

Роль эпителиальных островков Малассе в формировании радикулярной кисты

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования – установить факторы, стимулирующие пролиферативную активность эпителиальных остатков Малассе и способствующие формированию радикулярной кисты в эксперименте.

Ключевые слова: апикальный периодонтит, эпителиальные островки Малассе, радикулярная киста

Эпителиальные островки (остатки) Малассе – группы из 8–15 эпителиальных клеток, окруженных базальной мембраной, в составе периодонтальной связки, персистирующие в ней на протяжении всего постнатального онтогенеза. Свое название островки получили в честь L. Malassez, который в 1885 г на срезах зубов человека впервые описал морфологию этих структур [8].

Островки Малассе представляют собой остатки эпителиального (гертвиговского) корневого влагалища. Они, как правило, определяются вблизи цемента корня зуба, чаще в пришеечной и периапикальной областях, и состоят из клеток, содержащих большое темное ядро, окруженное узким ободком цитоплазмы. Функция островков Малассе до конца не установлена. Существует гипотеза, что они обеспечивают сохранение периодонтальной щели и препятствуют формированию зубо-альвеолярного анкилоза [2]. Это происходит, во-первых, за счет синтеза гликопротеинов (фибронектина), протеогликанов (гиалуроновой кислоты), и коллагена IV типа. Перечисленные молекулы влияют на физико-химические свойства межклеточного вещества периодонтальной связки, а также изменяют секреторную активность, адгезивную способность и скорость миграции клеток, входящих в состав периодонта [1]. Во-вторых, эпителиальные клетки секретируют простагландины и интерлейкин-1 α – цитокины, потенциально стимулирующие резорбцию костной ткани стенки зубной альвеолы. В ряде исследований показана способность эпителиальных клеток разрушать коллаген за счет секреции коллагеназы, желатиназы и тканевого ингибитора металлопротеиназ [8]. Активность экспрессии литических ферментов клетками островков Малассе многократно возрастает под влиянием патогенных микроорганизмов.

В настоящее время общепризнано, что клетки из эпителиальных остатков Малассе являются источником формирования эпителиальной выстилки радикулярной кисты или формирования злокачественных опухолей в области верхушки корня зуба [1]. Однако до настоящего времени не известно, почему осложнением пульпита в одних случаях является периапикальная гранулема, в других – радикулярная киста.

Цель исследования – установить факторы, стимулирующие пролиферативную активность эпителиальных остатков Малассе и способствующие формированию радикулярной кисты в эксперименте.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на 51 самце беспородных белых крыс массой от 250 до 320 г в возрасте 4 месяцев. Модель

апикального периодонтита создавали путем вскрытия пульпарной полости первых моляров правой и левой половины нижней челюсти. Все манипуляции проводили под общей анестезией путем внутрибрюшинного введения 1%-ного раствора тиопентала натрия в дозе 20 мг/кг массы тела. Препарирование твердых тканей зуба проводили стальными и твердосплавными шаровидными борами (размер № 1) с использованием портативного зубохирургического аппарата «БЭСб-03М». Доступ содержимого ротовой полости к пульпарной камере зуба обеспечивали посредством разрушения окклюзионной поверхности коронки. Диагностическим критерием вскрытия полости зуба служило кровотечение из пульпы. Восемнадцать крысам (опытная группа) через сутки после вскрытия пульпарной полости однократно внутрибрюшинно вводили метотрексат в дозе 7,5 мг/кг массы тела животного. Группу сравнения составили 33 белые крысы (66 зубов), у которых производилось только вскрытие пульпарной полости. Животных выводили из эксперимента путем внутрибрюшинной инъекции летальной дозы тиопентала натрия. Забор материала для гистологического исследования осуществляли на 7-е и 14-е сутки от начала эксперимента в опытной группе и на 7-е, 14-е, 28-е, 56-е и 84-е сутки от начала эксперимента в группе сравнения. Сегменты нижней челюсти, включавшие зуб со вскрытой пульпарной полостью и два соседних интактных зуба, фиксировали в 10%-ом растворе нейтрального формалина. После декальцинации в 5%-ом растворе азотной кислоты материал заливали в парафин. Серийные срезы толщиной 6 мкм, выполненные в мезиодистальном направлении, окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали под световым микроскопом. Всего изучено 96 серий срезов зубов со вскрытой пульпарной полостью (30 зубов животных опытной группы и 66 зубов крыс группы сравнения).

Результаты и обсуждение. Гистологическое исследование всех зубов показало, что в опытной группе и группе сравнения, начиная уже с 7 суток после вскрытия пульпарной полости, вокруг верхушки корня зуба выявляется очаг воспаления. Исходом острой фазы процесса является формирование одной из двух наиболее часто встречающихся морфологических форм хронического периапикального воспалительного процесса: периапикальной гранулемы или радикулярной (корневой) кисты. Периапикальная гранулема состоит из грануляционной ткани, содержащей большое количество тонкостенных кровеносных сосудов, вокруг которых располагаются моноцитарно-моноклеарные фагоциты, фибробласты, лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки и другие клеточные элементы. По периферии грануляционная ткань отграничена фиброзной капсулой. Радикулярная киста имеет полость, выстланную многослойным плоским эпителием, снаружи от которого располагается вал соединительной ткани, инфильтрированный клетками воспалительной реакции. В группе сравнения гранулемы вокруг верхушки корня зуба диагностируются чаще (28 наблюдений), чем кисты (12 наблюдений) (рис.1). Острый апикальный периодонтит отмечен в области периодонтальной связки 13 зубов, периодонтальные абсцессы выявлялись в 8 случаях, диффузная гнойная инфильтрация тканей периодонта – в 3 случаях. В одном случае выявлено наличие одновременно гранулемы и радикулярной кисты в области разных корней одного зуба. Еще в одном зубе одновременно отмечены периодонтальный абсцесс и радикулярная киста в

стадии обострения. В 2 зубах в составе периапикальной гранулемы встречались участки пролиферирующих эпителиальных клеток. Такие образования классифицировались как кистогранулемы (сложные гранулемы).

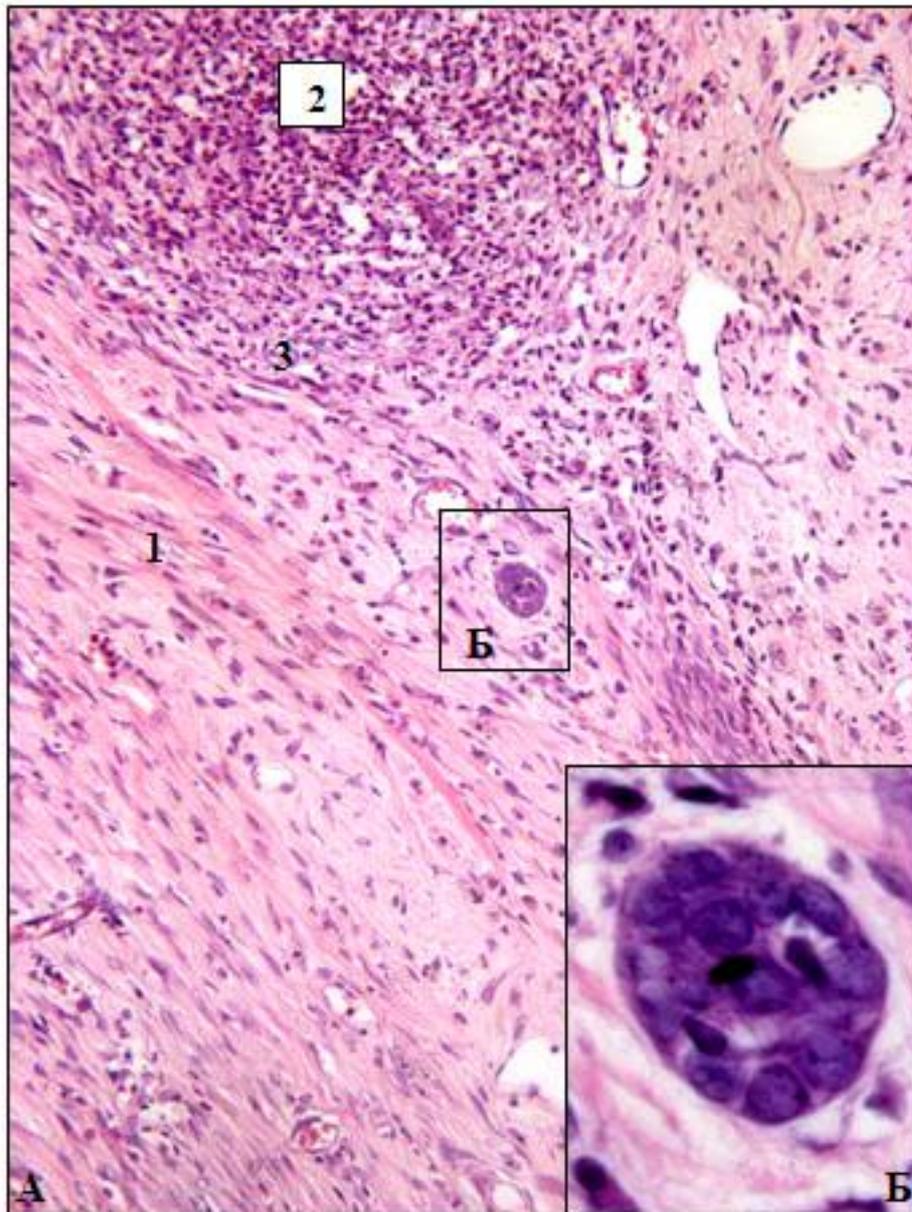


Рис.1. Периапикальная гранулема (56 суток после вскрытия пульпарной полости; группа сравнения). А – общий вид (x200); Б – эпителиальный островок Малассе (x1000). 1 – периодонтальная связка; 2 – периапикальная гранулема; 3 – фиброзная капсула. Окраска гематоксилин-эозин.

Схожие результаты относительно частоты встречаемости разных нозологических форм апикального периодонтита получены при патоморфологическом исследовании биопсийного материала, взятого у взрослого населения, обратившегося за стоматологической помощью. По данным Love et Firth [4] периапикальная гранулема диагностируется в 50 – 77, 9% случаев, корневая киста – в 8,6 – 23% наблюдений, а периапикальный абсцесс – у 5 – 35 % пациентов [4]. Большой разброс результатов обусловлен тем, что подобные исследования трудно сделать рандомизированными. Материал забирался только у людей, обратившихся за стоматологической помощью, а их возраст колебался в широком диапазоне. Еще одной причиной разброса данных могут быть

диагностические ошибки, когда кистой называются все образования, в которых обнаруживаются пласты эпителиальных клеток. В этом случае речь должна идти не о кисте, а о кистогрануле. Так, из 50 детально исследованных очагов периапикального воспаления, почти в половине случаев (21 образце) Ricucci et al. [7] обнаруживали присутствие эпителиальных клеток. При этом только 16 образований классифицировались авторами как периапикальные кисты. В тех случаях, когда поражение периапикальных тканей моделировалось у животных на фоне угнетения иммунной системы, нами обнаружен ряд особенностей течения патологического процесса. На фоне введения метотрексата поражение пульпы и появление структурно сформированного очага воспаления в апикальном периодонте наступали раньше, чем в условиях нормальной неспецифической резистентности макроорганизма. Морфологические изменения периодонта в области верхушки корня зуба отличались полиморфизмом с преобладанием диффузного гнойного воспаления тканей периодонта большой протяженности. В периодонтальной связке зуба с периапикальным очагом хронического воспаления животных опытной группы выявлялись крупные очаги пролиферации эпителия. Наблюдалось увеличение количества радикулярных кист по сравнению с группой животных, не подвергавшихся иммунной супрессии. В опытной группе на 3 гранулемы приходится 9 кист и 7 периодонтальных абсцессов (рис.2). Острый апикальный периодонтит отмечен в области 1 зуба, некроз периодонтальной связки выявлен в области 5 зубов, диффузная лейкоцитарная инфильтрация тканей периодонта – в области 3 зубов. Сочетание выраженных альтеративных изменений периодонтальной связки с очагами лейкоцитарной инфильтрации отмечено в двух случаях. У одной крысы островок Малассе выявлен в области периодонтальной связки соседнего интактного зуба. Отмечалось усиление пролиферации эпителия маргинального периодонта. Подобные морфологические изменения отсутствуют в периодонтальной связке животных группы сравнения.

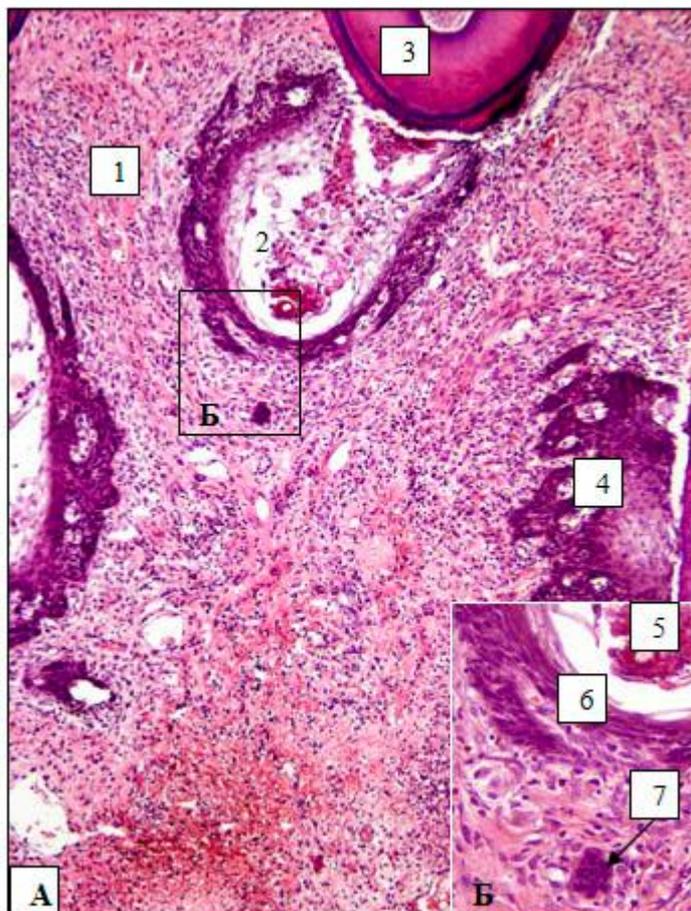


Рис.2. Радикулярные кисты через (7 суток после вскрытия пульпарной полости; опытная группа). А – общий вид периапикальной области (x100); Б – стенка кисты и эпителиальный островок Малассе (x200). 1 – периодонтальная связка; 2 – полость радикулярной кисты; 3 – корень зуба; 4 – участок пролиферации эпителия на боковой поверхности корня соседнего зуба; 5 – лейкоцитарно-некротические массы; 6 – эпителиальная выстилка стенки кисты; 7 – эпителиальный островок Малассе. Окраска гематоксилин-эозин.

Полученные нами данных об увеличении тяжести течения воспалительного процесса на фоне иммуносупрессии, подтверждаются результатами исследования Nakamura K. et al. [6]. После вскрытия пульпарной полости на фоне введения крысе метотрексата, вызывающего снижение количества нейтрофилов в циркулирующей крови, значительно увеличивается площадь некроза пульпы. Авторы считают, что это связано со снятием защитных барьеров, препятствующих бактериальной инвазии (подавление неспецифического иммунитета). Тяжелая степень деструкции периодонта часто встречается у пациентов с хроническим грануломатозом, циклической нейтропенией, синдромом Папиллона-Лефевра и другими врожденными заболеваниями, сопровождающимися подавлением неспецифического иммунитета [9].

На фоне экспериментальной иммуносупрессии нами обнаружено ускорение течения патологического процесса в периодонте, завершающего формирование радикулярной кисты. Так, в группе сравнения радикулярные кисты впервые выявляются только на 28-е сутки после начала эксперимента, а в опытной группе

животных данная патология диагностируется морфологически уже на 7-е сутки эксперимента. Существует несколько теорий относительно механизма образования радикулярных кист. В соответствии с теорией эпителиальной колонизации эпителиальные клетки проникают в область периапикального абсцесса через временно существующую фистулу, соединяющую очаг воспаления с ротовой полостью. По мнению Ricucci et al. [7] образование полости в очаге периапикального воспаления может происходить в результате действия на соединительную ткань периодонтальной связки протеолитических ферментов, которые выделяются полиморфноядерными лейкоцитами (теория микроабсцесса). Подобным образом апикулярная гранулема может трансформироваться в радикулярную кисту. Подтверждением этой гипотезы служат полученные нами данные, демонстрирующие одновременное увеличение числа периапикальных абсцессов и радикулярных кист у животных опытной группы. Теория эпителиальной кавитации предполагает, что образование радикулярной кисты начинается с пролиферации клеток островков Малассе. Причиной усиления пролиферативной активности этих клеток могут быть локальные изменения рН или концентрации диоксида углерода в тканях, а также неспецифические медиаторы воспаления (нейропептиды, фибринолитические пептиды, кинины, метаболиты арахидоновой кислоты, вазоактивные амины, лизосомальные ферменты и др.) и факторы роста, выделяемые клетками организма хозяина [3]. В экспериментах *in vitro* неоднократно демонстрировался стимулирующий эффект на пролиферацию эпителиальных тканей высоких концентраций эпидермального фактора роста, трансформирующего фактора роста- α и фактора некроза опухолей. *In vivo* доказано, что вокруг пролиферирующего эпителия и рядом с эпителиальной выстилкой кист обычно концентрируется большое число клеток иммунной системы, а в составе жидкости, заполняющей полость кисты, повышено содержание иммуноглобулинов [10]. Возможно, в результате высокой пролиферативной активности эпителиальные клетки меняют свои антигенные свойства и воспринимаются организмом как чужеродные, стимулируя ответную иммунологическую реакцию.

Сами микробы и их токсины также обладают митогенным действием. В этой связи логично предположить, что в условиях иммуносупрессии на фоне бесконтрольного увеличения количества микроорганизмов в пульпе зуба и за ее пределами их стимулирующий эффект на пролиферацию эпителиальных клеток возрастает. Кроме того, на ранних этапах развития воспаления выделяется большое количество хемокинов. Эти цитокины необходимы для активации нейтрофилов и моноцитов и их привлечения в очаг воспаления. Первым цитокином, с доказанным хемоаттрактивным эффектом в отношении нейтрофильных лейкоцитов, является интерлейкин-8. Marton et al. [5] обнаружили высокую экспрессию данного хемокина и его рецепторов на поверхности клеток эпителиальных островков Малассе. Содержание других цитокинов в стенке радикулярной кисты также превышает их концентрацию в составе периапикальной гранулемы. Представленные данные дают основание считать, что именно хемокины стимулируют пролиферацию эпителиальных клеток. В эксперименте с использованием метотрексата в связи с резким

снижением количества нейтрофильных лейкоцитов, мы полагаем, хемокины не столько взаимодействуют с соответствующими рецепторами клеток крови, привлекая их в очаг воспаления, сколько стимулируют пролиферацию эпителиоцитов. Влияние иммунокомпетентных клеток на пролиферативную активность эпителия при хроническом воспалительном процессе можно объяснить нарушением функциональных взаимодействий, которые устанавливаются в интактной периодонтальной связке между эпителиальными клетками островков Малассе, дендритными клетками (клетками Лангерганса) и макрофагами. Доказано, что содержание клеток Лангерганса коррелирует с активностью пролиферативных процессов в эпителиальном компоненте периапикальных очагов воспаления [1]. Клетки Лангерганса являются антиген презентирующими клетками и выделяют факторы, регулирующие пролиферацию эпителия клеток в составе островков Малассе. Количество этих дендритных клеток в стенке радикулярной кисты значительно больше, чем в составе периапикальной гранулемы.

Таким образом, результатами выполненного исследования доказана важная роль иммунной системы в развитии хронического воспалительного процесса вокруг верхушки корня зуба, как осложнения пульпита. Выраженность системного неспецифического иммунного ответа может предопределять характер морфологических изменений, происходящих в очаге воспаления в связи с хронизацией процесса. Поэтому, для достижения благоприятных результатов лечения хронического периодонтита, наряду с проведением адекватного эндодонтического лечения, стоматологу следует оценивать, а в случае необходимости, корректировать иммунный статус пациента.

Литература

1. Быков, В. Л. Эпителиальные остатки Малассе: тканевая, клеточная и молекулярная биология / В. Л. Быков // Морфология. 2003. № 4. С. 95–103.
2. Fujiyama, K. Denervation resulting in dento-alveolar ankylosis associated with decreased Malassez epithelium / K. Fujiyama [et al.] // J. Dent. Res. 2004. № 8. P. 625–629.
3. Lin, L. M. Proliferation of epithelial cell rests, formation of apical cysts, and regression of apical cysts after periapical wound healing / L. M. Lin, G. T. Huang, P. A. Rosenberg // J. Endod. 2007. № 8. P. 908–916.
4. Love, R. M. Histopathological profile of surgically removed persistent periapical radiolucent lesions of endodontic origin / R. M. Love, N. Firth // Int. Endod. J. 2009. № 3. P. 198–202.
5. Marton, I. J. Differential in situ distribution of interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and Rantes in human chronic periapical granuloma / I. J. Marton [et al.] // Oral. Microbiol. Immunol. 2000. № 1. P. 63–65.
6. Nakamura, K. Effect of methotrexate-induced neutropenia on pulpal inflammation in rats / K. Nakamura [et al.] // Endod. 2002. № 4. P. 287–290.
7. Ricucci, D. Epithelium and bacteria in periapical lesions / D. Ricucci [et al.] // Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2006. № 2. P. 239–249.
8. Rincon, J. C. The epithelial cell rests of Malassez – a role in periodontal regeneration / J. C. Rincon, W. G. Young, P. M. Bartold // J. Periodont. Res. 2006. № 41. P. 245–252.

9. Stashenko, P. Periapical inflammatory responses and their modulation / P. Stashenko, R. Teles, R. D'Souza // Crit. Rev. Oral Biol. Med. 1998. № 4. P. 498–521.
10. Toller, P. A. Protein substances in odontogenic cyst fluids / P. A. Toller // Br. Dent. J. 1970. № 7. P. 317–322.