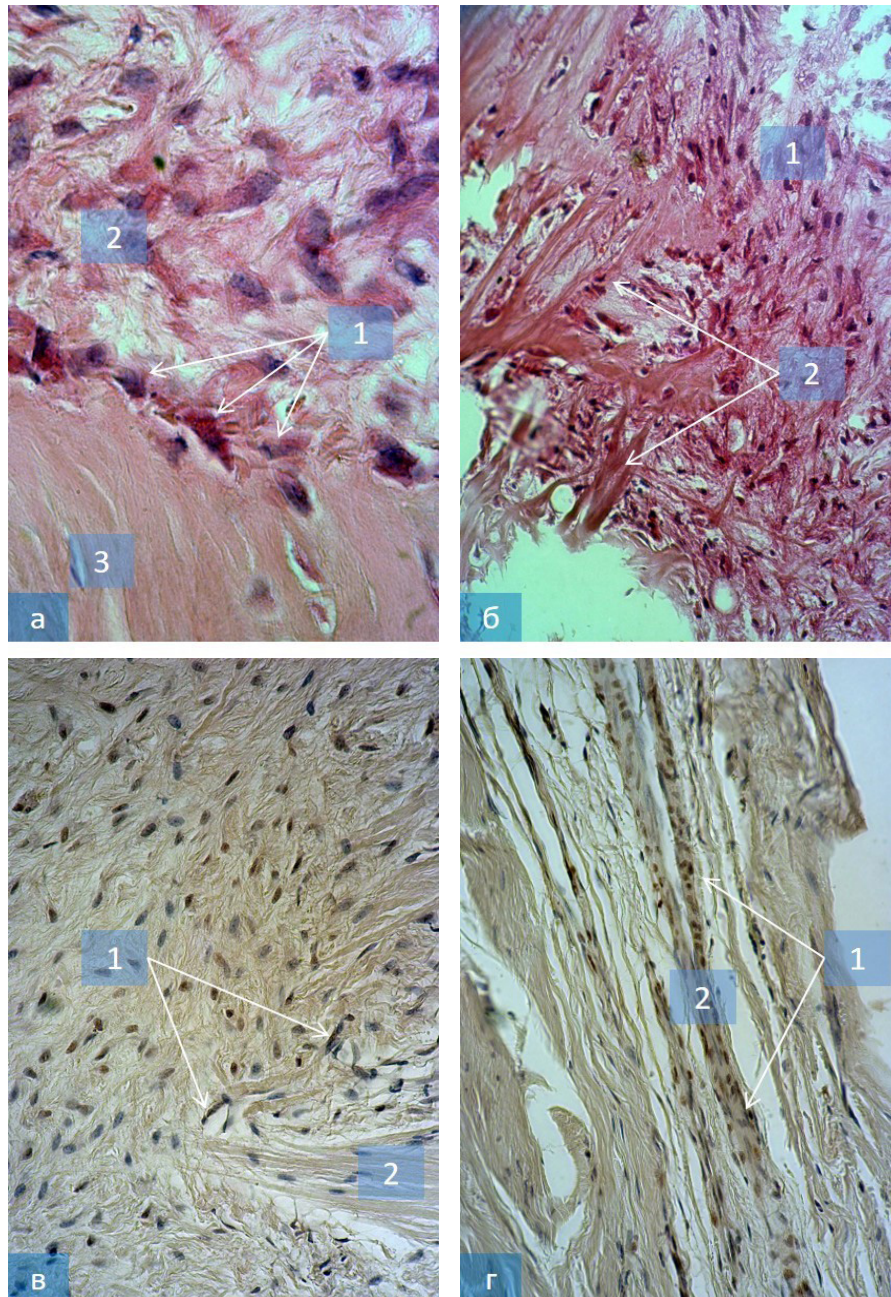


Рис. 1. Микрофотографии фрагментов челюстной кости, удаленной из периимплантной зоны у экспериментального животного через 3 (а), 4 (в) и 5 (б, г) месяцев после операции: а – скопление остеобластов (1) на границе ретикулофиброзной (2) и пластинчатой (3) костной ткани (основная группа). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 100; б – ремоделирование губчатого компонента кости в ретикулофиброзную ткань (1) с оголением волокнистого компонента (2) матрикса кости (группа сравнения). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 40; в – Ki-67<sup>+</sup> клетки (1) возле костных трабекул в зоне контакта (2) с регенератом (основная группа). ИГХ реакция на Ki-67. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40; г – Ki-67<sup>+</sup> клетки (1), визуализирующиеся в стенке формирующихся кровеносных сосудов (2) микроциркуляторного русла (основная группа). ИГХ реакция на Ki-67. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40

отстает от основной группы. Новообразованный регенерат представлен костной массой с отходящими костными балками, которые вытягиваются и истончаются, формируя трабекулярное строение. Балки стремятся к формированию анастомозов путем сращения, образуют костное вещество и структурируются в сторону арочного строения. В матриксе визуализируются зоны просветления, которые характеризуют новообразованные (свежие, сформированные) анастомозы между костными балками. На поверхности балок светлые зоны являются признаком аппозиции костного вещества. Единичными элементами возле новообразованной костной ткани локализованы мезенхимальные макрофаги, содержащие пигмент цероид, что является признаком их участия в минерализации регенерата.

Через 5 месяцев в основной группе между костными балками уже полностью сформированы межтрабекулярные полости (остеоны), в которых активно разрослась гемопозитическая рыхлая соединительная ткань, содержащая сосуды микроциркуляторного русла, большое количество клеток остеобластической дифференцировки и остеобласты. Скопления остеобластов повсеместно визуализируются на поверхности костных балок и формирующихся трабекул. Регенерат через костную массу, в которой отмечается формирование межтрабекулярных полостей, связан посредством анастомозов и спайных линий с губчатым компонентом кости.

К данному сроку в группе сравнения по периферии оперированной области губчатый компонент все ещё находится в состоянии ремоделирования в ретикулофиброзную костную ткань, что проявляется оголением волокнистого компонента матрикса кости, исчезновением цементирующих линий, которые образуются при минерализации и откладывании костного вещества путем аппозиции. Гемопозитическая ткань в данных местах имеет структуру сплошной массы, в некоторых зонах отмечаются процессы частичного некролиза с переходом в некроз костного матрикса в виде гомогенизации ткани и резкой базофилии (рис. 1, б).

К 6–7 месяцу эксперимента в препаратах обеих опытных групп обнаружены некрозы некоторых участков губчатого компонента. Участки некротизированной кости имеют гомогенную базофильную окраску, между ними просматриваются фрагменты еще здоровой костной ткани. Гемопозитическая ткань в состоянии дезорганизации, теряет связь с костной тканью. По нашему мнению, очаговый некроз губчатого компонента кости имеет асептическую природу, является травматическим, так как воспалительной реакции и микрофлоры вокруг и в тканях некроза не обнаружено.

При иммуногистохимическом исследовании в исследуемых образцах обеих опытных групп повсеместно выявлен маркер пролиферации – Ki-67<sup>+</sup>. Экспрессия иммунореактивного материала интенсивная (3 балла). В группе сравнения Ki-67<sup>+</sup>-клетки визуализируются только в зрелой соединительной ткани, расположенной в зоне контакта с регенератом (рис. 1, в). Наиболее интенсивная экспрессия маркера выявляется в препаратах основной группы (с жевательной нагрузкой) в клетках остеобластической дифференцировки, что доказывает их активную пролиферацию к 4–5 месяцу эксперимента (рис. 1, г). Особенно часто Ki-67<sup>+</sup>-клетки визуализируются в стенке формирующихся и сформированных кровеносных сосудов микроциркуляторного русла, что характеризует их как клетки с активным пролиферативным потенциалом для аутогенного неоангиогенеза.

В контрольной группе с заживлением периимплантного дефекта под кровяным сгустком в сроки исследования 1–7 месяцев в тканях отмечена воспалительная инфильтрация и реакция кровеносных сосудов. На ранних сроках (1–3 месяца) кровяной сгусток подвергся полному распаду с признаками некротизации, позднее (5–7 месяцев) отмечались явления ремоделирования губчатого компонента кости в ретикулофиброзную костную ткань, расположенную по периферии очагов некроза, однако интенсивная перестройка костной ткани при реорганизации трабекулярного рисунка и восстановлении архитектоники губчатой кости тормозилась за счет воспалительной реакции.

При морфологическом исследовании изменения количества ретикулофиброзной костной ткани во всех группах отмечалось достоверное его снижение с 3 по 7 месяц эксперимента, при этом темпы прироста с 1 по 7 месяц достоверно не изменялись. В основной группе, при нагрузке, количество ретикулофиброзной ткани через 1 месяц эксперимента составило 285 793,0 мкм<sup>2</sup>; во 2-й месяц – 382 724,0 мкм<sup>2</sup> при темпе прироста (Тпр)=+33,9 %; в 3-й месяц – 1 079 794,0 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+182,1 %; в 4-й месяц – 781 044,0 мкм<sup>2</sup> при Тпр=-27,7 %; в 5-й месяц – 270 001,0 мкм<sup>2</sup> при Тпр=-65,4 %; в 6-й месяц – 330 893,0 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+22,6 %; в 7-й месяц – 211 629,0 мкм<sup>2</sup> при Тпр=-36,0 %. Средний темп прироста количества ретикулофиброзной костной ткани в основной группе, таким образом, составил +18,2 % (рис. 2).

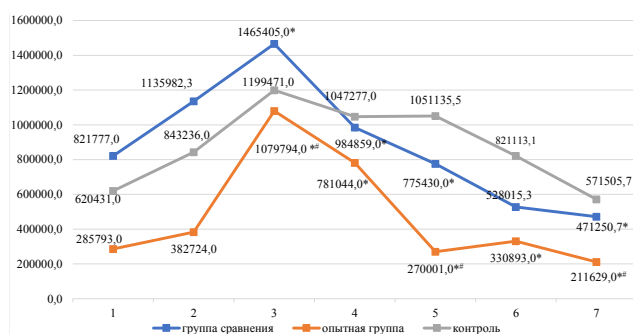


Рис. 2. Динамика количества ретикулофиброзной костной ткани в сроки от 1 до 7 месяцев.  
 Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к показателям группы контроля; # –  $p < 0,05$  по отношению к показателям группы сравнения

В группе сравнения, в статике, количество ретикулофиброзной ткани в 1-й месяц эксперимента составило 821 777,0 мкм<sup>2</sup>; во 2-й месяц – 1 135 982,3 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+38,2 %; в 3-й месяц – 1 465 405,0 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+29,0 %; в 4-й месяц – 984 859,0 мкм<sup>2</sup> при Тпр=-32,8 %; в 5-й месяц – 775 430,0 мкм<sup>2</sup> при Тпр=-21,3 %; в 6-й месяц – 528 015,3 мкм<sup>2</sup> при Тпр=-31,9 %; в 7-й месяц – 471 250,7 мкм<sup>2</sup> при Тпр=-10,8 %. Средний темп прироста количества ретикулофиброзной костной ткани в группе сравнения составил -4,9 %, что свидетельствует о снижении темпа прироста количества ретикулофиброзной ткани в исследуемом диапазоне времени (7 месяцев).

В контрольной группе количество ретикулофиброзной ткани в 1-й месяц эксперимента составило 620 431,0 мкм<sup>2</sup>; во 2-й месяц – 843 236,0 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+35,9 %; в 3-й месяц – 1 199 471,0 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+42,2 %; в 4-й месяц – 1 047 277,0 мкм<sup>2</sup> при Тпр=-12,7 %; в 5-й месяц – 1 051 135,5 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+0,4 %; в 6-й месяц – 821 113,2 мкм<sup>2</sup> при Тпр=-21,9 %; в 7-й месяц – 571 505,0 мкм<sup>2</sup> при

Тпр=-30,4 %. Средний темп прироста количества ретикулофиброзной костной ткани в основной группе составил +2,3 %.

При исследовании изменения количества пластинчатой костной ткани во всех группах отмечалось достоверное его увеличение с 4 по 7 месяц эксперимента, темпы прироста с 1 по 7 месяц достоверно не изменялись. При нагрузке, в основной группе количество пластинчатой костной ткани в 1-й месяц эксперимента составило 763 612,5 мкм<sup>2</sup>; во 2-й месяц – 803 012,1 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+5,2 %; в 3-й месяц – 925 192,2 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+15,2 %; в 4-й месяц – 960 934,1 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+3,9 %; в 5-й месяц – 1 279 228,8 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+33,1 %; в 6-й месяц – 1 564 425,9 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+22,3 %; в 7-й месяц – 3 289 167,8 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+110,2 %. Средний темп прироста количества пластинчатой костной ткани в основной группе составил +31,7 % (рис. 3).

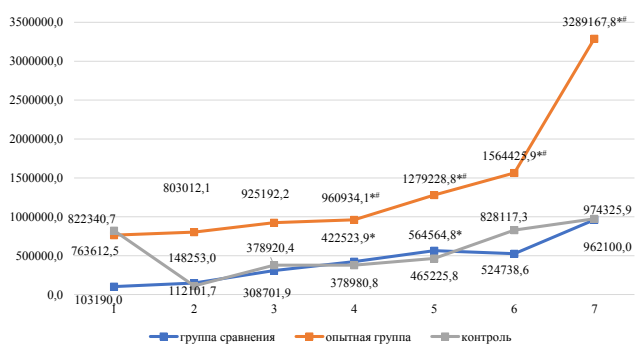


Рис. 3. Динамика количества пластинчатой костной ткани в сроки от 1 до 7 месяцев. *Примечание:* \* – p<0,05 по отношению к показателям группы контроля; # – p<0,05 по отношению к показателям группы сравнения

В группе сравнения при отсутствии нагрузки на имплантаты количество пластинчатой костной ткани в 1-й месяц эксперимента составило 103190,0 мкм<sup>2</sup>, во 2-й месяц – 148 253,0 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+43,7 %; в 3-й месяц – 308 701,9 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+108,2 %; в 4-й месяц – 422 523,9 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+36,9 %; в 5-й месяц – 564 564,8 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+33,6 %; в 6-й месяц – 524 738,6 мкм<sup>2</sup> при Тпр=-7,1 %; в 7-й месяц – 962 100,0 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+83,3 %. Средний темп прироста количества пластинчатой костной ткани в группе сравнения составил 49,8 %.

В контрольной группе количество пластинчатой костной ткани в 1-й месяц эксперимента составило 822 340,7 мкм<sup>2</sup>; во 2-й месяц – 112 101,7 мкм<sup>2</sup> при Тпр=-86,4 %; в 3-й месяц – 378 920,4 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+238,0 %; в 4-й месяц – 378 980,8 мкм<sup>2</sup> при Тпр=0,1 %; в 5-й месяц – 465 225,8 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+22,8 %; в 6-й месяц – 828 117,3 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+78,0 %; в 7-й месяц – 974 325,9 мкм<sup>2</sup> при Тпр=+17,7 %. Средний темп прироста количества пластинчатой костной ткани в основной группе составил +45,0 %.

Для оценки достоверности темпов изменения количества костной ткани в зависимости от сроков эксперимента проведен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с вычислением критерия Фишера и исследованием источника вариации показателя как между группами, так и внутри них. Результаты сравнения темпов изменения количества ретикулофиброзной костной ткани между группами составили 7,60961E+11, внутри групп – 1,687E+12, количества пластинчатой костной ткани – 3,59174E+12 и 5,882E+12 соответственно. Значение критерия

Фишера (F) для ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани между группами сравнения и внутри них превысило критическое значение (F критическое), что свидетельствует о достоверном увеличении темпов снижения количества ретикулофиброзной костной ткани и достоверном увеличении темпов повышения количества пластинчатой костной ткани в зависимости от сроков эксперимента.

Таким образом, установлено, что жевательные нагрузки в сроки 1–2 месяца не способны существенным образом улучшить качественные характеристики регенерата, а изменение количества отдельных клеточных элементов в процессе ремоделирования костной ткани в основной группе (с нагрузкой) и группе сравнения (в статике) при периимплантите носит статистически недостоверный характер (p>0,05). Для основной группы исследования наиболее характерным оказался прирост числа сосудов микроциркуляторного русла и клеток остеобластической дифференцировки в срок от 4 до 5 месяцев после начала экспериментального исследования, подтверждающая ведущее значение сосудистого компонента ремоделирования [12, 13]. Ведущую роль в активации физиологического ремоделирующего гистиона кости челюсти и ИППК функциональные нагрузки играют в срок 3 и 7 месяцев, что проявляется в опережающем по скорости и объему темпе формирования молодой ретикулофиброзной (Тпр=+182,1 % к концу 3 месяца) и пластинчатой (Тпр=+110,2 % к концу 7 месяца) ткани вокруг дентального имплантата, с качественной перестройкой кости на 4–5 месяце, когда вместе с появлением остеонов ретикулофиброзная ткань практически перестает развиваться и повсеместно заменяется пластинчатыми элементами, что может быть связано с ингибированием остеокластов в областях высоких нагрузок, в то время как отложение остеоидов и минерализация остеобластами не зависят от величины и знака деформации кости [14].

**Заключение.** Полученные результаты позволяют пересмотреть некоторые подходы в отношении ранних функциональных нагрузок на дентальные имплантаты, особенно после ремоделирования челюстной кости с использованием костнозамещающих препаратов в условиях воспаления периимплантных тканей. Очевидно, что процесс формирования регенеративного комплекса кость-имплантат начинается сразу после оперативного вмешательства вне зависимости от сроков введения дентального имплантата в прикус, однако в период от 3 до 7 месяцев функциональные нагрузки наиболее эффективно способствуют стимулированию полноценного остеогенеза, что необходимо учитывать при изготовлении ортопедических конструкций и протезировании.

**Финансирование.** Научно-исследовательская работа проведена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации на научные исследования и разработки по теме «Изучение механизмов регенерации при использовании новых биоинженерных конструкций на основе аутологичных мезенхимальных стволовых клеток и материалов-матриц различного происхождения».

**Информированное согласие:** Экспериментальное исследование проведено в полном соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (изложенными в национальном стандарте «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434–2009), с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о «Защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других

научных целей» (Страсбург, 1986), в соответствии с международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011),

правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003) и положительным заключением этического комитета.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

1. Kenkre J. S., Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann. Clin. Biochem.* 2018;55(3):308-327. <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>
2. Chang B., Liu X. Osteon: Structure, Turnover, and Regeneration. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2021. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0322>
3. Ransom R. C., Carter A. C., Salhotra A., Leavitt T., Marcic O. [et al.]. Mechanoresponsive stem cells acquire neural crest fate in jaw regeneration. *Nature.* 2018;563(7732):514-521. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0650-9>
4. Gruber R. Molecular and cellular basis of bone resorption. *Wien. Med. Wochenschr.* 2015;165(3-4):48-53. <https://doi.org/10.1007/s10354-014-0310-0>
5. Glatt V., Evans C. H., Stoddart M. J. Regenerative rehabilitation: The role of mechanotransduction in orthopaedic regenerative medicine. *J. Orthop. Res.* 2019;37(6):1263-1269. <https://doi.org/10.1002/jor.24205>
6. Qin L., Liu W., Cao H., Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Research.* 2020;8(8):23. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0099-y>
7. Gould N. R., Torre O. M., Leser J. M., Stains J. P. The cytoskeleton and connected elements in bone cell mechano-transduction. *Bone Research.* 2021;149(1):115971. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115971>
8. Ceccarelli G., Presta R., Benedetti L., Cusella De Angelis M. G. [et al.]. Emerging perspectives in scaffold for tissue engineering in oral surgery. *Stem Cells International.* 2017;2017:4585401. <https://doi.org/10.1155/2017/4585401>
9. Borciani G., Montalbano G., Baldini N., Cerqueni G., Vitale-Brovarone C., Ciapetti G. Co-culture systems of osteoblasts and osteoclasts: Simulating in vitro bone remodeling in regenerative approaches. *Acta Biomater.* 2020;108:22-45. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.03.043>
10. Entezari A., Swain M. V., Gooding J. J., Roohani I., Li Q. A modular design strategy to integrate mechanotransduction concepts in scaffold-based bone tissue engineering. *Acta Biomater.* 2020;118:100-112. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.10.012>
11. Monemian Esfahani A., Rosenbohm J., Reddy K., Jin X., Bouzid T. [et al.]. Tissue Regeneration from Mechanical Stretching of Cell-Cell Adhesion. *Tissue Eng. Part C Methods.* 2019;25(11):631-640. <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2019.0098>
12. Сирак С. В., Диденко М. О., Сирак А. Г., Щетинина Е. Е., Сирак Е. С. [и др.]. Влияние нагрузки на процессы моделирования и ремоделирования костной ткани при экспериментальном перимплантите. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(3):364-368. [Sirak S. V., Didenko M. O., Sirak A. G., Shchetinina E. E., Sirak E. S. [et al.]. Influence of load on modeling and remodeling of bone tissue in experimental perimplantitis. *Medicinskii Vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus.* 2020;15(3):364-368. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15086>
13. Chim S. M., Tickner J., Chow S. T., Kuek V., Guo B. [et al.]. Angiogenic factors in bone local environment. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013;24(3):297-310. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.03.008>
14. Nguyen J. T., Barak M. M. Secondary osteon structural heterogeneity between the cranial and caudal cortices of the proximal humerus in white-tailed deer. *J. Exp. Biol.* 2020;223(Pt 11):jeb225482. <https://doi.org/10.1242/jeb.225482>

### Сведения об авторах:

Сирак Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии; тел.: (8652)350551; e-mail: sergejsirak@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4924-5792>

Диденко Мария Олеговна, аспирант кафедры гистологии; тел.: (8652)352628; e-mail: azrch\_1991@rambler.ru

Сирак Алла Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой; тел.: 88652355592; e-mail: sergejsirak@yandex.ru

Щетинина Елизавета Евгеньевна, студентка; тел.: (8652)352684; e-mail: patphysiology@stgmu.ru

Сирак Екатерина Сергеевна, студентка; тел.: (8652)350551; e-mail: sergejsirak@yandex.ru

Петросян Гргорий Григорьевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии; тел.: (8652)352524; e-mail: patphysiology@stgmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0052-4077>

Журавель Маргарита Алексеевна, студентка; тел.: (8652)352684; e-mail: patphysiology@stgmu.ru

Щетинин Евгений Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии; тел.: (8652)352524; e-mail: ev.cliph@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6193-8746>