

объективную информацию об особенностях возникновения и развития заболевания и определять показания к патогенетической терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гилязева В.В. Современная стратегия повышения эффективности лечения больных, страдающих кариесом зубов // Научные исследования: информация, ана-

лиз, прогноз. — Воронеж: ВГПУ, 2011. — 204 с.

2. Леонтьев В.К., Галиуллина М.В., Ганзина И.В. и др. Структурные свойства слюны при моделировании кариесогенной ситуации // Стоматология. — 1996. — №2. — С. 9-11.

3. Сайфуллина Х.М. Кариес зубов у детей и подростков. — М.: МЕДпресс, 2000. — 95 с.

4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 352 с.

УДК 616.314:089.23-77: 616.311.2-002-076-079: 612.017.1

T16

## ВЛИЯНИЕ СЪЁМНЫХ АКРИЛОВЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ НА ИММУННЫЙ ГОМЕОСТАЗ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИМЕНЯЕМЫХ МАТЕРИАЛОВ И КОНСТРУКЦИЙ

Юрий Юрьевич Первов\*

*Владивостокский государственный медицинский университет*

#### Реферат

**Цель.** Патогенетическое обоснование эффективности протезирования дефектов зубных рядов и прогнозирование результатов окклюзионной реабилитации пациентов с патологией зубочелюстной системы на основе анализа иммунного гомеостаза слизистой оболочки полости рта.

**Методы.** Были обследованы 39 человек с вторичным частичным (I и II класс по Кеннеди) и полным отсутствием зубов в возрасте от 25 до 85 лет, которым были изготовлены съёмные акриловые протезы. Контрольную группу составили 18 человек в возрасте 20–85 лет с патологией зубочелюстной системы, нуждающихся в предварительной хирургической подготовке к протезированию. Выделены три возрастные группы: 20–40 лет (первая группа), 40–60 лет (вторая группа), старше 60 лет (третья группа).

Проведено морфологическое исследование биоптатов области протезного ложа, полученных через 3, 6 и 12 мес после сдачи протезов с иммуногистохимическим определением маркёров CD68, CD204 и CD163, обладающих высокой специфичностью к дендритным клеткам, тучным клеткам и макрофагам соответственно, обеспечивающим иммунный гомеостаз слизистой оболочки полости рта. Для идентификации интраэпителиальных лимфоцитов определяли экспрессию CD4 и CD8. Для оценки интенсивности регенерации эпителиоцитов определяли экспрессию маркёра Ki-67.

**Результаты.** У лиц первой и второй возрастных групп отмечено преобладание дендритных, тучных клеток, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>. У пациентов третьей группы динамика содержания клеток CD68<sup>+</sup> и CD163<sup>+</sup> в слизистой оболочке области протезного ложа была менее выраженной.

Установлена прямая сильная корреляционная зависимость индекса пролиферации и количества клеток CD68<sup>+</sup>, CD204<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, обеспечивающих иммунный гомеостаз слизистой оболочки полости рта у данной категории больных.

Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между клиническими изменениями в полости рта в процессе пользования съёмными протезами и абсолютным количеством лимфоцитов и дендритных клеток в воспалительном инфильтрате.

Выявлена динамика изменений митотической активности кератиноцитов в процессе пользования съёмными протезами и корреляция этих показателей со сроками пользования протезами.

**Вывод.** Изменение параметров иммунного гомеостаза слизистой оболочки полости рта при данном виде протезирования можно считать основанием для патогенетического обоснования лечения и прогнозирования результатов окклюзионной реабилитации стоматологических больных.

**Ключевые слова:** иммунный гомеостаз, съёмные протезы, слизистая оболочка протезного ложа, иммунофенотипирование.

**THE EFFECT OF REMOVABLE ACRYLIC DENTAL PROSTHESES ON IMMUNE HOMEOSTASIS OF THE ORAL MUCOSA DEPENDING ON THE APPLIED MATERIALS AND STRUCTURES** Yu.Yu. Pervov, Vladivostok State Medical University, Vladivostok, Russia. **Aim.** To pathogenetically substantiate the effectiveness of performing prosthetic appliances of the dentition defects and predicting the results of occlusal rehabilitation of patients with pathology of the dental system based on the analysis of immune homeostasis of the oral mucosa. **Methods.** Examined were 39 people with secondary partial (I and II class according to Kennedy) and complete lack of teeth aged from 25 to 85 years, for whom removable acrylic dentures were manufactured. The control group included 18 people aged 20–85 years with abnormal dentition, requiring preliminary surgical preparation for prosthetics. Three age groups were identified: 20–40 years (first group), 40–60 years (second group), aged 60 and above (third group). Conducted was a morphological study of prosthetic bed biopsies obtained after 3, 6 and 12 months after returning the prostheses with immunohistochemical determination of markers for CD68, CD204, and CD163, with high specificity for dendritic cells, mast cells and macrophages, respectively, providing the immune homeostasis of the oral mucosa. For identification of intraepithelial lymphocytes determined was the expression of CD4 and CD8. In order to evaluate the intensity of regeneration of epithelial cells determined was the

expression of the Ki-67 marker. **Results.** In the individuals of the first and second age groups noted was the predominance of dendritic, mast cells, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>. In patients of the third group the dynamics of the content of CD68<sup>+</sup> and CD163<sup>+</sup> cells in the mucosa of the prosthetic bed was less pronounced. A direct strong correlation relationship between the proliferation index and the number of CD68<sup>+</sup>, CD204<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> cells, which provide the immune homeostasis of the oral mucosa in these patients, was established. A direct strong correlation relationship between the clinical changes in the oral cavity in the process of usage of the removable dentures and the absolute number of lymphocytes and dendritic cells in the inflammatory infiltrate was established. Revealed were the dynamics of changes in mitotic activity of keratinocytes in the process of usage of the removable dentures and the correlation of these parameters with the terms of use of the prostheses. **Conclusion.** The changes of the immune homeostasis parameters of the oral mucosa with this type of prosthesis can be considered a basis for pathogenetic substantiation of treatment and predicting the outcomes of occlusal rehabilitation of dental patients. **Keywords:** immune homeostasis, removable dentures, prosthetic bed mucous membrane, immunophenotyping.

Несмотря на значительное продвижение и увеличение роли дентальной имплантации в окклюзионной реабилитации стоматологических пациентов, остаётся актуальным вопрос о влиянии материалов и самой конструкции съёмных протезов на слизистую оболочку десны и её иммунный гомеостаз в области протезного ложа.

Потребность в протезировании дефектов зубных рядов съёмными протезами у пациентов после 50 лет достигает 56%, у лиц в возрасте от 40 до 50 лет — 15–20% [6].

В ряде случаев, проводя окклюзионную реабилитацию пациентов с использованием дентальных имплантатов, приходится прибегать к использованию частичных и полных съёмных протезов как на этапах лечения, так и в процессе изготовления условно съёмных протезов при окончательном протезировании данной категории больных. Зачастую воздействие инородного материала приводит к гингивиту, протезному стоматиту, аллергическим реакциям и другим клиническим проявлениям, что в свою очередь ведёт к увеличению периода адаптации, снижению качества жизни, дополнительным временным и финансовым затратам. [5, 8, 9].

Все проводимые ранее исследования по изучению влияния ортопедических конструкций на слизистую оболочку протезного ложа основаны лишь на клинических данных и результатах лабораторных исследований, позволяющих судить об изменениях клеточного состава тканей данной области и иммунном гомеостазе лишь косвенно [1, 2].

Целью нашего исследования стало патогенетическое обоснование эффективности протезирования дефектов зубных рядов и прогнозирование результатов окклюзионной реабилитации пациентов с патологией зубочелюстной системы на основе анализа иммунного гомеостаза в слизистой оболочке полости рта (СОПР).

Обследованы 39 человек в возрасте от 25 до 85 лет, из них 12 женщин и 27 мужчин, составивших опытную группу с патологией зубочелюстной системы, которым были изго-

товлены частичные пластиночные и полные съёмные протезы.

Контрольную группу составили 18 человек в возрасте 20–85 лет с патологией зубочелюстной системы, нуждающихся в предварительной хирургической подготовке к протезированию.

Проводили клиническое исследование СОПР. Определяли наличие очагов гиперемии, отёчности протезного ложа, оценивали состояние тканей пародонта с использованием пробы Шиллера-Писарева.

Статистическая обработка полученных цифровых данных проведена с применением метода статистических критериев и метода корреляционного анализа (по Пирсону).

Забор биоптатов производили в одно и то же время (приблизительно в 10 ч утра) с письменного согласия пациентов под инфильтрационной анестезией в области слизистой оболочки протезного ложа. Для исследования брали участки слизистой оболочки десны размером 1×1 мм.

Обследование проводили через 3, 6 и 12 мес после сдачи ортопедической конструкции.

Обследуемые были разделены на три возрастные группы, согласно классификации Г. Крайга: 20–40 лет, 40–60 лет, старше 60 лет.

Идентификацию иммунокомпетентных клеток проводили по одинаковой схеме с учётом локализации цитоспецифичных антигенов (плазматическая мембрана, лизосомы, ядро, комплекс Гольджи).

С целью определения фенотипа иммунокомпетентных клеток выполняли иммуногистохимическое исследование по стандартной методике с применением высокочувствительной системы визуализации «En Vision». С помощью моноклональных антител (клон КР1, код №М 0814, лот 119) выявляли макрофаги по маркёру CD68 (высокогликозилированный трансмембранный гликопротеин, который локализуется в лизосомах). Для маркировки CD163 использовали клон 10D6, класс иммуноглобулинов G1.

Для выявления тучных клеток применя-

Среднее количество клеток (в поле зрения), обеспечивающих иммунный гомеостаз, и пролиферативная активность эпителия в биоптатах слизистой оболочки области протезного ложа через 3, 6 и 12 мес пользования съёмными протезами

Возрастные группы	CD163, активированные макрофаги	Предшественники ДК	CD68, клетки Лангерганса	CD204, предшественники/ТК	Интраэпителиальные лимфоциты	Ki-67 (индекс пролиферации, %)
Через 3 мес						
От 20 до 40 лет	2,4±0,5**	0,9±0,06*	3,5±0,43	2,8±0,2	2,6±0,15	8,16±0,17
От 40 до 60 лет	2,6±0,07	1,0±0,16**	4,1±0,04	3,1±0,09	3,0±0,04*	8,6±0,2***
Старше 60 лет	1,9±0,3*	0,8±0,01	2,2±0,15**	2,3±0,03	2,1±0,02*	7,18±0,18
Через 6 мес						
От 20 до 40 лет	2,0±0,5**	1,1±0,06*	3,7±0,43	2,41±0,2	1,9±0,15	7,15±0,17
От 40 до 60 лет	2,1±0,07	1,33±0,16**	4,3±0,04	2,9±0,09	2,2±0,04*	7,59±0,2***
Старше 60 лет	1,75±0,3*	0,8±0,03	2,5±0,15**	2,0±0,03	1,7±0,02*	6,8±0,18
Через 12 мес						
От 20 до 40 лет	1,9±0,5**	1,1±0,06*	2,9±0,43	2,2±0,2	1,8±0,15	5,9±0,17
От 40 до 60 лет	2,0±0,07	1,2±0,16**	3,5±0,04	2,7±0,09	2,1±0,04*	6,21±0,2***
Старше 60 лет	1,65±0,3*	1,0±0,01	2,1±0,15**	1,3±0,03	1,4±0,02*	5,4±0,18

Примечание: ДК — дендритные клетки; ТК — тучные клетки; статистическая значимость различий по сравнению с первоначальными показателями: \*p <0,05; \*\*p <0,001; \*\*\*p <0,01.

ли моноклональные антитела к CD204, клон SPA-E5, класс иммуноглобулинов G1 (CD204 — фенотип 90% тучных клеток).

У 37 из 39 (94,8%) пациентов, начинающих пользоваться зубными протезами, выявлены изменения в тканях пародонта: гиперемия, отёчность и воспалительные явления — у 36 (92,3%) обследуемых, положительная проба Шиллера-Писарева — у 37 (94,8%) пациентов. На основании клинических признаков и объективных показателей у всех диагностированы гингивит и пародонтит лёгкой и средней степени тяжести. Пациенты с проявлениями аллергического протезного стоматита были выделены в отдельную группу и включены в дополнительное исследование.

Состояние СОПР и её тканевой гомеостаз зависят от баланса между вновь образующимися и существующими клетками. Детерминирующий фактор в процессе размножения клеток — вступление их в фазу синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты. Один из наиболее чувствительных методов оценки пролиферативной активности — иммуногистохимический анализ экспрессии маркера Ki-67. Индекс пролиферации (доля Ki-67-позитивных клеток) зависит от возраста и в норме составляет для СОПР 5–7%.

На основании результатов иммуногистохимического исследования нами предложена модель динамики иммунного гомеостаза протезного поля при пользовании частичными и полными съёмными протезами у прак-

тически здоровых пациентов различного возраста. Полученные данные представлены в табл. 1.

В биоптатах, взятых через 3 мес использования протезов, у пациентов опытной группы было отмечено значительное увеличение количества активированных макрофагов (с 1,63 до 2,3 в поле зрения; на 41,2%), тучных клеток (с 1,56 до 2,7; на 75%), клеток Лангерганса (с 1,1 до 3,2 в поле зрения; на 196%). Уменьшалось или оставалось неизменным содержание предшественников дендритных клеток, увеличивалась доля интраэпителиальных лимфоцитов. Эти изменения сопровождалось значительным повышением пролиферативной активности эпителия (с 5,4 до 7,9%; на 46,7%).

При исследовании биоптатов тех же пациентов через 6 мес использования протезов обнаружено снижение количества активированных макрофагов на 18% во всех возрастных группах, незначительное уменьшение количества Т-лимфоцитов. При этом мы наблюдали дополнительное увеличение количества антиген-презентирующих и тучных клеток на 7 и 2% соответственно. На этом сроке зарегистрировано снижение митотической активности эпителиального пласта с 7,9 до 7,1%.

И, наконец, исследование биоптатов, полученных через 12 мес использования протезов, показало дальнейшее снижение количества клеток макрофагального пула на 35%. Зарегистрировано снижение числа клеток

Лангерганса при практически неизменном количестве их предшественников, незначительное снижение доли активированных макрофагов. Количество интраэпителиальных лимфоцитов также уменьшалось. Индекс пролиферации в эпителии снижался до 5,83%, хотя превышал аналогичный показатель (5,4%) контрольной группы.

Выявлена прямая сильная корреляция между количеством макрофагов и индексом пролиферации ( $r=0,8$ ), обратная слабая корреляция между возрастом пациентов и индексом пролиферации ( $r=-0,3$ ), прямая сильная корреляция между количеством клеток Лангерганса, тучных клеток, макрофагов и индексом пролиферации ( $r=0,7$ ).

Выявленные в биоптатах десны области протезного ложа макрофаги, тучные клетки, дендритные клетки, интраэпителиальные лимфоциты обеспечивают иммунный гомеостаз СОПР и достаточно мобильно реагируют на введение ортопедических конструкций в полость рта.

Дендритные клетки — гетерогенная популяция антиген-презентирующих клеток костномозгового происхождения. По данным литературы, больше всего дендритных клеток находится в тканях, которые соприкасаются с внешней средой, например органах респираторного, желудочно-кишечного и уrogenитального тракта [7, 11]. Наши исследования показали значительное увеличение количества клеток иммунофагоцитарного звена в СОПР зоны протезного ложа при использовании съёмных протезов, в состав которых входят акриловые пластмассы, являющиеся аллергенами [3].

Несмотря на то, что тучные клетки не относят к иммунокомпетентным клеткам, известно, что им принадлежит существенная роль в развитии аллергических реакций. Нарастание количества тучных клеток пропорционально продолжительности пользования съёмными протезами подтверждает наше мнение о необходимости включения препаратов, подавляющих их активность, в протокол ведения пациентов при окклюзионной реабилитации с использованием съёмных протезов [4].

## ВЫВОДЫ

1. Использование частичных пластиночных и полных съёмных дентальных протезов ведёт к изменению морфологического

субстрата, поддерживающего иммунный гомеостаз СОПР.

2. При использовании съёмных протезов прослеживается корреляция индекса пролиферации с содержанием в воспалительном инфильтрате клеток  $CD68^+$ ,  $CD163^+$ ,  $CD204^+$ , обеспечивающих иммунный гомеостаз СОПР.

3. При использовании съёмных дентальных протезов в течение первых 6 мес в воспалительном инфильтрате десны области протезного ложа увеличивается содержание тучных клеток, дендритных клеток и тканевых макрофагов; в течение последующих 6 мес происходит снижение их количества.

4. Изменение параметров иммунного гомеостаза СОПР при данном виде протезирования можно считать основанием для патогенетического обоснования лечения и прогнозирования результатов окклюзионной реабилитации стоматологических больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Амираев У.А.* Состояние иммунитета у пациентов с непереносимостью к зубным протезам из разнородных сплавов металла // *Соврем. ортопед. стомат.* — 2009. — №11. — С. 43–45.
2. *Воложин А.И.* Адаптационные реакции зубочелюстной системы при протезировании (биохимические и иммунологические аспекты) // *Росс. стомат. ж.* — 2004. — №1. — С. 4–9
3. *Жолудев С.Е.* Способы лечения непереносимости съёмных зубных протезов // *Панорам. ортопед. стомат.* — 2003. — №3. — С. 28–34.
4. *Климин В.Г.* Тучные клетки и гипоксия // *Вест. урал. мед. акад. науки.* — 2006. — №1. — С. 45–48.
5. *Летилин А.В., Рубин В.И., Прошин А.Г.* Влияние съёмных пластиночных протезов, изготовленных из акриловых пластмасс, на структурно-функциональные свойства клеточных мембран слизистой оболочки полости рта // *Стоматология.* — 2003. — №2. — С. 51–54.
6. *Миргазизов М.З., Физюкова Г.Г.* Влияние различных конструкционных материалов на ткани протезного ложа при протезировании зубов бюгельными протезами // *Панорам. ортопед. стомат.* — 2002. — №3. — С. 26–27.
7. *Пейл А.Д.* Пластическая и реконструктивная хирургия лица. — М.: Бином, 2007. — 935 с.
8. *Фомина Ю.В., Урутина М.Н., Леонтьев В.К. и др.* Оптическая когерентная томография в оценке состояния слизистой оболочки полости рта. Сообщение 1. Нормальная слизистая оболочка // *Стоматология.* — 2004. — №3. — С. 15–21.
9. *Azuma M.* Fundamental mechanisms of host immune responses to infection // *J. Periodontal Res.* — 2006. — Vol. 41. — P. 361–373.
10. *Munro C.L., Grap M.J., Jablonski R. et al.* Oral health measurement in nursing research: state of the science // *Biol. Res. Nurs.* — 2006. — Vol. 8. — P. 35–42.
11. *Ueno H., Klechevsky E., Morita R. et al.* Dendritic cell subsets in health and disease // *Immunol. Rev.* — 2007. — Vol. 219. — P. 118.