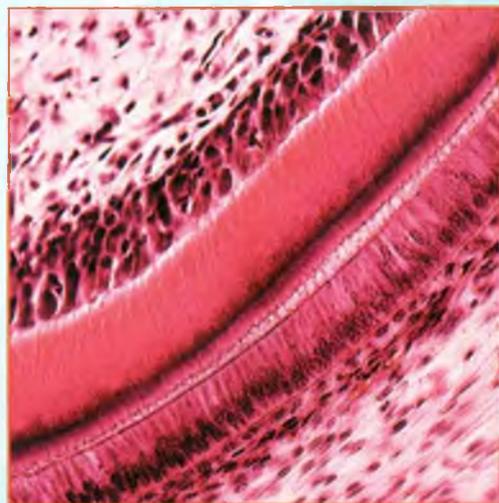


В.Л. Быков

ГИСТОЛОГИЯ И ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА ЧЕЛОВЕКА

**УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ
ДЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ
ФАКУЛЬТЕТОВ**



**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»**

В.Л. Быков

ГИСТОЛОГИЯ И ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА ЧЕЛОВЕКА

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ФАКУЛЬТЕТОВ

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации к использованию в образовательных учреждениях, реализующих образовательные программы высшего профессионального образования по направлению 060201.65 «Стоматология» и специальности высшего профессионального образования 060201 «Стоматология»

Регистрационный номер рецензии 408 от 26 сентября 2013 года
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР/Медиа»
2014

УДК 616.31-01
ББК 56.6-2
Б95

Автор:

Быков Владимир Лазаревич — д-р мед. наук, проф., акад. РАЕН, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, член президиума правления Международной ассоциации морфологов и Всероссийского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, главный редактор журнала «Морфология».

Рецензенты:

Валькович Эрнест Иванович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии и эмбриологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; *Верин Владимир Константинович* — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; *Обухов Дмитрий Константинович* — д-р биол. наук, профессор кафедры гистологии и цитологии Санкт-Петербургского государственного университета.

Быков В. Л.

Б95 Гистология и эмбриональное развитие органов полости рта человека : учеб. пособие. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 624 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-3011-8

Учебное пособие содержит современные сведения о микроскопическом строении и эмбриональном развитии органов полости рта. Строение клеток, тканей и органов полости рта рассматривается в неразрывной связи с их функцией и особенностями в различные возрастные периоды. В соответствии с медицинской направленностью курса специально отмечается клиническое значение нарушений некоторых описываемых морфофункциональных механизмов и указываются возможности диагностики различных стоматологических заболеваний с использованием цито- и гистологических методов. Рассмотрение вопросов эмбриологии органов полости рта и лица содержит указания на механизмы возникновения некоторых клинически важных нарушений и пороков развития. Заключительный раздел книги посвящен вопросам тканевой и клеточной инженерии органов полости рта.

Учебное пособие предназначено студентам стоматологических факультетов медицинских вузов, клиническим ординаторам, аспирантам, гистологам, эмбриологам, врачам-стоматологам.

УДК 616.31-01
ББК 56.6-2

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Быков В. Л., текст, иллюстрации, 2014
© ООО Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2014
© ООО Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, оформление, 2014

ISBN 978-5-9704-3011-8

Условные сокращения	10
Предисловие.....	12

ЧАСТЬ I. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА

15

Глава 1. Общие принципы структурной организации слизистой оболочки полости рта.....

17

1.1. Общие сведения и функции слизистой оболочки полости рта	17
1.2. Клиническое значение слизистой оболочки полости рта	19
1.3. Общие закономерности строения слизистой оболочки полости рта и ее типы	22
1.4. Строение эпителия слизистой оболочки полости рта	23
1.4.1. Базальная мембрана эпителия слизистой оболочки - полости рта	23
1.4.2. Многослойный плоский ороговевающий эпителий слизистой оболочки полости рта	25
1.4.3. Многослойный плоский неороговевающий эпителий слизистой оболочки полости рта	28
1.4.4. Гистофизиология эпителия слизистой оболочки полости рта	30
1.4.5. Цитологическое исследование эпителия слизистой оболочки полости рта и его клиническое значение	32
1.5. Механизмы взаимодействий эпителия слизистой оболочки полости рта с микроорганизмами.....	37
1.6. Неэпителиальные клетки в составе эпителиального пласта слизистой оболочки полости рта	40
1.7. Собственная пластинка слизистой оболочки полости рта	46
1.7.1. Клетки собственной пластинки слизистой оболочки полости рта	47
1.7.2. Межклеточное вещество собственной пластинки слизистой оболочки полости рта	51
1.8. Подслизистая основа.....	52
1.9. Кровеносные и лимфатические сосуды слизистой оболочки полости рта	53
1.10. Иннервация слизистой оболочки полости рта.....	54
1.11. Тканевые и клеточные защитные механизмы слизистой оболочки полости рта	55
1.12. Клеточные механизмы иммунной толерантности слизистой оболочки полости рта и их использование для иммунотерапии	65

8.5. Пульпа временных и постоянных зубов	248
8.6. Возрастные изменения пульпы зуба	250
8.7. Реакция пульпы на повреждающие факторы	255
8.7.1. Воспаление пульпы (пульпит)	256
8.7.2. Специфические реакции одонтобластов на раздражение пульпы	263
8.8. Пути и механизмы распространения веществ по пульпе зуба и за ее пределы	264
Контрольные вопросы	265
Глава 9. Строение поддерживающего аппарата зуба	266
9.1. Состав и функции	266
9.2. Периодонт (периодонтальная связка)	266
9.2.1. Общая характеристика строения и функции	266
9.2.2. Клетки периодонта	268
9.2.3. Межклеточное вещество периодонта	274
9.2.4. Кровеносные и лимфатические сосуды периодонта	279
9.2.5. Иннервация периодонта	280
9.2.6. Возрастные изменения периодонта	281
9.2.7. Регенерация и перестройка периодонта	282
9.3. Альвеолярные отростки	285
9.3.1. Общая характеристика строения и функции	285
9.3.2. Клетки костной ткани зубной альвеолы	286
9.3.3. Межклеточное вещество костной ткани зубной альвеолы	291
9.3.4. Структурная организация альвеолярного отростка	292
9.3.5. Структурные дефекты альвеолярного отростка	294
9.3.6. Регенерация и перестройка альвеолярного отростка	296
9.3.7. Возрастные изменения альвеолярного отростка	302
9.4. Зубодесневое соединение	304
9.4.1. Общая характеристика строения и функции	304
9.4.2. Эпителий области зубодесневого соединения	304
9.4.3. Собственная пластинка слизистой оболочки в области зубодесневого соединения	311
9.4.4. Жидкость десневой борозды	314
9.4.5. Возрастные изменения области зубодесневого соединения	315
9.5. Клеточные и тканевые механизмы развития заболеваний пародонта	316
Контрольные вопросы	320
Глава 10. Строение височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц ...	321
10.1. Височно-нижнечелюстной сустав	321
10.1.1. Общая характеристика и функции	321
10.1.2. Суставные поверхности сочленяющихся костей	322
10.1.3. Суставной хрящ	324
10.1.4. Суставной диск	334
10.1.5. Суставная капсула	339
10.1.6. Синовиальная жидкость	342
10.1.7. Связки височно-нижнечелюстного сустава	347
10.1.8. Кровоснабжение и иннервация височно- нижнечелюстного сустава	350

10.1.9. Возрастные изменения структурных компонентов и тканей височно-нижнечелюстного сустава.....	350
10.1.10. Клеточные и тканевые механизмы развития заболеваний височно-нижнечелюстного сустава	354
10.2. Жевательные мышцы	359
10.2.1. Общая характеристика, топография и функции.....	359
10.2.2. Типы мышечных волокон в жевательных мышцах	361
10.2.3. Влияние свойств пищи на состояние жевательных мышц.....	363
10.2.4. Возрастные изменения жевательных мышц	363
Контрольные вопросы	364
ЧАСТЬ II. ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ОРГАНОВ	
ПОЛОСТИ РТА	365
Глава 11. Развитие лица и формирование полости рта.....	367
11.1. Ранний морфогенез лица и полости рта	367
11.1.1. Ротовая ямка (бухта) и жаберный аппарат.....	367
11.1.2. Развитие лица и формирование первичной полости рта	371
11.2. Развитие челюстей.....	373
11.2.1. Развитие нижней челюсти	373
11.2.2. Развитие верхней челюсти.....	376
11.3. Развитие височно-нижнечелюстного сустава	378
11.4. Развитие нёба и разделение первичной полости рта на окончательную полость рта и полость носа	381
11.5. Развитие языка.....	384
11.6. Врожденные пороки развития лица и полости рта	385
11.7. Нарушения развития височно-нижнечелюстного сустава	389
Контрольные вопросы.....	389
Глава 12. Развитие слизистой оболочки полости рта и слюнных желез	391
12.1. Развитие слизистой оболочки полости рта	391
12.2. Развитие слюнных желез.....	393
Контрольные вопросы.....	398
Глава 13. Развитие зубов: общие сведения	399
13.1. Характеристика развития зубов человека.....	399
13.2. Источники развития тканей зуба.....	400
13.3. Периоды развития зуба	402
13.4. Особенности развития временных и постоянных зубов.....	403
13.5. Половые и этнические особенности развития зубов	403
13.6. Развитие зубов человека и эволюция.....	404
Контрольные вопросы.....	405
Глава 14. Ранние этапы развития зуба: закладка, формирование и дифференцировка зубных зачатков	407
14.1. Период закладки зубных зачатков	407
14.2. Период формирования и дифференцировки зубных зачатков	409
14.2.1. Формирование зубных зачатков	409
14.2.2. Дифференцировка зубных зачатков.....	411
14.3. Роль эпителиально-мезенхимных взаимодействий в формировании и дифференцировке зубных зачатков	420

14.4. Нарушения ранних стадий развития зубов и их клиническое значение.....	424
14.4.1. Аномалии количества зубов.....	424
14.4.2. Аномалии размеров зубов.....	427
14.4.3. Аномалии формы зубов.....	429
Контрольные вопросы.....	433
Глава 15. Образование дентина (дентиногенез).....	434
15.1. Дифференцировка одонтобластов и образование ими дентина.....	434
15.2. Образование дентина в коронке зуба.....	439
15.2.1. Общие закономерности дентиногенеза в коронке зуба.....	439
15.2.2. Образование плащевого дентина.....	441
15.2.3. Образование околопульпарного дентина.....	442
15.2.4. Динамика активности одонтобластов.....	443
15.2.5. Образование перитубулярного дентина.....	444
15.3. Образование дентина в корне зуба.....	445
15.4. Формирование первичного, вторичного и третичного дентина.....	449
15.5. Роль эпителиально-мезенхимных взаимодействий в образовании дентина.....	452
15.6. Нарушения дентиногенеза и их клиническое значение.....	452
Контрольные вопросы.....	453
Глава 16. Образование эмали (амелогенез).....	454
16.1. Дифференцировка энамелобластов и образование ими эмали.....	454
16.2. Секрция и первичная минерализация эмали.....	456
16.2.1. Общие закономерности секрции и первичной минерализации эмали.....	456
16.2.2. Структурно-функциональные и топографические характеристики секрции и первичной минерализации эмали.....	461
16.3. Созревание (вторичная минерализация) эмали.....	466
16.4. Окончательное созревание (третичная минерализация) эмали.....	471
16.5. Нарушения амелогенеза и их клиническое значение.....	472
Контрольные вопросы.....	477
Глава 17. Образование цемента, развитие периодонта, альвеолярного отростка и пульпы зуба.....	478
17.1. Зубной мешочек — источник тканей пародонта.....	478
17.2. Образование цемента (цементогенез).....	479
17.3. Развитие периодонта.....	481
17.4. Развитие альвеолярного отростка.....	482
17.5. Развитие пульпы зуба.....	483
Контрольные вопросы.....	485
Глава 18. Прорезывание зубов.....	486
18.1. Изменения тканей при прорезывании зуба.....	486
18.2. Механизмы прорезывания зубов.....	493
18.3. Сроки и последовательность прорезывания временных зубов.....	495
18.4. Нарушения прорезывания временных зубов.....	500
18.4.1. Задержка прорезывания зубов.....	500
18.4.2. Раннее (преждевременное) прорезывание зубов.....	502
Контрольные вопросы.....	503

Глава 19. Особенности развития и прорезывания постоянных зубов	504
19.1. Общая характеристика развития постоянных зубов	504
19.2. Выпадение и разрушение временных зубов при прорезывании постоянных	506
19.3. Аномалии процесса выпадения временных зубов	512
19.4. Прорезывание постоянных зубов	512
19.5. Нарушения прорезывания постоянных зубов	518
19.6. Эктопическое и гетеротопическое развитие зубов	521
19.6.1. Эктопическое развитие зубов	521
19.6.2. Гетеротопическое развитие зубов	522
Контрольные вопросы	523
Глава 20. Анатомические и гистологические различия между постоянными и временными зубами	524
20.1. Анатомические различия	524
20.2. Гистологические различия	525
Контрольные вопросы	528
ЧАСТЬ III. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА	529
Глава 21. Главные принципы тканевой и клеточной инженерии органов полости рта	531
21.1. Проблемы и пути замещения поврежденных и утраченных тканей и органов полости рта	531
21.2. Общие принципы тканевой и клеточной инженерии	533
Контрольные вопросы	542
Глава 22. Тканевая и клеточная инженерия различных органов полости рта	543
22.1. Тканевая инженерия слизистой оболочки полости рта	543
22.2. Тканевая и клеточная инженерия слюнных желез	548
22.3. Тканевая и клеточная инженерия зуба	552
22.3.1. Тканевая инженерия зуба как органа	553
22.3.2. Тканевая инженерия пульпарно-дентинного комплекса	560
22.4. Тканевая и клеточная инженерия структур пародонта	568
22.5. Тканевая инженерия костной ткани челюстно-лицевой области	569
22.6. Тканевая и клеточная инженерия структур височно-нижнечелюстного сустава	575
Контрольные вопросы	577
Заключение	579
Приложение. Краткий словарь эпонимических терминов по гистологии и эмбриологии органов полости рта (от святых до лауреатов Нобелевской премии)	582
Рекомендуемая литература	590
Предметный указатель	611

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АПК	— антигенпредставляющие клетки
АТФ	— аденозинтрифосфат
АТФаза	— аденозинтрифосфатаза
АЭС	— агранулярная (гладкая) эндоплазматическая сеть
ВИП	— вазоактивный интестинальный полипептид
ВР	— вещество Р
ГЭС	— гранулярная эндоплазматическая сеть
ИЛ	— интерлейкин
ИФР	— инсулиноподобный фактор роста
КМБ	— костный морфогенетический белок
КСФ	— колониестимулирующий фактор
КСФ-Г	— колониестимулирующий фактор гранулоцитов
КСФ-ГМ	— колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов
КСФ-М	— колониестимулирующий фактор макрофагов
ЛПС	— липополисахариды
МПМ	— металлопротеиназа(ы) матрикса
НКА	— нейрокинин А
НПУ	— нейропептид Y
ПСКГ	— пептид, связанный с кальцитонинным геном
РМК	— реактивные метаболиты кислорода
ССККМ	— стволовые стромальные клетки костного мозга (мезенхимные стволовые клетки)
ТРФР	— тромбоцитарный фактор роста
ТФР	— трансформирующий фактор роста
ФНО	— фактор некроза опухолей
ФРН	— фактор роста нервов
ФРСЭ	— фактор роста сосудистого эндотелия
ФРФ	— фактор роста фибробластов
ЦНС	— центральная нервная система
ШИК	— шифф-йодная кислота
ЭФР	— эпидермальный фактор роста
CLR	— лектиновый рецептор С-типа (C-type lectin-receptor)
Ig	— иммуноглобулины
NF-κB	— ядерный фактор каппа-B (Nuclear Factor kappa B)
NK-клетки	— натуральные киллеры (Natural Killer) cells
NLR	— NOD-подобные рецепторы (NOD-Like-Receptors)

NO	— оксид (окись) азота
NOD	— нуклеотид-связывающий олигомеризующий домен (Nucleotide-binding Oligomerization Domain)
NOS	— синтаза оксида азота (NO Synthase)
OPG	— остеопротегерин (Osteoprotegerin)
PRR	— образ-распознающие рецепторы (Pattern-Recognition Receptors)
PTHrP	— белок, родственнй паратгормону (ParaThyroid Hormone related Protein)
RANK	— рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В (Receptor Activator of Nuclear Factor κB)
RANKL	— лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand)
S-IgA	— секреторный иммуноглобулин класса А
TLR	— толл-подобные рецепторы (toll-like receptors)

*С любовью посвящаю эту книгу
моей жене Ирине и моей дочери Лизе*

ПРЕДИСЛОВИЕ

Изучение развития и микроскопического строения органов полости рта закладывает основу профессиональных знаний врача-стоматолога и является неотъемлемой частью его подготовки. В последние годы в области изучения развития и строения органов полости рта достигнут значительный прогресс и накоплен огромный объем фактических данных, которые обобщены в большом количестве журнальных статей, обзоров, сборников и специальных монографий, изданных в нашей стране и за рубежом. В связи с этим серьезной задачей при создании современного учебного пособия по профильным разделам курса гистологии, цитологии и эмбриологии для студентов-стоматологов явился тщательный отбор наиболее важного и оптимального по объему материала, который имеет существенное значение для понимания развития, строения и функции органов полости рта, а также создает надежный морфологический базис для эффективного овладения как смежными медико-биологическими, так и клиническими стоматологическими дисциплинами.

В основу настоящей книги частично положены материалы ранее опубликованного шести изданиями учебного пособия «Гистология и эмбриология органов полости рта человека», которое было выпущено в 1996 и 1998 гг. издательством «Специальная литература» (СПб.), а в дальнейшем с небольшими изменениями и дополнениями — в 2006, 2008, 2011 и 2012 гг. издательством «Сотис» (СПб.). Вышедшая книга получила положительную оценку как читателей, так и профессионалов: постановлениями Президиума Правления Всероссийского научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов она была трижды отмечена почетными дипломами «За лучшую публикацию».

Вниманию читателей «Гистологии и эмбрионального развития органов полости рта человека» предлагается не очередное переиздание ранее выпущенного пособия, а по сути новая книга, содержание которой полностью переработано, изменено и дополнено данными современной литературы. При этом особое внимание было обращено на новые сведения о роли важнейших молекулярно-биологических механизмов в межклеточных взаимодействиях, обеспечении тканевого гомеостаза, развития и регенерации тканей. Подробно рассмотрены структурно-функциональные основы деятельности защитных механизмов слизистой оболочки полости рта, тканей зуба и пародонта, в частности при их взаимодействии с микроорганизмами. Введены новые главы, посвященные таким приоритетным направлениям исследований и клинической практики, как использование стволовых клеток, методов тканевой и клеточной инженерии, направленной регенерации тканей.

По просьбе клиницистов содержание пособия дополнено главой, посвященной микроскопическому строению и гистофизиологии височно-нижнечелюстного сустава.

Материал этой книги, как и предыдущих, обобщает многолетний опыт автора по изучению органов полости рта и преподаванию курса гистологии, цитологии и эмбриологии студентам стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Ее объем и содержание полностью соответствуют действующей программе по предмету для стоматологических факультетов медицинских вузов.

Книга состоит из трех частей: в первой изложены данные о функциональной морфологии органов полости рта, во второй описано их эмбриональное развитие, в третьей — приводятся сведения о тканевой инженерии органов полости рта.

Настоящее учебное пособие рассчитано на студентов, освоивших разделы общей эмбриологии, цитологии, общей гистологии, а также ряд разделов частной гистологии, изучение которых предшествует изложению профильных тем (нервная система, сердечно-сосудистая система, кожа и ее производные, эндокринная система). При отборе материала и его представлении особое внимание уделено раскрытию неразрывной связи строения клеток, тканей и органов полости рта с их функциями, а также их особенностям в различные возрастные периоды.

В связи с медицинской направленностью курса все вопросы гистологии органов полости рта изложены применительно к человеку. Рассмотрение материалов по эмбриологии органов полости рта и лица также ориентирует читателя на механизмы возникновения некоторых клинически важных нарушений и пороков развития. По мнению автора, все представленные в книге материалы по гистологии, цитологии и эмбриологии органов полости рта имеют непосредственное и конкретное клиническое значение, поскольку они лежат в основе правильных представлений о деятельности этих органов в норме и их изменениях при патологии. Между тем, в настоящем издании в тексте глав специально выделены краткие разделы «Клиническое значение», которые связывают данные морфологии, гистофизиологии и эмбриологии с конкретными задачами клинической диагностики и лечения болезней органов полости рта.

Пособие иллюстрировано штриховыми рисунками с гистологических препаратов и схемами, большей частью оригинальными и выполненными автором.

Для облегчения восприятия введена единообразная организация и рубрикация текста всех глав. В конце каждой главы приведены контрольные вопросы, позволяющие оценить эффективность усвоения материала. Основные понятия и термины выделены в тексте графически, важнейшие иностранные термины снабжены переводом на русский язык. Терминология приведена в соответствии с изданием «Terminologia Histologica. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов» под ред. В. В. Банина и В. Л. Быкова (М., 2009). В ряде

случаев при описании морфологических деталей наряду с рекомендованными терминами представлены также их наиболее широко употребляемые синонимы. Автор счел также целесообразным не отказываться полностью и от использования ряда общепринятых эпонимов, которые нашли повсеместное распространение в отечественной и зарубежной морфологической и стоматологической литературе. Разъяснения значений приведенных в тексте эпонимов можно найти в составленном автором кратком словаре эпонимических терминов, включенном в книгу. Для удобства пользования пособие снабжено подробным предметным указателем. В конце книги приведен список основной литературы.

Издание предназначено для студентов стоматологических факультетов медицинских вузов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей-стоматологов.

*Заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии
Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского
университета им. акад. И. П. Павлова
академик РАЕН, доктор медицинских наук,
профессор В. Л. Быков*

Часть I

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ
ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА**

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

1.1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ И ФУНКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Полость рта представляет собой начальный участок пищеварительной системы, через который в организм поступают вода и пища. В полости рта происходит анализ свойств пищи (вкуса, температуры, консистенции), а также ее механическая и начальная химическая обработка. Благодаря обширному рецепторному аппарату полости рта и ее рефлекторным связям с другими отделами желудочно-кишечного тракта она участвует в регуляции их деятельности. Полость рта также принимает участие в дыхании (в особенности при высоких физических нагрузках или нарушении нормальной проходимости воздуха через нос), у человека она играет важную роль в речеобразовании.

Спереди полость рта сообщается с внешней средой посредством *ротового отверстия (ротовой щели)*, кзади через зев — продолжается в ротоглотку. Полость рта подразделяется на два отдела: наружный, называемый *преддверием рта*, и внутренний — *собственно полость рта*.

Преддверие рта — узкое щелевидное пространство между щеками и губами — с одной стороны, и альвеолярными отростками верхней и нижней челюстей с зубами и деснами — с другой.

Собственно полость рта располагается кнутри от альвеолярного отростка верхней и нижней челюстей. Ее крыша образована твердым и мягким небом, а дно — корнем языка и мышечной диафрагмой полости рта. Площадь поверхности полости рта (площадь поверхности ее слизистой оболочки) у взрослого составляет, по разным источникам, 170–215 см², она превосходит аналогичный показатель полости носа, но невелика по сравнению с площадью поверхности кожи и желудочно-кишечного тракта (табл. 1.1). По одним данным, площадь поверхности полости рта значительно не различается у женщин и мужчин, по другим — несколько больше у последних.

Таблица 1.1. Средние величины площади поверхности некоторых слизистых оболочек и кожи взрослого человека

Анатомическая структура	Площадь поверхности, м ²
Слизистая оболочка полости носа	0,01
Слизистая оболочка полости рта	0,02
Кожа	1,8
Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта	350*

Примечание. * С учетом элементов макро- и микрорельефа.

Полость рта окружена костями лицевого и мозгового черепа, с ней связаны жевательные и мимические мышцы, а также мышцы языка и зева. Снаружи стенки полости рта покрыты кожей, изнутри она, за исключением участков, приходящихся на коронки зубов, выстлана *слизистой оболочкой*.

Функции слизистой оболочки полости рта

1. Защитная — слизистая оболочка защищает подлежащие ткани от возможного повреждающего действия содержимого, находящегося в полости рта. При откусывании и пережевывании пищи мягкие ткани полости рта подвергаются воздействию механических сил (сдавлению, растяжению, разрыву) и стиранию (за счет присутствия твердых частиц в пище). В слизистой оболочке полости рта как эпителий, так и соединительная ткань адаптированы к противодействию этим нагрузкам. Более того, в ротовой полости в норме имеется популяция микроорганизмов, которые могут вызвать инфекцию при внедрении в ткани. Многие из этих микроорганизмов вырабатывают вещества, оказывающие на ткани токсическое воздействие. Эпителий полости рта препятствует этим воздействиям, играя барьерную роль. Он относительно устойчив к действию не только механических, но и химических факторов. Эпителий постоянно слущивается, удаляя тем самым прикрепившиеся микроорганизмы и препятствуя их внедрению в ткани. Убыль поверхностных клеток вследствие интенсивного и постоянного слущивания (десквамации) эпителия слизистой оболочки в физиологических условиях компенсируется благодаря его активной регенерации. Десквамация еще более усиливается при воздействии на эпителий неблагоприятных факторов.

Одним из важнейших компонентов защитной функции слизистой оболочки, который в силу своего значения обычно рассматривается самостоятельно, является иммунная функция.

2. Иммунная — слизистая оболочка полости рта принимает участие в обеспечении местного иммунитета; эта функция выражена, по-видимому, слабее, чем в каудальнее расположенных участках пищеварительного тракта, однако именно в полости рта антигены, содержащиеся в пище, а также микробные антигены впервые воздействуют на ткани организма. Слизистая оболочка полости рта содержит клеточные элементы, участвующие как в афферентном, так и в эфферентном звеньях иммунных реакций (клетки Лангерганса, макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки). Специализированной структурой иммунной системы, находящейся в полости рта, служит язычная миндалина, входящая в состав лимфоэпителиального глоточного кольца. В слюне, омывающей поверхность слизистой оболочки, присутствуют антитела. Защитные механизмы слизистой оболочки полости рта (включая иммунные) рассматриваются подробнее в конце настоящей главы.

3. Сенсорная — осуществляется благодаря присутствию рецепторов, воспринимающих температурные, тактильные и болевые сигналы. В полости рта имеются также специализированные вкусовые рецепторы. Раздражение рецепторов, расположенных в полости рта, вызывает ряд рефлексов, связанных с глотанием, слюноотделением и секрецией пищеварительных соков. Язык и губы способны воспринимать раздражители, находящиеся и вне ротовой полости.

4. Секреторная — поверхность слизистой оболочки смачивается слюной, которая вырабатывается большими и малыми слюнными железами. Большие железы лежат вне слизистой оболочки, но выводят свой секрет на ее поверхность посредством протоков, малые слюнные железы располагаются в ее толще. В слизистой оболочке полости рта в некоторых участках имеются также сальные железы, однако их секрет, по-видимому, не играет существенной роли. Слюна смачивает пищу, размягчает ее, препятствуя механическому повреждению слизистой оболочки, облегчает проглатывание пищевого комка, обладает буферными свойствами. Постоянно выделяясь, слюна способствует удалению микроорганизмов с поверхности эпителия. Она также содержит неспецифические противомикробные вещества и антитела, препятствующие прикреплению микробов к поверхности эпителия.

5. Всасывательная — несмотря на барьерные свойства слизистой оболочки на всем ее протяжении, в некоторых участках она обладает значительной проницаемостью, которая обусловлена регионарными особенностями ее строения.

6. Терморегуляторная — у некоторых животных (например, у собак) тепло отдается организмом в значительных количествах за счет дыхания. У человека эта функция несущественна.

1.2. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Слизистая оболочка полости рта как объект клинических исследований

Слизистая оболочка полости рта обладает рядом особенностей, отличающих ее от других слизистых оболочек. Она окружена произвольной мускулатурой, которая может сокращаться при волевом усилии. Она подвергается частому механическому травмированию твердой пищей, прикусыванию, воздействию широкого спектра температур и значений pH, многочисленных микроорганизмов, влиянию раздражающих и повреждающих ткани веществ (например, крепких алкогольных напитков, табачного дыма). Вследствие постоянного воздействия неблагоприятных факторов слизистая оболочка полости рта нередко служит местом развития различных патологических процессов. Диагностика этих процессов облегчается доступностью органов полости рта для визуального и инструментального исследования. В арсенале диагностических методов широко применяются цитологические и гистологические исследования.

Стоматиты (от греч. *stoma* — рот и *itis* — воспаление) — микробные поражения слизистой оболочки полости рта, вызванные бактериями, вирусами и грибами, относятся к ее наиболее распространенным заболеваниям. Если поражение ограничивается слизистой оболочкой отдельного участка полости рта (например, языка или губы), его именуют в соответствии с этой частью *глосситом* (от греч. *glossa* — язык) или *хейлитом* (от греч. *cheilos* — губа). Тяжесть течения стоматита варьирует в широких пределах в зависимости от вида вызывающих его микроорганизмов и состояния макроорганизма (в первую очередь, активности его иммунитета и неспецифических защитных механизмов).

Глубина поражения тканей обычно незначительна, однако в некоторых случаях могут формироваться глубокие язвы.

Рак слизистой оболочки полости рта является важной клинической проблемой, составляя в Европе и Северной Америке 1–5 % всех злокачественных опухолей человека (шестое место по распространенности). Этот рак характеризуется глубоким инвазивным ростом, быстрым метастазированием в регионарные лимфатические узлы. Смертность от него остается одной из очень высоких: через 5 лет после постановки диагноза она достигает 50–75 %, преимущественно вследствие позднего выявления, причем в последние десятилетия заболеваемость раком слизистой оболочки полости рта среди людей моложе 40 лет увеличилась на 60 %.

Установлено, что в 75–93 % случаев рак данной локализации связан с predisposing факторами, зависящими от поведения человека и внешней среды (т. е. потенциально устранимыми), например, курением, злоупотреблением алкогольными напитками, особенностями питания, профессиональными вредностями. К раку predisposing также несоблюдение гигиены полости рта, хронические инфекции.

Рак слизистой оболочки полости рта очень часто встречается в некоторых странах Южной и Юго-Восточной Азии, где его доля среди всех злокачественных опухолей многократно превышает среднемировые величины (достигая 40–50 % от общего уровня онкологической патологии и занимая третье место по распространенности). Это связывают с массовым обычаем жевать бетель, обладающий канцерогенными свойствами, курением, а также с употреблением очень острой и горячей пищи. В настоящее время в мире число людей, регулярно или постоянно жующих бетель, составляет около 600 млн.

Слизистая оболочка полости рта как место первичных проявлений системных заболеваний. Хорошо известно, что различные заболевания вызывают изменения слизистой оболочки полости рта, отчего ее часто образно называют зеркалом, отражающим состояние здоровья человека. Некоторым заболеваниям свойственны типичные морфологические проявления, другим — менее специфические, поэтому знание характера изменений слизистой оболочки полости рта при различных заболеваниях играет очень важную роль в их своевременной диагностике. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения патологические изменения слизистой оболочки полости рта характерны для 120 заболеваний, относящихся более чем к 10 классам. Прямое или опосредованное поражение слизистой оболочки полости рта возникает также *ятрогенно* (от греч. *iatros* — врач и *genea* — рождение) — как побочный эффект использования некоторых современных методов лечения (химиотерапии, лучевой терапии, гормонотерапии и др.).

Мукозит полости рта (от лат. *mucosa* — слизистая оболочка и греч. *itis* — воспаление), ранее именовавшийся язвенным стоматитом, — особый воспалительный процесс в слизистой оболочке полости рта, который почти неизбежно развивается в результате цитостатической химиотерапии (в сочетании с лучевой терапией или без нее). Такая терапия получила широкое распространение в последние годы при лечении онкологических, аутоиммунных и гематологических заболеваний, при трансплантации органов, подготовке к пересадке аллогенного

костного мозга. Мукозит клинически проявляется болезненностью, покраснением, отеком, воспалением, кровоточивостью, атрофией и изъязвлением слизистой оболочки (которая нередко становится «воротами» распространения инфекции по всему организму), что сочетается с сухостью во рту, потерей вкусовых ощущений и нарушением питания.

Патологические процессы в слизистой оболочке полости рта как вероятная причина соматических заболеваний. Хронический воспалительный процесс в области зубодесневого соединения (пародонтит), который начинается как поражение десны (гингивит) и постепенно приводит к разрушению поддерживающего аппарата зубов, в последние годы связывают с развитием ряда соматических заболеваний. Причиной последних может быть воздействие на различные органы и системы распространяющихся из пораженных участков в полости рта, вызывающих воспаление (провоспалительных) цитокинов, медиаторов и факторов роста, а также микробных клеток, антигенов, токсинов и ферментов (см. главу 9).

Морфофункциональные основы некоторых клинических характеристик слизистой оболочки полости рта

Слизистая оболочка полости рта на сравнительно небольшом общем протяжении характеризуется очень разнообразным строением, которое на каждом участке соответствует функциональным особенностям. Этим объясняется и то, что патологические процессы могут протекать неодинаково в отдельных участках слизистой оболочки.

Цвет слизистой оболочки полости рта является важным клиническим признаком, а изменения окраски ее отдельных участков могут иметь диагностическое значение. На цвет оказывают влияние несколько факторов:

- 1) *развитие и степень кровенаполнения мелких сосудов* в собственной пластинке слизистой оболочки, просвечивающих через эпителий, а также количество эритроцитов в крови и содержание в них гемоглобина. При анемии слизистая оболочка имеет бледно-розовый цвет, а при расширении сосудов собственной пластинки (обычно вследствие воспалительных процессов) приобретает ярко-красную окраску;
- 2) *толщина и прозрачность эпителиального слоя*, наличие в нем рогового слоя и степень ороговения. Участки слизистой оболочки, покрытые неороговевающим эпителием, более яркие, чем выстланные ороговевающим. Чем толще роговой слой, тем бледнее слизистая оболочка; избыточное ороговение (гиперкератоз) проявляется образованием в эпителии утолщенных участков беловатого цвета;
- 3) *содержание пигментов в слизистой оболочке*. Помимо эндогенных пигментов — *меланинов*, вырабатываемых отростчатыми пигментными клетками — *меланоцитами*, на окраску слизистой оболочки полости рта могут влиять экзогенные пигменты. Воздействие амальгамы на десны вызывает образование участков, окрашенных в серо-синий цвет («амальгамная татуировка»). При хроническом отравлении свинцом или висмутом по краю десен появляется темная полоса, обнаружение которой может иметь диагностическое значение.

Поверхность слизистой оболочки полости рта в большинстве участков ровная, однако на дорсальной поверхности языка имеются многочисленные выпячивания (сосочки), на твердом нёбе — поперечные складки, а в области корня языка — углубления (крипты язычной миндалины). На слизистой оболочке щеки по линии окклюзии (смыкания зубов, от лат. *occlusio* — закрытие, замыкание) имеется так называемая белая линия, которая характеризуется усиленным ороговением эпителия (в связи с трением о поверхность зубов или прикусыванием).

Плотность и подвижность слизистой оболочки полости рта неодинаковы в различных участках: на щеках и губах она мягкая и легко собирается в складки, а на деснах и твердом нёбе — плотная и неподвижная. Эти различия, как правило, связаны с присутствием под подвижными участками слизистой оболочки подслизистой основы (исключением служит твердое нёбо, в большей части которого имеется подслизистая основа, однако слизистая оболочка прочно фиксирована к кости). Указанные различия важны в клиническом отношении, в частности, при инъекции анестетиков или получении биоптатов. Так, жидкость легко можно ввести в слизистую оболочку губы или щеки, однако инъекция в десну или твердое нёбо осуществляется с трудом и вызывает болезненные ощущения.

1.3. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТРОЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И ЕЕ ТИПЫ

В состав слизистой оболочки полости рта входят два слоя: *эпителий* и *собственная пластинка*. Так как мышечная пластинка в слизистой оболочке полости рта отсутствует, собственная пластинка без резкой границы переходит в *подслизистую основу*. Последнюю иногда рассматривают как еще один слой слизистой оболочки. В некоторых участках полости рта подслизистая основа отсутствует.

Строение слизистой оболочки полости рта очень разнообразно. По морфофункциональным признакам многие авторы различают три ведущих типа слизистой оболочки — *жевательную*, *выстилающую (покровную)* и *специализированную* (табл. 1.2). Это подразделение весьма условно и не абсолютно (например, специализированная слизистая оболочка дорсальной поверхности языка одновременно выполняет функции жевательной), однако оно удобно, так как позволяет отчетливо проследить связь особенностей строения и функции отдельных участков слизистой оболочки.

Таблица 1.2. Топография различных типов слизистой оболочки полости рта

Тип слизистой оболочки	Топография
Жевательная	Твердое нёбо, десна
Выстилающая (покровная)	Щека, губа, дно полости рта, альвеолы, передняя поверхность мягкого нёба, нижняя поверхность языка
Специализированная	Дорсальная поверхность языка

1.4. СТРОЕНИЕ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Эпителий слизистой оболочки полости рта — толстый (200–600 мкм) многослойный плоский неороговевающий или ороговевающий (в отделах, испытывающих повышенную механическую нагрузку: дорсальной поверхности языка, твердом нёбе, десне). Около 50 % всей площади поверхности полости рта выстланы неороговевающим эпителием, 30 % — ороговевающим (остальные 20 % приходятся на долю зубов). Эпителий слизистой оболочки полости рта обладает очень высокой способностью к регенерации. В эпителии, помимо собственно эпителиальных клеток (*эпителиоцитов*), постоянно обнаруживаются лейкоциты и три типа *отростчатых (дендритных) клеток*.

Поддержание целостности эпителиального пласта обеспечивается тем, что эпителиоциты непрерывно образуются в самом глубоком слое благодаря делению малодифференцированных предшественников, затем смещаются в вышележащие слои, подвергаются дифференцировке и в конечном итоге слущиваются с его поверхности. Слущивание (десквамация) эпителия является важнейшим защитным механизмом слизистой оболочки полости рта, поскольку обеспечивает удаление инфицированных микробами иных эпителиальных клеток.

Механизмы, контролирующие неодинаковый характер дифференцировки эпителия слизистой оболочки полости рта в различных ее участках, остаются малоизученными. Предполагается, что степень созревания эпителиоцитов регулируется гуморальными факторами, выделяемыми клетками подлежащей соединительнотканной собственной пластинки. Важный признак структурной организации эпителия — расположение его клеток на базальной мембране.

1.4.1. Базальная мембрана эпителия слизистой оболочки полости рта

Базальная мембрана располагается между эпителием и соединительной тканью собственной пластинки слизистой оболочки. Базальная мембрана на светоптическом уровне имеет вид бесструктурной полоски, не окрашивающейся гематоксилином и эозином и дающей интенсивную ШИК-реакцию. На ультраструктурном уровне (рис. 1.1) в базальной мембране выявляются светлый мелкозернистый слой толщиной около 45 (30–50) нм, прилежащий к внешней клеточной мембране эпителиоцитов базального слоя (*светлая пластинка*), а также более глубоко лежащий слой толщиной около 50–60 нм, образованный мелкозернистым или фибриллярным материалом (*плотная пластинка*). Эпителиоциты прикреплены к базальной мембране полудесмосомами, от которых вглубь светлой пластинки, пересекая ее, направляются тонкие якорные филаменты. В плотную пластинку вплетаются якорные фибриллы, имеющие вид петель, в которые продеты коллагеновые фибриллы подлежащей соединительной ткани.

Светлая пластинка (lamina lucida, или lamina rara) образована гликопротеинами, в том числе сульфатированным гликопротеином ламинином, и антигеном пузырьчатки (способствующими прикреплению базальной части эпителиоцитов), а также протеогликанами (гепарансульфатом).

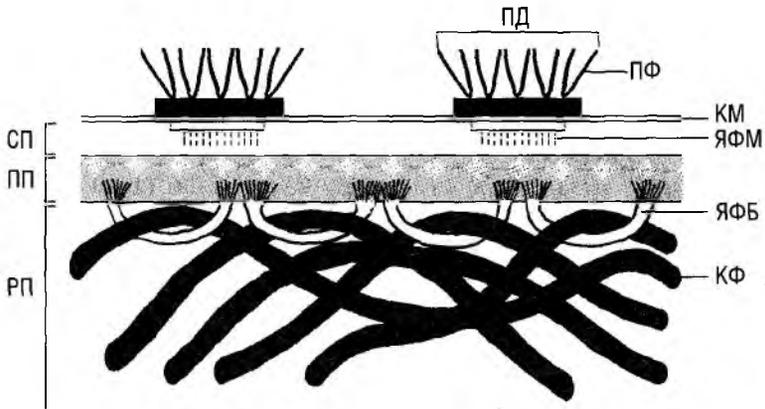


Рис. 1.1. Ультраструктурная организация базальной мембраны эпителия: СП — светлая пластинка; ПП — плотная пластинка; РП — ретикулярная пластинка; КМ — клеточная мембрана (эпителиоцита); ПД — полудесмосома; ПФ — промежуточные филаменты; ЯФМ — якорные филаменты; ЯФБ — якорные фибриллы; КФ — коллагеновые фибриллы

Плотная пластинка (lamina densa) содержит коллаген IV типа и энтактин — сульфатированный гликопротеин, связывающийся с ламинином. Якорные фибриллы образованы коллагеном VII типа, а связанные с ними фибриллы — коллагенами I и III типов (фибриллы, состоящие из коллагена III типа, именуется также ретикулярными). В состав базальной мембраны входят (непостоянно) коллаген V типа и адгезивный гликопротеин фибронектин. Понятию базальной мембраны, выявляемой ШИК-реакцией на светооптическом уровне, соответствует совокупность светлой и темной пластинок в сочетании с подлежащими коллагеновыми волокнами (иногда описываемыми как третья, *ретикулярная пластинка — lamina reticularis*).

Функции базальной мембраны:

- 1) способствует дифференцировке и поляризации эпителия, поддерживает его нормальную архитектуру;
- 2) опосредует прочную связь эпителия с подлежащей соединительной тканью: к ней прикрепляются, с одной стороны, базальные клетки эпителия (с помощью полудесмосом), а с другой — коллагеновые волокна соединительной ткани (посредством якорных фибрилл);
- 3) играет роль молекулярного сита, осуществляющего избирательную фильтрацию питательных веществ, поступающих в эпителий.

Клиническое значение: связь повреждений базальной мембраны эпителия с некоторыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Базальная мембрана эпителия может задерживать ряд молекул с высокой массой, например иммуноглобулины и комплексы антиген-антитело, которые способны привлечь моноциты и нейтрофилы, индуцируя их дегрануляцию, и активировать систему комплемента, тем самым вызывая повреждение базальной мембраны и эпителия. При одной из форм пузырчатки (заболевание аутоиммунной природы), поражающей кожу и слизистую оболочку полости рта, образуются антитела к компонентам

базальной мембраны, что вызывает разрушение последней и отделение эпителия от соединительной ткани с его гибелью и формированием подэпителиальных пузырей (откуда и произошло название болезни), а позднее — обширных язв.

1.4.2. Многослойный плоский ороговевающий эпителий слизистой оболочки полости рта

Многослойный плоский ороговевающий эпителий покрывает поверхность жевательной слизистой оболочки (твёрдого нёба, десны), а также некоторых участков выстилающей слизистой оболочки (щеки по линии смыкания зубов) и специализированной слизистой оболочки (на дорсальной поверхности языка в области нитевидных сосочков). Он состоит из четырех слоев: базального, шиповатого, зернистого и рогового (рис. 1.2).

1. Базальный слой образован клетками кубической или столбчатой формы, лежащими на базальной мембране, с овальным ядром, в котором имеется одно или два ядрышка, базофильной цитоплазмой, содержащей хорошо развитые органеллы, многочисленные промежуточные *кератиновые (цитокератиновые) филаменты (тонофиламенты)*. Последние занимают до 20 % объема цитоплазмы. Агрегаты тонофиламентов, образующиеся при фиксации, выявляются на светооптическом уровне в виде *тонофибрилл*.

Кератиновые филаменты взаимодействуют с другими белковыми молекулами, которые важны для функционирования сети кератиновых филаментов, поддержания ее формы, стабильности. Такие молекулы известны как ассоциированные с промежуточными филаментами белки, наиболее важным из них является филагрин.

Базальные клетки играют роль *камбиальных элементов эпителия* (среди них имеются стволовые клетки, встречаются фигуры митоза) и обеспечивают соединение между эпителием и подлежащей соединительной тканью (связаны с соседними клетками десмосомами, а с базальной мембраной — полудесмосомами). От пластин прикрепления десмосом и полудесмосом в цитоплазму клеток отходят крупные пучки тонофиламентов. Помимо десмосом между эпителиоцитами имеются щелевые и плотные соединения. Первые обеспечивают ионную химическую и электрическую связь между клетками, вторые образуют элементы непроницаемого барьера между клетками.

Делящиеся клетки обычно располагаются мелкими группами и чаще всего концентрируются на вершине эпителиальных гребешков (в наиболее защищенных участках). При перемещении клеток из базального слоя в шиповатый объем эпителиоцитов нарастает.

2. Шиповатый слой состоит из нескольких слоев крупных клеток неправильной формы, связанных друг с другом десмосомами в области многочисленных отростков («шипов»), которые содержат пучки тонофиламентов. Последние занимают до 30 % объема цитоплазмы. Органеллы хорошо развиты. В глубоких отделах могут встречаться делящиеся клетки. По мере приближения к зернистому слою клетки из полигональных постепенно становятся более округлыми.

В верхней трети слоя в цитоплазме клеток находятся *интермедиальные гранулы* (ламеллярные гранулы, кератиноциты), мелкие, уплощенные размером

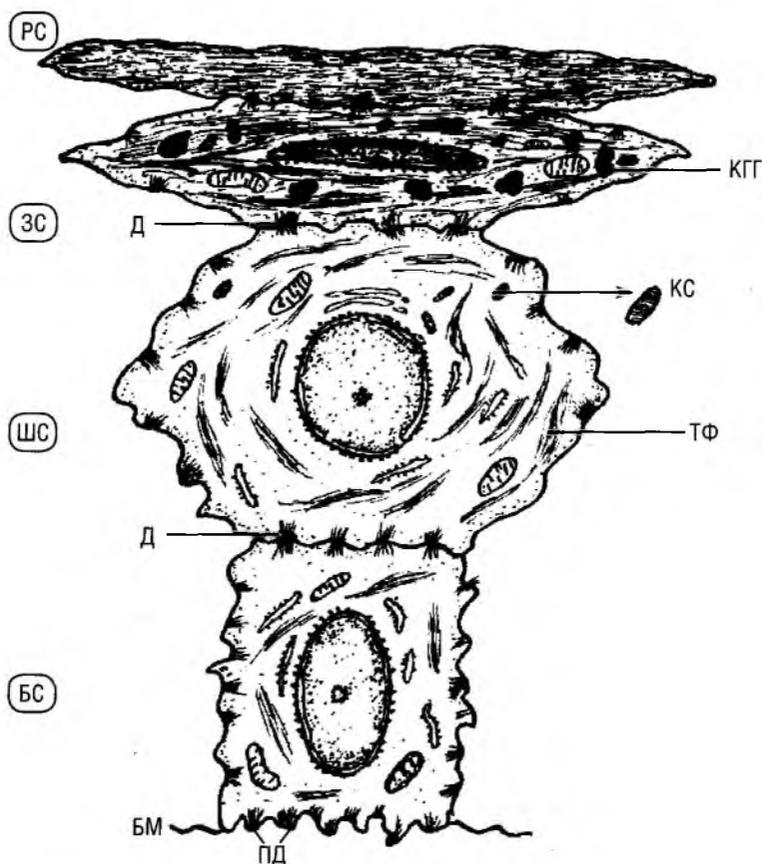


Рис. 1.2. Ультраструктурная организация многослойного плоского ороговевающего эпителия слизистой оболочки полости рта: БМ — базальная мембрана; БС — базальный слой; ШС — шиповатый слой; ЗС — зернистый слой; РС — роговой слой; ТФ — тонофиламенты; КС — кератиносомы; КГГ — кератогиалиновые гранулы; ПД — полудесмосомы; Д — десмосомы

около 250 нм (видны только под электронным микроскопом), с пластинчатой структурой. Они содержат ряд ферментов и липидов (сфингомиелина, глюкозилцерамидов, церамидов и других неполярных липидов), которые при экзоцитозе выделяются в межклеточное пространство, обеспечивая барьерную функцию и водонепроницаемость эпителия. В клетках шиповатого слоя выявляются ранние молекулярные маркеры ороговеания — белок *инволюкрин* и фермент *трансглутаминаза*.

3. Зернистый слой — тонкий, образован несколькими слоями уплощенных клеток (веретеновидных на срезе, перпендикулярном эпителиальному пласту). Ядро — плоское, с конденсированным хроматином, в цитоплазме — многочисленные тонофиламенты, пучки которых ориентированы преимущественно параллельно слою эпителия. Содержание митохондрий, рибосом, ГЭС и элементов комплекса Гольджи резко снижается по сравнению с таковыми в клетках шиповатого слоя. В цитоплазме выявляются гранулы двух типов:

пластинчатые, содержимое которых выделяется в межклеточное пространство, и кератогиалиновые.

Кератогиалиновые гранулы — крупные (0,5–1 мкм), базофильные (электронно-плотные), неправильной формы, не окруженные мембраной. Эти гранулы содержат *профилагрин* — предшественник рогового вещества (кератина). Они образуют матрикс рогового вещества, в который проникают тонофиламенты. Другими важными компонентами кератогиалиновых гранул являются цистатин- α , липиды и серосодержащий белок лорикрин (один из предшественников, образующих оболочку роговой чешуйки). Десмосомы клеток зернистого слоя меньше, чем клеток шиповатого слоя, межклеточные пространства расширены.

По мере приближения к роговому слою клетки зернистого слоя претерпевают выраженные изменения, предшествующие образованию роговых чешуек: они резко уплощаются, приобретая шестиугольную форму, их органеллы и ядро исчезают, происходит дегидратация цитоплазмы (с потерей 70 % ее массы), которая заполняется филаментами, погружающимися в связывающий их матрикс. Последний представлен белком *филагрином*, который образуется из профилагрина в результате действия нескольких ферментов. В дальнейшем филагрин подвергнется разрушению в роговом слое, после того как будет завершена агрегация кератиновых филаментов. Плазмолемма утолщается вследствие отложения на ее внутренней поверхности связанных между собой нерастворимых белков, главным образом лорикрина, инволюкрина и др., некоторые белки ассоциированы с липидами.

4. Роговой слой — наиболее поверхностный — образован плоскими шестиугольными роговыми чешуйками толщиной около 1 мкм, которые имеют утолщенную плазмолемму, не содержат ядра и органелл и заполнены кератиновыми филаментами (занимают около 80 % их объема), погруженными в плотный матрикс. В роговых чешуйках эпителия полости рта, в отличие от аналогичных структур эпидермиса, содержимое более гомогенно, отдельные кератиновые филаменты различимы с трудом. Чешуйки обладают высокой механической прочностью и устойчивостью к действию химических веществ. Промежутки между ними заполнены содержимым пластинчатых гранул, преимущественно холестерином и церамидами, образующими так называемые липидные пласты. Церамиды играют главную роль в создании барьера проницаемости в ороговевающем эпителии, однако их содержание на 25–50 % ниже, чем в эпидермисе.

Оболочка роговой чешуйки — чрезвычайно прочный механически и жесткий нерастворимый пласт толщиной 15 нм, состоящий из связанных поперечными сшивками белков и липидов.

В наружных частях слоя десмосомы видоизменяются, а в дальнейшем разрушаются, и роговые чешуйки слущиваются с поверхности эпителия. Роговой слой в эпителии полости рта может содержать до 20 слоев роговых чешуек; он толще, чем аналогичный слой эпителия кожи (эпидермиса), за исключением покрывающего область ладоней и подошв.

Функция рогового слоя заключается в защите более глубоких слоев эпителия и подлежащих тканей от воздействия вредных факторов (микроорганизмов, ксенобиотиков, пищевых раздражителей и др.).

Ортокератоз и паракератоз. В некоторых участках эпителия, покрывающего жевательную слизистую оболочку, например на твердом нёбе и десне, помимо описанного типа ороговения — ортокератоза (от греч. *orthos* — истинный и *keratos* — рог), встречается другой тип, называемый паракератозом (от греч. *para* — около и *keratos* — рог). В эпителии, подвергающемся паракератозу, на поверхности пласта находятся плоские клетки, содержащие кератин, однако в них сохраняются ядра, обычно пикнотизированные. В таких клетках обнаруживаются также остатки органелл. В подлежащем зернистом слое могут присутствовать кератогиалиновые гранулы, однако их содержание обычно ниже, чем в клетках, находящихся в участках ортокератоза, отчего и сам слой выявляется с трудом. В слизистой оболочке полости рта, в отличие от кожи, паракератоз представляет собой физиологическое явление и не связан с каким-либо заболеванием.

1.4.3. Многослойный плоский неороговевающий эпителий слизистой оболочки полости рта

Многослойный плоский неороговевающий эпителий покрывает поверхность выстилающей слизистой оболочки — дна полости рта, вентральной поверхности языка, щеки (за исключением линии смыкания зубов), большей части губы, а также некоторых участков специализированной слизистой оболочки на дорсальной поверхности языка. Как правило, пласт неороговевающего эпителия слизистой оболочки полости рта значительно толще, чем пласт ороговевшего эпителия, хотя в отдельных участках слизистой оболочки его толщина может существенно варьировать — от чуть менее 200 мкм (на дне полости рта) до почти 600 мкм (на щеке).

Многослойный плоский неороговевающий эпителий представлен тремя слоями: 1) базальным, 2) шиповатым и 3) поверхностным (рис. 1.3).

1. Базальный слой аналогичен по строению и функции соответствующему слою ороговевшего эпителия.

2. Шиповатый (промежуточный) слой образован крупными полигональными клетками, которые по мере приближения к поверхностному слою уплощаются. При перемещении клеток из базального слоя в промежуточный эпителиоциты увеличиваются в объеме, причем это увеличение более значительно, чем в ороговевшем эпителии. В их цитоплазме обнаруживаются многочисленные тонофиламенты, которые располагаются более диффузно, не образуют крупных пучков, имеют меньшую электронную плотность и занимают до 50 % объема цитоплазмы. Они отличаются от тонофиламентов ороговевшего эпителия и по химическому составу кератинов. Пластинчатые гранулы в клетках неороговевающего эпителия имеют круглую форму и содержат плотную центральную часть. Химический состав содержащихся в них липидов (эферы холестерина, холестерол и гликофинголипиды) также отличается от такового в ороговевшем эпителии. В цитоплазме более наружно расположенных клеток шиповатого слоя и поверхностного слоя накапливается кератогиалин в виде гранул мелких размеров и округлой формы.

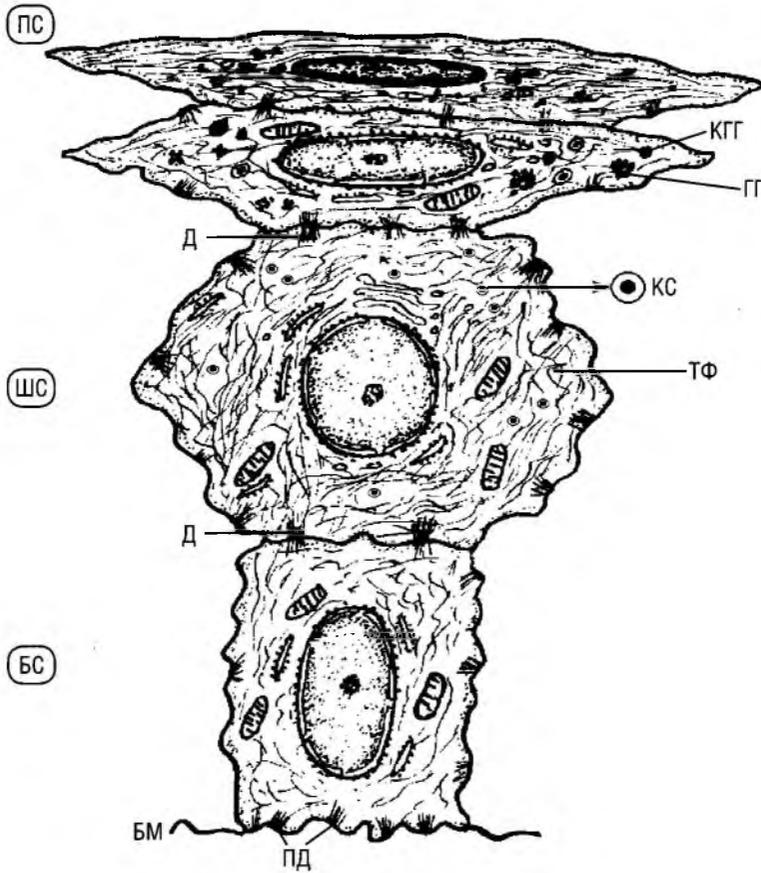


Рис. 1.3. Ультраструктурная организация многослойного плоского неороговевающего эпителия слизистой оболочки полости рта: БМ — базальная мембрана; БС — базальный слой; ШС — шиповатый слой; ПС — поверхностный слой; ТФ — тонофиламенты; КС — кератиносомы; КГГ — кератогиалиновые гранулы; ПД — полудесмосомы; Д — десмосомы; ГГ — гранулы гликогена

3. Поверхностный слой в неороговевающем эпителии нерезко отделен от шиповатого. Он образован уплощенными клетками, содержащими рыхло распределенные кератиновые филаменты, которые в глубоких участках слоя занимают около 50 % объема цитоплазмы, а в поверхностных — до 70–75 %. По химическому составу они отличаются от филаментов, заполняющих роговые чешуйки. Содержание органелл снижено по сравнению с таковым в клетках шиповатого слоя, плазмолемма утолщена, межклеточные пространства редуцированы. Ядро — светлое (везикулярное) или (чаще) темное, с плохо различимыми гранулами хроматина (пикнотическое). В клетках поверхностного слоя происходит накопление гликогена. На цитологических мазках в них может выявляться небольшое число мелких кератогиалиновых гранул.

Клетки многослойного плоского неороговевающего эпителия, как и ороговевающего, связаны между собой разнообразными межклеточными

соединениями — десмосомами, плотными и щелевыми соединениями. Количество десмосом в эпителиальном пласте возрастает от базального слоя к поверхностному.

1.4.4. Гистофизиология эпителия слизистой оболочки полости рта

Дифференцировка эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта сопровождается изменением химических особенностей синтезируемых ими *цитокератинов* (по систематической международной номенклатуре 2006 г. — *кератинов*), образующих *промежуточные филаменты*. В настоящее время идентифицировано более двух десятков кератинов, которые различаются последовательностью аминокислот и биохимическими свойствами. Установлено, что для каждого слоя (стадии нормального развития эпителиоцитов) характерны сочетания определенных кератинов. Исключением служит роговой слой, в котором кератины, как правило, не выявляются. В этой связи экспрессию кератинов рассматривают как *маркер дифференцировки* эпителиальных клеток. Характер экспрессии кератинов в клетках базального слоя одинаков во всех многослойных эпителиях. В зависимости от направления последующего хода дифференцировки эпителия возникают различия, которые обнаруживаются уже в парабазальном слое (глубокая часть шиповатого слоя непосредственно над базальным).

Так, базальные клетки в многослойных плоских эпителиях содержат кератины 5 и 14 (K5/K14), клетки промежуточного и поверхностного слоев в неороговевающем эпителии — K4/K13, клетки шиповатого слоя в ороговевающем эпителии — K1/K10.

Клиническое значение: *диагностическое изучение экспрессии кератинов.* Экспрессия кератинов является устойчивым фенотипическим признаком нормальных зрелых тканей, однако она может частично меняться при развитии и регенерации тканей, а также при патологических состояниях. Конкретный характер экспрессии кератинов в том или ином участке зависит от стадии дифференцировки и регионарной специфики эпителия. В этой связи определение характера синтезируемых кератинов может иметь диагностическое значение, а нарушение их нормальной экспрессии — служить признаком патологического процесса. При заболеваниях слизистой оболочки полости рта отмечены два типа нарушений экспрессии кератинов: 1) отсутствие или снижение экспрессии некоторых важнейших кератинов и 2) аберрантная (аномальная) экспрессия ряда кератинов, которые не обнаруживаются в нормальной ткани. Нарушение экспрессии кератинов отмечено при таких заболеваниях, как псориаз, гингивит, гиперкератоз. Она изменена при развитии предопухолевых заболеваний (лейкоплакии, оральном подслизистом фиброзе), а также при раке полости рта, прогрессирование которого сопровождается угнетением выработки одних кератинов и аберрантной экспрессией других.

Одним из современных маркеров дифференцировки клеток эпителия слизистой оболочки полости рта служит экспрессия *интегринов* — гетеродимерных

(т. е. образованных двумя разными субъединицами) молекул — трансмембранных рецепторов, опосредующих адгезию клеток к другим клеткам и межклеточному веществу. Интегрины связывают цитоскелет клетки с компонентами внеклеточной среды. В эпителиях они взаимодействуют с компонентами базальной мембраны, благодаря чему участвуют в поддержании гомеостаза и архитектоники ткани. Опосредованные интегринами взаимодействия регулируют различные клеточные функции, такие как адгезия, миграция, пролиферация, дифференцировка.

Клиническое значение: *диагностическое изучение экспрессии интегринов.* Экспрессия интегринов закономерно меняется в участках воспаления, гиперплазии, репаративной регенерации. Интегрины играют ключевую роль в развитии рака и его метастазировании. Экспрессия отдельных субъединиц интегринов может столь существенно снижаться при раке по сравнению с нормальным эпителием, что это явление используют не только как диагностический признак, но и как прогностический фактор течения опухоли.

Барьерная функция эпителия слизистой оболочки полости рта достигается благодаря ряду факторов: значительной толщине, наличию многочисленных межклеточных связей, малопроницаемому, химически и механически устойчивому роговому слою (там, где он имеется), заполнению межклеточных пространств поверхностных слоев эпителия липидсодержащим материалом пластинчатых гранул, постоянному удалению его поверхностных слоев и быстрому обновлению, выработке противомикробных соединений.

Важным фактором, способствующим поддержанию барьерных свойств эпителия, служит постоянное смачивание его слюной, которая также содержит противомикробные соединения и факторы роста (см. главу 3).

Эпителиоциты слизистой оболочки полости рта экспрессируют индуцибельную синтазу оксида азота (NO-синтазу, NOS), благодаря чему образуют NO, обладающий антибактериальным, противовирусным, антимикотическим и противовоспалительным действием. Они также вырабатывают β -дефензины (1–3), кальпротектин и (местами) кателицидин LL-37 — пептиды с мощным противомикробным действием, которые выявляются и в нейтрофильных гранулоцитах. Экспрессия кальпротектина наиболее характерна для участков слизистой оболочки, выстланных неороговевающим эпителием; в ороговевающем эпителии она выражена слабее и свойственна только клеткам, расположенным непосредственно под роговым слоем.

Барьерная функция эпителия усиливается путем привлечения в него клеток других типов, способных участвовать в защитных реакциях. Это достигается благодаря выработке эпителиоцитами ряда цитокинов и факторов роста — интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, ИЛ-20), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), колониестимулирующего фактора (КСФ) гранулоцитов (КСФ-Г), макрофагов (КСФ-М), гранулоцитов и макрофагов (КСФ-ГМ), трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β), а также хемокинов (хемотаксических цитокинов). Не все указанные вещества вырабатываются в нормальных условиях, однако при воспалении под

влиянием сигналов, получаемых от лейкоцитов, клеток Лангерганса и других эпителиоцитов, происходит усиление экспрессии кодирующих их генов. Синтез и выделение указанных факторов нарастают при взаимодействии эпителия с различными микроорганизмами благодаря его способности воспринимать их присутствие и реагировать на него.

Недавно установлено, что эпителий слизистой оболочки полости рта содержит особые *образ-распознающие рецепторы* (рецепторы опознавания паттерна, англ. Pattern-Recognition Receptors — PRR), реагирующие на характерные молекулярные последовательности патогенных микробов и запускающие в эпителиоцитах усиленную выработку антимикробных веществ, цитокинов, хемокинов, что приводит к уничтожению микроорганизмов — непосредственному или в результате развития воспалительной реакции (подробнее см. с. 57). Цитокины, выделяющиеся при активации PRR, привлекают в эпителий и активируют нейтрофильные гранулоциты, уничтожающие возбудитель. Нейтрофилы, в свою очередь, усиливают экспрессию PRR эпителиоцитами.

Регенерация (обновление) эпителия слизистой оболочки полости рта обеспечивает его барьерную функцию благодаря постоянной замене и удалению клеток его наружного слоя, повреждающихся и содержащих на своей поверхности микроорганизмы. Сведения о сроках обновления эпителия в отдельных участках слизистой оболочки полости рта человека, полученные различными методами, не совпадают. В среднем период обновления эпителия слизистой оболочки составляет 41–57 сут для десны, 10–12 сут для твердого нёба и 25 сут (по некоторым данным — 10–14 сут) для щеки. Наименьший период обновления (4–10 сут) характерен для эпителия области зубодесневого прикрепления (см. главу 9). Таким образом, в слизистой оболочке полости рта период обновления в целом короче, чем в коже, где он составляет 20–90 сут, варьируя в зависимости от области тела и возраста. Период обновления эпителия слизистой оболочки резко сокращается при воздействии на нее раздражающих факторов и при некоторых заболеваниях, например при псориазе.

Скорость пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток регулируется рядом биологически активных веществ. Наиболее важными из них являются *цитокины* и *факторы роста*, в частности, эпидермальный фактор роста (ЭФР), который в высоких концентрациях присутствует в слюне, интерлейкины (ИЛ-1 и ИЛ-6), а также трансформирующий фактор роста- α (ТФР- α). Главные стимуляторы заживления ран у человека — мелкие богатые гистицином белки гистатины, которые оказывают также антимикробное действие. Переход от пролиферации клеток эпителия к их дифференцировке регулируется уровнем внеклеточного кальция, ретиноевой кислотой, форболовыми эфирами, витамином D₃.

1.4.5. Цитологическое исследование эпителия слизистой оболочки полости рта и его клиническое значение

Благодаря доступности и легкости получения материала эпителий слизистой оболочки полости рта является традиционным объектом цитологических исследований. Материал, получаемый методом соскоба, мазка или отпечат-

ка с помощью шпателя или тампона, переносят на покровное стекло, фиксируют и окрашивают одним из принятых полихромных (по Папаниколау, Романовскому—Гимзе и др.) или специальных методов. Наибольшее распространение получило диагностическое цитологическое исследование эпителия полости рта для выявления:

- 1) нарушений нормального течения процесса дифференцировки эпителия при развитии воспалительных, дистрофических, предопухолевых или опухолевых процессов;
- 2) природы микробных агентов, связанных с поверхностью слизистой оболочки и обуславливающих ее инфекционное поражение;
- 3) генетического пола индивидуума.

Цитологическая оценка характера течения процесса дифференцировки эпителия полости рта осуществляется на основании тех же критериев, которые используются применительно к более детально цитологически изученному эпителию слизистой оболочки влагалища. Существенное отличие эпителия полости рта от эпителия влагалища — более отчетливо выраженные устойчивые регионарные особенности его дифференцировки. Это обстоятельство предъявляет строгие требования к топографической точности взятия цитологического материала для последующего изучения.

В соответствии с цитологической классификацией в эпителии полости рта выделяют базальные, парабазальные, промежуточные и поверхностные клетки, а в участках, подвергающихся ороговению, — также и роговые чешуйки (рис. 1.4).

Базальные клетки — мелкие, резко базофильные, с темными ядрами, содержащими хорошо различимые глыбки хроматина, высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, на мазках имеют округлую форму.

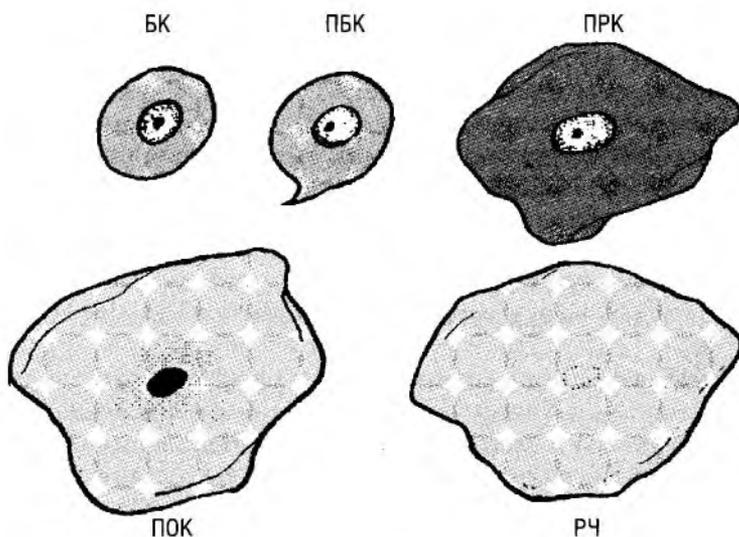


Рис. 1.4. Типы эпителиальных клеток, выявляемых при цитологическом исследовании слизистой оболочки полости рта: БК — базальная клетка; ПБК — парабазальная клетка; ПРК — промежуточная клетка; ПОК — поверхностная клетка; РЧ — роговая чешуйка

Парабазальные клетки (соответствуют глубоким отделам шиповатого слоя на гистологических срезах) — мелкие, округлые или овальные, с цитоплазмой, менее базофильной, чем у базальных клеток, и часто образующей вытянутые участки — «хвосты»; ядерно-цитоплазматическое отношение ниже, чем в базальных клетках, ядра везикулярные с мелко распыленным хроматином.

Промежуточные клетки (соответствуют поверхностным отделам шиповатого слоя) — крупные, полигональные, со светлой базофильной или эозинофильной цитоплазмой, круглым или овальным везикулярным ядром с хорошо выраженными глыбками хроматина. Промежуточные клетки составляют абсолютное большинство клеточных элементов в цитологических препаратах.

Роговые чешуйки — крупные плоские многоугольные оксифильные структуры, не содержащие ядра (в некоторых определяется участок, где оно располагалось ранее, — «ядерная тень»).

Значение содержания клеток разных типов в мазке: базальные клетки могут оказаться в мазке лишь при травме эпителия и поражении его глубокими воспалительными процессами; парабазальные обнаруживаются только при его резко выраженной атрофии. Преобладание в мазке промежуточных клеток считается признаком созревания эпителия; максимальный уровень созревания неороговевающего эпителия соответствует появлению поверхностных клеток, а ороговевающего эпителия — роговых чешуек. При гиперкератозах содержание последних резко увеличивается.

Критерии идентификации клеток эпителия полости рта различных типов не столь строги и общеприняты, как те, что применяются при анализе влагалищных мазков. Некоторые исследователи используют критерии, отличающиеся от приведенных выше; в основном, это касается характеристик, позволяющих разграничить промежуточные и поверхностные клетки. В этой связи количественные показатели созревания эпителия полости рта могут не полностью совпадать в различных исследованиях.

Индекс созревания — соотношение клеток различных типов парабазальные/промежуточные/поверхностные клетки/роговые чешуйки, выраженное в процентах, оценивает степень дифференцировки и полноту созревания эпителия. Этот показатель для всех отделов слизистой оболочки полости рта всегда более сдвинут вправо, нежели для слизистой оболочки влагалища. Например, для щеки он в среднем составляет 0/96/2,5/1,5, а для десны — 0/60/8/32.

Для оценки уровня созревания эпителия используют и другие количественные показатели — *кариопикнотический индекс* (относительное содержание клеток с пикнотическим ядром) и *эозинофильный индекс* (доля клеток с эозинофильной цитоплазмой). Эти показатели для эпителия полости рта также значительно выше, чем для влагалищного эпителия.

Изменение характера созревания и дифференцировки, свойственно-го в норме определенному участку слизистой оболочки полости рта, может указывать на существенные локальные или системные расстройства и требует дальнейшего пристального исследования. В частности, такие измене-

ния могут явиться следствием метаболических и гормональных нарушений (например, при железодефицитной анемии, дисбалансе половых стероидов, сахарном диабете, дисфункции щитовидной железы, гиперпродукции кортикостероидов), воздействия механических факторов (например, вследствие приема грубой пищи, пользования жесткими зубными щетками, трения поверхности протеза), химических веществ (при курении, частом употреблении крепких алкогольных напитков). Они могут возникать в качестве реакции на микробную колонизацию поверхности эпителия или инвазию микроорганизмов в его пласт.

Нарушение нормальной дифференцировки эпителиоцитов, появление атипичных клеток может свидетельствовать о развитии предопухолевых и опухолевых процессов. При раке слизистой оболочки полости рта цитологическое исследование представляет собой высокоэффективный метод диагностики: оно выявляет заболевание в 90–95 % случаев.

Созревание эпителия слизистой оболочки полости рта, так же как эпителия слизистой оболочки влагалища, у женщин зависит от гормонального фона и изменяется в течение менструального цикла. При максимальной насыщенности эстрогенами (в перiovуляторный период) большинство исследователей отмечают усиление степени созревания эпителия с нарастанием содержания в цитологическом мазке поверхностных эозинофильных клеток (в участках с неороговевающим эпителием) и роговых чешуек (в участках с ороговевающим эпителием). При гормональной недостаточности, например в постменопаузальный период, показатели созревания и ороговения эпителия полости рта снижаются. Указанные изменения в эпителии полости рта, однако, не столь выражены, как в эпителии влагалища, поэтому изучение окрашенных вагинальных цитологических мазков значительно информативнее для заключения о насыщенности организма гормонами.

Определение генетического пола индивидуума по данным цитологического исследования. Буккальный тест. Изучение клеток слизистой оболочки полости рта — так называемый *буккальный тест* (от лат. *bucca* — щека) — простейший неинвазивный метод определения генетического пола. Он основан на выявлении в ядрах эпителиоцитов *тельца Барра* — скопления гетерохроматина, соответствующего спирализованной и функционально неактивной одной из двух X-хромосом у женщин. Тельце Барра в ядрах эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта имеет вид плотной гранулы диаметром менее 1 мкм, расположенной непосредственно под ядерной оболочкой (рис. 1.5).

Для повышения надежности тестирования помимо определения тельца Барра проводится идентификация Y-хромосомы путем ее окрашивания хинакрином и выявления с помощью флуоресцентного микроскопа. Пол индивидуума определяется как женский в случае положительного результата первого теста и отрицательного — второго, а как мужской — при обратных результатах. С 1968 г. по решению Международного олимпийского комитета буккальный тест был обязательным для всех участников Олимпийских игр, по его результатам на всех последующих играх ряд спортсменок отстранили от соревнований (примерно 1 из каждых 400 участниц). На Олимпийских играх 1992 г.

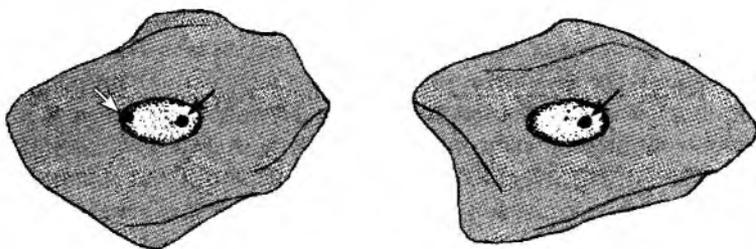


Рис. 1.5. Тельце Барра в ядре эпителиальной клетки слизистой оболочки полости рта на цитологическом мазке. Тельце Барра имеет вид плотной гранулы под ядерной оболочкой (показано светлой стрелкой в клетке слева). Ядро клетки справа не содержит тельца Барра. Ядрышко отмечено темной стрелкой

в Барселоне цитологический буккальный тест заменен тестом с полимеразной цепной реакцией.

Микроорганизмы, выявляемые при цитологическом исследовании слизистой оболочки полости рта. При изучении окрашенных мазков, полученных со слизистой оболочки полости рта, всегда обнаруживаются многочисленные микроорганизмы, связанные с ее эпителием. Преобладают разнообразные бактерии, имеющие на цитологических препаратах вид палочек, кокков, нитчатых и извитых мелких организмов. Реже обнаруживаются более крупные округлые клетки дрожжеподобных грибов. В норме количество микробов, связанных с эпителием слизистой оболочки полости рта, максимально на дорсальной поверхности языка (особенно в задних отделах) и в области десневой борозды. Число микробов на поверхности отдельных эпителиоцитов может существенно варьировать даже в пределах одной топографической зоны. Микроорганизмы, как правило, прикреплены к поверхности эпителиоцитов, однако в ряде случаев они погружены в их цитоплазму и располагаются внутри мелких пузырьков или окружены зонами просветления.

Лейкоциты в цитологических мазках. Поскольку пласт эпителия всегда содержит лейкоциты, они легко выявляются при цитологическом исследовании мазков со слизистой оболочки полости рта, обычно в виде *единичных клеток*. Наиболее часто в мазке присутствуют отдельные сегментоядерные *нейтрофильные гранулоциты*, часто дегенеративно измененные (с гиперсегментированным ядром, без перемычек между сегментами, утратившие специфическую зернистость). Как правило, чем значительнее уровень ороговения эпителия в тех или иных участках, тем ниже содержание в нем нейтрофильных гранулоцитов. Появление в цитологических препаратах нейтрофильных гранулоцитов в количестве, равном или превышающем 10 % от общего числа клеток (в особенности морфологически не измененных), свидетельствует об остром воспалительном процессе в ротовой полости.

Обнаружение единичных лимфоцитов существенного диагностического значения не имеет, однако увеличение их количества в цитологических препаратах свыше 5 % свидетельствует о вовлечении в процесс иммунной системы организма и о переходе острой воспалительной реакции в хроническую. Моноциты в мазках встречаются очень редко.

1.5. МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА С МИКРООРГАНИЗМАМИ

Полость рта взрослого человека населена микроорганизмами (бактериями, грибами, микоплазмами, археями, простейшими, вирусами), в совокупности образующими ее *резидентную микрофлору (микробиоту)*¹. Отличительные признаки этой микрофлоры — ее значительное разнообразие и многочисленность. Согласно современным данным, в полости рта находятся до 1000 различных видов бактерий и около 100 видов грибов. Между тем, у каждого отдельного здорового человека большая часть бактерий обычно относится лишь к 30–70 преобладающим видам. Общее количество микроорганизмов в полости рта человека составляет порядка 10–20 млрд, а количество новых микробных клеток, образующихся в ней в течение 1–2 ч, превышает 7 млрд, что примерно равно численности населения нашей планеты (в 2012 г.).

Очевидно, что структура и функции слизистой оболочки полости рта отражают ее длительную эволюционную адаптацию к этим микроорганизмам и могут быть поняты только с учетом характера взаимодействий между ее тканями (в первую очередь, эпителием) и микрофлорой.

В полости рта человека населяющие ее микроорганизмы находят условия, благоприятные для развития: высокую влажность, наличие питательных веществ, почти постоянную температуру вне приемов пищи (в пределах 34–36 °С), близкие к нейтральным значения рН, наличие пригодных для адгезии поверхностей и др. Микроорганизмы попадают в полость рта в процессе родов и после них, заселяя ее уже в первые часы жизни младенца. В дальнейшем происходит непрерывная смена их популяций с нарастанием сложности и разнообразия резидентной микрофлоры, представленной, главным образом, микроорганизмами-комменсалами².

Микроорганизмы, колонизирующие поверхность слизистой оболочки полости рта и зубов, формируют особые динамичные сообщества — *микробные биопленки* (см. также главу 5), в которых могут одновременно обнаруживаться бактерии, археи, грибы и простейшие, погруженные в полисахаридный матрикс и взаимодействующие друг с другом, в частности, на генетическом уровне (горизонтальный перенос генетического материала). Внутри биопленки, как миниатюрной экосистемы, микроорганизмы приобретают некоторые специализированные функции и защиту от действия антимикробных веществ, иммунных факторов и фагоцитирующих клеток. Нахождение в составе биопленки, в отличие от свободного, *планктонного* существования, дает микробам значительные преимущества и служит стратегией их выживания, обуславливая в ряде случаев повышение их вирулентности. Динамика заселения определенного участка

¹ Микроорганизмы в полости рта впервые в 1683 г. наблюдал знаменитый голландский исследователь-самоучка Антоний Ван Левенгук (1632–1723) с помощью созданных им микроскопов (см. примечание к главе 5).

² Комменсализм (от лат. *commensales* — сотрапезник) — форма сожительства организмов разных видов, характеризующаяся тем, что один из них (комменсал) живет за счет другого, не причиняя ему вреда.

(слизистой оболочки или зуба) микроорганизмами описывается последовательностью: обратимая адгезия (секунды) → необратимая адгезия (минуты) → рост и размножение (часы—сутки) → выработка внеклеточного полисахаридного матрикса и формирование биопленки (часы—сутки) → прикрепление других микроорганизмов к биопленке (сутки—месяцы).

Состав резидентной микрофлоры преобразуется под влиянием ряда факторов: например в детстве в связи с прорезыванием зубов, изменениями характера питания, затем вследствие гормональных сдвигов при половом созревании. У взрослых людей такие сдвиги обусловлены сменой рациона, вариациями скорости тока слюны, колебаниями активности иммунной системы и др. В пожилом возрасте существенные изменения происходят в результате потери зубов, ношения зубных протезов, употребления лекарственных препаратов или вследствие различных заболеваний.

Колонизируя слизистую оболочку, резидентная микрофлора оказывает на нее постоянное воздействие, не вызывая развития патологических процессов. Более того, эта микрофлора играет защитную роль, поддерживая активность барьерных механизмов и иммунной системы и препятствуя (прямо и косвенно) колонизации слизистой оболочки патогенными видами микробов.

Эпителиоциты полости рта чутко реагируют на поток микробных молекул, в частности, посредством целого спектра особых образ-распознающих рецепторов, воспринимающих типичные молекулярные последовательности микроорганизмов (см. с. 57). К ним относятся, в первую очередь, толл-подобные (TLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR). Эпителиальные клетки отвечают на активацию этих рецепторов реакциями, направленными на сохранение целостности ткани и ограничение влияния микробов (усилением выработки антимикробного и иммуномодулирующего пептида β-дефензина, ингибиторов протеаз). При этом эпителиоциты не выделяют провоспалительные цитокины, что предотвращает разрушение тканей вследствие избыточных реакций врожденного иммунитета в ответ на бактериальную стимуляцию.

Некоторые микробы резидентной микрофлоры (*условно-патогенные*) потенциально способны вызвать непосредственное повреждение клеток эпителия или индуцировать развитие воспалительных реакций, которые могут привести к разрушению как эпителия, так и подлежащих тканей. Сохранение нормального состояния тканей слизистой оболочки полости рта, таким образом, целиком зависит от поддержания *длительного устойчивого равновесия между организмом хозяина и микроорганизмами*. В таких условиях обеспечивается выживание бактерий и предотвращается воспаление, приводящее не только к гибели микробов, но и к повреждению тканей. Это достигается тем, что бактерии влияют на ткани, угнетая синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, а также развитием состояния толерантности со стороны макроорганизма.

Причинами нарушения этого экологического баланса могут явиться изменения абсолютного или относительного содержания определенных микробных видов, выраженности их патогенных свойств или сдвига в активности защитных механизмов хозяина.

Помимо резидентной микрофлоры, в полость рта из окружающей среды с воздухом, водой, пищей постоянно попадают микроорганизмы, относящиеся

к так называемой *транзиторной* (временной) *микротре*. Такие микробы не вызывают заболеваний и не способны к продолжительной колонизации структур в полости рта, в результате чего длительность их пребывания в ней ограничена обычно несколькими часами, реже днями.

Для каждого участка полости рта характерен своеобразный качественный и количественный состав микробных сообществ. Уровень колонизации бактериями эпителиоцитов нёба, щеки, губы, дна полости рта и десны сравнительно невелик. Наиболее высокая плотность расположения микробов при их максимальном разнообразии отмечена на дорсальной поверхности языка, которая благодаря особенностям рельефа служит крупнейшим резервуаром микробов в полости рта.

Клиническое значение: микробная колонизация языка и галитоз. Около трети взрослого населения страдают от дурного запаха изо рта — галитоза (лат. *halitus* — дыхание и греч. *osis* — заболевание). Галитоз может быть связан с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и легких, однако наиболее часто он обусловлен деятельностью бактерий, образующих дурно пахнущие соединения, в полости рта — в десневых карманах (при пародонтите) и, особенно, на дорсальной поверхности языка. Установлено, что самой частой причиной галитоза служит усиленная колонизация дорсальной поверхности языка определенными видами микроорганизмов (анаэробными бактериями, выделяющими летучие серосодержащие продукты) и их ассоциациями, которые отличаются от выявляемых у здоровых людей. Выраженность галитоза коррелирует с объемом налета на языке.

Патогенные микроорганизмы обладают способностью не только к колонизации поверхности слизистой оболочки, но и к непосредственному внедрению (инвазии) в ее ткани. Новейшие исследования с использованием методов конфокальной микроскопии и флюоресцентной гибридизации *in situ* показали, что удивительно крупные популяции пародонтопатогенных бактерий содержатся внутри эпителиоцитов слизистой оболочки щеки, что согласуется с представлениями об их роли как микробного резервуара, из которого осуществляется реколонизация поддесневой зоны. В ходе инвазии в эпителиальные клетки микробы активно взаимодействуют друг с другом, а проникнув в их цитоплазму, они способны длительно выживать и даже размножаться в ней, нарушая деятельность сигнальных систем эпителиоцитов, иногда вызывая их апоптоз, или, напротив, угнетая его.

Некоторые микробы, приобретая инвазивные свойства, существенно видоизменяются. Так, условно-патогенные грибы *Candida albicans* обнаруживаются на поверхности эпителия полости рта у 40–80 % здоровых взрослых людей в виде неинвазивных почкующихся дрожжеподобных клеток — бластоспор, не вызывающих патологических изменений тканей (*явление носительства*). При нарушении общих или локальных защитных механизмов эти грибы способны преобразовываться в нитевидную инвазивную форму — псевдомицелий, который врастает в ткани, вызывая кандидоз полости рта — самую распространенную микотическую инфекцию человека.

Инфекция инвазивными микроорганизмами вызывает выделение провоспалительных цитокинов эпителиоцитами слизистой оболочки полости рта человека, которые индуцируют выраженную иммунную реакцию.

1.6. НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ В СОСТАВЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПЛАСТА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

В составе эпителиального пласта слизистой оболочки полости рта, наряду с численно преобладающими эпителиоцитами, всегда присутствуют неэпителиальные клетки нескольких видов, которые играют важную функциональную роль, специфичную для каждого вида этих клеток. Более того, неэпителиальные клетки постоянно взаимодействуют как с окружающими их эпителиальными клетками, так и друг с другом, обеспечивая целостность, барьерные и защитные свойства, а также сенсорные функции эпителиального пласта. К основным видам неэпителиальных клеток в эпителиальном пласте слизистой оболочки полости рта относятся различные лейкоциты и три типа отростчатых клеток.

Лейкоциты в эпителии полости рта

Лейкоциты постоянно обнаруживаются в эпителии, выстилающем полость рта, а также на его поверхности. В отсутствие воспалительных явлений обнаруживаются лишь единичные лейкоциты, главным образом, нейтрофильные гранулоциты и лимфоциты.

Нейтрофильные гранулоциты (нейтрофилы) играют исключительно важную роль в нормальной и патологически измененной слизистой оболочке полости рта, обеспечивая ее защиту от микроорганизмов. Это — небольшие высокоподвижные клетки с интенсивно окрашенным ядром, состоящим в зрелых нейтрофилах из 3—4 сегментов. В их цитоплазме находятся три типа гранул (азурофильные, специфические и желатиновые), содержащие широкий спектр противомикробных веществ — дефензины, миелопероксидазу, нейтральные и кислые протеиназы, катионные антимикробные белки, лизоцим, лактоферрин, кателицидин и др. Нейтрофилы генерируют токсичные реактивные метаболиты кислорода, а также оксид азота (NO) и его метаболиты, способные вызвать гибель микроорганизмов самостоятельно или в сочетании с указанными антимикробными компонентами гранул.

Нейтрофильные гранулоциты — «профессиональные фагоциты», они обладают высокой фагоцитарной активностью и способны вызывать гибель микроорганизмов внутриклеточными и внеклеточными механизмами. В первом случае антимикробные вещества выделяются внутрь фагосомы, во втором — в межклеточное пространство. В 2004 г. обнаружен третий антимикробный механизм нейтрофилов: показано, что при взаимодействии с микробами, а также под влиянием стимуляции цитокинами они способны выделять материал своих гранул и деконденсированный хроматин в межклеточное пространство в виде тонких филаментов, образующих сети, названные NETs (neutrophil extracellular traps — нейтрофильные внеклеточные ловушки). Эти сети окутывают микро-

организм, создавая физический барьер, предотвращающий его распространение, блокируя его факторы вирулентности и в конечном итоге вызывая его гибель за счет действия антимикробных молекул и протеолитических ферментов.

В последние годы установлено, что нейтрофилы выделяют разнообразные цитокины и хемотаксические факторы, привлекая и активируя макрофаги, НК-клетки, дендритные клетки, Т-лимфоциты, и тем самым участвуют в индукции реакций адаптивного иммунитета.

Несмотря на то, что в норме содержание нейтрофилов в эпителии, выстилающем большинство участков полости рта, невелико, эти клетки образуют «первую линию обороны» врожденной иммунной системы. Они препятствуют внедрению в слизистую оболочку микроорганизмов и подвергают разрушению уже проникшие в нее. Нейтрофилы мигрируют в эпителий и другие ткани из кровеносных сосудов собственной пластинки; они исключительно быстро (в течение нескольких минут) могут реагировать на такие сигналы, как градиенты хемотаксических веществ. Эти клетки активируются различными стимуляторами, включая компонент комплемента С5а, лейкотриены, микробные молекулы, ИЛ-8. Нейтрофилы содержат разнообразные TLR. При активации они генерируют супероксид и вырабатывают ряд цитокинов и хемокинов (в частности, ИЛ-8).

Нейтрофильные гранулоциты обнаруживаются в виде отдельных клеток внутри эпителиального пласта и на его поверхности, они встречаются чаще в неороговевающем эпителии, чем в ороговевающем. Предполагают, что их повышенное содержание в этом эпителии служит дополнительным защитным противомикробным механизмом в участках слизистой оболочки, лишенных барьера, образованного роговым слоем. Для некоторых специализированных участков слизистой оболочки (например, для эпителия прикрепления) содержание очень большого количества мигрирующих нейтрофильных гранулоцитов внутри эпителиального пласта представляет собой нормальное явление, поскольку данные клетки служат главным фактором его антимикробной защиты. Именно поэтому колонизация эпителия некоторыми микробами, обладающими механизмами угнетения миграции нейтрофилов, способствует развитию тяжелого инфекционно-деструктивного процесса в слизистой оболочке (см. главу 9).

Клиническое значение: защитная роль нейтрофильных гранулоцитов в слизистой оболочке полости рта. Важность присутствия достаточного количества функционально активных нейтрофилов внутри и на поверхности эпителиального пласта, а также в собственной пластинке слизистой оболочки для поддержания ее защитных барьерных свойств наглядно демонстрируется закономерным возникновением инвазивных язвенно-некротических микробных поражений слизистой оболочки полости рта при тяжелой нейтропении (500 кл./мм³ крови и менее). При этом возникающие дефекты слизистой оболочки часто служат «входными воротами», через которые микробы проникают в кровь, вызывая развитие опасных для жизни генерализованных инфекционных осложнений. Развитие инфекционных поражений слизистой оболочки полости рта может стать первым проявлением или диагностическим признаком ряда заболеваний,

связанных с существенным количественным снижением или функциональными нарушениями нейтрофильных гранулоцитов. Так, при циклической нейтропении периоды возникновения язв слизистой оболочки соответствуют эпизодам нейтропении. При функциональных дефектах нейтрофилов (например, при нарушении их адгезии, хемотаксиса, дегрануляции, фагоцитарной активности) пациенты страдают от рецидивирующих инфекций слизистой оболочки полости рта, гингивита и пародонтита. Функциональная активность нейтрофилов в полости рта угнетается под влиянием курения, которое является фактором, предрасполагающим к развитию и тяжелому течению пародонтита.

Лимфоциты, как правило, малые, постоянно обнаруживаются в пласте эпителия, где они располагаются преимущественно в его глубокой (базальной) трети. Их содержание в эпителии слизистой оболочки полости рта выше в участках, покрытых неороговевающим эпителием, и примерно в 40 раз выше, чем в эпидермисе. Большая их часть относится к Т-клеткам, причем соотношение $CD4^+/CD8^+$ (хелперы/цитотоксические клетки) составляет обычно 1 : 4—1 : 6. Для 40 % лимфоцитов, расположенных в пределах эпителиального пласта, характерны морфологические признаки, указывающие на их подвижность. Внутриэпителиальные лимфоциты обычно не активированы ($CD25^-$).

Отростчатые (дендритные) клетки в эпителии слизистой оболочки полости рта

Отростчатые (дендритные) клетки в эпителии слизистой оболочки полости рта (рис. 1.6) по происхождению отличаются от самого эпителия, однако тесно связаны с ним функционально. К ним относятся три типа клеток (в порядке убывания численности):

- 1) меланоциты;
- 2) дендритные антигенпредставляющие клетки (АПК) — клетки Лангерганса;
- 3) осязательные эпителиоциты (клетки Меркеля).

1. Меланоциты имеют нейральное происхождение — их предшественники в течение внутриутробного развития мигрируют из нервного гребня в эпителий, где они делятся и дифференцируются, образуя самоподдерживающуюся популяцию. Их тело лежит в базальном слое, а длинные ветвящиеся отростки идут в шиповатый. Меланоциты не связаны межклеточными соединениями с окружающими их эпителиоцитами. Они выявляются с помощью специальных методов окраски; при использовании стандартных методов их тело окрашивается слабее, чем окружающие эпителиоциты, и определяется неотчетливо, а отростки не обнаруживаются.

Основная функция меланоцитов заключается в выработке *меланинов* — пигментов черно-коричневого (эумеланины) или желто-красного (феомеланины) цвета. Характер меланинов, образуемых у того или иного человека, сугубо индивидуален и определен генетически. Меланин синтезируется и накапливается в теле меланоцита в мембранных пузырьках — меланосомах, которые транспортируются в его отростки. Из последних они поступают в эпителиоциты, располагаясь над их ядром, а в дальнейшем разрушаются лизосомами. Функция меланина в эпителиоцитах слизистой оболочки полости рта остается неясной,

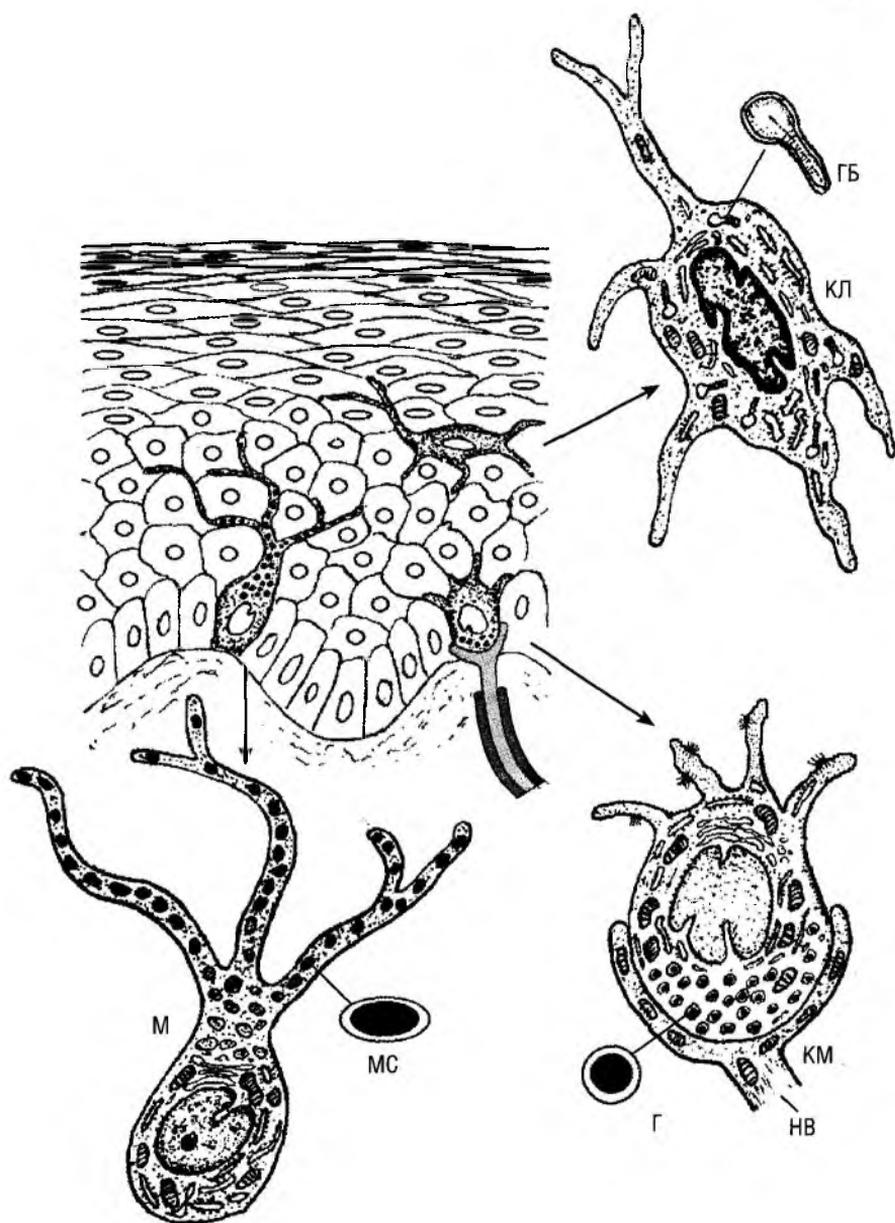


Рис. 1.6. Отростчатые клетки эпителия слизистой оболочки полости рта: М — меланоцит; МС — меланосома; КЛ — клетка Лангерганса; ГБ — гранулы Бирбека; КМ — клетка Меркеля; Г — гранулы; НВ — нервное волокно

однако она, вероятно, отличается от таковой в эпидермисе (защита от воздействия ультрафиолетового облучения).

Синтез меланина и его транспорт в эпителиальные клетки стимулируются меланоцитостимулирующим гормоном (МСГ) и в меньшей степени

адренокортикотропным гормоном (АКТГ) аденогипофиза. На эти процессы влияют также тироксин, андрогены и эстрогены. Они интенсивнее у темнокожих рас, чем у светлокожих, однако количество меланоцитов в эпителии слизистой оболочки полости рта, как и в эпидермисе, существенно не различается у представителей темных и светлых рас. Пигментация, связанная с накоплением меланина, наиболее отчетливо обнаруживается в десне, слизистой оболочке твердого нёба, щеки и языка. Обычно существует прямая связь между выраженностью обусловленной меланином пигментации кожных покровов и слизистой оболочки полости рта, которая у людей со светлой кожей очень незначительна.

2. Дендритные антигенпредставляющие клетки (клетки Лангерганса) развиваются из моноцитоподобных предшественников, происходящих из стволовой клетки крови. На препаратах на светооптическом уровне они выявляются специальными методами окраски, а также с помощью гистохимических и иммуноцитохимических реакций. Эти клетки экспрессируют CD1a, лейкоцитарный антиген человека (HLA — Human Leukocyte Antigen, молекулы DR, DP, DQ), CD80, CD83, CD86, CD40 и лангерин/CD207. Предшественники этих клеток мигрируют в кровь из красного костного мозга и после циркуляции в ней выселяются из сосудов собственной пластинки, перемещаясь в эпителий слизистой оболочки полости рта.

В эпителии эти клетки располагаются в шиповатом слое, приобретая способность к захвату и переработке антигенов (преимущественно микробных), проникающих в эпителий слизистой оболочки. Здесь они образуют длинные ветвящиеся отростки, которые достигают зернистого слоя (в ороговевающем эпителии) и располагаются между эпителиоцитами, не образуя с ними межклеточных соединений. Форма отростков, степень их ветвления и длина могут быстро изменяться в зависимости от функционального состояния клетки. Клетки Лангерганса содержат крупное ядро с многочисленными инвагинациями ядерной оболочки, сравнительно большим количеством гетерохроматина. В их цитоплазме располагаются умеренно развитые органеллы, многочисленные промежуточные виментиновые филаменты и особые мембранные гранулы (Бирбека), имеющие форму дубинки или теннисной ракетки с поперечной исчерченностью, которые являются ультраструктурным маркером этих клеток. Эти гранулы содержат особый белок — лангерин, специфический для клеток Лангерганса и выявляемый также на их поверхности. Функция гранул Бирбека предположительно связана с представлением антигенов.

Созревая и изменяя свой фенотип, эти клетки далее мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где они превращаются в интердигитирующие клетки и представляют антигены наивным Т-лимфоцитам с соответствующими Т-клеточными рецепторами, вызывая развитие иммунной реакции. В слизистой оболочке полости рта клетки Лангерганса также принимают участие в создании иммунной толерантности к пищевым и микробным антигенам.

Таким образом, эти клетки одновременно являются периферическим афферентным звеном иммунной системы и участвуют в индукции деятельности ее эфферентного звена. Показано, что клетки Лангерганса слизистой оболочки полости рта более эффективно стимулируют Т-лимфоциты, чем аналогичные

клетки кожи. Выполнение функций клетками Лангерганса требует их постоянного перемещения. Действительно, эти клетки очень подвижны и непрерывно осуществляют миграцию — показано, что для 70 % клеток Лангерганса в эпителии слизистой оболочки полости рта характерны морфологические признаки, свидетельствующие об их перемещении.

Плотность расположения клеток Лангерганса неодинакова в различных участках полости рта. В эпителии слизистой оболочки вентральной поверхности языка, мягкого нёба, губы и щеки она составляет около 500 кл./мм² площади эпителия; в эпителии твердого нёба и десны она равна приблизительно 200 кл./мм². В слизистой оболочке твердого нёба встречаются участки, не содержащие клеток Лангерганса. Число этих клеток выше у женщин, чем у мужчин, оно снижается с возрастом и увеличивается при воспалительных процессах. Их количество значимо увеличено в слизистой оболочке полости рта у курящих.

3. Осязательные эпителиоциты (клетки Меркеля) имеют нейральное происхождение (происходят из нервного гребня), связаны с афферентным нервным волокном и осуществляют рецепторную функцию. Их тело лежит в базальном слое эпителия, а отростки связаны десмосомами с эпителиоцитами базального и шиповатого слоев; ядро — с многочисленными инвагинациями ядерной оболочки. Органеллы умеренно развиты; в базальной части клетки накапливаются гранулы диаметром 70–120 нм с электронно-плотным центром и прозрачным ободком, содержащие нейромедиатор, который при механической деформации отростков выделяется в синаптическую щель. В качестве возможных медиаторов указывают на вещества белковой природы — вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), пептид гистидин-изолейцин (ПГИ), пептид, связанный с кальцитониновым геном (ПСКГ), и вещество P (ВР). В этой связи клетки Меркеля следует отнести не только к механорецепторам, но и к элементам диффузной эндокринной системы.

В некоторых участках слизистой оболочки полости рта (например, в десне) клетки Меркеля могут располагаться в виде скоплений. Нередко встречаются агрегаты неиннервированных клеток Меркеля.

Взаимосвязь и взаимодействие клеток различных типов в эпителии полости рта. Несмотря на различия происхождения и функций, неэпителиальные клетки, находящиеся в эпителии слизистой оболочки полости рта, постоянно взаимодействуют с эпителиоцитами, образуя с ними единую систему тесно связанных элементов. Деятельность клеток каждого типа регулируется факторами, которые влияют и на клетки других типов. В частности, эпителиоциты вырабатывают ИЛ-1, КСФ и ФНО- α , которые привлекают нейтрофилы, макрофаги и оказывают влияние на деятельность клеток Лангерганса. В свою очередь, клетки Лангерганса продуцируют ИЛ-1, который активирует Т-лимфоциты, секретирующие ИЛ-2. Последний необходим для пролиферации Т-клеток, способных отвечать на антигенное воздействие. ИЛ-1 вызывает также увеличение содержания рецепторов МСГ на меланоцитах, что может влиять на пигментацию. Эпителиоциты воздействуют и на подлежащую соединительную ткань, в которой цитокины эпителиального происхождения способны воздействовать на рост и функциональную активность фибробластов и других клеток.

1.7. СОБСТВЕННАЯ ПЛАСТИНКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Собственная пластинка слизистой оболочки полости рта обычно подразделяется на два нечетко разграниченных слоя — *сосочковый*, вдающийся в эпителий и образованный рыхлой волокнистой соединительной тканью, и более глубокий — *сетчатый*, представленный плотной волокнистой неоформленной соединительной тканью.

Граница эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки полости рта имеет на срезах волнообразный вид за счет чередования конических *эпителиальных гребешков* и *соединительнотканых сосочков*. Благодаря этому

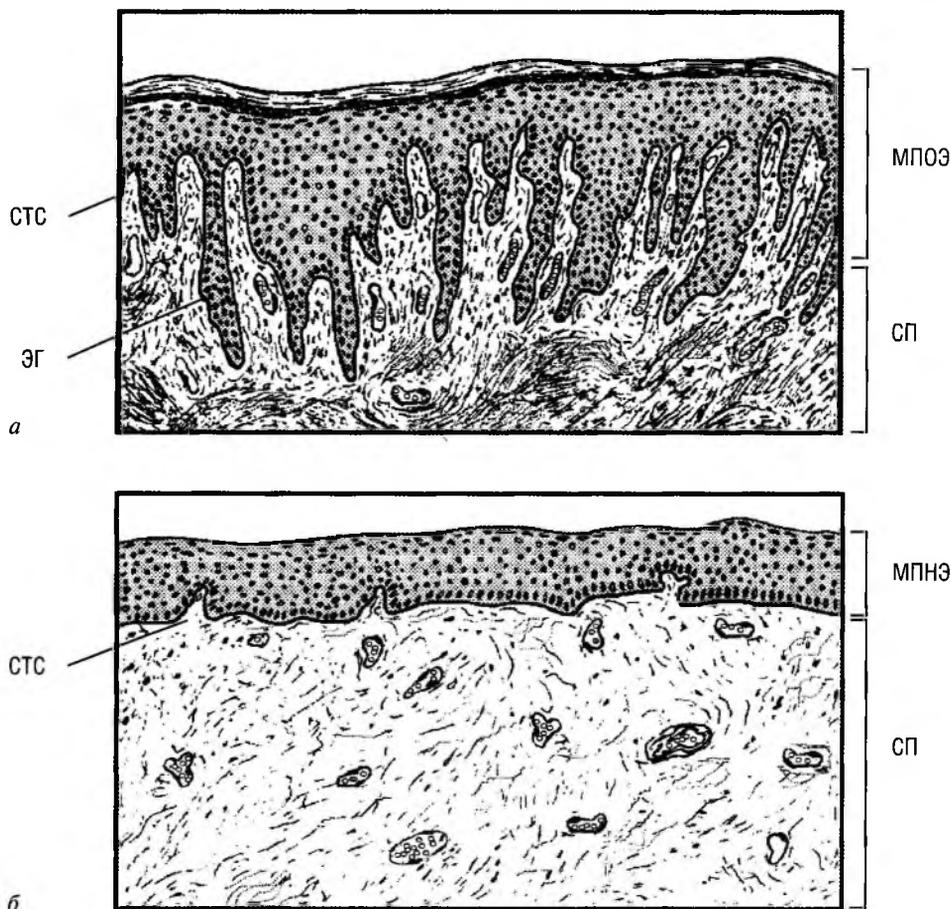


Рис. 1.7. Граница между эпителием и соединительной тканью собственной пластинки в различных участках слизистой оболочки полости рта: *а* — слизистая оболочка жевательного типа (десна); *б* — слизистая оболочка выстилающего типа (дно полости рта). МПОЭ — многослойный плоский ороговевающий эпителий; МПНЭ — многослойный плоский неороговевающий эпителий; СП — собственная пластинка; ЭГ — эпителиальный гребешок; СТС — соединительнотканый сосочек

увеличивается площадь поверхности, через которую осуществляется обмен веществ эпителия, и обеспечивается прочная механическая связь тканей, поэтому в участках слизистой оболочки, которые испытывают максимальные механические нагрузки (в жевательной слизистой оболочке), сосочки очень высокие, а их число в расчете на единицу площади максимально (до 120 на мм²); в выстилающей слизистой оболочке оно значительно ниже (достигает минимального значения 16 на мм² в области дна ротовой полости), а сами сосочки короче (рис. 1.7).

В состав соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки входят клетки и межклеточное вещество. В ней находятся кровеносные и лимфатические сосуды, нервы. Имеющиеся регионарные различия в строении собственной пластинки слизистой оболочки полости рта проявляются неодинаковыми соотношениями указанных элементов и различиями их пространственной организации.

1.7.1. Клетки собственной пластинки слизистой оболочки полости рта

Основными типами клеток соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки полости рта являются *фибробласты* и *фиброциты*, *гистиоциты*, *тучные клетки*, *плазматические клетки*, *лейкоциты* и *дендритные АПК* (рис. 1.8). Фибробласты и фиброциты ответственны за обновление межклеточного вещества собственной пластинки, остальные же клетки участвуют преимущественно в защитных реакциях слизистой оболочки. Из последней группы наиболее многочисленны лимфоциты и моноциты/макрофаги (называемые совместно мононуклеарными клетками), которые сосредоточены

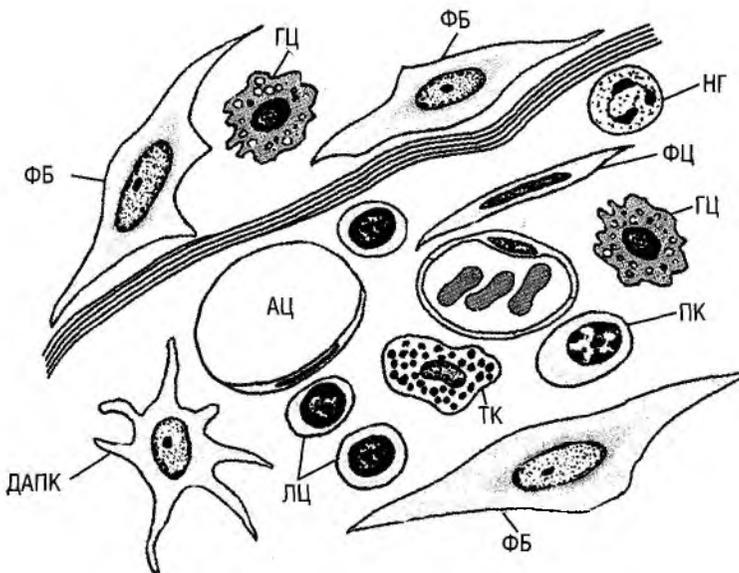


Рис. 1.8. Клетки собственной пластинки слизистой оболочки полости рта: ФБ — фибробласт; ФЦ — фиброцит; АЦ — адипоцит; ГЦ — гистиоцит; ТК — тучная клетка; ПК — плазматическая клетка; ЛЦ — лимфоцит; НГ — нейтрофильный гранулоцит; ДАПК — дендритная антигенпредставляющая клетка

преимущественно в сосочковом слое собственной пластинки вблизи эпителия. Плотность их расположения неодинакова в различных топографических зонах. Она максимальна в слизистой оболочке щеки и мягкого нёба; по сравнению с ней в дне полости рта и губе их количество составляет 80 %, на дорсальной поверхности языка — 72 %, в твердом нёбе — 37 %. В целом численность этих клеток выше в участках слизистой оболочки, покрытых неороговевающим эпителием.

Фибробласты обеспечивают выработку компонентов межклеточного вещества и располагаются обычно между коллагеновыми волокнами. Они представляют собой крупные отростчатые подвижные клетки с базофильной цитоплазмой, овальным ядром, содержащим мелкодисперсный хроматин и крупное ядрышко. Цитоплазма характеризуется мощным развитием ГЭС, комплекса Гольджи и многочисленными митохондриями. Фибробласты из разных участков слизистой оболочки полости рта (например, щеки и десны) различаются по своим морфофункциональным свойствам; более того, даже в пределах одной топографической зоны их популяция характеризуется определенным разнообразием свойств.

Фибробласты участвуют также во внутриклеточном и внеклеточном разрушении межклеточного вещества. Деление фибробластов в слизистой оболочке у взрослых в норме происходит очень редко, однако оно резко усиливается при заживлении ран.

Фибробласты, наряду со своей главной функцией — поддержанием нормального качественного и количественного состава межклеточного вещества — играют важную роль в гомеостатической регуляции деятельности слизистой оболочки полости рта в целом, занимая центральное положение в ее межклеточных взаимодействиях. С одной стороны, благодаря экспрессии ими разнообразных рецепторов они получают многочисленные сигналы от других клеток (эпителия, собственной пластинки), в ответ на которые они избирательно меняют активность своих генов, влияющих на пролиферацию и апоптоз клеток, синтез и деградацию ими компонентов межклеточного вещества, выработку регуляторных молекул, подвижность, рецепторный аппарат. Они реагируют также на широкий спектр микробных молекул. С другой стороны, фибробласты сами вырабатывают ряд цитокинов и факторов роста (ИЛ-1 α , ИЛ-6 и ИЛ-8, фактор роста кератиноцитов, фактор роста гепатоцитов), которые влияют на пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток, а также на активность окружающих клеток собственной пластинки. Взаимодействуя с этими клетками, фибробласты участвуют в регуляции гомеостатических процессов в покое и активности иммунных и воспалительных реакций при повреждении тканей.

Фибробласты собственной пластинки слизистой оболочки полости рта образуют популяцию, отдельные клетки которой различаются по степени дифференцировки, морфологическим и функциональным характеристикам. *Малодифференцированные (юные) фибробласты* — базофильные клетки с небольшим числом отростков, крупным ядром, умеренно развитым синтетическим аппаратом. Они сохраняют хорошо выраженную способность к пролиферации, обладают высокой миграционной активностью, однако уступают зрелым фибробластам в скорости синтеза межклеточного вещества. *Фиброциты* — конечная

форма развития фибробластов — узкие веретенообразные клетки, не способные к пролиферации, с длинными тонкими отростками, плотным ядром. Цитоплазма содержит слабо развитый синтетический аппарат, значительное количество лизосом и липофусциновых гранул. *Миофибробласты* занимают промежуточное положение между типичными фибробластами и гладкими миоцитами; их цитоплазма содержит развитые элементы сократительного аппарата. Эти клетки участвуют в репаративных процессах, с их повышенной активностью связывают развитие ряда заболеваний (например, орального подслизистого фиброза).

Жировые клетки (адипоциты) часто встречаются в рыхлой волокнистой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки полости рта в виде единичных клеток или небольших скоплений. Более крупные скопления адипоцитов (жировые дольки), которые также нередко обнаруживаются в собственной пластинке и подслизистой основе, обычно рассматриваются как структурные элементы жировой ткани. Адипоциты — крупные клетки сферической формы с уплощенным ядром, смещенным к краю клетки, и одной крупной жировой каплей в цитоплазме. Цитоплазма образует тончайший ободок, окружающий жировую каплю, она содержит развитую АЭС, многочисленные пиноцитозные пузырьки, мелкий комплекс Гольджи, небольшое количество митохондрий.

Гистиоциты (макрофаги) совместно с моноцитами составляют примерно 25 % мононуклеарных клеток собственной пластинки. Это — высокоподвижные клетки удлинённой или отростчатой формы с небольшим плотным ядром. В их цитоплазме имеется мощно развитый лизосомальный аппарат; другие органеллы развиты умеренно. Гистиоциты выполняют ряд функций:

- 1) поглощают и переваривают поврежденные и погибшие клетки и компоненты межклеточного вещества, а также экзогенные материалы и микроорганизмы;
- 2) участвуют в индукции иммунных реакций посредством переработки (процессинга) антигенов и представления их лимфоцитам (т. е. играют роль АПК);
- 3) регулируют деятельность клеток других типов, в частности фибробластов.

Тучные клетки — крупные (размером до 30 мкм), удлинённой или округлой формы. Ядро сравнительно небольшое, овальное, часто не выявляется на светоптическом уровне, так как маскируется гранулами диаметром 0,5–0,75 мкм, расположенными в цитоплазме. Каждая клетка обычно содержит от 80 до 300 гранул, которые окрашиваются метахроматически рядом основных красителей и содержат гепарин, гистамин, ферменты (сериновые протеазы, кислые гидролазы, цитокины и факторы роста). Тучные клетки часто располагаются периваскулярно, вблизи сосудов микроциркуляторного русла, причем их концентрация в различных участках слизистой оболочки полости рта неодинакова и снижается в направлении вглубь собственной пластинки. Тучные клетки способны регулировать проницаемость сосудов, поддерживая баланс жидкостей в тканях, оказывать регуляторное воздействие на окружающие клетки. Они также участвуют в развитии аллергических реакций вследствие наличия рецепторов к иммуноглобулинам класса E (IgE) на их внешней клеточной мембране. Иммуноглобулины связываются с поверхностью тучных клеток

и взаимодействуют с аллергеном, обуславливая активацию тучных клеток и их дегрануляцию с выделением содержащихся в них веществ. Дегрануляция этих клеток может вызываться также и неспецифическими (неиммуногенными) стимулами. При активации тучные клетки выделяют не только накопленные в гранулах (преформированные) медиаторы, но также и вновь синтезированные вещества, которые включают широкий спектр цитокинов, хемокинов и факторов роста, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландин-2, лейкотриен С4). Благодаря своей способности выделять эти вещества тучные клетки оказывают мощное хемотаксическое и стимулирующее влияние на клетки других типов, такие как макрофаги, нейтрофилы, эпителиоциты, фибробласты. Выполняя многообразные функции, они участвуют в таких процессах, как реакции врожденного и приобретенного иммунитета, разрушение межклеточного вещества и ангиогенез.

Лимфоциты и плазматические клетки (плазмоциты). В собственной пластинке слизистой оболочки выявляются Т-лимфоциты, В-лимфоциты, а также НК-клетки. Численно Т-лимфоциты преобладают над В-лимфоцитами (соотношение 20 : 1) — они, как и в эпителии, являются главным типом иммунокомпетентных клеток. Т-лимфоциты с фенотипами CD8⁺ (цитотоксических клеток) и CD4⁺ (хелперов/индукторов) содержатся примерно в равных количествах. В отличие от внутриэпителиальных лимфоцитов, в собственной пластинке преобладают активированные клетки (CD25⁺). В различных участках собственной пластинки в небольших количествах постоянно встречаются В-лимфоциты на последовательных этапах преобразования в плазмоциты (конечный этап дифференцировки этих клеток). Плазматические клетки имеют сравнительно малые размеры, округлую или овальную форму. В их округлом эксцентрично лежащем ядре гетерохроматин располагается в виде спиц колеса. Цитоплазма окрашена резко базофильно вследствие высокого содержания в ней цистерн ГЭС (за исключением участка вблизи ядра, в котором располагаются крупный комплекс Гольджи и некоторые другие органеллы — окооядерного «дворика»). Функция плазматических клеток заключается в выработке иммуноглобулинов и обеспечении тем самым гуморального иммунитета.

Небольшие скопления лимфоцитов и плазматических клеток встречаются в слизистой оболочке полости рта повсеместно; в некоторых участках они приобретают более организованный характер и имеют вид лимфоидных узелков. На такую диффузно распределенную и представленную мелкими скоплениями лимфоидную ткань в слизистой оболочке щек и губ приходится до 1–5 % общего объема. Более значительные скопления лимфоидной ткани характерны лишь для участков слизистой оболочки полости рта, специализированных на обеспечении реакций иммунной защиты (например, язычной миндалины).

В собственной пластинке слизистой оболочки полости рта человека присутствуют НК-клетки (большие гранулярные лимфоциты), которые представляют собой один из важнейших компонентов врожденного клеточного иммунитета. Их количество максимально в десне (6–39 % мононуклеарных клеток) и минимально в губе (3 %). НК-клетки оказывают цитотоксическое действие на опухлевые и зараженные вирусами клетки.

Гранулоциты и моноциты выявляются в норме в собственной пластинке слизистой оболочки в незначительном количестве, за исключением десны в области расположения эпителия борозды и прикрепления (см. главу 9). Численно преобладают нейтрофилы. Количество гранулоцитов и моноцитов резко возрастает при воспалении. В частности при остром воспалении преобладают нейтрофильные гранулоциты, при хроническом воспалении обнаруживаются преимущественно лимфоциты, плазматические клетки, моноциты и макрофаги. Выделяя цитокины, эти клетки могут оказывать влияние на эпителий, выстилающий полость рта. Часть гранулоцитов мигрируют из собственной пластинки в эпителий. Единичные эозинофилы могут встречаться в собственной пластинке и подслизистой основе. Значительные скопления этих клеток обнаруживаются при регенерации тканей в ходе заживления ран слизистой оболочки и при некоторых патологических состояниях.

Дендритные антигенпредставляющие клетки типа клеток Лангерганса всегда присутствуют в собственной пластинке слизистой оболочки полости рта. Это подвижные отростчатые клетки, изменяющие свои морфологические свойства в зависимости от конкретной локализации, стадии и степени функциональной активности. Хотя, подобно клеткам Лангерганса, находящимся в эпителии, они обеспечивают захват антигенов в собственной пластинке с их последующим процессингом и представлением лимфоцитам, эти два типа АПК различаются некоторыми функциональными и иммунофенотипическими характеристиками. Следует отметить, что среди АПК собственной пластинки могут находиться и некоторые клетки Лангерганса, которые осуществляют миграцию из кровеносных сосудов в эпителий и в обратном направлении — из эпителия в лимфатические сосуды.

1.7.2. Межклеточное вещество собственной пластинки слизистой оболочки полости рта

Межклеточное вещество соединительной ткани, образующей собственную пластинку слизистой оболочки, состоит из основного аморфного вещества и волокон.

Основное вещество при изучении под светооптическим и электронным микроскопами имеет аморфное строение, однако на молекулярном уровне представлено сложными гидратированными комплексами протеогликанов и гликопротеинов. Протеогликаны состоят из пептидной цепи, связанной с гликозаминогликанами. В слизистой оболочке полости рта протеогликаны представлены гиалуронатом, гепарансульфатом, верзиканом, декорином, бигликаном и синдеканом. Гликопротеины характеризуются разветвленной пептидной цепью, с которой связано небольшое количество простых гексоз.

Волокна, имеющиеся в собственной пластинке, относятся к трем основным типам.

Коллагеновые волокна образованы преимущественно коллагеном I типа (собственно коллагеновые волокна), который выделяется фибробластами во внеклеточное пространство в виде молекул тропоколлагена, где они спонтанно собираются и образуют коллагеновые фибриллы, формирующие коллагеновые

волокна (диаметром 1–10 мкм). Последние располагаются пучками различной толщины. Коллагеновые волокна обеспечивают прочность соединительной ткани.

Ретикулярные волокна образованы коллагеном III типа, т. е. по своей природе также являются коллагеновыми; как правило, они формируют трехмерные сети. Эти волокна имеют малый диаметр (0,5–2 мкм), не выявляются на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, однако легко демонстрируются при импрегнации нитратом серебра, отчего они называются также аргирофильными (от греч. *argyros* — серебро и *philia* — любовь). Ретикулярные волокна дают ШИК-реакцию, которая, как и аргирофилия, обусловлена высоким содержанием в них гликопротеинов.

Эластические волокна в слизистой оболочке полости рта содержатся в значительно меньшем количестве, чем коллагеновые. Их число увеличено в участках слизистой оболочки, обладающих подвижностью. Присутствие этих волокон обеспечивает возвращение слизистой оболочки к исходному состоянию после временной деформации. На светооптическом уровне они выявляются при использовании избирательных методов окраски (чаще всего орсеина). Эластические волокна варьируют по толщине в пределах 0,2–10 мкм, ветвятся и анастомозируют друг с другом, формируя трехмерные сети; в отличие от коллагеновых волокон обычно не образуют пучки.

На электронно-микроскопическом уровне эластические волокна состоят из центральной (аморфной) части, образованной белком эластином, окруженной по периферии микрофибрилярным компонентом, представленным гликопротеиновыми фибриллами толщиной 10–12 нм.

Помимо собственно эластических волокон, являющихся основным элементом так называемой эластической системы, к ней относят также *окситалановые* и *элауниновые волокна*. Первые образованы микрофибриллами толщиной 10–12 нм, сходными с теми, которые окружают центральный аморфный компонент эластических волокон, вторые по строению занимают промежуточное положение между типичными эластическими и окситалановыми волокнами.

Микрофибрилярный компонент, синтезируемый фибробластами, как предполагают, служит структурной основой, на которую далее эти клетки откладывают эластин. Именно поэтому по мере созревания эластического волокна эластин постепенно накапливается в его центральной части, а микрофибрилярный компонент оттесняется к периферии волокна и в конечном итоге разрушается. Таким образом, формирование эластических волокон (эластогенез) описывается последовательностью: окситалановые волокна → элауниновые волокна → эластические волокна. В соответствии с этой схемой окситалановые и элауниновые волокна можно рассматривать как незрелые эластические. В слизистой оболочке полости рта окситалановые, элауниновые и эластические волокна располагаются преимущественно в ее поверхностной, средней и глубокой третях соответственно.

1.8. ПОДСЛИЗИСТАЯ ОСНОВА

Подслизистая основа структурно и функционально, а также по своему развитию составляет единую систему со слизистой оболочкой полости рта. Между тем, в некоторых участках полости рта она отсутствует (дорсальная

и боковые поверхности языка, десна, твердое нёбо — частично). Она состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани; содержит скопления жировых клеток и концевые отделы малых (чаще смешанных) слюнных желез. В ней проходят крупные кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервные стволы. Подслизистая основа обеспечивает подвижность слизистой оболочки и прикрепляет ее к подлежащим мышцам или кости, выполняющим опорную функцию.

1.9. КРОВЕНОСНЫЕ И ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СОСУДЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Кровеносные сосуды. Кровоснабжение слизистой оболочки полости рта очень обильно и осуществляется из артерий, проходящих параллельно ее поверхности в подслизистой основе (или в участках, где она отсутствует, — в сетчатом слое собственной пластинки). От этих артерий отходят веточки, анастомозирующие с аналогичными сосудами в сетчатом слое собственной пластинки, которые снабжают обширное капиллярное сплетение в сосочковом слое (рис. 1.9). Петли этого сплетения проникают в сосочки, доходя почти до базального слоя эпителия. Форма петель определяется преимущественно формой соединительнотканых сосочков, а их количество — объемом сосочка. В некоторых участках слизистой оболочки часть капилляров выстлана фенестрированным эндотелием. Так, в десне около 30 % капилляров относятся к фенестрированным, тогда как подавляющее большинство капилляров в слизистой оболочке щеки имеют непрерывную эндотелиальную выстилку. Капилляры переходят в посткапилляры (метартериолы), в которых эндотелий окружен

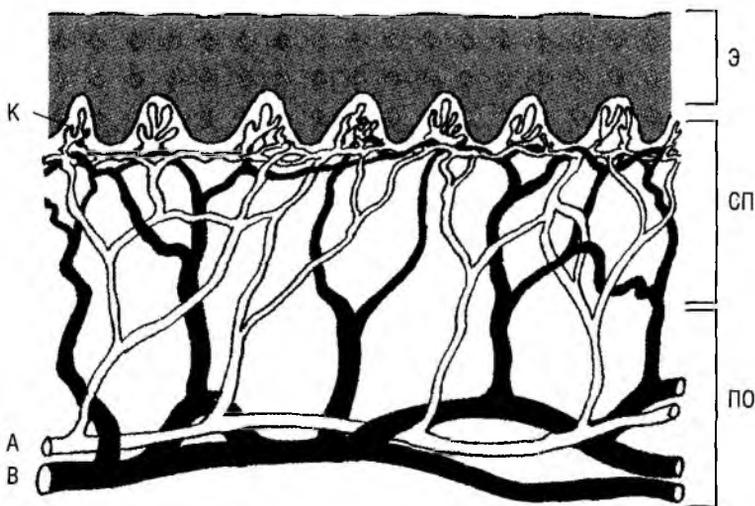


Рис. 1.9. Кровоснабжение слизистой оболочки полости рта: Э — эпителий; СП — собственная пластинка; ПО — подслизистая основа; А — артерии; В — вены; К — капилляры (образуют сплетение в сосочковом слое собственной пластинки)

слоем перicyтов. Из посткапилляров кровь попадает в вены, располагающиеся рядом с артериолами.

Кровоток в различных участках слизистой оболочки полости рта в 3–8 раз превышает таковой в коже; наиболее интенсивен он в дне полости рта и десне. Между артериолами и венами в слизистой оболочке имеются многочисленные шунты.

Лимфатические сосуды. Лимфатическое русло слизистой оболочки полости рта начинается мешковидными лимфатическими капиллярами неправильной формы, располагающимися в сосочковом слое вблизи верхушки соединительнотканых сосочков. Лимфатические капилляры далее объединяются в собирательные сосуды, диаметр которых нарастает в направлении вглубь ткани. В сетчатом слое собирательные лимфатические сосуды идут вместе с кровеносными, направляясь, в зависимости от локализации конкретного участка слизистой оболочки, к верхним шейным, поднижнечелюстным или шейным лимфатическим узлам.

1.10. ИННЕРВАЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Слизистая оболочка полости рта богато иннервирована, что обеспечивает рецепцию разнообразных веществ и различные рефлекторные реакции, необходимые для жевания, слюноотделения, глотания и речи. Иннервация ее преимущественно сенсорная. Аfferентные нервные волокна снабжают кровеносные сосуды и мелкие слюнные железы, а также влияют на активность ряда рецепторов. Иннервация осуществляется, главным образом, тройничным нервом, но в ней принимают участие аfferентные волокна лицевого, язычно-глоточного и блуждающего нервов. Сенсорные нервы пересекают подслизистую основу и проникают в собственную пластинку. Там, где подслизистая основа отсутствует, нервы попадают в собственную пластинку слизистой оболочки непосредственно из каналов в подлежащей кости.

Нервные волокна образуют первичную сеть в глубоких отделах собственной пластинки — в ее сетчатом слое (рис. 1.10). От этой сети отходят волокна, которые переплетаются с другими волокнами, идущими непосредственно из подслизистой основы или кости, и образуют в сосочковом слое вторичное подэпителиальное сплетение. Нервные волокна заканчиваются свободно или специализированными окончаниями.

Свободные нервные окончания выявляются в собственной пластинке и в эпителии, где имеются нервные волокна, связанные с клетками Меркеля. В эпителии обнаруживаются и свободные сенсорные окончания, лежащие между клетками базального и шиповатого слоев и достигающие зернистого слоя. Свободные окончания, как предполагают, являются болевыми рецепторами — *ноцицепторами* (от лат. *nocens* — вредный и *receptor* — принимающий, т. е. воспринимающая структура, рецептор); они воспринимают также тепло и холод. В терминальных расширениях содержатся митохондрии, нейрофиламенты и пузырьки диаметром 40–60 нм.

Инкапсулированные окончания встречаются в собственной пластинке. Эти специализированные окончания по морфологическим признакам разделяются на тельца Мейснера и Руффини (служат механорецепторами) и колбы Краузе (воспринимают холод и, возможно, выполняют также функцию механорецепторов).

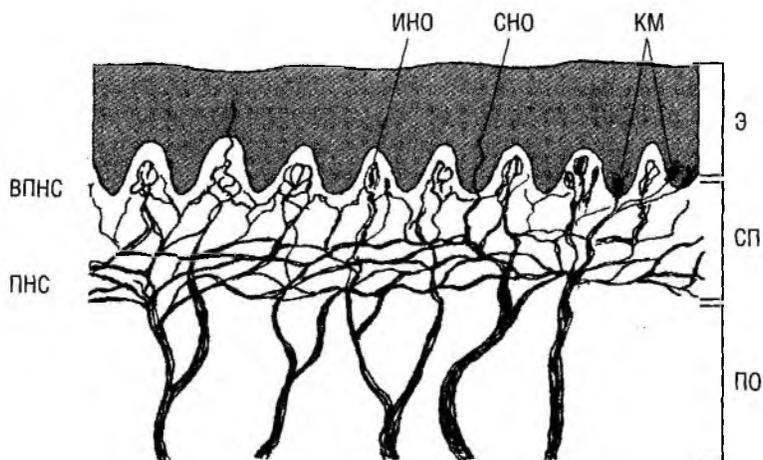


Рис. 1.10. Иннервация слизистой оболочки полости рта: Э — эпителий; СП — собственная пластинка; ПО — подслизистая основа; ПНС — первичное нервное сплетение (в сетчатом слое собственной пластинки); ВПНС — вторичное (подэпителиальное) нервное сплетение (в сосочковом слое собственной пластинки); СНО — свободные нервные окончания; ИНО — инкапсулированные нервные окончания; КМ — клетки Меркеля

Плотность расположения рецепторов всех типов выше в передних отделах полости рта, чем в задних, причем она максимальна в тех участках, где в слизистой оболочке имеются высокие соединительнотканые сосочки. В эпителии, выстилающем полость рта, содержатся специализированные рецепторы вкуса — *вкусовые почки*, сосредоточенные преимущественно в сосочках языка.

1.11. ТКАНЕВЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Слизистая оболочка полости рта располагает многочисленными и разнообразными тканевыми и клеточными защитными механизмами, участвующими в реакциях врожденного (неспецифического) и приобретенного, или адаптивного (специфического), иммунитета (табл. 1.3).

Реакции врожденного иммунитета

Реакции врожденного (неспецифического) иммунитета — «первая линия обороны» слизистой оболочки полости рта от чужеродных антигенов, чаще всего — внедряющихся микроорганизмов. Они развиваются сразу же после появления микробов и не требуют продолжительного времени для своей активации (индукции).

Неспецифические защитные механизмы представляют собой совокупность всех физиологических факторов, направленных на:

- 1) предотвращение попадания в организм микробных клеток и веществ микробного происхождения;
- 2) обнаружение проникших в него патогенных микроорганизмов;

Таблица 1.3. Специфические (приобретенные) и неспецифические (врожденные) защитные механизмы слизистой оболочки полости рта

Защитные факторы	Основные механизмы действия
Неспецифические	
Барьерные свойства (механическая прочность и толщина) эпителиального пласта	Клеточный барьер, препятствующий проникновению микробов и/или микробных и немикробных антигенов
Десквамация эпителия	Физическое удаление микробов
Эпителиальные антимикробные системы: дефензины; кальпротектин; кателицидин LL-37; аденомедуллин; оксид азота (NO)	Угнетение адгезии и инвазии микробов, подавление их жизнедеятельности и уничтожение
Ток слюны	Физическое удаление микробов
Муцины/агглютинины	Физическое удаление микробов
Лизоцим	Лизис микробных клеток путем разрушения клеточной стенки микробов (бактерицидное и фунгицидное действие)
Лактоферрин	Связывание железа, необходимого для развития микроорганизмов (антибактериальное и фунгицидное действие), стимуляция фагоцитарной активности нейтрофилов
Сиалопероксидазная система	Выработка гипотиоцианата (нейтральные значения pH), гипотиоциановой кислоты (низкие значения pH)
Белки, богатые гистидином	Антибактериальное и фунгицидное действие
Секреторный ингибитор лейкоцитарной протеиназы	Антибактериальное и противовирусное действие, ингибитор микробных серинпротеиназ. Блокирование клеточных рецепторов ВИЧ
Трефоилловые факторы (TFF)	Защита слизистой оболочки, стимуляция регенерации тканей
Система комплемента	Активация нейтрофилов
Нейтрофилы, макрофаги	Фагоцитоз и уничтожение микробов, выделение широкого спектра антимикробных веществ
NK-клетки	Уничтожение зараженных вирусами клеток, секреция цитокинов, стимулирующих фунгицидную активность нейтрофилов
Специфические	
Интраэпителиальные лимфоциты и клетки Лангерганса, дендритные АПК собственной пластинки	Распознавание антигенов и индукция иммунной реакции
Секреторные IgA (S-IgA)	Угнетение адгезии и метаболизма микробов, их агглютинация
IgG, IgA, IgM	Угнетение адгезии микробов, опсонизирующее действие, активация комплемента

3) их нейтрализацию и разрушение, включая запуск процессов воспаления, препятствующих развитию проникших в организм микробов и паразитов.

Если патогенным микроорганизмам все же удастся преодолеть неспецифические защитные механизмы, в действие вступают специфические защитные механизмы, активация которых требует более длительного времени.

Функцию неспецифических защитных механизмов обеспечивают:

- **механические факторы** — эпителиальный барьер слизистой оболочки, слущивание (десквамация) клеток поверхностного слоя многослойного эпителия. Микробы удаляются с поверхности слизистой оболочки при приеме пищи, а также с током слюны;
- **химические факторы** — присутствие в слюне и в эпителии неспецифических противомикробных веществ (лизоцима, лактоферрина, дефензинов, компонентов комплемента, С-реактивного белка и др.), препятствующих развитию микроорганизмов, а также муцинов, вызывающих их связывание;
- **деятельность клеток** — нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, НК-клеток, макрофагов и тучных клеток, уничтожающих микроорганизмы фагоцитарными и нефагоцитарными механизмами и обуславливающих развитие воспалительных реакций.

Роль образ-распознающих рецепторов в реакциях врожденного иммунитета.

В последние годы представления о врожденном иммунитете существенно углубились и расширились благодаря открытию особых *образ-распознающих рецепторов* (PRR), способных различать характерные молекулярные последовательности патогенных микроорганизмов (липополисахариды, липотейхоевые кислоты, пептидогликаны, некоторые виды нуклеиновых кислот и др.). Эти рецепторы, играющие роль сенсоров врожденной иммунной системы, обнаружены в эпителиоцитах слизистой оболочки полости рта, нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, дендритных антигенпредставляющих клетках, тучных клетках, фибробластах, В-лимфоцитах. Согласно оценкам, в образовании рецепторов, обеспечивающих врожденное иммунное распознавание, участвуют несколько сотен генов, поэтому, вероятно, их группа является весьма многочисленной. Наибольшее значение имеют три основных класса таких рецепторов:

- 1) **толл-подобные рецепторы** (англ. Toll-Like Receptors — TLR) — располагаются преимущественно на плазмолемме клеток и распознают различные микробные молекулы вне клеток или в эндосомах;
- 2) **NOD-подобные рецепторы** (англ. NOD-Like Receptors — NLR), содержащие нуклеотид-связывающий олигомеризующий домен (англ. nucleotide-binding oligomerization domain) — находятся в цитоплазме и распознают микробные молекулы внутри клетки;
- 3) **CLR-лектиновые рецепторы С-типа** (англ. C-type Lectin Receptors) — распознают компоненты клеточной стенки условно-патогенных грибов.

Связываясь с соответствующими микробными молекулами, эти рецепторы активируют ряд внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к усилению синтеза антимикробных веществ (дефензинов, кальпротектина, кателицидина), цитокинов, хемокинов и других молекул, вызывающих воспалительную реакцию,

нацеленную на уничтожение патогенных микроорганизмов. Одновременно происходит активация дендритных АПК, обеспечивающая клеточный иммунный ответ, благодаря чему осуществляется связь между системами врожденного и приобретенного иммунитета.

Получены данные, что при взаимодействии с непатогенной комменсальной («нормальной») микробной флорой TLR и NLR активируют в эпителиальных клетках выработку антимикробных факторов, препятствующих росту микроорганизмов и их внедрению в ткани. Однако при этом не запускается синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые могли бы вызвать развитие воспалительной реакции, способной повредить ткани. При взаимодействии с патогенными микробами активируется синтез веществ обоих классов, поэтому эндогенная микрофлора поддерживает активность защитных механизмов хозяина, не вызывая воспалительных реакций, которые развиваются лишь при взаимодействии клеток и тканей макроорганизма с патогенными микробами.

НК-клетки (большие гранулярные лимфоциты) — важнейший компонент врожденного клеточного иммунитета. Эти клетки оказывают цитотоксическое действие на некоторые опухолевые и зараженные вирусами клетки, активируются под влиянием различных молекул бактериального происхождения. Они обладают также прямой антимикробной активностью в отношении некоторых грибов, но непосредственно не повреждают условно-патогенные грибы рода *Candida*. Между тем, выделяя ряд цитокинов, активирующих нейтрофилы, они способствуют разрушению этих грибов.

Реакции приобретенного иммунитета

Реакции специфического (приобретенного, или адаптивного) иммунитета развиваются в результате контакта слизистой оболочки полости рта с антигенами (преимущественно микробного происхождения). В основе реакции лежит *высокоспецифическое распознавание* чужеродных антигенов, в результате которого происходит активация клеток, обеспечивающих гуморальный и клеточный иммунитет. Реакции гуморального иммунитета основаны на выработке В-лимфоцитами и дифференцирующимися из них плазматическими клетками специфических антител, переносимых кровью и тканевыми жидкостями. Реакции клеточного иммунитета обеспечиваются путем непосредственного контактного взаимодействия клеток-эффекторов иммунной системы (цитотоксических Т-лимфоцитов) с клетками-мишенями, несущими чужеродные (или измененные собственные) антигены. Реакции специфического иммунитета требуют определенного времени для индукции и развития, поэтому они представляют собой «вторую линию защиты» слизистой оболочки и организма в целом от чужеродных антигенов, в частности от патогенных микроорганизмов. Эти реакции (как гуморальные, так и клеточные) сопровождаются формированием долгосрочной иммунной памяти о взаимодействии с определенным антигеном благодаря образованию соответствующих *клеток памяти*. К иммунокомпетентным клеткам слизистой оболочки полости рта относятся:

- 1) *дендритные АПК (в эпителии — клетки Лангерганса)*, захватывающие антигены, перерабатывающие их и представляющие их лимфоцитам, обуслов-

ливая тем самым «запуск» иммунных реакций. Условие активации этих клеток — взаимодействие микробных молекулярных последовательностей с образ-распознающими рецепторами (PRR) на их плазмолемме, благодаря чему указанные клетки являются звеном, связывающим реакции врожденного и приобретенного иммунитета. Наряду с активацией реакций иммунитета АПК принимают участие в создании иммунной толерантности;

- 2) *лимфоциты* — основные клетки, обеспечивающие развитие и течение иммунных реакций путем непосредственного участия в них (эффektorные клетки) или регуляторных воздействий, обуславливающих активацию или угнетение отдельных звеньев иммунных реакций. К лимфоцитам относятся также клетки памяти, хранящие информацию о взаимодействии с конкретным антигеном и тем самым способствующие более активному развитию иммунного ответа при повторном его воздействии. Лимфоциты включают несколько функционально специализированных групп (субпопуляций), постоянно мигрируют (рециркулируют) в организме и взаимодействуют как друг с другом, так и с клетками других типов посредством адгезивных контактов и цитокинов;
- 3) *макрофаги*, которые, наряду с участием в реакциях неспецифической защиты, могут выполнять функции как АПК, так и эффektorных клеток иммунных реакций. Описание клеток указанных типов приведено выше.

Морфофункциональная классификация защитных механизмов слизистой оболочки полости рта

Морфофункциональная классификация защитных механизмов слизистой оболочки полости рта основана на роли отдельных клеточных, тканевых и гуморальных компонентов этих механизмов с учетом их топографии (локализации) в слизистой оболочке, а также патогенеза инфекционного процесса. Такая классификация выделяет *надэпителиальные, эпителиальные и подэпителиальные защитные механизмы*, которые в организме тесно взаимодействуют друг с другом.

Надэпителиальные защитные механизмы (рис. 1.11) включают совокупность клеточных и гуморальных факторов, препятствующих повреждению слизистой оболочки полости рта *до непосредственного контакта микроорганизмов с ее поверхностью* (т. е. над эпителием). К ним относятся такие неспецифические факторы, как ток слюны; удаление с пищей; действие антимикробных веществ, выделяемых эпителиоцитами, лейкоцитами и макрофагами (мигрирующими на поверхность эпителия), а также содержащихся в слюне; присутствие муцинов на поверхности эпителия и в слюне. Главным специфическим гуморальным иммунным фактором, действующим на поверхности эпителия и над ней, являются *секреторные иммуноглобулины класса А (S-IgA)*, которые содержатся в секрете как больших, так и малых слюнных желез. Эти иммуноглобулины транспортируются через тканевые барьеры слизистой оболочки на ее поверхность и обладают рядом важных свойств:

- 1) резистентны к протеолизу (особенно в форме IgA₂);
- 2) препятствуют адгезии микроорганизмов к поверхности эпителия;
- 3) слабо активируют комплемент;

- 4) угнетают воспалительные эффекты других иммуноглобулинов;
- 5) нейтрализуют вирусы и токсины;
- 6) усиливают неспецифические защитные механизмы;
- 7) опосредуют антителозависимую цитотоксичность.

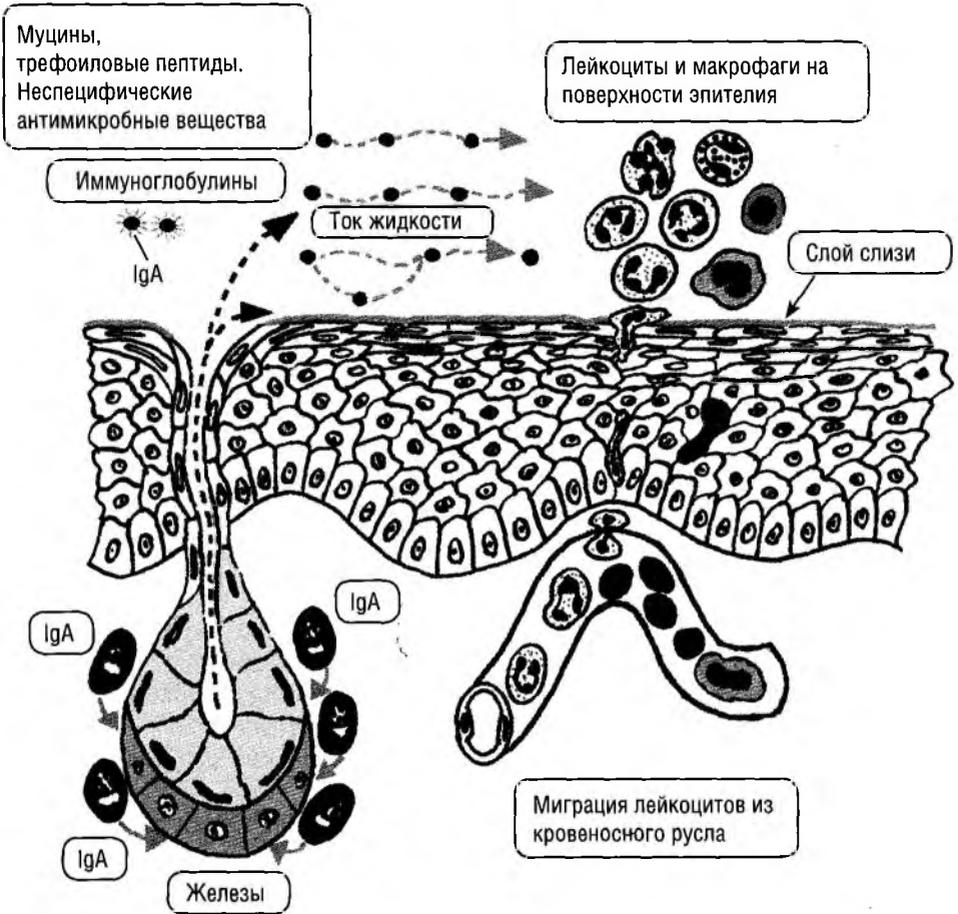


Рис. 1.11. Надэпителиальные защитные механизмы слизистой оболочки полости рта. Эти механизмы включают все клеточные и гуморальные (специфические и неспецифические) факторы, воздействующие на микроорганизмы до их непосредственного контакта со слизистой оболочкой. Они препятствуют прикреплению микроорганизмов к поверхности эпителия слизистой оболочки и повреждению ее тканей. К ним относятся: 1) механические факторы (ток слюны, удаление с пищей); 2) физико-химические факторы (агрегация и агглютинация микробов, угнетение их адгезии к эпителию); 3) антимикробные вещества (продуцируемые эпителием и содержащиеся в слюне больших и, особенно, малых желез), включая S-IgA, которые вырабатываются плазматическими клетками, лежащими вблизи концевых отделов (показаны на схеме); 4) клетки крови (преимущественно нейтрофилы и моноциты, превращающиеся макрофаги, в меньшей степени — лимфоциты и эозинофилы), которые мигрируют из сосудов собственной пластинки сквозь пласт эпителия на его поверхность (показано на схеме). Нейтрофилы и макрофаги уничтожают микроорганизмы фагоцитарными и нефагоцитарными механизмами

Основные функции клеточной надэпителиальной защиты осуществляются лейкоцитами и макрофагами, которые мигрируют через пласт эпителия на его поверхность, где они активно фагоцитируют микроорганизмы или уничтожают их нефагоцитарными механизмами.

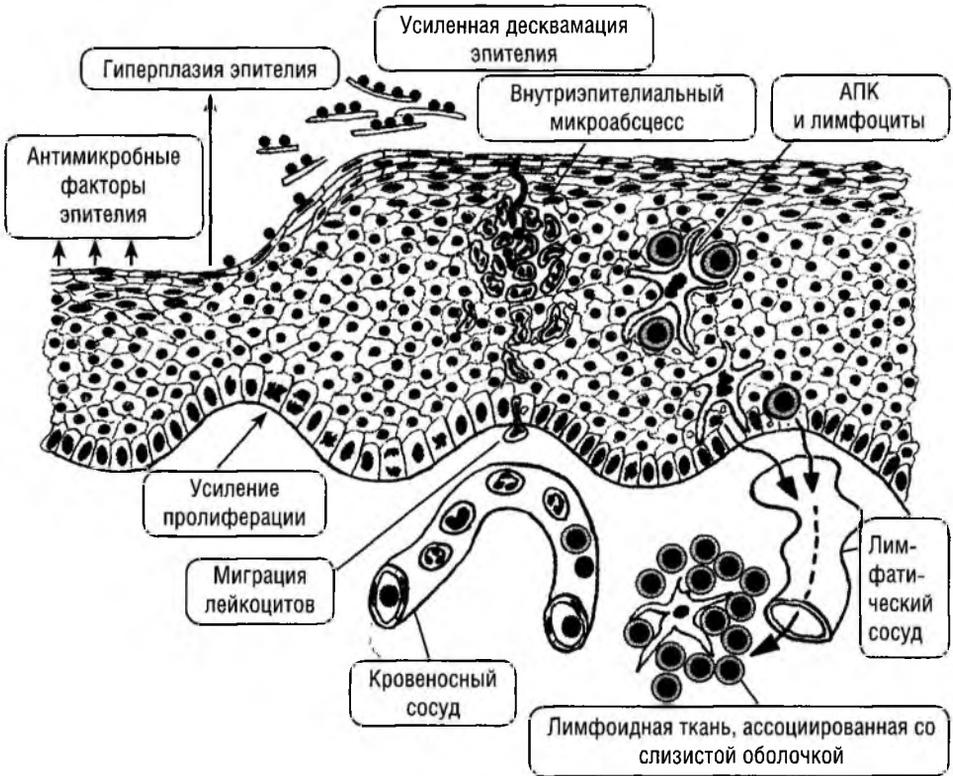


Рис. 1.12. Эпителиальные защитные механизмы слизистой оболочки полости рта. Эти механизмы активируются при неэффективности надэпителиальных защитных механизмов, преодолев которые, микроорганизмы вступают в непосредственный контакт с покровным эпителием слизистой оболочки. Деятельность данных механизмов обеспечивается всеми эпителиальными и неэпителиальными клетками покровного эпителия, а также гуморальными факторами. Она направлена на внедряющиеся микроорганизмы. Эпителиальные защитные механизмы включают: 1) усиленную выработку антимикробных веществ эпителиоцитами; 2) нарастание барьерных свойств эпителия вследствие его утолщения; 3) повышение эффективности очищения поверхности эпителия в результате его ускоренного обновления и усиленной десквамации; 4) привлечение в эпителиальный пласт большого количества лейкоцитов, в особенности нейтрофилов, уничтожающих клетки возбудителя на поверхности эпителия и в его толще, часто с образованием компактных скоплений — микроабсцессов (на схеме показано формирование микроабсцесса вокруг псевдомицелия *Candida albicans*, внедряющегося в эпителий). Активированные АПК (клетки Лангерганса) усиленно захватывают микробные антигены, подвергают их процессингу и мигрируют из эпителия в лимфатические капилляры собственной пластинки. С током лимфы АПК попадают в скопления ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани и далее — в регионарные лимфатические узлы, где и осуществляют представление антигенов лимфоцитам

Эпителиальные защитные механизмы (рис. 1.12) обеспечивают защиту слизистой оболочки полости рта в тех случаях, когда в результате преодоления надэпителиальных защитных механизмов *микроорганизмы вступили в непосредственный контакт с поверхностью эпителия*. При этом микробы могут, прикрепляясь к поверхности эпителия, колонизировать ее и (при наличии инвазивных свойств) внедряться в слой эпителия, вызывая в нем деструктивные изменения различной тяжести (вплоть до полного разрушения эпителиального пласта в отдельных участках).

Эпителиальные защитные механизмы включают реакции как собственно эпителиоцитов, так и неэпителиальных клеток, находящихся в составе эпителиального пласта. Контактные взаимодействия с микроорганизмами вызывают усиленное выделение эпителиоцитами антимикробных факторов. Под влиянием микробов возрастают барьерные свойства эпителиального пласта вследствие его утолщения, связанного с ускоренной пролиферацией его клеток-предшественников. В участках слизистой оболочки, выстланных ороговевающим эпителием, усиливается также и его ороговение — *гиперкератоз*. Очищению эпителия от микробов способствует его ускоренное обновление и эффективное удаление прикрепившихся к его поверхности микробных клеток в результате усиленной десквамации эпителия.

Взаимодействие микроорганизмов с эпителием вызывает привлечение в него большого количества лейкоцитов, способных уничтожить микробы как на поверхности эпителиального пласта, так и внутри него. Факторами, обуславливающими это направленное движение лейкоцитов, являются микробные продукты, а также цитокины, хемокины и адгезионные молекулы, активно экспрессируемые эпителиоцитами в ответ на активацию их образ-распознающих рецепторов. Массивно мигрируя в эпителиальный пласт, нейтрофилы часто образуют компактные скопления — *внутриэпителиальные микроабсцессы*, в пределах которых происходит эффективное уничтожение микроорганизмов. Такие образования особенно хорошо заметны при внедрении в эпителий псевдомонелии грибов *Candida albicans*, который внутри микроабсцессов подвергается уничтожению нефагоцитарными механизмами (см. рис. 1.12).

Под влиянием контактного взаимодействия микроорганизмов с эпителиальным слоем активизируется деятельность расположенных в нем лимфоцитов, макрофагов и АПК (клеток Лангерганса). Последние захватывают микробные антигены и, подвергая их процессингу, быстро мигрируют из эпителия в лимфатические капилляры, расположенные в собственной пластинке. Далее с током лимфы они попадают в скопления ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани и в регионарные лимфатические узлы, где и осуществляют представление антигенов лимфоцитам.

Подэпителиальные защитные механизмы (рис. 1.13) локализуются в собственной пластинке слизистой оболочки. Их деятельность приобретает особое значение в тех случаях, когда, преодолев первые два защитных механизма, *микроорганизмы проникли непосредственно в собственную пластинку слизистой оболочки*. В состав подэпителиальных механизмов входят, в первую очередь, клетки, обладающие высокой антимикробной активностью, способные раз-

рушать микроорганизмы фагоцитарными и нефагоцитарными механизмами — нейтрофилы и макрофаги. Не меньшее значение имеют клетки, регулирующие межклеточные взаимодействия в ходе воспалительной реакции, а также клетки, препятствующие распространению микроорганизмов и воспаления.

Усиленно мигрируя через стенку расширенных мелких кровеносных сосудов собственной пластинки, нейтрофилы и моноциты (превращающиеся в макрофаги) образуют воспалительные инфильтраты в области микробных поражений. В острую фазу воспалительной реакции в участках проникновения микробов преобладают нейтрофилы, в хроническую — макрофаги

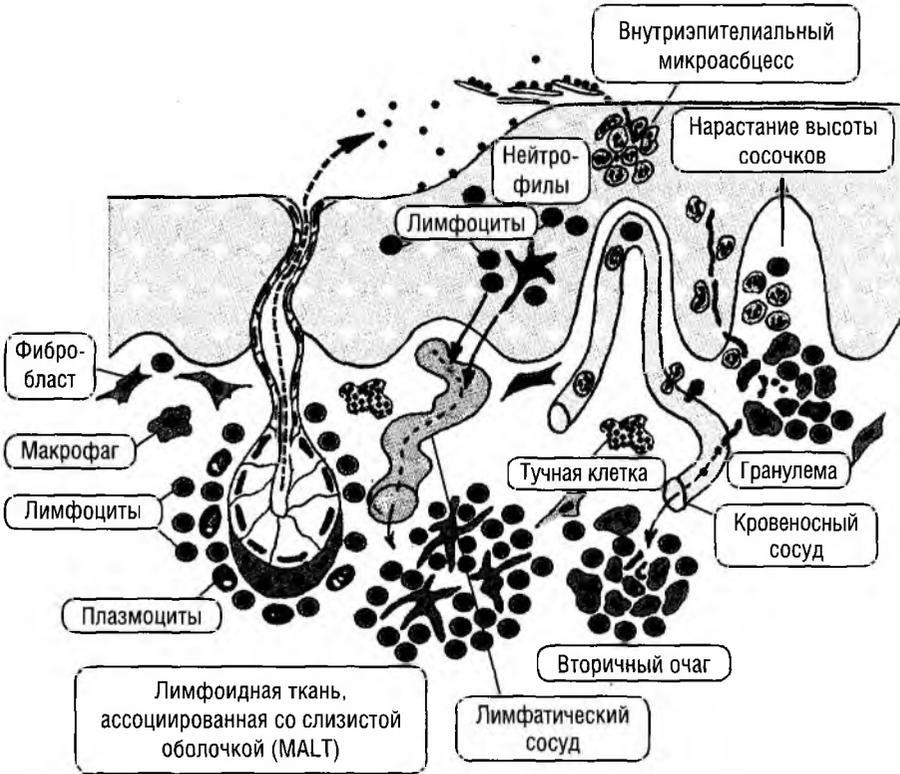


Рис. 1.13. Подэпителиальные защитные механизмы слизистой оболочки полости рта. Эти механизмы максимально активируются при неэффективности других защитных механизмов — надэпителиальных и эпителиальных (частично показаны на схеме), преодолев которые, микроорганизмы проникают в собственную пластинку слизистой оболочки. В собственной пластинке микроорганизмы (на схеме показан псевдомоний *Candida albicans*) разрушаются в процессе острого воспаления, главным образом, нейтрофилами, а при хроническом воспалении — внутри компактных очагов (гранулем), содержащих преимущественно макрофаги и лимфоциты. При неэффективности подэпителиальных механизмов микробы могут внедряться в кровеносные сосуды и проникать в кровь, разносясь по всему организму (диссеминация) и образуя множественные вторичные очаги в различных органах. Взаимодействия между клетками и проницаемость сосудов регулируются тучными клетками. Фибробласты, вырабатывая межклеточное вещество, препятствуют распространению микробов в тканях. Плазматические клетки продуцируют антитела, способствующие уничтожению микроорганизмов

и лимфоциты, которые образуют компактные скопления — *гранулемы* (см. рис. 1.13). В последних часто происходят изменения макрофагов с их слиянием и формированием гигантских многоядерных клеток, а также преобразованием в секреторно активные эпителиоидные клетки. Обнаруживаются также многочисленные плазмциты, активно секретирующие иммуноглобулины различных классов, которые являются конечной стадией дифференцировки В-лимфоцитов. Миграция и деятельность фагоцитов и других клеток, а также проницаемость сосудов регулируются тучными клетками, содержание и активность которых в зоне микробного поражения многократно увеличиваются. Фибробласты образуют компоненты межклеточного вещества, которое заполняет возникшие тканевые дефекты, усиленное отложение коллагеновых волокон препятствует распространению микроорганизмов.

Выделение избыточно активированными клетками воспалительного инфильтрата протеолитических ферментов нередко приводит к разрушениям окружающих тканей, выраженность которых в некоторых случаях превосходит ущерб, нанесенный микроорганизмами.

В отсутствие уничтожения или эффективного сдерживания распространения (локализации) возбудителя подэпителиальными защитными механизмами создается реальная угроза его проникновения в сосуды собственной пластинки. Этому процессу способствует богатая васкуляризация собственной пластинки, кровеносные сосуды которой в процессе развивающейся воспалительной реакции обычно расширены и переполнены кровью.

В результате проникновения микроорганизмов в сосуды благодаря току крови происходит их диссеминация по всему организму с одновременным возникновением угрожающих жизни множественных метастатических (вторичных) инфекционных очагов в разных органах. Опасность проникновения микробов в кровь зачастую усиливается слабой эффективностью фагоцитов (уже допустивших столь глубокое проникновение возбудителя) или их сниженным количеством, поэтому подэпителиальные механизмы являются последним защитным ресурсом организма, сдерживающим распространение микробов по его тканям и органам из входных ворот — поврежденной инфекционным процессом слизистой оболочки полости рта.

Взаимодействие защитных механизмов наиболее эффективно препятствует избыточной микробной колонизации слизистой оболочки полости рта и повреждению ее тканей способными к инвазии микроорганизмами. В частности, S-IgA (надэпителиальный механизм) транспортируются на поверхность эпителия из собственной пластинки и подслизистой основы (подэпителиальный механизм) — места расположения вырабатывающих их плазматических клеток, которые лежат вблизи концевых отделов малых слюнных желез. Активность клеточных и гуморальных иммунных реакций обеспечивается АПК, мигрирующими из кровеносных сосудов собственной пластинки в эпителий и собственную пластинку, а оттуда — в лимфатические сосуды, затем в лимфоидную ткань, связанную со слизистой оболочкой, и далее — находящуюся в лимфатических узлах. Таким образом, эти клетки функционируют на территории двух зон защиты и за их пределами. Лейкоциты, участвующие во всех трех защитных механизмах, мигрируют в эпителий и на его поверхность из сосудов собствен-

ной пластинки слизистой оболочки. Проницаемость этих сосудов регулируется тучными клетками, расположенными периваскулярно.

Примером кооперации подэпителиальных защитных механизмов с надэпителиальными и эпителиальными механизмами служит разрастание собственной пластинки при длительном хроническом течении воспалительного процесса в слизистой оболочке. При этом ее соединительная ткань образует высокие сосочки, очень глубоко вдающиеся в покровный эпителий (см. рис. 1.13). Благодаря большой высоте сосочков находящиеся в них сосуды глубоко проникают в покровный эпителий и располагаются сравнительно недалеко от его поверхности. При этом миграционный путь фагоцитов, обеспечивающих деятельность надэпителиальных и эпителиальных защитных механизмов, оказывается резко сокращенным. Одновременно столь истонченный эпителиальный барьер и близость кровеносных сосудов к поверхности эпителия создают повышенную угрозу проникновения микроорганизмов в кровь.

1.12. КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ

Слизистая оболочка полости рта является иммунологически уникальным образованием, поскольку она практически непрерывно взаимодействует с различными антигенами и аллергенами микробного и пищевого происхождения. Вследствие ее достаточно высокой проницаемости имеющиеся в ней иммунокомпетентные клетки постоянно испытывают массивное воздействие как потенциально вредных, так и сравнительно безвредных антигенов. Между тем, острые инфекции и сопровождающие их воспалительные процессы, а также аллергические реакции в ротовой полости развиваются достаточно редко, что указывает на преобладание *иммунной толерантности* (от лат. *tolerare* — терпеть, переносить) над иммунной реактивностью.

Создание (индукция) и поддержание состояния иммунной толерантности является активным процессом, который обеспечивается совместной деятельностью АПК и Т-лимфоцитов. Ключевую роль в индукции толерантности играют АПК полости рта (клетки Лангерганса в эпителии и дендритные клетки в собственной пластинке), которые фенотипически и функционально отличаются от аналогичных клеток эпидермиса. Они, в частности, характеризуются значительно более высоким уровнем экспрессии молекул МНС I и II классов, костимулирующих молекул, а также высокоаффинных рецепторов IgE (FcεRIII/CD16) и IgG (FcγRI/CD64). Клетки Лангерганса слизистой оболочки более активно, чем аналогичные клетки кожи, способны стимулировать Т-лимфоциты. Эти свойства, казалось бы, должны привести к высокой частоте развития воспалительных процессов в полости рта. Однако в ответ на активацию TLR на клетках Лангерганса они усиливают экспрессию коингибиторных молекул (угнетающих взаимодействие АПК с Т-лимфоцитами) при одновременном снижении экспрессии костимулирующих молекул. Более того, связывание TLR увеличивает выделение противовоспалительного цитокина

ИЛ-10 и снижает стимулирующее влияние клеток Лангерганса на наивные CD4⁺ Т-лимфоциты при представлении им антигена. Таким образом, связывание TLR на клетках Лангерганса с микробными лигандами не только играет роль в распознавании патогенных микробов для обеспечения эффективного иммунитета, но и способствует преобладанию толерогенного состояния в полости рта.

Антигены и аллергены длительно задерживаются в слизистой оболочке полости рта, их молекулы захватываются дендритными АПК и после их миграции в регионарные лимфатические узлы представляются ими Т-лимфоцитам. В результате такого взаимодействия уменьшается уровень сенсибилизации организма, угнетается активность тучных клеток, возникает гипореактивность к аллергенам. Клинически установленные длительные эффекты, вероятно, связаны с индукцией регуляторных Т-клеток (T_{рег}). Последние дифференцируются из наивных Т-лимфоцитов при воздействии на слизистую оболочку антигенов в условиях толерогенного влияния дендритных клеток. T_{рег} оказывают подавляющее действие на реакции, связанные с T_{x1} и T_{x2}. Выработка ИЛ-10 и/или ТФР-β регуляторными клетками оказывает угнетающее действие на иммунные реакции.

На доминировании механизмов иммунной толерантности при всасывании аллергенов в слизистой оболочке полости рта основан предложенный недавно вариант специфической иммунотерапии аллергических заболеваний (например, дыхательных путей), при котором экстракты аллергенов вводят через наиболее проницаемый участок слизистой оболочки — область дна полости рта, помещая их подъязычно (сублингвально). Такой метод был назван подъязычной, или сублингвальной, иммунотерапией — СЛИТ (SLIT — SubLingual Immunotherapy в англоязычной литературе). Доказано, что СЛИТ клинически эффективна и более безопасна, чем традиционная инъекционная иммунотерапия подкожным введением постепенно нарастающих доз аллергена. При СЛИТ аллерген захватывается клетками Лангерганса, которые экспрессируют высокоаффинные рецепторы IgE, вырабатывают ИЛ-10 и ТФР-β и способствуют дифференцировке T_{рег}, угнетающих реакции с участием как T_{x1}, так и T_{x2}. СЛИТ вызывает усиление образования аллерген-специфических IgG и IgA, снижение соотношения IgE/IgG. Указанные изменения в совокупности обеспечивают индукцию иммунной толерантности к аллергену. Специфическая иммунотерапия дает долгосрочный эффект и изменяет течение болезни.

В конечном итоге, благодаря циркуляции активированных аллергеном Т-клеток по всему организму и сохранению клеток памяти подъязычное введение аллергена при десенсибилизации приводит как к системному защитному иммунному ответу, так и к защитной реакции на уровне слизистых оболочек. Хотя изменения наступают уже вскоре после начала иммунотерапии, эффективное подавление симптомов аллергии отмечено лишь спустя 1 год терапии при максимальном положительном эффекте после 2 лет.

Благодаря тому, что слизистая оболочка полости рта содержит относительно малое количество эффекторных клеток (тучных, базофилов и эозинофилов), способных вызвать воспалительную реакцию, СЛИТ очень хорошо переносится взрослыми и детьми, а по своей безопасности многократно превосходит под-

кожную иммунотерапию. Первое поколение сублингвальных вакцин основано на использовании натуральных биологических экстрактов, разрабатываются новые вакцины второго поколения на основе рекомбинантных аллергенов. Для усиления эффективности СЛИТ предполагается использование биологических или синтетических адьювантов, улучшающих захват и представление аллергенов клетками Лангерганса слизистой оболочки полости рта.

1.13. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Слизистая оболочка полости рта по своей площади занимает лишь около 0,01 % от общей поверхности слизистой оболочки пищеварительного тракта, причем по активности всасывания веществ она сильно уступает слизистой оболочке тонкой кишки. Тем не менее, она приобретает все большее клиническое значение как область введения различных лекарственных препаратов. Это связано с рядом преимуществ, которые дает всасывание препаратов через слизистую оболочку полости рта. Главные из них заключаются в том, что, в отличие от перорального приема, поступление лекарственных веществ происходит в обход желудочно-кишечного тракта (где они подвергаются деградации вследствие воздействия рН среды и пищеварительных ферментов) и портальной системы печени (в которой их активность резко снижается в результате деятельности гепатоцитов — явление так называемого метаболизма первого прохождения). За счет этого повышается биодоступность веществ, действие которых отличается относительно быстрым началом. Благодаря медленному рассасыванию осуществляется длительное поступление препарата. В отличие от инъекционного введения, описанный путь удобен для больных, поскольку он не сопровождается болезненными ощущениями и риском развития инфекции.

Фармакологические препараты могут транспортироваться через слизистую оболочку полости рта двумя путями — через клетки (трансцеллюлярно) и между клетками (парацеллюлярно, или интерцеллюлярно). Они способны одновременно проникать обоими путями, однако обычно последний путь преобладает. Механизмами транспорта веществ через эпителий являются либо пассивная и облегченная диффузия, либо активный транспорт. Для слизистой оболочки полости рта показано существование жидкофазного эндоцитозного транспорта.

Важные факторы всасывания веществ в слизистой оболочке полости рта — соотношение их растворимости в жирах и воде, а также масса и физико-химические особенности молекулы. Для более эффективного введения лекарственных препаратов через слизистую оболочку используются различные вещества — так называемые усилители проницаемости.

Проницаемость слизистой оболочки варьирует в различных участках полости рта, однако в любых топографических зонах она намного превышает проницаемость кожи (в 4—4000 раз для отдельных веществ). Области, выстланные ороговевающим эпителием (жевательная слизистая оболочка), обладают

значительно меньшей проницаемостью, чем любые участки, покрытые неороговевающим эпителием (выстилающая слизистая оболочка). Однако и в пределах последних имеются существенные различия проницаемости, в частности, наименее проницаемой является слизистая оболочка щеки, а наиболее проницаемой — слизистая оболочка дна полости рта. По этой причине именно дно полости рта служит местом всасывания лекарственных препаратов при наиболее изученном методе их введения — подъязычном (сублингвальном) — см. также главу 2.

Наряду с указанным методом используют введение препаратов через слизистую оболочку щеки, которая вследствие меньшей проницаемости обеспечивает более продолжительное введение препаратов. К тому же, поскольку подвижность этой области меньше, чем в области дна полости рта, она более пригодна для фиксации устройств для введения препаратов, таких как биоадгезивные (мукоадгезивные) полимерные системы, используемые обычно в виде щечного пластыря.

На свойстве проницаемости слизистой оболочки полости рта для различных молекул в совокупности с ее уникальными иммунологическими особенностями основан новый метод лечения аллергических заболеваний — подъязычная (сублингвальная) иммунотерапия.

С клинической точки зрения также представляет интерес, что участки слизистой оболочки полости рта, обладающие максимальной проницаемостью, являются зонами высокого риска развития плоскоклеточного рака (поскольку служат зонами усиленного всасывания канцерогенов).

1.14. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Эпителий, выстилающий различные участки слизистой оболочки полости рта, у новорожденных сравнительно тонкий, до 14–16 лет происходит его утолщение. По мере старения организма эпителий вновь истончается, отмечаются умеренно выраженные дистрофические изменения эпителиоцитов, в особенности в шиповатом слое, где обнаруживаются вакуолизированные клетки. Эпителиальные гребешки уплощаются, волнообразность границы между эпителием и собственной пластинкой уменьшается. Число клеток Лангерганса в эпителии слизистой оболочки при старении несколько снижается, что, возможно, обуславливает снижение активности реакций клеточного иммунитета.

Собственная пластинка слизистой оболочки в молодом возрасте образует отчетливо выраженные сосочки, содержит тонкие пучки коллагеновых волокон, значительное количество клеточных элементов, богатую сосудистую сеть. В пожилом и старческом возрасте сосочки сглаживаются, в соединительной ткани прогрессируют склеротические изменения, пучки коллагеновых волокон значительно утолщаются, содержание клеточных элементов снижается, увеличивается объем жировой ткани, которая замещает волокнистую соединительную ткань подслизистой основы, уменьшается количество кровеносных

сосудов. Снижается содержание лимфоидной ткани в собственной пластинке слизистой оболочки. Возрастают число и размеры сальных желез в слизистой оболочке губы и щеки, тогда как малые слюнные железы подвергаются атрофии с замещением соединительной тканью.

Контрольные вопросы

1. Назовите важнейшие функции слизистой оболочки полости рта.
2. Опишите общий план гистологического строения слизистой оболочки полости рта.
3. Опишите связь морфофункциональных особенностей слизистой оболочки полости рта с ее клиническими характеристиками.
4. Назовите типы слизистой оболочки полости рта, укажите их особенности и топографическое распределение.
5. Дайте характеристику строения, функциональных особенностей и регенерации эпителия полости рта в различных топографических зонах.
6. Опишите принципы, методику проведения и диагностические возможности цитологического исследования эпителия полости рта.
7. Оцените значение и назовите механизмы взаимодействия слизистой оболочки полости рта с микроорганизмами.
8. Охарактеризуйте строение и функцию неэпителиальных клеток в пласте эпителия полости рта.
9. Опишите структурно-функциональные особенности собственной пластинки слизистой оболочки полости рта и подслизистой основы.
10. Опишите особенности кровоснабжения и иннервации слизистой оболочки полости рта.
11. Дайте характеристику тканевым и клеточным защитным механизмам слизистой оболочки полости рта.
12. Укажите клеточные механизмы иммунной толерантности слизистой оболочки полости рта и их значение для клинической практики.
13. Охарактеризуйте морфологические основы проницаемости слизистой оболочки полости рта и ее значение для клинической практики.
14. Опишите возрастные изменения строения слизистой оболочки полости рта.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ УЧАСТКОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Строение слизистой оболочки полости рта неодинаково в отдельных ее участках, что обусловлено их функциональными различиями (см. табл. 1.2).

Жевательная слизистая оболочка выстилает твердое нёбо и десны и принимает участие преимущественно в механической обработке пищи. Она покрыта *ороговевающим эпителием*, плотно прилежит и прочно прикреплена к подлежащей кости, практически неподвижна, обладает высокой механической прочностью и низкой проницаемостью.

Выстилающая (покровная) слизистая оболочка включает слизистую оболочку щеки, губы, дна полости рта, альвеолярных отростков, передней (оральной) поверхности мягкого нёба и нижней (вентральной) поверхности языка. Она покрыта *неороговевающим эпителием*, подвижна и эластична, прикреплена преимущественно к мышцам, частично — к кости. Она растяжима и по сравнению с другими участками слизистой оболочки полости рта наиболее проницаема для различных веществ.

Специализированная слизистая оболочка покрывает дорсальную поверхность языка. Она выстлана *ороговевающим* (путем орто- и паракератоза) и *неороговевающим эпителием*, характеризуется наличием особых сосочков и вкусовых рецепторов, прикреплена к подлежащей мышечной ткани, умеренно подвижна и прочна механически.

2.1. ЖЕВАТЕЛЬНАЯ СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА

2.1.1. Десна

Десна представляет собой часть слизистой оболочки полости рта, непосредственно окружающую зубы. Снаружи десна граничит со слизистой оболочкой, покрывающей альвеолярный отросток челюсти (альвеолярной слизистой оболочкой). Эта граница имеет вид волнистой линии (рис. 2.1) и хорошо прослеживается благодаря тому, что указанные отделы слизистой оболочки полости рта различаются своим цветом. Слизистая оболочка, покрывающая альвеолярный отросток, имеет более яркую красную окраску, так как выстлана неороговевающим эпителием, сквозь который хорошо просвечивают кровеносные сосуды собственной пластинки. Десна, покрытая ороговевающим эпителием, отличается от слизистой оболочки альвеолярного отростка более бледным матовым оттенком. Изнутри десна переходит в слизистую оболочку краевой зоны твердого нёба (см. рис. 2.3) или дна полости рта. Десна подразделяется на три части: *прикрепленную, свободную и десневые межзубные сосочки* (см. рис. 2.1).

Прикрепленная часть десны прочно сращена с надкостницей альвеолярных отростков челюстей. Ее поверхность обладает характерным рельефом, который сравнивают с апельсиновой коркой вследствие чередования многочисленных приподнятых участков и точечных вдавлений. Последние соответствуют глубоким эпителиальным гребешкам, погруженным в собственную пластинку слизистой оболочки. Предполагают, что такое строение отражает адаптацию десны к механическим нагрузкам. Описанный рельеф поверхности прикрепленной десны более выражен у мужчин, чем у женщин, и исчезает при отеке.

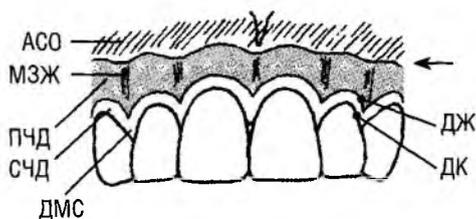


Рис. 2.1. Топография десны и альвеолярной слизистой оболочки (граница между прикрепленной частью десны и альвеолярной слизистой оболочкой показана стрелкой): ПЧД — прикрепленная часть десны; СЧД — свободная часть десны; ДМС — десневой межзубной сосочек; ДК — десневой край; ДЖ — десневой желобок; МЗЖ — межзубной желобок; АСО — альвеолярная слизистая оболочка

Свободная часть десны (ее край) — свободно прилежит к поверхности зуба и отделяется от него лишь узкой щелью (*десневой бороздой*). Она не имеет прочного прикрепления к надкостнице и обладает некоторой подвижностью. Разделительной линией между свободной и прикрепленной десной служит *десневой желобок*, идущий параллельно десневому краю на расстоянии 0,5–1,5 мм и по уровню примерно соответствующий дну десневой борозды или лежащий апикальнее нее (рис. 2.2).

Десневые межзубные сосочки — участки десны треугольной формы, заполняющие промежутки между соседними зубами. Между их щечной и язычной поверхностью имеется седловидное углубление.

Десна подвергается постоянным механическим нагрузкам в процессе пережевывания пищи, что находит отражение в особенностях строения ее эпителия и соединительной ткани. Десна выстлана *многослойным плоским ороговевающим эпителием* толщиной в среднем около 255 мкм, который в области десневой борозды утрачивает роговой слой. Поверхность, покрытая неороговевающим эпителием, в десне составляет лишь 10 %, эпителием, ороговевающим путем ортокератоза, — 15 %, паракератоза — 75 %. Ороговление путем ортокератоза наиболее характерно для наружной (вестибулярной) поверхности десны, тогда как на внутренней поверхности преобладают явления паракератоза. Клетки базального слоя эпителия десны активно делятся (скорость обновления этого эпителия выше, чем в других участках слизистой оболочки полости рта). В нем содержатся многочисленные меланоциты. Продуцируемый ими меланин в значительном количестве накапливается в эпителии, определяя пигментацию десны. *Эпителий десны* (называемый также ротовым, или оральным, эпителием десны, поскольку он обращен в полость рта), на поверхности, обращенной к зубу, непосредственно переходит в эпителий, выстилающий десневую борозду (*эпителий борозды*), который продолжается в эпителий, прочно связанный с поверхностью зуба — *эпителий прикрепления* (см. рис. 2.2, а также главу 9).

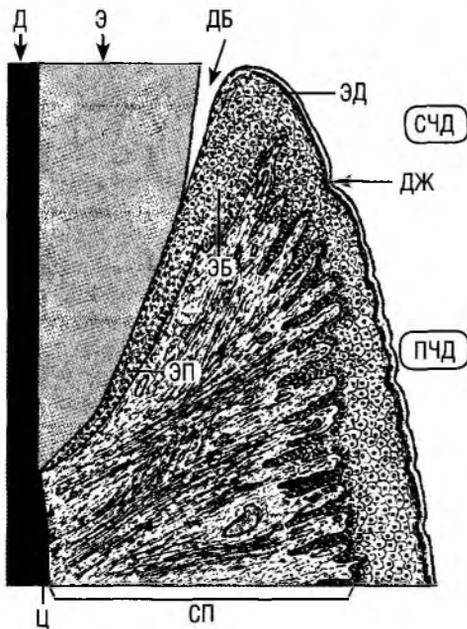


Рис. 2.2. Строение десны: ПЧД — прикрепленная часть десны; СЧД — свободная часть десны; ДЖ — десневой желобок; ДБ — десневая борозда; ЭД — эпителий десны; ЭБ — эпителий борозды; ЭП — эпителий прикрепления; СП — собственная пластинка; Э — эмаль; Д — дентин; Ц — цемент

Собственная пластинка десны представлена сосочковым и сетчатым слоями. Сосочковый слой образован рыхлой соединительной тканью, содержащей большое количество кровеносных сосудов и нервных волокон с многочисленными нервными окончаниями. Высокие сосочки этого слоя сглаживаются под эпителием десневой борозды. Сетчатый слой представлен плотной соединительной тканью с высоким содержанием коллагеновых волокон, толстые пучки которых прочно прикрепляют десну на большем ее протяжении к надкостнице альвеолярного отростка (прикрепленная десна). В собственную пластинку десны вплетаются также пучки коллагеновых волокон, прочно связывающие десну с цементом зуба (*десневые волокна периодонтальной связки* — см. главу 9). Собственная пластинка десны содержит и эластические волокна. Железы и подслизистая основа в ней отсутствуют.

Особенность десны — постоянное содержание небольшого количества клеток воспалительного инфильтрата в ее собственной пластинке даже в отсутствие каких-либо клинических проявлений воспалительного процесса (гингивита). Это явление расценивают как минимальную реакцию тканей десны на близкое расположение небольшой микробной бляшки. По мере роста бляшки и изменения ее микробного состава выраженность и распространенность воспалительной реакции в собственной пластинке увеличиваются. В подэпителиальном инфильтрате первоначально преобладают Т-лимфоциты, а по мере развития процесса — В-лимфоциты и плазматические клетки (см. главу 9).

Рецессия десны (от лат. *recessio* — отступление, удаление) — смещение десневого края апикальнее уровня эмалево-цементного соединения с обнажением цемента. В молодом возрасте край здоровой десны располагается обычно на 1 мм выше эмалево-цементного соединения. Рецессия десны — широко распространенное явление, которое наблюдается как физиологический (связанный со старением) или обусловленный некоторыми заболеваниями процесс. Рецессия, как правило, более выражена на вестибулярной поверхности зубов, реже — на язычной, иногда — на проксимальной. Рецессию расценивают как *ограниченную (локальную)*, если она затрагивает один зуб, или *генерализованную*, если она развивается в области нескольких зубов или на протяжении всего зубного ряда.

Хотя рецессия десны встречается у 8–10 % молодых людей, ее частота, распространенность и степень нарастают в среднем (старше 30 лет) и пожилом возрасте. Это, вероятно, связано как с собственно возрастными изменениями тканей десны при старении, так и с длительным кумулятивным воздействием патогенных факторов, вызывающих рецессию. В странах Европы и США у людей среднего и пожилого возраста она отмечена (по разным данным) у 80–100 % обследованных. Чаще встречается у мужчин, чем у женщин того же возраста.

Наиболее важные факторы развития рецессии десны: бактериальная бляшка (вследствие недостаточного ухода за полостью рта), механическая травма при чистке зубов или ношении частичных съемных протезов, воспалительные заболевания пародонта (гингивит, пародонтит), вызывающие повреждение его тканей, наличие у больного вредных привычек (держание во рту посторонних предметов), ортодонтическое лечение, химическое повреждение десны (чаще всего в результате курения). К рецессии десны предрасполагают такие локальные анатомические факторы, как *фенестрации* и, особенно, *дегисценции* костной ткани альвеолы (см. главу 9), функциональная неполноценность прикрепленной десны и ее непрочная связь с надкостницей, короткая уздечка и травматическая окклюзия (прикус), зияние межзубного промежутка.

Рецессия десны вначале имеет вид небольшого дефекта, но по мере прогрессирования может привести к обнажению всего корня зуба. Последствия рецессии: гиперчувствительность шеечного дентина (см. главу 6), эстетические нарушения, высокий риск развития корневого кариеса, стираемости или эрозий, усиленное образование зубной бляшки. Современное лечение рецессии десны включает устранение факторов, способствующих прогрессированию этого процесса, однако основным методом является хирургическое лечение путем пластики десны, обеспечивающей закрытие поверхности корня.

2.1.2. Твердое нёбо

Твердое нёбо покрыто слизистой оболочкой, неподвижно сращенной с надкостницей нёбных костей. Она очень тонкая в области шва и лучше развита в задних отделах нёба. *Эпителий* — *многослойный плоский ороговевающий*, толщиной в среднем 250 мкм. *Собственная пластинка* образует параллельно идущие пальцевидные узкие сосочки, проникающие в эпителий на 2/3 его толщины и располагающиеся с высокой плотностью (114 на мм²). Она состоит из соединительной ткани с большим числом коллагеновых волокон, отчего ее иногда описывают как плотную. Собственная пластинка переходит в подслизистую основу, строение которой неодинаково в различных участках твердого нёба. В целом, слизистую оболочку твердого нёба разделяют на четыре зоны (рис. 2.3): жировую, железистую, шва (медиальную) и краевую (латеральную).

1. Жировая зона соответствует передней трети твердого нёба, в которой подслизистая основа содержит *жировую ткань* (рис. 2.4). От области нёбного шва под прямым углом к нему в жировой зоне твердого нёба в обе стороны расходятся складки слизистой оболочки, имеющие вид гребешков неравномерной толщины. В основе этих образований, называемых *нёбными складками*, лежат

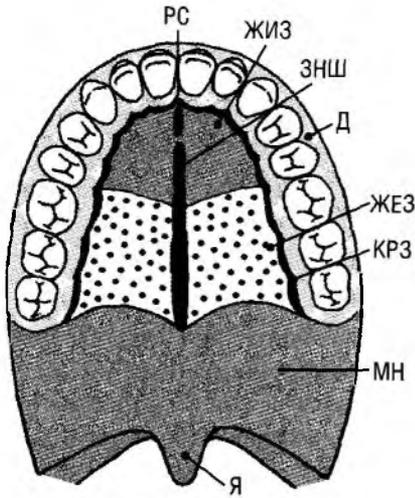


Рис. 2.3. Топография твердого неба, десны и мягкого неба. Зоны слизистой оболочки твердого неба: жировая (ЖИЗ); железистая (ЖЕЗ); нёбного шва (ЗНШ) и краевая (КРЗ). РС — резцовый сосочек; Д — десна; МН — мягкое небо; Я — язычок

толстые пучки коллагеновых волокон. Распределение, число и выраженность нёбных складок существенно варьируют у различных людей; они наиболее заметны у плодов и значительно сглаживаются после рождения, у некоторых — почти до полного исчезновения.

2. Железистая зона занимает задние две трети твердого неба; ее подслизистая основа содержит *концевые отделы слизистых нёбных слюнных желез* (рис. 2.5). Между скоплениями концевых отделов желез или между жировыми дольками (в железистой и жировой зонах соответственно) перпендикулярно поверхности твердого неба проходят толстые пучки коллагеновых волокон, вплетающиеся в собственную пластинку слизистой оболочки. Они прикрепляют последнюю к надкостнице и обеспечивают ее неподвижность, несмотря на присутствие подслизистой основы. Эти пучки разделяют ее на неодинаковые по размерам и форме участки.

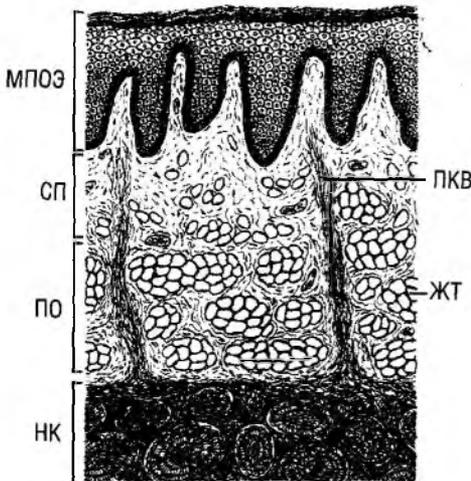


Рис. 2.4. Строение жировой зоны твердого неба: МПОЭ — многослойный плоский ороговевший эпителий; СП — собственная пластинка; ПО — подслизистая основа; НК — нёбная кость; ЖТ — жировая ткань; ПКВ — пучки коллагеновых волокон

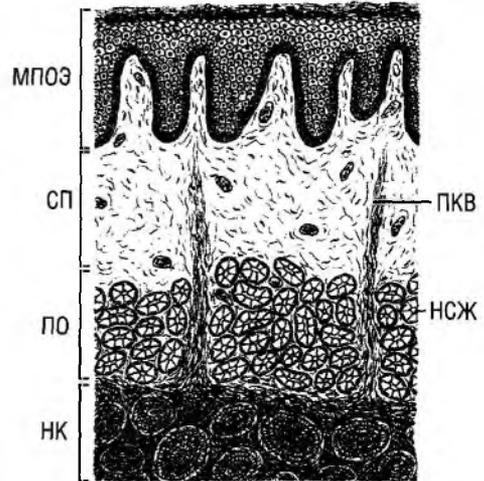


Рис. 2.5. Строение железистой зоны твердого неба: МПОЭ — многослойный плоский ороговевший эпителий; СП — собственная пластинка; ПО — подслизистая основа; НК — нёбная кость; НСЖ — нёбные слизистые железы; ПКВ — пучки коллагеновых волокон

3. *Зона нёбного шва (медиальная зона)* тянется в виде узкой полоски по средней линии твердого нёба от резцового сосочка (гладкого продолговатого возвышения, расположенного кзади от средних резцов) спереди до мягкого нёба сзади. В пределах этой зоны подслизистая основа отсутствует, а собственная пластинка слизистой оболочки непосредственно прикреплена к надкостнице. Характерной особенностью слизистой оболочки твердого нёба в области шва является присутствие в собственной пластинке округлых скоплений эпителиальных клеток («эпителиальных жемчужин»), которые представляют собой остатки эпителия, замурованного в подлежащую соединительную ткань в эмбриональном периоде при сращении нёбных отростков (см. главу 11).

4. *Краевая (латеральная) зона* твердого нёба соответствует участкам его перехода в десну. В этой зоне, как и в зоне нёбного шва, подслизистая основа отсутствует, а собственная пластинка слизистой оболочки прикрепляется к надкостнице.

2.2. ВЫСТИЛАЮЩАЯ СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА

2.2.1. Губа

Губа является зоной перехода кожного покрова в слизистую оболочку пищеварительного тракта. Ее основу образует поперечнополосатая мышечная ткань круговой мышцы рта. Губа состоит из трех отделов — *кожного, промежуточного и слизистого* (рис. 2.6); последний покрыт слизистой оболочкой выстилающего типа.

1. *Кожный отдел* имеет строение кожи, выстлан многослойным плоским ороговевающим эпителием (эпидермисом), содержит волосы, потовые и сальные железы. В дерму вплетаются мышечные волокна, обеспечивая подвижность этого отдела губы.

2. *Промежуточный отдел (красная кайма)* — эпителий резко утолщается, имеется тонкий прозрачный роговой (а по некоторым данным — также и блестящий) слой; исчезают волосы и потовые железы, а сальные железы сохраняются (особенно в углах рта и на верхней губе). Собственная пластинка образует очень высокие сосочки с многочисленными капиллярными петлями, близко подходящими к поверхности эпителия. Кровь, протекающая в капиллярах, просвечивает через тонкий слой эпителия, обуславливая красную окраску и определяя соответствующее ей название этого отдела губы. Большое количество нервных окончаний в сосочках обеспечивает высокую чувствительность красной каймы. Так как промежуточный отдел содержит лишь единичные сальные железы и лишен слюнных желез, его поверхность постоянно пересыхает, поэтому ее увлажнение обеспечивается периодическим рефлекторным облизыванием губ.

В промежуточном отделе губы иногда выделяют *наружную (гладкую) и внутреннюю (ворсинчатую) зону*. Наружная зона соответствует большей части красной каймы; внутренняя зона располагается в области перехода ороговевающего эпителия в более толстый слой неороговевающего эпителия. Эпителий этой зоны подвергается паракератозу; у новорожденных она покрыта эпителиальными выростами (ворсинками), которые считают приспособлением для сосания; от них и произошло ее название.

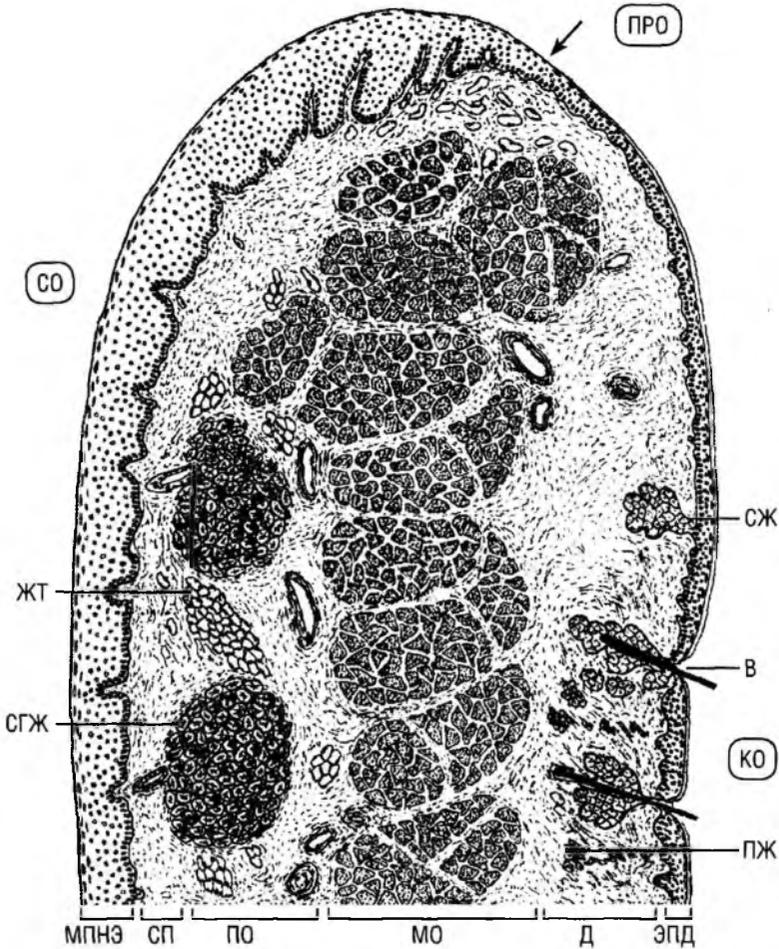


Рис. 2.6. Строение губы (стрелкой отмечена граница между кожным и промежуточным отделами губы): КО — кожный отдел; ПРО — промежуточный отдел; СО — слизистый отдел; МО — мышечная основа; ЭПД — эпидермис; Д — дерма; ПЖ — потовая железа; СЖ — слюнная железа; В — волос; МПНЭ — многослойный плоский неороговевающий эпителий; СП — собственная пластинка; ПО — подслизистая основа; ЖТ — жировая ткань; СГЖ — смешанные губные железы

Клиническое значение: морфофункциональные особенности красной каймы. Тонкий эпителий красной каймы обладает низкими барьерными свойствами. С этим, в частности, с высокой проницаемостью для воды этого эпителия, связана склонность красной каймы губ к пересыханию. Как показали измерения, активность потери воды с поверхности красной каймы губ в 3 раза выше, чем с аналогичной поверхности кожи лица. Эту особенность следует учитывать в клинических условиях: у больных с высокой температурой тела, в особенности находящихся в бессознательном состоянии, в отсутствие естественного рефлекторного увлажнения красной каймы слюной эпителий, пересыхая, может растрескиваться, вызывая выраженные болевые ощущения и способствуя инфицированию. Низкие

барьерные свойства даже структурно интактного эпителия красной каймы проявляются частым поражением этой области различными микробами. Более того, на поверхность красной каймы женщины наносят губную помаду и другие косметические средства, компоненты которых могут быстро всасываться через ее эпителий и служить потенциальным источником аллергических реакций.

3. Слизистый отдел — типичная слизистая оболочка, выстланная толстым (500–600 мкм) *многослойным плоским неороговевающим эпителием*. Большинство его клеток имеют форму многогранников и очень крупные размеры. В их цитоплазме содержание цитокератиновых филаментов несколько снижено по сравнению с таковым в неороговевающих эпителиях, выстилающих другие отделы полости рта, причем филаменты не образуют толстых пучков. В наружных частях промежуточного слоя и поверхностном слое эпителиоциты содержат значительное количество гликогена.

Собственная пластинка слизистой оболочки образует довольно высокие узкие сосочки цилиндрической формы. Они проникают в эпителий на 3/4 его толщины, однако обычно они ниже, чем в промежуточном отделе. Плотность расположения этих сосочков сравнительно невелика (около 76 на мм²). Они образованы волокнистой соединительной тканью с относительно высоким содержанием коллагеновых и эластических волокон и многочисленными анастомозирующими капиллярными петлями. Собственная пластинка плавно переходит в подслизистую основу, примыкающую к мышцам и содержащую большое количество сосудов, жировую ткань и *концевые отделы смешанных губных слюнных желез*. Это сложные альвеолярно-трубчатые белково-слизистые железы с преобладанием слизистых клеток, число которых снижается в направлении от средней линии к периферии. Выводные протоки желез открываются в преддверие рта.

2.2.2. Щека

Щека образует боковую стенку полости рта, ее основу составляет поперечнополосатая мышечная ткань щечной мышцы. В ней присутствуют также в значительном количестве рыхлая волокнистая и жировая ткани. У новорожденных последняя образует крупное скопление, покрытое тонкой соединительнотканной капсулой, со сравнительно резко выраженными границами — *жировое тело щеки*, или *комочки Биша*. Эти скопления жировой ткани придают щекам новорожденного упругость, необходимую для сосания, и долго сохраняются даже при сильном истощении ребенка. Частично жировое тело сохраняется и у взрослых, его средняя масса составляет около 10 г (больше у мужчин).

Щека состоит из двух отделов — *кожного* и *слизистого*, по строению сходных с аналогичными отделами губы. Для дермы и подслизистой основы этих отделов характерно присутствие жировой ткани и многочисленных эластических волокон.

Слизистый отдел щеки покрыт слизистой оболочкой выстилающего типа. В нем выделяют три зоны: 1) *верхнюю (максиллярную)*, 2) *нижнюю (мандибулярную)* и 3) *промежуточную*, расположенную между ними по линии смыкания зубов.

Эпителий слизистого отдела — толстый (500–600 мкм) *многослойный плоский неороговевающий*. В промежуточной зоне он нередко ороговеает (возможно, в результате трения о зубы или частого прикусывания), причем сама зона вследствие этого имеет более бледный цвет и называется *белой линией*. Клетки в наружной части промежуточного слоя и в поверхностном слое эпителия содержат многочисленные гранулы гликогена. Поверхностные клетки часто претерпевают дегенеративные изменения (очевидно, в результате повреждения при механической обработке пищи или при прикусывании).

Собственная пластинка слизистой оболочки образует сосочки различной высоты и формы — узкие, пальцевидные, конические или широкие с уплощенной верхушкой и др. Они невысокие и внедряются в эпителий в среднем на 1/4 толщины его пласта. Сосочки могут лежать параллельными рядами, нередко изгибаются и ветвятся, отходят по одиночке или небольшими группами. Плотность их расположения сравнительно невелика (около 73 на 1 мм²). В собственной пластинке слизистой оболочки щеки, как и губы, сравнительно высокое содержание коллагеновых волокон. Отдельные толстые тяжи плотной волокнистой соединительной ткани протягиваются через подслизистую основу, прикрепляя собственную пластинку к подлежащей мышечной ткани. Благодаря этому слизистая оболочка щеки образует множественные небольшие выпячивания, а не крупные складки, которые могли бы постоянно прикусываться. В подслизистой основе в значительном количестве расположены группы *концевых отделов смешанных щечных слюнных желез* (преимущественно слизистых); нередко они глубоко погружены в мышцу, в особенности в задних отделах щеки. Количество желез и их размеры увеличиваются в переднезаднем направлении.

В промежуточной зоне слизистой части щеки слюнные железы отсутствуют, однако здесь часто (у 75–95 % взрослых людей) встречаются сальные железы, которые локализуются сравнительно поверхностно (подэпителиально) группами или поодиночке и называются *пятнами (гранулами) Фордуса* (см. главу 3).

Околоротовой (юкстаоральный) орган Хивица — парный мелкий орган, который постоянно присутствует в щеке человека и млекопитающих и имеет вид тяжа длиной у взрослых 7–17 мм, диаметром — 1–2 мм. Он располагается на медиальной поверхности нижней челюсти вблизи ее угла между височной и щечной мышцами у места проникновения через последнюю протока околоушной слюнной железы. Гистологически околоротовой орган напоминает железу: он окружен капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани и представлен скоплением 2–10 отдельных четко очерченных компактных округлых или удлинённых тяжей («гнезд», или «островков») из крупных овальных или полигональных эпителиальных клеток. Эпителиоциты — с умеренно ацидофильной или светлой цитоплазмой и ядрами различных размеров и плотности (от везикулярных до гиперхромных). Их цитоплазма характеризуется умеренно выраженными органеллами и гранулами диаметром 100–200 нм с плотным центром. Местами клетки образуют трубчатые структуры, заполненные секреторным материалом, не дающим *реакции на муцины*. *Эпителиальные клетки содержат ряд нейтральных маркеров* — белок S-100, нейрон-специфи-

ческую енолазу, нейральную адгезионную молекулу NCAM, а также рецепторы фактора роста нервов (ФРН). Имеются в большом количестве мелкие миелиновые нервные волокна, которые образуют терминали, проникающие во вдавления эпителиальных клеток и образующие многочисленные тельца Фатера–Пачини. Старые взгляды на околоротовой орган как на рудиментарное образование в последние годы сменились представлениями о его функциональной активности. Считается, что околоротовой орган играет роль железистого (в частности, нейроэндокринного) образования и/или механосенсорной структуры боковой стенки полости рта, связанной с жеванием и другими функциями. Знание топографии и строения околоротового органа необходимо клиницистам и патологоанатомам: описаны случаи, когда недостаточная информированность о нем и неправильная трактовка его структуры как злокачественной опухоли приводили к неоправданному и травматичному расширенному хирургическому вмешательству.

2.2.3. Альвеолярная слизистая оболочка

Слизистая оболочка, покрывающая альвеолярные отростки челюстей (*альвеолярная слизистая оболочка*), прочно прикреплена к их надкостнице. Она граничит с десной, а в области свода преддверия рта — со слизистой оболочкой щек и губ. Альвеолярная слизистая оболочка выстлана *многослойным плоским неороговевающим эпителием* толщиной 50–300 мкм. Ее собственная пластинка представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью, которая содержит значительное количество эластических волокон. Последние вместе с толстыми пучками коллагеновых волокон прикрепляют слизистую оболочку к надкостнице. Собственная пластинка образует сосочки конической или цилиндрической формы различных размеров, которые могут достигать в высоту до 100 мкм, изгибаться и ветвиться. Плотность их расположения сравнительно невелика (46 на мм²). Сосочки содержат многочисленные капиллярные петли, кровь в которых просвечивает через эпителий, придавая слизистой оболочке яркую розовую окраску.

2.2.4. Мягкое нёбо

Мягкое нёбо — складка слизистой оболочки с мышечно-фиброзной основой, отделяющая полость рта от глотки. Оно служит продолжением твердого нёба кзади (см. рис. 2.3). Граница между этими отделами нёба хорошо заметна, так как мягкое нёбо отличается своей красноватой окраской от более бледного твердого нёба. Это обусловлено значительным развитием кровеносных сосудов в собственной пластинке слизистой оболочки мягкого нёба, которые просвечивают сквозь сравнительно тонкий слой неороговевающего эпителия. Слизистая оболочка мягкого нёба, в отличие от твердого, связана не с костной тканью, а с подвижной мышечной основой органа. В мягком нёбе выделяют две поверхности (рис. 2.7) — *переднюю (оральную, или ротоглоточную)* и *заднюю (назальную, или носоглоточную)*.

1. Передняя (оральная, или ротоглоточная) поверхность мягкого нёба и язычок выстланы *многослойным плоским неороговевающим эпителием* (толщиной

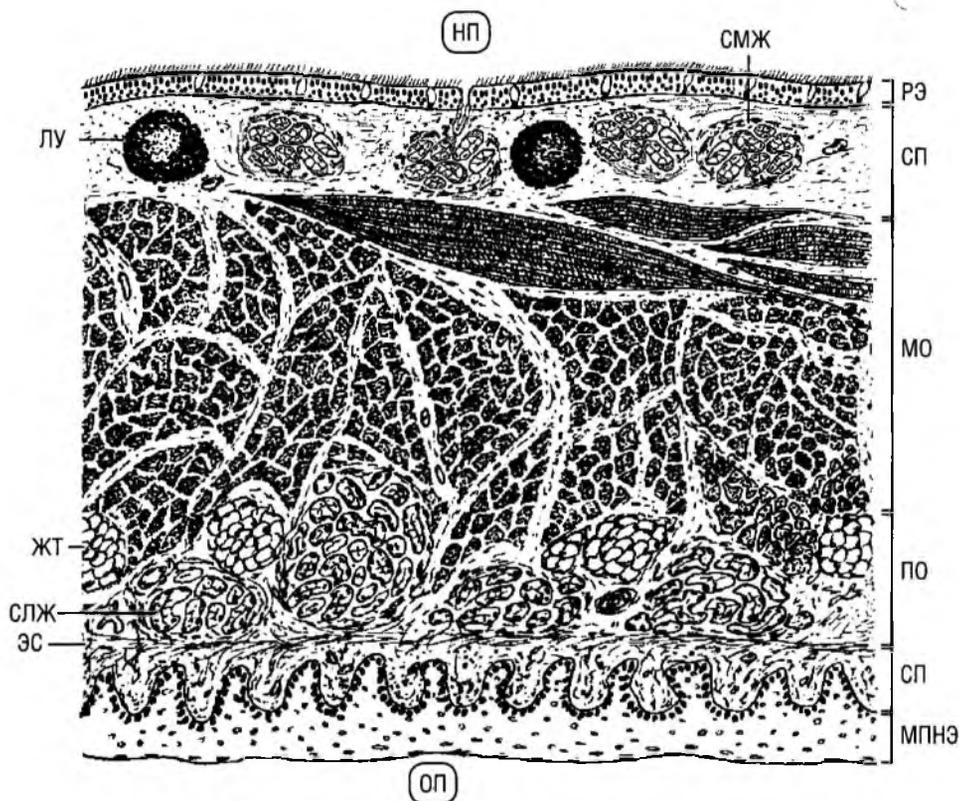


Рис. 2.7. Строение мягкого нёба: НП — назальная (носоглоточная, или задняя) поверхность; ОП — оральная (ротоглоточная, или передняя) поверхность; МО — мышечная основа; РЭ — респираторный (многорядный призматический реснитчатый) эпителий; СП — собственная пластинка; СМЖ — смешанные железы; ЛУ — лимфоидный узелок; МПНЭ — многослойный плоский неороговевающий эпителий; ЭС — эластический слой; ПО — подслизистая основа; ЖТ — жировая ткань; СЛЖ — слизистые железы

около 150 мкм), в котором могут встречаться отдельные вкусовые почки. Собственная пластинка слизистой оболочки образует довольно высокие сосочки, под ней располагается слой переплетающихся эластических волокон, проникающих и в сосочки. Подслизистая основа имеется только на передней поверхности; в ней находятся концевые отделы слизистых слюнных желез, между которыми располагаются дольки жировой ткани.

2. Задняя (назальная, или носоглоточная) поверхность покрыта однослойным многорядным призматическим реснитчатым эпителием, аналогичным выстилающему воздухоносные пути. В собственной пластинке слизистой оболочки располагаются концевые отделы смешанных или слизистых желез и часто встречаются лимфоидные узелки.

Основа мягкого нёба образована пучками волокон поперечнополосатой мышечной ткани и их фасциями (сухожильно-мышечная пластинка). Концевые отделы некоторых желез могут проникать из подслизистой основы между мышечными пучками.

2.2.5. Дно полости рта

Слизистая оболочка дна полости рта граничит с одной стороны с ротовой поверхностью десны, от которой она отличается более яркой окраской, а с другой — плавно переходит в слизистую оболочку вентральной поверхности языка.

Слизистая оболочка дна полости рта представлена сравнительно тонким (100–200 мкм) *многослойным плоским неороговевающим эпителием*, лежащим на собственной пластинке. Последняя образована рыхлой соединительной тканью с относительно низким содержанием волокон. Коллагеновые волокна в ней тоньше и менее многочисленны, чем в других отделах слизистой оболочки полости рта, тогда как содержание эластических волокон, напротив, повышено. Собственная пластинка вдается в эпителий в виде редких (16 на мм²) низких (10–15 мкм) сосочков (см. рис. 1.7, б), отходящих от уплощенных оснований (плато). Она пронизана большим количеством кровеносных и лимфатических сосудов. Подслизистая основа хорошо выражена и содержит дольки жировой ткани и *малые слюнные железы*. В собственной пластинке и подслизистой основе содержится большое количество макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток. Слизистая оболочка дна полости рта подвижна и растяжима.

Проницаемость слизистой оболочки дна полости рта очень высока, что определяется ее морфофункциональными особенностями — сравнительно тонким неороговевающим эпителием, а также рыхлой собственной пластинкой с богатой сетью кровеносных сосудов (см. главу 1). По проницаемости для воды и водорастворимых веществ эта область в 22 раза превосходит кожу, в 2,1 раза — слизистую оболочку твердого нёба, в 1,7 раза — слизистую оболочку щеки. Слизистая оболочка в области дна ротовой полости высоко проницаема для таких веществ, как йод, калий, натрий, отдельные аминокислоты.

Клиническое значение: *высокая проницаемость слизистой оболочки дна полости рта и введение лекарственных средств.* Благодаря высокой проницаемости слизистой оболочки дна полости рта через нее могут эффективно всасываться различные лекарственные препараты. Так, уже давно нитроглицерин, применяемый для снятия приступа стенокардии, помещают под язык, откуда он быстро всасывается в кровь. Подъязычно (сублингвально) применяют некоторые стероидные препараты, в частности аналоги кортикостероидов и половых стероидов. Всасывание барбитуратов через слизистую оболочку столь же эффективно, как их подкожная инъекция. Указанным путем вводят ряд ферментов (папаин, стрептокиназу, альфа-амилазу, трипсин), которые утрачивают активность при проглатывании, поскольку разрушаются в желудочно-кишечном тракте.

2.2.6. Нижняя (вентральная) поверхность языка

Нижняя поверхность языка покрыта слизистой оболочкой, включающей тонкий *многослойный плоский неороговевающий эпителий*; собственную пластинку, вдающуюся в него невысокими сосочками и содержащую значительное количество эластических волокон, обеспечивающих ее быструю адаптацию к постоянной деформации при движениях языка.

Глубже находится подслизистая основа, обуславливающая некоторую подвижность слизистой оболочки, которая, однако, ограничена вследствие ее

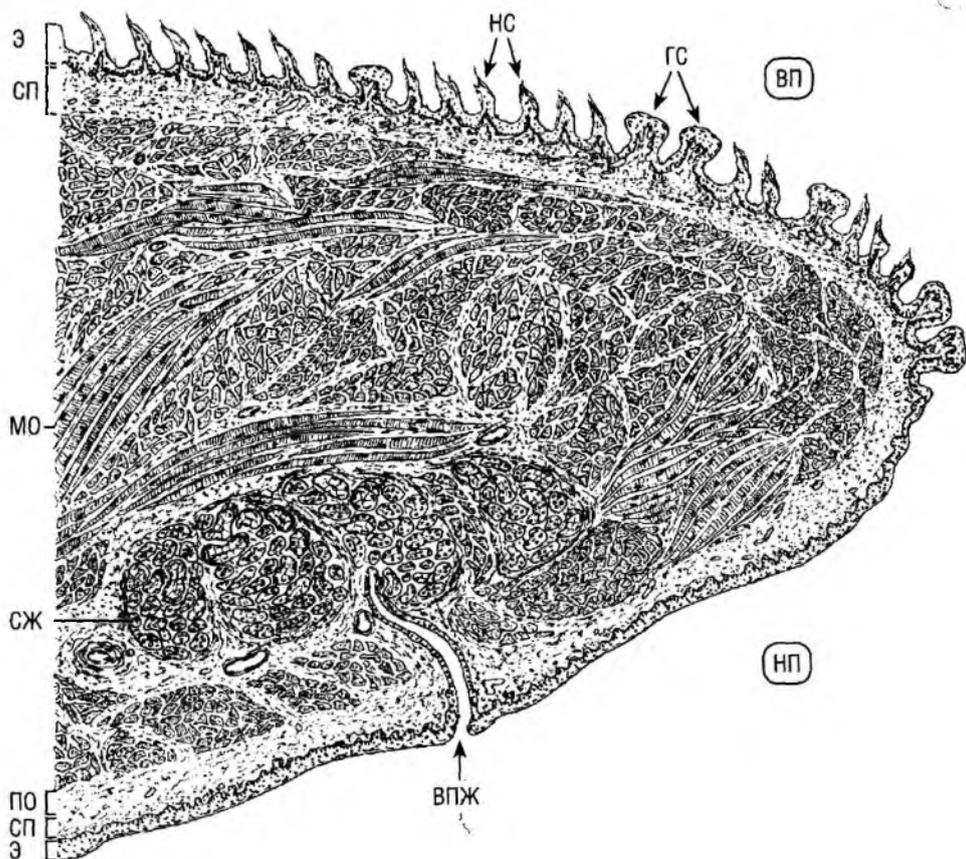


Рис. 2.8. Кончик языка: ВП — верхняя поверхность; НП — нижняя поверхность; МО — мышечная основа; Э — эпителий; СП — собственная пластинка; ПО — подслизистая основа; НС — нитевидный сосочек; ГС — грибовидные сосочки; СЖ — смешанные железы; ВПЖ — выводной проток железы

прочного прикрепления к мышечной основе органа. В передних отделах имеются *смешанные язычные слюнные железы*. Их концевые отделы в виде компактных скоплений лежат в глубине собственной пластинки и в подслизистой основе и часто проникают в соединительнотканые прослойки между пучками мышечной ткани (рис. 2.8).

2.3. СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА

Верхняя (дорсальная) поверхность языка

Язык — мышечный орган, покрытый слизистой оболочкой, участвующий в механической переработке пищи, акте глотания, вкусовом восприятии и речеобразовании. Его основу составляют пучки волокон поперечнополосатой мышечной ткани, расположенных в трех взаимно-перпендикулярных направлениях и своими концами прикрепляющихся к собственной пластинке

слизистой оболочки (см. рис. 2.8). Между ними находятся прослойки рыхлой соединительной ткани с сосудами и нервами и жировые дольки. Язык разделен на две симметричные половины продольной перегородкой из плотной соединительной ткани, ходу которой на дорсальной поверхности соответствует *средняя борозда языка*. В нем выделяют *тело*, *верхушку (кончик)* и *корень* (рис. 2.9). Границей между телом и корнем служит неглубокая V-образная *пограничная (терминальная) борозда языка* на его дорсальной поверхности, обращенная своей верхушкой к так называемому *слепому отверстию языка*. Это отверстие имеет вид небольшой ямки, которая возникает на месте формирования закладки щитовидной железы на дне первичной глотки эмбриона (см. главу 11).

Рельеф и строение слизистой оболочки языка неодинаковы на его разных поверхностях. Слизистая оболочка нижней поверхности языка относится к выстилающей, верхней — к специализированной. Верхняя, или дорсальная, поверхность (спинка) языка и боковые поверхности языка покрыты слизистой оболочкой, в состав которой входят *многослойный плоский частично ороговевающий эпителий* и собственная пластинка, прочно сращенная с подлежащей мышечной тканью. Указанные слои слизистой оболочки совместно образуют особые выступы — *сосочки языка*. В их основе лежит соединительная ткань собственной пластинки, вдающаяся в эпителий в виде *первичных* и отходящих от них *вторичных соединительнотканых сосочков*.

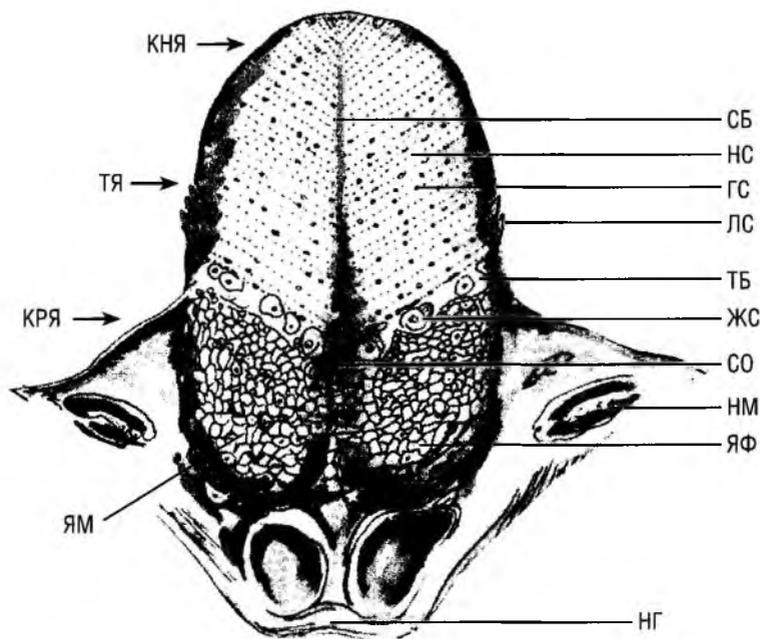


Рис. 2.9. Топография верхней (дорсальной) поверхности языка: ТЯ — тело языка; КНЯ — кончик языка; КРЯ — корень языка; СБ — срединная борозда; ТБ — терминальная борозда; НС — нитевидные сосочки; ГС — грибовидные сосочки; ЛС — листовидные сосочки; ЖС — желобоватые сосочки; СО — слепое отверстие; НМ — нёбная миндалина; ЯМ — язычная миндалина; ЯФ — язычный фолликул; НГ — надгортанник

Различают четыре вида сосочков языка (см. рис. 2.9): нитевидные, листовидные, грибовидные и желобоватые (окруженные валом).

1. Нитевидные сосочки — наиболее многочисленные и самые мелкие, равномерно распределены по верхней поверхности кончика и тела языка. Они имеют вид конусовидных выпячиваний высотой около 2 мм, лежащих рядами, параллельными друг другу и терминальной борозде, разделяющей тело и корень языка. Нитевидные сосочки покрыты *многослойным плоским ороговевающим эпителием*, роговой слой которого образует заостренные выступы, обращенные к глотке (см. рис. 2.8, 2.10). Недавно обнаружено, что чешуйки, образующие роговой слой кончиков нитевидных сосочков, наряду с обычными кератинами кожного типа содержат твердые (трихоцитарные) кератины. Толщина рогового слоя снижается от верхушки сосочка к его основанию. Соединительнотканная основа сосочков характеризуется высоким содержанием коллагеновых волокон, кровеносных сосудов и нервных волокон.

Нитевидные сосочки выполняют преимущественно механическую функцию: в совокупности они формируют прочную абразивную поверхность, с помощью которой язык прижимает пищевой комок к твердому нёбу и участвует в его размельчении. На всех поверхностях сосочка активно происходит процесс десквамации эпителия. В результате на языке образуется поверхностная пленка,

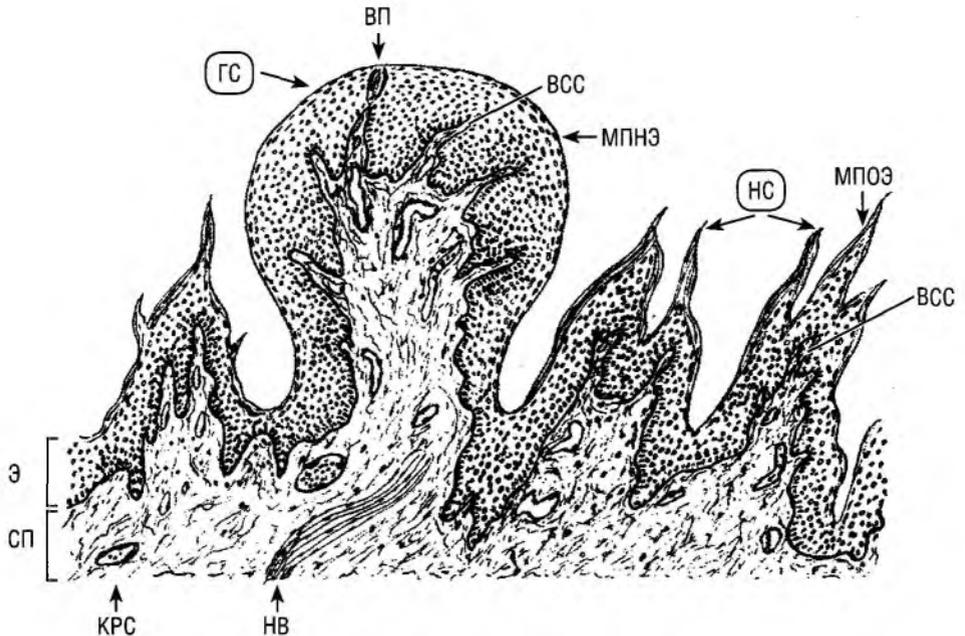


Рис. 2.10. Грибовидный и нитевидные сосочки языка: ГС — грибовидный сосочек; НС — нитевидные сосочки; Э — эпителий; МПНЭ — многослойный плоский неороговевающий эпителий; МПОЭ — многослойный плоский ороговевающий эпителий; ВП — вкусовая почка; СП — собственная пластинка; ВСС — вторичные соединительнотканые сосочки; КРС — кровеносные сосуды; НВ — нервные волокна

состоящая из десквамированных, распадающихся и полностью распавшихся роговых чешуек, покрытых значительным количеством бактерий.

Между сосочками слизистая оболочка выстлана более гибким *неороговевающим эпителием*, благодаря которому ее поверхность может менять форму в процессе механической обработки пищи. При старении организма число нитевидных сосочков на дорсальной поверхности языка снижается, этому способствует также недостаточное поступление с пищей железа или витаминов группы В.

2. Листовидные сосочки хорошо развиты лишь в раннем детстве; у взрослого человека рудиментарны или отсутствуют. Располагаются в количестве 3–8 на каждой из боковых поверхностей языка на границе корня и тела. Они образованы параллельными складками слизистой оболочки листовидной формы, разделенными щелями, в которые открываются выводные протоки серозных слюнных желез. На боковой поверхности сосочков эпителий содержит *вкусовые почки (луковицы)*.

3. Грибовидные сосочки лежат поодиночке среди более мелких и низких нитевидных сосочков (см. рис. 2.8 и 2.10); они особенно многочисленны на кончике языка. Эти сосочки достигают в высоту 2 мм и по форме напоминают гриб (откуда возникло их название) с более узким основанием (ножкой) и расширенной вершиной (шляпкой). Соединительнотканная основа этих сосочков богато васкуляризована; кровь в их сосудах просвечивает сквозь тонкий неороговевающий эпителий, придавая сосочкам красный цвет. В эпителии вершины сосочка непостоянно встречаются *вкусовые почки*. В одном грибовидном сосочке языка человека число вкусовых лукович варьирует от 0 до 27. Более половины этих сосочков вообще не содержат вкусовых почек, а там, где они имеются, их количество чаще всего колеблется от 1 до 3. У разных людей существуют значительные различия в плотности расположения грибовидных сосочков и функции восприятия вкуса.

4. Желобоватые сосочки (сосочки, окруженные валом) — самые крупные (диаметром 3 мм и высотой 1 мм); в количестве 6–15 располагаются в V-образной терминальной борозде (см. рис. 2.9) и не выступают над его поверхностью. Каждый сосочек окружен *валиком* (утолщением слизистой оболочки), отделенным от него глубокой *бороздой сосочка — желобком* (рис. 2.11), на дне которого открываются выводные протоки серозных *вкусовых слюнных желез (желез желобоватых сосочков Эбнера)*. Секрет этих желез способствует промыванию борозды (желобка), в нем обнаружен фермент липаза. Концевые отделы этих желез располагаются глубже желобоватых сосочков между пучками мышечных волокон.

Верхняя поверхность сосочка покрыта *ороговевающим эпителием*. На боковой поверхности сосочка и обращенной к нему поверхности валика *неороговевающий эпителий* содержит многочисленные *вкусовые почки* (в среднем около 200 почек в одном сосочке). В соединительной ткани сосочков и валиков имеются пучки гладких миоцитов, которые, сокращаясь, способствуют смыканию их боковых поверхностей и обеспечивают наиболее полное соприкосновение пищевых веществ, попавших в желобок, со вкусовыми почками.

Вкусовые почки (луковицы) — многоклеточные округлые компактные структуры, содержащие хеморецепторные вкусовые клетки. У человека имеются

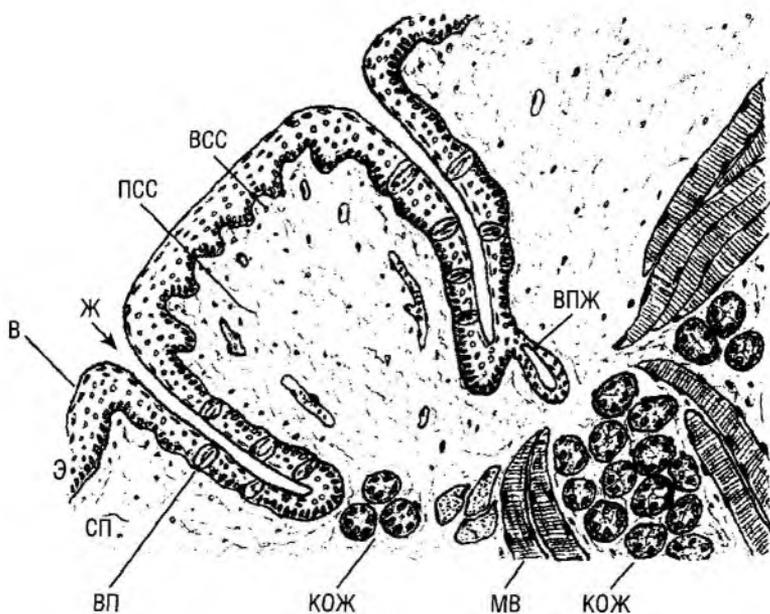


Рис. 2.11. Желобоватый сосочек языка: Э — эпителий; СП — собственная пластинка; ПСС — первичный соединительнотканый сосочек; ВСС — вторичный соединительнотканый сосочек; В — валик; Ж — желобок; КОЖ — концевые отделы желез (Эбнера); ВПЖ — выводные протоки желез; ВП — вкусовые почки; МВ — мышечные волокна

2000–3000 вкусовых почек (по некоторым данным, их число может достигать 10 000). Из этого числа примерно половина содержится в желобоватых сосочках, второе место по их количеству занимают грибовидные сосочки языка. Остальные рассеяны по всей слизистой оболочке полости рта, глотки и даже пищевода, чаще встречаясь в эпителии мягкого нёба и надгортанника.

Вкусовые почки имеют вид эллипсов высотой 50–80 мкм и диаметром 30–50 мкм, занимающих практически всю толщу эпителия и открывающихся на его поверхности *вкусовыми порами*. Вкусовые почки представляют собой компактные скопления, состоящие из 40–60 клеток, относящихся к трем основным типам: вкусовым (сенсорным), поддерживающим и базальным (рис. 2.12).

1. Вкусовые эпителиоциты (сенсорные клетки) — узкие, светлые, высокие столбчатые, со светлым ядром, хорошо развитыми органеллами и пучком толстых микроворсинок на апикальной поверхности. Цитоплазма этих клеток содержит кератин К19, поэтому его иммуноцитохимическое выявление можно использовать для идентификации рецепторных клеток вкусовых почек. К базальной и латеральным поверхностям их плазмолеммы подходят окончания безмиелиновых нервных волокон. Взаимодействие плазмолеммы микроворсинок вкусовых клеток с молекулами пищевых веществ вызывает возникновение импульсов, передаваемых на нервные окончания.

Вкусовые клетки воспринимают пять основных *первичных вкусовых ощущений* (сладкое, горькое, кислое, соленое, умами), причем все сложные вкусовые ощущения складываются из различных сочетаний этих пяти первичных ощущений.

Последнее из указанных вкусовых ощущений («умами» — по-японски «вкусный») впервые описано еще в начале XX в., однако лишь сравнительно недавно включено в список основных, который ранее был представлен лишь четырьмя «классическими» вкусами. Прототипами указанных пяти вкусов являются: вкус меда, хинина, лимонного сока, пищевой соли, куриного бульона. Вкус умами, который возникает при употреблении богатых белками продуктов, воспроизводится также некоторыми аминокислотами и их солями, например глутаматом натрия, который активирует рецепторы умами (на этом основано широкое употребление этих веществ в качестве «усилителей вкуса»).

Каждая вкусовая почка воспринимает все виды вкусовых раздражений, однако в отношении отдельных вкусовых клеток, по-видимому, имеется специализация. Восприятие соленого и кислого вкуса обеспечивается взаимодействием ионов Na^+ или протонов с ионными каналами в плазмолемме сенсорных клеток. Восприятие сладкого, горького вкуса и вкуса умами обеспечивается более сложными механизмами, включающими мембранные рецепторы, систему особых специфических G-белков (*густдучинов*) и вторых посредников. Конечный итог воздействия любых веществ на сенсорные клетки — деполяризация их мембраны.

2. Поддерживающие клетки — узкие, темные, высокие столбчатые, с плотным ядром, хорошо развитыми органеллами и крупными секреторными гранулами в апикальной части. Содержимое гранул (гликозаминогликаны) выводится, формируя плотный матрикс (адсорбент пищевых веществ), в который погружены микроворсинки сенсорных клеток. Эти клетки также характеризуются наличием крупных пластинчатых отростков, которыми они охватывают другие клетки.

3. Базальные клетки — мелкие, недифференцированные, располагаются у основания почки. Они делятся и дифференцируются в сенсорные или поддерживающие клетки, которые обновляются в среднем каждые 10–14 сут.

Хотя чувствительность вкусовых почек к сладкому, соленому, кислому, горькому и умами имеет некоторые регионарные различия (она максимальна к сладкому на кончике языка, соленому и кислому — на боковых поверхностях, горькому и умами — в его задних отделах), каких-либо морфологических различий между вкусовыми почками, расположенными в этих участках, не обнаружено.

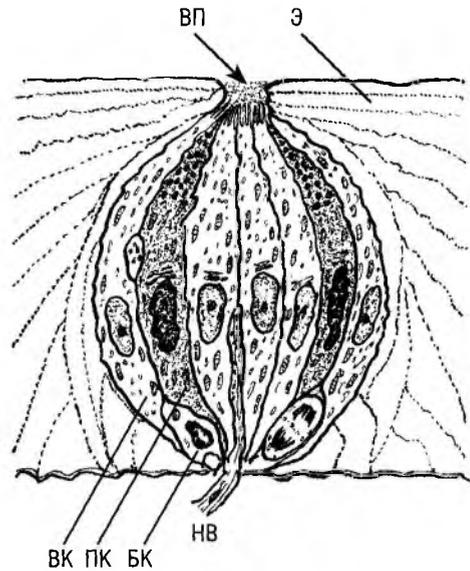


Рис. 2.12. Вкусовая почка: ВК — вкусовые клетки; ПК — поддерживающие клетки; БК — базальные клетки; НВ — нервное волокно; ВП — вкусовая пора; Э — эпителий

Эпителий язычной миндалины — многослойный плоский неороговевающий или слабо ороговевающий механизм паракератоза. Он покрывает поверхность миндалины и вдаётся в собственную пластинку слизистой оболочки, образуя у взрослых 35–100, а у детей — 30–70 коротких и слабо ветвящихся *крипт*. На дне последних открываются протоки слизистых слюнных желез корня языка. Благодаря постоянному току слюны в просвете крипт не скапливаются в большом количестве микроорганизмы, лейкоциты, макрофаги, десквамированные и разрушающиеся эпителиальные клетки, а также частицы пищи. С этим, возможно, связано сравнительно редкое развитие в язычных миндалинах воспалительных процессов с явлениями некроза тканей (в особенности по сравнению с нёбными миндалинами).

Каждая крипта окружена лимфоидной тканью (диффузной и организованной в узелки), в совокупности с которой она образует структурно-функциональную единицу миндалины — *язычный фолликул*, отграниченный от аналогичных соседних структур тонкой соединительнотканной капсулой (см. рис. 2.13). Язычные фолликулы на дорсальной поверхности языка имеют вид куполообразных выпячиваний с центрально расположенными отверстиями, через которые крипты сообщаются с полостью рта.

Эпителий на поверхности миндалины имеет обычное строение многослойного плоского эпителия с многочисленными межклеточными соединениями и узкими межклеточными пространствами. Он лежит на сплошной базальной мембране, под ним располагается толстый слой волокнистой соединительной ткани, образующей собственную пластинку слизистой оболочки, в которой содержатся многочисленные кровеносные сосуды, лимфатические капилляры и нервные волокна.

Эпителий в криптах существенно отличается от покрывающего поверхность миндалины: он инфильтрирован подвижными неэпителиальными клетками, мигрирующими из подэпителиальных кровеносных сосудов через соединительную ткань и базальную мембрану: Т- и В-лимфоцитами (численно преобладают), макрофагами, плазматическими клетками и нейтрофилами. В нем в большом количестве присутствуют также дендритные АПК (клетки Лангерганса). В целом, однако, лимфоцитарная инфильтрация эпителия в язычной миндалине выражена слабее, чем в нёбной.

В инфильтрированном эпителии крипт содержание межклеточных соединений снижено, эпителиоциты местами приобретают отростчатую, звездчатую форму, образуют сетевидную структуру, в которой межклеточные пространства резко расширены (явление *ретикюляции*). В пространствах между эпителиоцитами располагаются, помимо неэпителиальных клеток, детрит и апоптозные тела. В эпителии встречаются переходные формы от обычных шиповатых клеток к звездчатым. Базальная мембрана этого эпителия местами отсутствует или имеет прерывистое строение, а слой подэпителиальной волокнистой соединительной ткани либо резко истончен, либо полностью замещен ретикулярной тканью. Описанный своеобразный эпителий, имеющий губчатое строение, получил название *лимфоэпителия*. Он играет ключевую роль в индукции иммунных реакций в нёбной миндалине. Участки ретикулированного эпителия в миндалинах человека являются входными воротами

разнообразных антигенов, через которые они транспортируются в подэпителиальную лимфоидную ткань.

В пределах эпителиального пласта в криптах инфильтрирующие его В- и Т-лимфоциты располагаются неупорядоченно и проникают на всю его толщину. Примерно 50 % внутриэпителиальных лимфоцитов составляют В-клетки; среди Т-лимфоцитов $CD4^+$ -клетки преобладают над $CD8^+$ -клетками. Нередко $CD4^+$ -Т-лимфоциты внутри эпителия образуют скопления, в которых они располагаются вместе с В-лимфоцитами.

На поверхности миндалин в норме и при патологических состояниях выявляются физиологически активные нейтрофилы, которые реагируют на хемотаксические стимулы и фагоцитируют микроорганизмы. Эти клетки перемещаются в эпителиальный слой из мелких сосудов, расположенных в межузелковых участках миндалин, далее накапливаются в его толще в виде групп (резко изменяя архитектуру ретикуляции эпителия), после чего мигрируют к поверхности эпителия. При инфекции содержание нейтрофилов в эпителии резко увеличивается.

Лимфоидная ткань в собственной пластинке отчетливо разделена на специализированные топографические участки, содержащие преимущественно Т-или В-лимфоциты (Т- и В-зависимые зоны). Она включает:

- 1) лимфоидные узелки с крупными герминативными центрами (В-зависимая зона);
- 2) межузелковую диффузную лимфоидную ткань (Т-зависимая зона).

Лимфоидные узелки образованы центрально расположенным светлым *герминативным центром*, окруженным темной *мантийной зоной*, утолщенной в направлении крипты. Герминативный центр развивается под влиянием антигенной стимуляции вследствие Т-зависимого процесса. В нем происходит пролиферация и дифференцировка В-клеток в незрелые плазматические клетки и В-клетки памяти в результате их взаимодействия с антигеном, *фолликулярно-дендритными клетками* (захватывающими и накапливающими иммунные комплексы) и Т-лимфоцитами (хелперами). Мантийная зона — скопление малых лимфоцитов на периферии узелка, содержащее В-клетки рециркулирующего пула и В-клетки памяти, а также незрелые плазматические клетки, мигрирующие из герминативного центра.

Межузелковая диффузная лимфоидная ткань содержит посткапиллярные вены (с высоким эндотелием), осуществляющие гематотканевый обмен лимфоцитами (транспорт Т- и В-лимфоцитов из кровотока в миндалины). В ней происходит антигензависимая пролиферация и дифференцировка Т-клеток с формированием различных субпопуляций. Она образована Т-лимфоцитами, лежащими в петлях ретикулярной ткани и взаимодействующими с особым видом АПК — *интердигитирующими клетками*. Последние окружены преимущественно Т-хелперами ($CD4^+$), которые включают как наивные лимфоциты ($CD45RA^+$), так и Т-клетки памяти ($CD45RO^+$), часть их экспрессируют рецептор ИЛ-2 ($CD25$), как признак недавней активации. Встречаются также плазматические клетки, мигрирующие из узелков, среди которых преобладают вырабатывающие IgG (соотношение клеток, вырабатывающих IgG и IgA, равно 2 : 10). В небольшом количестве выявляются клетки, вырабатывающие

IgD и IgE. Клетки, вырабатывающие IgM, в наибольшем количестве содержатся в герминативных центрах.

Язычная миндалина входит в состав *лимфоэпителиального глоточного кольца (Пирогова–Вальдейера)*, включающего, помимо нее, другие лимфоэпителиальные органы — миндалины, окружающие вход в глотку: нёбные, глоточную и трубные. Все миндалины имеют сходный план строения, однако, за исключением язычной миндалины, они располагаются за пределами собственно полости рта. Миндалины являются структурами иммунной системы, которые участвуют как в индукции иммунного ответа (афферентное звено), так и в его реализации (эффекторное, или эфферентное, звено). Их защитная функция обеспечивается лимфоцитами, плазмочитами, АПК, макрофагами и нейтрофилами, взаимодействующими с эпителием. Как и другие миндалины, язычная достигает наибольшего развития в детстве и подвергается инволюции после полового созревания. По мере старения выраженность инволютивных процессов резко ускоряется. При инволюции в миндалине снижается содержание лимфоидной ткани, уменьшаются число узелков, относительная площадь крипт и выраженность лимфоцитарной инфильтрации эпителия. Объем межузелковой лимфоидной ткани сокращается, а соединительной ткани — нарастает.

Клиническое значение: *гиперплазия язычной миндалины*. Описаны случаи разрастания (гиперплазии) язычной миндалины, обычно связанные с инфекционными процессами, которые могут потребовать ее хирургического удаления. Гиперплазия диффузной лимфоидной ткани встречается в 32 % случаев, лимфоидных узелков — в 44 %, смешанная — в 19 %. Она часто сочетается с разрушением эпителиального компонента. Увеличение объема лимфоидной ткани язычной миндалины может протекать бессимптомно или являться случайной находкой при обследовании. В некоторых случаях оно вызывает выраженные клинические проявления (неприятные ощущения, дисфагию, апноэ и др.), которые в сочетании с морфологическими особенностями могут имитировать опухоль. Иногда гипертрофия язычной миндалины возникает как компенсаторная реакция на удаление нёбных миндалин (тонзиллэктомия).

Контрольные вопросы

1. Опишите общие структурно-функциональные характеристики жевательной слизистой оболочки и ее особенности в различных участках полости рта (десна, твердое нёбо).
2. Опишите общие структурно-функциональные характеристики выстилающей слизистой оболочки и ее особенности в различных участках полости рта (губа, щека, альвеолярная слизистая оболочка, дно полости рта, мягкое нёбо, вентральная поверхность языка).
3. Дайте характеристику строения губы как органа, сопоставьте строение ее отделов.
4. Дайте характеристику строения щеки как органа, сопоставьте строение ее отделов, опишите строение и функцию околоротового (юкстаорального) органа Хивица.

5. Охарактеризуйте структурно-функциональные особенности специализированной слизистой оболочки.
6. Назовите виды сосочков языка, опишите их строение и распределение на дорсальной поверхности языка.
7. Дайте характеристику строения, клеточного состава и функции вкусовых луковиц.
8. Опишите связь структурных изменений вкусовых луковиц с нарушениями вкусового восприятия.
9. Опишите строение язычной миндалины, дайте характеристику распределения в ней различных иммунокомпетентных клеток.
10. Охарактеризуйте структурно-функциональные особенности язычной миндалины при инволюции и гиперплазии.

СТРОЕНИЕ ЖЕЛЕЗ ПОЛОСТИ РТА

3.1. СЛЮННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Поверхность слизистой оболочки полости рта и зубов постоянно омывается средой, называемой *ротовой жидкостью*, или *смешанной слюной*, которая представляет собой одну из наиболее сложных жидкостей организма. Сложность химического состава слюны обусловлена многообразием ее функций, которые обеспечиваются рядом входящих в нее специализированных биологических систем (антимикробной, буферной, пищеварительной и др.). Их деятельность в совокупности направлена на сохранение тканевого гомеостаза органов полости рта — поддержание их нормальной активности и структурной целостности, защиту от действия повреждающих физических факторов, микроорганизмов, пищевых аллергенов, мутагенов и канцерогенов. Слюна участвует в механической и химической обработке пищи, ее вкусовом восприятии и проглатывании, она необходима для речи. Слюна — многокомпонентная смесь, образованная, в первую очередь, секретом трех пар *больших слюнных желез* (околоушных, поднижнечелюстных и подъязычных) и многочисленных *малых слюнных желез*.

Большие слюнные железы образуют 90 % всего объема слюны. Они имеют органное строение, лежат вне полости рта и связаны с ней своими длинными протоками. Поскольку эти протоки открываются в различных участках полости рта, секретлируемая ими слюна смешивается не полностью. Малые слюнные железы секретируют около 10 % всей слюны. Их концевые отделы располагаются преимущественно в подслизистой основе, а короткие выводные протоки открываются множественными устьями на поверхности слизистой оболочки полости рта.

В состав смешанной слюны входят также продукты секреторной деятельности *сальных желез* слизистой оболочки полости рта, жидкость десневой борозды, экссудат сыворотки крови, слущенные эпителиальные клетки, лейкоциты, микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, остатки пищи.

3.1.1. Состав и функции слюны

Состав и особенности секреции слюны

Слюна представляет собой вязко-эластическую жидкость со слабокислой реакцией. Уровень pH составляет в среднем 6,7 и может меняться от 5,3 (при низкой скорости секреции) до 7,8 (на пике секреции). Он зависит от многих факторов: рациона, метаболических особенностей организма, характера микрофлоры, гигиенического состояния органов полости рта, возраста, буферной

емкости слюны. Кислотность слюны меняется в течение суток — утром она выше, чем вечером.

Слюна содержит около 99,5 % воды, небольшое количество органических молекул (белки, протеогликаны, гликопротеины, углеводы, витамины, мочевины) и неорганических веществ (ионы Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , HPO_4^{2-} и др.). Органические компоненты слюны включают широкий спектр антимикробных соединений, иммуноглобулинов, ферментов, факторов роста, гормонов. Методами современной протеомики в слюне обнаружены более 300 различных белков; из них 95 % относятся к нескольким важнейшим семействам слюнных белков, которые включают кислые и основные богатые пролином белки, амилазу, гликопротеины слизи, агглютинины, цистатины, гистатины и статерин. Вязкость слюны обуславливают гликопротеины слизи, преимущественно MUC5B. Из сыворотки крови в слюну попадают альбумин, α_1 -анитрипсин, компоненты свертывающей и фибринолитической систем крови.

Состав слюны может меняться в зависимости от скорости ее секреции. Большую часть молекул органических соединений продуцируют клетки концевых отделов слюнных желез, меньшую часть синтезируют клетки протоков, некоторые молекулы транспортируются в слюну из крови. Состав слюны в каждом участке полости рта имеет свои особенности. Слюна, образуемая слюнными железами, стерильна, однако попадая в полость рта и смешиваясь с различными компонентами ротовой жидкости, она утрачивает стерильность, наполняясь разнообразными микроорганизмами, которые населяют поверхность слизистой оболочки и зубов (резидентная микрофлора), а также попадают извне. Содержание микробных клеток в 1 мл слюны варьирует от 50 млн до 5 млрд, в их состав входят до 1000 видов бактерий и около 100 видов грибов.

В слюне находятся *слюнные тельца* — видоизмененные клетки (эпителиоциты, нейтрофильные гранулоциты, лимфоциты). Часть этих клеток сохраняют характерные морфологические признаки и функциональную активность, другие находятся в состоянии дегенеративных изменений. Наиболее распространенными клеточными элементами являются десквамированные эпителиоциты. Они имеют крупные размеры, плоскую и полигональную форму. Большая их часть содержат ядра. Повышенное количество лимфоцитов в слюне отмечается при воспалении миндалин. Нейтрофилы (частично лимфоциты) происходят из десневой борозды, поэтому увеличение их содержания в слюне встречается при ее воспалении и преобразовании в десневой карман (см. главу 9).

В сутки у человека вырабатывается 0,5–2 л слюны; скорость ее выделения может колебаться в покое от 0,03 до 2,4 мл/мин (в среднем она равна 0,3 мл/мин). В ночное время она резко снижена (почти до нуля), а при приеме пищи нарастает в 10 раз и более — до 5–10 мл/мин. В покое во время бодрствования (примерно за 16 ч в сутки) выделяется всего около 300 мл слюны, тогда как большая часть (80–90 %) ее суточного объема секретруется под влиянием стимуляции (при жевании, вкусовом и обонятельном раздражении). Пищевая стимуляция секреции слюны ослаблена у людей, подверженных кариесу, по сравнению с кариесрезистентными.

В полости рта слюна образует подвижную пленку толщиной в среднем около 100 мкм (наиболее толстую — на задней части языка, самую тонкую — на твердом нёбе). В физиологических условиях в покое в различных участках полости рта скорость движения этой пленки над поверхностью зубов варьирует от 0,8 до 8 мм/мин. При стимуляции секреции слюны она увеличивается, составляя от 1,3 до 350 мм/мин.

Объем слюны в полости рта в состоянии покоя перед ее проглатыванием равен примерно 1,2 мл у мужчин и 1,0 мл у женщин, а после проглатывания — 0,9 и 0,7 мл соответственно. Глотание слюны в покое повторяется 700–1400 (в среднем около 1000 раз) в сутки; при стимуляции слюноотделения оно учащается.

Функции слюны и слюнных желез

Слюна выполняет многообразные функции в полости рта и организме в целом, которые реализуются на органном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях (рис. 3.1). К основным *функциям слюны* (и вырабатывающих ее слюнных желез) относятся:

- 1) защитная (в том числе иммунная);
- 2) пищеварительная;
- 3) участие в восприятии вкуса;
- 4) выделительная (экскреторная);
- 5) регуляция водно-солевого гомеостаза;
- 6) облегчение речи;
- 7) эндокринная.

Защитная (в том числе иммунная) функция слюны — наиболее важная и разнообразная, ей посвящен самостоятельный подраздел настоящей главы. Она включает защиту слизистой оболочки от механических повреждений, высыхания, микроорганизмов, токсинов, слабых кислот и щелочей, перегревания. Слюна также обеспечивает минерализацию эмали зуба и содержит факторы, стимулирующие регенерацию тканей.

Пищеварительная функция — слюна участвует в процессах механической переработки пищи, ее размачивания и пропитывания, образования пищевого комка и его проглатывания; она содержит ряд ферментов, воздействующих на пищу не только в полости рта, но и некоторое время (внутри пищевого комка) в желудке. Из ферментов наибольшее значение имеют:

1. *α -Амилаза* (расщепляет такие полисахариды, как крахмал, гликоген, декстрины), ее оптимальный pH составляет 7,0, поэтому она инактивируется кислым желудочным соком. Однако и в желудке внутри пищевого комка она сохраняет активность и переваривает до 75 % крахмала, прежде чем содержимое комка будет смешано с кислотой. Установлено также антимикробное действие фермента — угнетение роста некоторых бактерий. Активность α -амилазы зависит от уровня Ca^{2+} , его снижение почти лишает фермент активности. Переваривание крахмала осуществляется в полости рта не полностью из-за кратковременного пребывания пищи в полости рта.

2. *Язычная липаза* (расщепляет жиры). Сохраняет активность в кислой желудочной среде и в начальных отделах двенадцатиперстной кишки.



Рис. 3.1. Важнейшие функции слюны, связанные с влиянием ее компонентов на пищу, зубы и микроорганизмы: БЭЖ — белок эбнеровских желез человека (human Von Ebner glands protein — VEGh); ИСЛП — ингибитор секреторной лейкоцитарной протеиназы (Secretory Leucocyte Proteinase Inhibitor — SLPI)

Участие слюны в восприятии вкуса — присутствие слюны в полости рта необходимо для восприятия вкуса, поскольку:

- 1) слюна растворяет вкусовые частицы, воспринимаемые вкусовыми рецепторами, и осуществляет их транспорт к рецепторам;
- 2) апикальный полюс клеток вкусовых рецепторов омывается слюной, состав которой может влиять на вкусовую чувствительность;
- 3) слюна содержит *густин* — фактор, определяющий остроту вкусового восприятия, на последнюю может влиять глутамат слюны;
- 4) слюна защищает вкусовые рецепторы от бактериальной инфекции, механического и химического повреждения (при гипосаливации происходят дегенеративные изменения рецепторов и сосочков языка);
- 5) слюна удаляет вкусовые частицы из вкусовых лукович, обеспечивая восприятие новых вкусовых ощущений. Вместе с тем вкусовые раздражители являются главными стимуляторами секреции слюны.

Выделительная (экскреторная) функция — со слюной из организма выделяются продукты обмена (мочевая кислота, креатинин), лекарственные вещества, тяжелые металлы, галогены, а также вирусы (бешенства, полиомиелита, гепатита В, ВИЧ).

Регуляция водно-солевого гомеостаза — связана с выделением жидкости, содержащей ионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- и др.

Облегчение речи — достигается благодаря присутствию в слюне воды и муцинов. Снижение секреции слюны неизбежно вызывает осиплость голоса, першение в горле.

Эндокринная функция слюнных желез описана ниже.

3.1.2. Защитная функция слюны и слюнных желез

Вырабатывая слюну, слюнные железы выполняют широкий спектр **защитных функций** (в том числе **иммунных**), которые включают различные механизмы и обеспечиваются многообразными факторами. Защитные функции слюны перечислены ниже.

1. Защита слизистой оболочки от механических повреждений грубой пищей и облегчение глотания — слюна размачивает и размягчает пищу, а также покрывает ее (и слизистые оболочки) защитной смазывающей пленкой с высоким содержанием слизистых веществ — муцинов. Благодаря этому слюна защищает слизистую оболочку не только полости рта, но также глотки и пищевода.

2. Защита слизистой оболочки от высыхания, губительного для нее, обеспечивается постоянным током слюны с высоким содержанием муцинов, удерживающим воду на поверхности слизистой оболочки.

3. Защита слизистой оболочки от проникновения токсинов обеспечивается органическими молекулами слюны, преимущественно муцинами, которые регулируют проницаемость поверхности слизистой оболочки, ограничивают проникновение потенциальных раздражителей и токсинов, которые содержатся в пищевых продуктах и напитках, а также токсичных веществ и канцерогенов табачного дыма и канцерогенов, поступающих из других источников.

4. Антимикробная защита (противовирусная, антибактериальная, противопаразитарная и антимикотическая) обеспечивается **неспецифическими (врожденными) и специфическими (адаптивными) механизмами иммунитета**. Слюна в высоких концентрациях содержит **неспецифические антимикробные вещества** (лизоцим, лактоферрин, пероксидазу, комплемент, дефензины, муцины, цистатины, гистатины, агглютинины, богатые пролином гликопротеины, магаинин и др.). Слюна содержит факторы, существенно (на 80–90 %) снижающие инфективность ВИЧ — его способность проникать в клетки человека. Благодаря этому оральный способ передачи вируса маловероятен. Вместе с тем некоторые компоненты слюны (ионы, ферменты) могут угнетать действие антимикробных веществ. Напротив, муцины формируют в слюне комплексы, защищающие некоторые антимикробные молекулы.

В слюне содержатся также **специфические секреторные иммуноглобулины класса А (S-IgA)**, вызывающие агрегацию патогенных микроорганизмов и угнетающие их прикрепление (адгезию) к поверхности эпителия слизистой оболочки и зубов.

Характеристики клеточных источников защитных антимикробных систем слюны представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1. Клеточные источники защитных антимикробных систем слюны в различных слюнных железах и их основные характеристики

Компонент защитной системы	Слюнные железы	Клеточный источник	Антимикробная активность
S-IgA	Все, в особенности малые	В-лимфоциты, плазмочиты в слюнных железах	Специфические иммунные реакции, антибактериальные и противовирусные свойства
Гистатины	ОУЖ, ПНЖ, ПЯЖ, задние язычные (Эбнера)	Сероциты концевых отделов, клетки исчерченных выводных протоков	Антибактериальная и фунгицидная
α -Дефензин (НДЧ1–4)	ПНЖ, малые железы	Клетки протоков, нейтрофилы жидкости десневой борозды, НК-клетки	Антибактериальная, противопаразитарная, противовирусная и фунгицидная
β -Дефензин-1	ОУЖ, ПЯЖ, малые железы	Клетки протоков	Антибактериальная, противопаразитарная, противовирусная и фунгицидная
β -Дефензин-2	Все	Клетки протоков, кожного эпителия	Антибактериальная, противопаразитарная, противовирусная и фунгицидная
Кателицидин LL-37	ПНЖ, небные железы	Сероциты концевых отделов, клетки выводных протоков, нейтрофилы	Антибактериальная, фунгицидная
Цистатины	ПНЖ, ПЯЖ, ОУЖ, губные	Серозные концевые отделы, исчерченные выводные протоки	Антибактериальная, противовирусная, ингибитор микробных цистеинпротеиназ
БЭЖ	Задние язычные (Эбнера)	Концевые отделы	Антибактериальная, противовирусная, ингибитор микробных цистеинпротеиназ
СИЛП	ОУЖ, ПНЖ, ПЯЖ, малые железы	Концевые отделы (предположительно)	Антибактериальная, противовирусная, фунгицидная, ингибитор микробных серинпротеиназ. Блокирование клеточных рецепторов ВИЧ
ВО-ГП	Все, кроме ОУЖ	Серозные и слизистые концевые отделы	Вызывает агрегацию бактерий

Окончание табл. 3.1

Компонент защитной системы	Слюнные железы	Клеточный источник	Антимикробная активность
Магаинин	ПНЖ, губные	Концевые отделы, выводные протоки	Антибактериальная, противопаразитарная и фунгицидная
Лактоферрин	ОУЖ, ПНЖ	Вставочные протоки, серозные полудуния концевых отделов, нейтрофилы	Антибактериальная и фунгицидная, стимуляция фагоцитарной активности нейтрофилов
Сиалопероксидаза (лактопероксидаза)	ОУЖ, ПНЖ	Серозные концевые отделы	Бактериостатическое действие благодаря выработке гипотиоцианитного аниона
Лизоцим	ОУЖ, ПНЖ	Вставочные протоки, исчерченные протоки	Повреждает стенки грамположительных бактерий, вызывает агрегацию бактерий
Трефиловые факторы (TFF)	ОУЖ, ПНЖ, ПЯЖ, малые железы	Мукоциты, клетки протоков, покровный эпителий слизистой оболочки	Защита слизистой оболочки, стимуляция регенерации тканей
Хитиназа	Все	Вставочные протоки (предположительно)	Фунгицидная
Агглютинин	ОУЖ, ПНЖ, ПЯЖ	Протоки, серозные полудуния	Агрегация микроорганизмов
Муцины	Все		Связывание, агрегация, инкапсуляция бактерий, патогенных грибов, вирусов
MUC1		Исчерченные и крупные протоки, серозные концевые отделы	
MUC2		Исчерченные и более крупные протоки	
MUC5B		Слизистые концевые отделы	
MUC7		Серозные концевые отделы	
Кальпротектин	ОУЖ, покровный эпителий слизистой оболочки	Клетки покровного эпителия, нейтрофилы, моноциты	Антибактериальная, фунгицидная
Хромогранин А	ПНЖ	Протоки	Антибактериальная, фунгицидная

Примечание. ОУЖ — околоушные железы; ПНЖ — поднижнечелюстные железы; ПЯЖ — подъязычные железы; вещества: БЭЖ — белок эбнеровских желез человека (human Von Ebner glands protein — VEGh); ВО-ГП — внеоколоушной гликопротеин (Extragarotid Glycoprotein — EP-GP); НДЧ1–4 — нейтрофильные дефензины человека (Human Neutrophil Defensins — HNP1–4); СИЛП — секреторный ингибитор лейкоцитарной протеиназы (Secretory Leucocyte Proteinase Inhibitor — SLPI); S-IgA — секреторные иммуноглобулины класса А.

Препятствуя развитию кариеса и воспаления слизистой оболочки полости рта, антимикробные белки слюны усиливают и дополняют друг друга — участвуют в аддитивных (сложение эффектов) и синергических (взаимоусиление эффектов) взаимодействиях.

5. Защита зубов от абразии и физиологического стирания путем формирования на поверхности коронки пелликулы, играющей роль возобновляемого смазочного слоя, который почти мгновенно восстанавливается после удаления и снижает трение соприкасающихся поверхностей.

6. Очищающая роль слюны связана с ее постоянным током, который препятствует прикреплению патогенных микроорганизмов к поверхности эпителия и зубов; он обеспечивает также устранение пищевых остатков, служащих питательной средой для микробов, способствует разведению кислот, удалению углеводов и других веществ, потенциально вредных для зубной эмали. Показано, в частности, что у людей с высокой резистентностью к кариесу скорость секреции слюны (0,86 мл/мин) примерно в 2 раза выше, чем у пациентов с низкой резистентностью (0,41 мл/мин).

7. Буферные свойства слюны обеспечивают нейтрализацию кислот, вырабатываемых патогенными микроорганизмами и содержащихся в пищевых продуктах, тем самым препятствуя разрушению эмали зуба в результате кариеса и эрозии. Благодаря буферным свойствам в слюне поддерживается перенасыщенный раствор кальция и фосфора (что в совокупности предотвращает деминерализацию эмали и способствует ее реминерализации). Буферные механизмы слюны способствуют сохранению в полости рта значений pH, которые препятствуют ее колонизации некоторыми потенциально патогенными микробами. Поддержание оптимального уровня pH важно и для обеспечения минерализующей функции слюны. Буферные свойства играют важную роль и в нейтрализации слюной кислого содержимого желудка, которое может попадать в полость рта при регургитации. Буферные и реминерализующие свойства слюны обеспечиваются присутствием в ней бикарбоната, фосфата, кальция, богатых пролином анионных белков, фтора.

8. Минерализующая функция слюны связана с ее насыщенностью ионами кальция, магния, фосфата и хлора, высокие концентрации которых способствуют перемещению ионов в эмаль, что имеет особое значение в процессе созревания эмали после прорезывания зуба и делает ее твердой и устойчивой к развитию кариеса. Слюна представляет собой перенасыщенный раствор по отношению к гидроксиапатиту (главному неорганическому компоненту твердых тканей зуба), поэтому минеральные вещества зуба не будут растворяться в слюне (при условии отсутствия ее закисления). В слюне присутствуют также белки, способствующие минерализации — статерин, анионные богатые пролином белки. Минерализующая функция слюны важна для поддержания нормального химического состава эмали. При повреждении эмали и развитии начальных стадий кариеса (в отсутствие образования полостей) возможна ее реминерализация за счет ионов слюны.

9. Регенераторная функция слюны обусловлена присутствием в ней ряда факторов роста — ЭФР, ТФР- α и ТФР- β , основного фактора роста фибробластов (оФРФ), инсулиноподобных факторов роста (ИФР-I и ИФР-II),

фактора роста нервов (ФРН), фактора роста сосудистого эндотелия — ФРСЭ (англ. Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF), гистатинов. Эти факторы обеспечивают поддержание физиологического уровня регенерации эпителия и собственной пластинки, способствуют ускорению заживления повреждений слизистой оболочки как полости рта, так и более каудально расположенных участков пищеварительного тракта (вплоть до желудка и двенадцатиперстной кишки, где они, в особенности ЭФР, стимулируют заживление язв). Их секреция усиливается после повреждения слизистой оболочки полости рта или близлежащих органов пищеварительного тракта. Регенерацию тканей стимулируют также содержащиеся в слюне треоиловые белки, или факторы (англ. Trefoil Factors — TFF). Благодаря выраженной регенераторной функции слюну образно назвали «фонтаном молодости». Следует заметить, что у человека концентрация некоторых факторов роста в слюне значительно ниже, чем у многих животных.

10. Охлаждающая функция слюны важна при приеме чрезмерно горячей пищи; она препятствует термальному повреждению слизистой оболочки.

11. Обезболивающая функция слюны человека обусловлена присутствием в ней недавно открытого соединения *опиорфина*, который по обезболивающему эффекту в 6 раз превосходит морфин, не вызывая при этом привыкания и зависимости. Опиорфин имеет полипептидную природу и действует на уровне спинного мозга, блокируя распад эндогенных опиатов энкефалинов. Он обладает также свойствами антидепрессанта.

Клиническое значение: *снижение активности защитных антимикробных механизмов слюны в ночное время.* Из общего количества слюны, выделяемой слюнными железами человека в течение суток (0,5–2 л), лишь несколько миллилитров приходится на весь период ночного сна, поскольку в это время секреторная деятельность желез резко снижена (падая почти до нуля). Вследствие этого защитные механизмы слюны утрачивают свою активность, что приводит к увеличению численности микробной популяции на поверхности слизистой оболочки, зубов и в слюне. В результате ослабления буферной функции слюны прекращается нейтрализация кислот, выделяемых микробами зубной бляшки. К тому же, секретируемая во время сна слюна обычно отличается высокой вязкостью, что, наряду со сниженной скоростью ее секреции, способствует задержке пищевых частиц. Таким образом, во время сна в полости рта создаются условия для усиленного роста микроорганизмов и развития кариеса. С учетом описанных процессов особую важность приобретает неукоснительное соблюдение гигиенических процедур, в частности чистка зубов после последнего приема пищи перед сном.

3.1.3. Эндокринная функция слюнных желез

Слюнные железы, помимо хорошо изученной экзокринной функции — выработки слюны — обладают и *эндокринной функцией*, которая обеспечивается благодаря продукции ими ряда гормональных веществ и факторов роста (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Важнейшие эндокринные факторы, вырабатываемые слюнными железами человека

Название фактора	Важнейшие физиологические эффекты
Калликреин	Расширение сосудов, снижение артериального давления, повышение проницаемости капилляров, сокращение гладкой мышечной ткани внутренних органов (матки, кишки и др.), усиление свертывания крови. Регуляция локального кровотока в слюнных железах
Ренин	Сужение сосудов с повышением артериального давления, усиление секреции альдостерона
Фактор роста нервов (ФРН)	Стимуляция роста и дифференцировки нейронов. Усиление пролиферации клеток слюнных желез. Стимуляция заживления ран
Эпидермальный фактор роста (ЭФР)	Поддержание целостности слизистой оболочки полости рта, глотки и пищевода. Стимуляция пролиферации и ороговения эпителия, заживления ран, прорезывания зубов; торможение кислотной желудочной секреции, стимуляция заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки
Трансформирующий фактор роста- α и - β (ТФР- α и ТФР- β)	Стимуляция роста и дифференцировки тканей, заживления ран
Основной фактор роста фибробластов (оФРФ)	Обеспечение трофики слюнных желез, восстановление структуры атрофированных желез. Стимуляция пролиферации и дифференцировки клеток, заживления ран, образования сосудов
Инсулиноподобные факторы роста (ИФР-I и ИФР-II)	Регуляция процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей. Трофическое влияние на ткани слюнных желез
Фактор роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ)	Стимуляция роста сосудов, участие в воспалительных реакциях, обеспечение быстрого заживления ран в полости рта
Паротин	Снижение уровня кальция в крови, усиление обызвествления костной ткани и дентина, активация гематопоэза, лейкоцитоз, стимуляция макрофагальной системы
Глюкагон	Повышение уровней глюкозы в крови, участие в поддержании гомеостаза углеводов в организме, липолитическое действие, угнетение потребления пищи, угнетение моторики кишки
Грелин	Стимуляция секреции гормона роста, инсулина, усиление потребления пищи, активация моторики и секреции желудка, повышение пролиферативной активности эпителиоцитов
Лептин	Угнетение потребления пищи, стимуляция иммунных и воспалительных реакций, ангиогенеза, процесса заживления ран и выработки антимикробных веществ в пищеварительном тракте, активация фагоцитоза, угнетение секреции желудка

Примечание. В скобках приведены краткие наименования факторов.

Эндокринная функция слюнных желез наиболее подробно исследована у лабораторных грызунов — крыс и мышей, у которых из слюнных желез выделен широкий спектр синтезируемых ими биологически активных веществ,

оказывающих разнообразное действие. Более того, активность выработки этих веществ у мышей и крыс значительно превосходит таковую у других животных и человека. У человека в настоящее время доказана продукция слюнными железами нескольких биологически активных веществ. Практически все указанные в табл. 3.2 факторы выделяются как в кровь, так и в слюну, что позволило некоторым авторам отнести слюнные железы к железам с двойной секрецией — экзокринной и эндокринной.

3.1.4. Структурные основы нарушения секреции слюны

Нарушения секреции слюны включают снижение ее выработки — *гипосаливацию* и ее избыточную продукцию — *гиперсаливацию*.

Гипосаливация и ксеростомия

Гипосаливация (от греч. *hupo* — ослабление и лат. *saliva* — слюна) — чрезмерно низкая скорость секреции слюны (менее 0,1 мл/мин), которая рассматривается как признак гипофункции слюнных желез. При заболеваниях, связанных с гипосаливацией (см. конец настоящей главы), отчетливо проявляется исключительно важная роль слюны в обеспечении различных функций. Больные с гипосаливацией испытывают постоянную сухость слизистой оболочки полости рта — *ксеростомию* (от греч. *xeros* — сухой и *stoma* — рот). Установлено, что такое ощущение обычно возникает, когда пленка слюны на поверхности слизистой оболочки становится тоньше 10 мкм. При ксеростомии возникают затруднения при приеме пищи, ее проглатывании, речи, нарушается вкусовое восприятие. Одновременно быстро развиваются инфекционные поражения слизистой оболочки полости рта и активно прогрессирующий кариес, возникают затруднения при ношении зубных протезов. Так как симптомы ксеростомии проявляются только при снижении выработки слюны, превышающем 50 %, в патологический процесс при этом обычно уже вовлечены несколько больших слюнных желез. Согласно эпидемиологическим данным, до 20 % людей периодически испытывают ощущение сухости во рту. Частота ксеростомии нарастает по мере старения, ее отмечают около 30 % людей старше 65 лет.

Клиническое значение: *ксеростомия в пожилом возрасте и ятрогенная*. Высокая частота ксеростомии у пожилых людей связана как с прогрессирующей возрастной гипофункцией слюнных желез, так и с широкой распространенностью различных соматических заболеваний, для лечения которых используют лекарственные препараты, потенциально оказывающие ксеростомическое действие. В настоящее время известны более 400 лекарственных средств, вызывающих гипофункцию слюнных желез. Последняя является также неизбежным следствием химиотерапии опухолей и облучения области головы и шеи. Стимулированная секреция через 6 мес — 1 год после облучения может снижаться на 80 %, при этом выделяемая слюна обладает повышенной вязкостью, усиленной кислотностью, уменьшенной буферной емкостью и пониженным содержанием антимикробных веществ и факторов роста.

Гиперсаливация

Гиперсаливация (от греч. *hyper* — усиление и лат. *saliva* — слюна), *птиализм* (от греч. *ptyalon* — слюна, *ptyalizein* — выделять слюну), или *сиалоррея* (от греч. *sialon* — слюна и *rhoia* — истечение), — избыточная секреция слюны, слюнотечение. Гиперсаливация встречается значительно реже, чем снижение выработки слюны, и служит симптомом заболеваний и отравлений, различных по своему характеру, локализации и происхождению. В справочниках приводятся более 300 причин этого состояния, включая стоматит, заболевания желудочно-кишечного тракта, глистные инвазии, токсикоз беременных, тяжелые заболевания нервной системы, отравления (свинцом, ртутью, органическими фосфатами, барбитуратами, грибами), некоторые инфекционные заболевания (например, бешенство). При неспособности своевременного проглатывания слюны (у больных с тяжелыми неврологическими расстройствами) происходит вытекание слюны из полости рта с мацерацией и растрескиванием губ, кожи лица и шеи, а также возможным присоединением вторичной инфекции.

3.1.5. Слюна как объект клинических диагностических исследований

Слюна, как диагностически ценный объект лабораторных медицинских исследований, в течение длительного времени привлекала меньшее внимание, чем другие жидкости человеческого тела. Она оставалась недостаточно изученной и, по мнению многих специалистов, самой недооцененной из всех жидкостей организма. По образному выражению современного исследователя, у слюны отсутствует харизма — в ней нет драматизма крови, искренности пота и эмоционального заряда слез. Между тем, активные исследования ее состава и функций, проведенные в течение последних 3 десятилетий, заставили пересмотреть прежние взгляды и преодолеть имевшуюся ранее недооценку слюны.

В настоящее время твердо установлена высокая ценность и значительная перспективность использования слюны как биологической жидкости для проведения клинических диагностических исследований. Пробу слюны можно легко получить, в том числе многократно, не прибегая к инвазивным процедурам и не пользуясь специальными устройствами (как, например, при получении крови для анализа). Ее использование для диагностических исследований особенно ценно у детей и пожилых людей, представляет преимущество при массовом скрининге. Главным недостатком использования слюны для выявления содержания различных веществ является то, что их концентрация в слюне составляет всего 0,1–10 % их уровня в крови, что требует высокочувствительных методов.

Клиническое значение: *диагностическое значение слюны как биологической жидкости — анализ слюны.* Анализ слюны эффективен при диагностике ряда врожденных заболеваний, аутоиммунных болезней (по характерным изменениям состава слюны и наличию аутоантител), злокачественных опухолей (посредством выявления их маркеров), различных инфекционных поражений (путем обнаружения инфекционных агентов или специфических антител к ним), эндокринных нарушений (определение концентрации гормонов), мониторинге терапевтических уровней лекарственных препаратов и выявлении веществ, запрещенных

к использованию (наркотики, допинг). Слюна содержит ДНК в количествах, достаточных для генетического анализа. Более того, слюна беременных содержит также ДНК плода, анализ которой позволяет определить его пол и диагностировать некоторые генетические заболевания.

3.1.6. Общие принципы структурной организации больших слюнных желез

В организме имеются три пары больших слюнных желез — *околоушные, поднижнечелюстные* и *подъязычные*, которые продуцируют большую часть (90 %) общего объема слюны, вырабатываемой в сутки у человека (0,5–2 л). Большие слюнные железы крупнее у мужчин, для которых характерна и несколько более активная выработка слюны. Между тем, у людей отсутствует резко выраженный половой диморфизм гистологического строения и состава секрета слюнных желез, характерный для многих животных.

Большие слюнные железы построены по единому плану. Они имеют вид объемных органных образований, покрыты плотной соединительнотканной капсулой, от которой вглубь железы отходят прослойки, разделяющие ее на дольки. В каждой железе различают *паренхиму* и *stromu*. Паренхима представлена функционально ведущей тканью желез — эпителиальной, которая вырабатывает слюну и образует протоки, выводящие ее на поверхность слизистой оболочки: строма образована волокнистой соединительной тканью, обеспечивающей поддерживающую, трофическую и защитную функции.

Паренхима больших слюнных желез: концевые отделы и выводные протоки

Паренхима больших слюнных желез образована эпителием. Так как в ходе эмбриогенеза этот эпителий развивается из выстилки полости рта (см. главу 12), то его принадлежность к эпидермальному или энтеродермальному гистогенетическим типам остается предметом дискуссии (см. главу 11). По гистологической классификации все слюнные железы — *сложные разветвленные*. Они образованы *концевыми отделами* и системой *выводных протоков*.

Участие паренхимы в выработке и секреции слюны

По объему вырабатываемого секрета слюнные железы значительно превосходят другие железы организма. Максимальная скорость секреции слюны в пересчете на 1 г массы железы может достигать 1 мл/мин, что сравнимо со скоростью выделения секрета всей поджелудочной железой. В соотношении с массой ткани это означает, что слюнные железы обладают в 50 раз превосходящей скоростью секреции.

Выработка и секреция слюны происходят в два этапа. Слюна, которая вырабатывается клетками концевых отделов (первичный секрет), в дальнейшем благодаря деятельности клеток выводных протоков подвергается существенным изменениям (вторичной модификации), особенно затрагивающими ее ионный состав, поэтому в полость рта выделяется слюна, отличающаяся по своему составу от первичного секрета. Образование слюны связано с непрерывным обменом электролитами между эпителиальными клетками (концевых отделов и выводных протоков) и кровеносными капиллярами, формирующими

сети вокруг соответствующих структур. Эти взаимодействия опосредуются эндотелиоцитами капилляров. В транспорте ионов через базолатеральный и апикальный отделы плазмолеммы клеток концевых отделов и выводных протоков участвуют несколько систем, которые включают:

- 1) Na^+/K^+ -АТФазу;
- 2) котранспортную систему $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$;
- 3) систему секреции бикарбоната, обеспечиваемую Na^+/H^+ -обменным механизмом;
- 4) систему секреции хлорида, обеспечиваемую параллельной активностью Na^+/H^+ - и $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменных механизмов;
- 5) регулируемые Ca^{2+} K^+ - и Cl^- -каналы;
- 6) осмотический транспорт воды;
- 7) K^+/H^+ -обменные механизмы;
- 8) парацеллюлярный транспорт Na^+ и воды.

Функциональная морфология концевых отделов

Концевые отделы содержат два типа клеток — *секреторные* и *миоэпителиальные* — и разделяются:

- 1) по форме — на альвеолярные и трубчатые;
- 2) по составу железистых клеток и характеру вырабатываемого секрета — на белковые (серозные), слизистые и смешанные (рис. 3.2). Соотношение между концевыми отделами различных типов неодинаково в разных больших и малых слюнных железах.

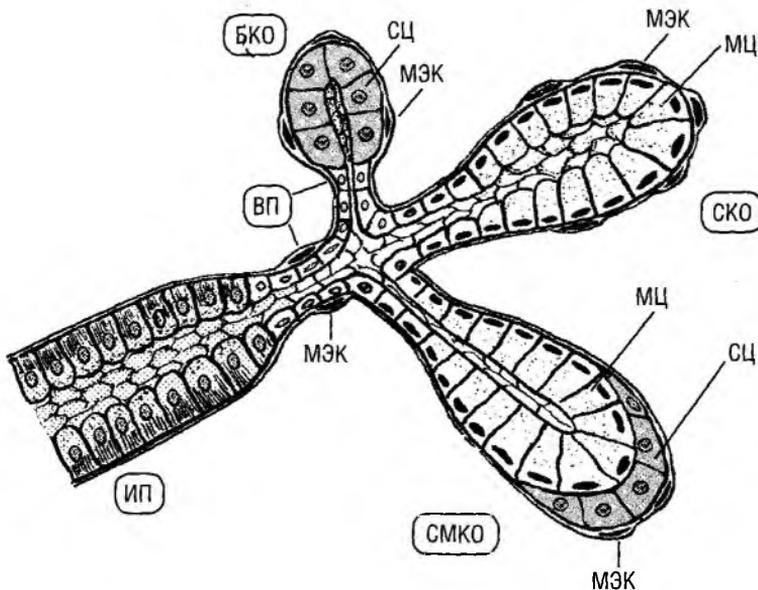


Рис. 3.2. Концевые отделы и выводные протоки слюнных желез: БКО — белковый концевой отдел; СЦ — сероциты; МЭК — миоэпителиальные клетки; СКО — слизистый концевой отдел; МЦ — мукоциты; СМКО — смешанный концевой отдел (сероциты образуют белковое полулуние); ВП — вставочный проток; ИП — исчерченный проток

Белковые (серозные) концевые отделы представляют собой сферические образования (ацинусы, или альвеолы), состоящие из белковых клеток (*сероцитов*) и *миоэпителиальных клеток*. Железистая долька, образованная белковыми концевыми отделами, по форме напоминает гроздь винограда, в которой «ягоды» соответствуют концевым отделам — *ацинусам* (от лат. *acinus* — ягода), а «веточки» — выводным протокам.

В концевом отделе сероциты располагаются очень компактно и связаны друг с другом в апикальной части комплексами межклеточных соединений, включающими плотные, промежуточные соединения и десмосомы. Плотные соединения разграничивают две функционально различные части плазмолеммы клеток — апикальную и базолатеральную. Вместе с тем соединения между клетками ацинусов обладают сравнительно высокой проницаемостью; они становятся менее проницаемыми во вставочных протоках и практически непроницаемы — в исчерченных. Просвет концевого отдела — узкий (на светооптическом уровне почти не определяется), от него радиально к периферии отходят межклеточные секреторные каналцы, доходящие почти до базальной части сероцитов. Канальцы увеличивают поверхность, на которой происходит выведение синтезированного секрета. На латеральной поверхности сероцитов в области канальцев также имеются плотные соединения и десмосомы.

Сероциты — базофильные клетки пирамидной формы с центрально расположенным или несколько смещенным базально округлым ядром, хорошо развитым синтетическим аппаратом, крупными белковыми (зимогенными) секреторными гранулами в апикальной части цитоплазмы (рис. 3.3). Эти гранулы имеют различную электронную плотность и гетерогенную ультраструктуру. Сероциты синтезируют около 85 % белков, содержащихся в слюне. Они вырабатывают жидкую изотоническую водянистую слюну с высоким содержанием *амилазы (птиалина)*, гликозаминогликанов и солей. Эти клетки продуцируют также антимикробные вещества — *лактоферрин*, *пероксидазу*, *гистатины*,

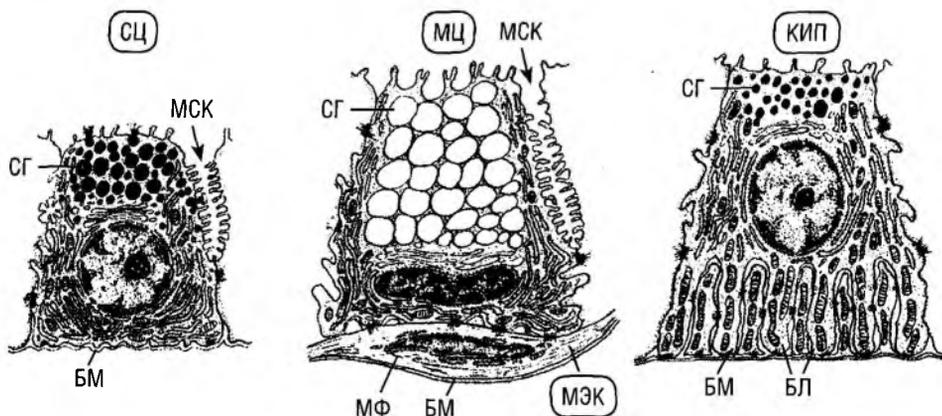


Рис. 3.3. Эпителиальные клетки слюнных желез: СЦ — сероцит; МЦ — мукоцит; МЭК — миоэпителиальная клетка; КИП — клетка исчерченного протока; БМ — базальная мембрана; МСК — межклеточный секреторный каналец; СГ — секреторные гранулы; МФ — микрофиламенты; БЛ — базальный лабиринт

дефензины и цистатины. Сероциты обладают высокой проницаемостью для воды — они осуществляют перемещение значительных объемов воды через свою цитоплазму благодаря присутствию в их плазмолемме водных каналов — *аквапоринов*.

Важным продуктом синтеза сероцитов служит *секреторный компонент* — гликопротеин, обеспечивающий связывание секреторных иммуноглобулинов класса А (S-IgA), их эндоцитоз на базальном полюсе, транспорт через клетку внутри мембранных пузырьков и выделение (экзоцитоз) на апикальном полюсе в слюну. Совокупность указанных процессов представляет собой яркий пример транцитоза. Молекулы S-IgA вырабатываются плазматическими клетками, которые лежат в соединительной ткани, окружающей концевые отделы и выводные протоки слюнных желез. Секреторный компонент, таким образом, является транспортной молекулой, которая предохраняет IgA от разрушения в процессе переноса через цитоплазму клетки и после его выделения в полость рта. Аналогичный процесс происходит и в клетках протоков слюнной железы.

Поскольку гранулы сероцитов содержат гликопротеины, выявляемые ШИК-реакцией, по мнению некоторых исследователей, сероциты следовало бы правильнее именовать серомукоцитами. В настоящей книге, однако, сохранено традиционное наименование этих клеток.

Слизистые концевые отделы крупнее белковых и имеют вид трубочек с более широким просветом, чем в серозных отделах (см. рис. 3.2). Они состоят из слизистых клеток (*мукоцитов*) и *миоэпителиальных клеток*. Мукоциты — крупные светлые клетки с темными уплощенными ядрами, смещенными в базальную часть, где располагается их синтетический аппарат. Секреторный процесс в этих клетках протекает так же, как и в сероцитах, однако на транс-поверхности комплекса Гольджи у них образуются необычно крупные мембранные пузырьки (гранулы), содержащие богатые полисахаридами муцины. Вся надъядерная часть мукоцитов заполнена окруженными мембраной слизистыми гранулами, выделяющимися в просвет (см. рис. 3.3). Строение мукоцитов зависит от стадии их секреторного цикла — после выделения слизистых гранул они уменьшаются в размере. Слизь, заполняющая гранулы мукоцитов, не окрашивается гематоксилином-эозином, поэтому эти клетки на таких препаратах представляются «пустыми». Для выявления слизи используются специальные гистологические и гистохимические методы окраски, например муцикармин, ШИК-реакция, альциановый синий и др., дающие яркое окрашивание слизи, продуцируемой мукоцитами.

Между мукоцитами, как и между сероцитами, могут присутствовать (хотя и не всегда) секреторные каналы. Мукоциты вырабатывают вязкую и тягучую слизистую слюну, содержащую высокие концентрации муцинов. Муцины представляют собой гликопротеины, которые в виде пленки покрывают поверхность слизистой оболочки полости рта и зубов. Они обладают свойствами смазки, препятствуют высыханию слизистой оболочки, на поверхности зуба они образуют основу пелликулы. Муцины входят в первую линию защиты слизистой оболочки полости рта и зубов от бактерий, патогенных грибов и вирусов. Компоненты муцинов связываются с молекулами стенки микробов, способствуя их захвату и уничтожению, вызывают агрегацию ВИЧ, подавляя

их активность. Они также накапливают в своем слое и другие антимикробные вещества. Один из важных секреторных продуктов мукоцитов — TFF, способствующие заживлению ран.

Смешанные концевые отделы, так же как и слизистые, крупнее белковых и имеют вид трубочек (см. рис. 3.2). Они содержат железистые клетки — мукоциты (образующие большую их часть) и сероциты, а также миоэпителиальные клетки. Сероциты располагаются к периферии от мукоцитов в виде групп, называемых *серозными (белковыми) полулуниями (Джюануцци)* и выводят свой секрет через межклеточные каналы, глубоко вдающиеся между ними.

Миоэпителиальные клетки — уплощенные, звездчатой формы, располагаются в концевых отделах между базальной мембраной и секреторными клетками, которые они охватывают снаружи своими отростками наподобие корзиночек. Тело клетки содержит уплощенное ядро, в околоядерной цитоплазме сконцентрированы органеллы; в большом количестве имеются продольно ориентированные актиновые микрофиламенты, особенно многочисленные в отростках (см. рис. 3.3). Плазмолемма образует многочисленные кавеолы и пиноцитозные пузырьки; в отдельных участках выявляются десмосомы, связывающие миоэпителиальные клетки с секреторными. Миоэпителиальные клетки рассматривают как видоизмененные эпителиоциты, специализированные на сократительной функции. Сокращение этих клеток способствует выведению слюны из концевых отделов. Толщина отростков миоэпителиальных клеток соответствует вязкости выводимой слюны — она максимальна в миоэпителиальных клетках, охватывающих слизистые концевые отделы. На гистологических препаратах, окрашенных стандартными методами, миоэпителиальные клетки выявляются с трудом, обычно можно определить лишь их уплощенные ядра. Оптимальный метод их выявления — использование иммуноцитохимических методов. При этом маркерами миоэпителиальных клеток служат маркеры гладких миоцитов (такие как α -гладкомышечный актин, тяжелая цепь гладкомышечного миозина, кальдесмон, кальпонин), эпителиальные маркеры (кератины 14, 5 и 17, $\alpha_1\beta_1$ -интегрин) и виментин.

Функциональная морфология системы выводных протоков

Система выводных протоков включает внутридольковые и внедольковые протоки. К первым относятся *вставочные протоки* и *исчерченные протоки (слюнные трубки)*, ко вторым — *междольковые протоки* и *общий выводной проток*. В целом система выводных протоков обладает низкой проницаемостью для воды, их основная функция связана с избирательной реабсорбцией и секрецией ионов, изменяющими ионный состав слюны. Важной функцией клеток протоков является секреция в слюну (частично в кровь) ряда белков, в том числе биологически активных молекул.

1. Вставочные протоки — самые мелкие и дистально расположенные выводные протоки. Они представляют собой узкие трубочки, находящиеся между концевыми отделами и исчерченными протоками (см. рис. 3.2), стенка которых образована двумя слоями клеток — низкими кубическими и охватывающими их снаружи миоэпителиальными. Низкие кубические (местами — почти плоские) эпителиоциты содержат округлые или овальные ядра и светлую цитоплазму со

слабо развитыми органеллами. В апикальной части клеток выявляются отдельные плотные мелкие гранулы, содержащие мукоидный секрет. Эти гранулы чаще обнаруживаются в клетках протоков, прилежащих к концевым отделам. На латеральной поверхности клеток имеются комплексы соединений и интердигитации. Клетки вставочных протоков секретируют в слюну бикарбонатные ионы и реабсорбируют хлориды, тем самым модифицируя состав слюны. Они также (совместно с клетками исчерченных протоков) участвуют в выработке ряда гормональных веществ и факторов роста, секретируемых слюнными железами человека.

Вставочные протоки содержат камбиальные элементы (стволовые/прогениторные клетки) эпителия концевых отделов и системы выводных протоков. Эти элементы дифференцируются в железистые клетки, миоэпителиальные клетки или клетки протоков, смещаются и обеспечивают обновление указанных отделов желез. С возрастом количество камбиальных элементов снижается. Длина вставочных протоков, а также частота их ветвления существенно варьируют в различных железах.

Второй (наружный) слой клеток во вставочных протоках образуют *миоэпителиальные клетки*, которые здесь обычно имеют веретеновидную форму. Они содержат многочисленные миофиламенты и промежуточные цитокератиновые филаменты. Сокращаясь, миоэпителиальные клетки способствуют продвижению секрета в исчерченные протоки.

Вставочные протоки — наиболее обильно иннервированный участок паренхимы слюнных желез, к ним подходят многочисленные нервные волокна, оканчивающиеся на клетках протоков и между ними.

2. Исчерченные протоки (слюнные трубки) — широкие трубочки, выстланные оксифильными высокими кубическими или столбчатыми клетками с округлым ядром в центральной части (см. рис. 3.2, 3.3). В апикальной части клеток, выступающей в широкий просвет и покрытой короткими микроворсинками, накапливаются секреторные гранулы, содержащие преимущественно калликреин (фермент, расщепляющий субстраты плазмы крови кининогены с образованием кининов, усиливающих кровоток, например, брадикинина). Содержание калликреина особенно велико в клетках протоков поднижнечелюстной железы. Эти же клетки участвуют в выработке ряда гормональных веществ и факторов роста, секретируемых слюнными железами человека (см. табл. 3.2).

У некоторых животных эти и многие другие биологически активные факторы продуцируются со значительно большей скоростью, чем у человека. Их выработка осуществляется в особых отделах — гранулярных извитых протоках, которые в железах человека отсутствуют.

Латеральные поверхности клеток исчерченных протоков связаны комплексами соединений. Базальная часть внешней клеточной мембраны образует многочисленные пластинчатые переплетающиеся впячивания (*базальный лабиринт*), между которыми перпендикулярно базальной мембране располагаются вытянутые митохондрии, что создает на светооптическом уровне вид *базальной исчерченности*. Плазмолемма в области базального лабиринта и на латеральной поверхности, образуя интердигитации, участвует в транспорте воды и реабсорбции ионов натрия из слюны. В слюну, напротив, активно секретируются ионы

калия и бикарбоната, вследствие чего концентрация Na^+ и Cl^- в ней становится в 8 раз ниже, а K^+ — в 7 раз выше, чем в плазме крови. Эти процессы контролируются, в частности, уровнями гормонов коры надпочечника (альдостероном). По строению, функции и регуляторным механизмам клетки исчерченных протоков сходны с клетками почечных канальцев. Вследствие реабсорбции натрия, которая осуществляется преимущественно в исчерченных протоках, слюна, первоначально образованная в концевых отделах как изотоническая, превращается в гипотоническую.

Таким образом, исчерченные протоки являются главным звеном системы протоков слюнных желез, осуществляющим ионный обмен, характерный для пути, по которому слюна транспортируется из концевых отделов в полость рта. Снаружи от столбчатых клеток располагаются немногочисленные мелкие миепителиальные клетки звездчатой формы, которые исчезают к междольковым выводным протокам.

Клетки внутريدольковых протоков (вставочных и исчерченных), так же как и сероциты, образуют *секреторный компонент*, обеспечивающий перенос в слюну S-IgA.

3. Междольковые протоки образуются в результате слияния исчерченных и располагаются в междольковой соединительной ткани. Сравнительно мелкие междольковые протоки обычно образованы однорядным, более крупные — многорядным столбчатым эпителием. В последнем, помимо высоких столбчатых главных клеток, имеются мелкие базальные; непостоянно встречаются бокаловидные клетки. Отдельные базальные клетки могут обнаруживаться и в мелких междольковых протоках и (иногда) даже в исчерченных. Главные клетки содержат центрально расположенное ядро, значительное количество митохондрий и крупные липофусциновые гранулы в цитоплазме. Латеральная поверхность главных клеток ниже уровня комплекса межклеточных соединений образует многочисленные короткие отростки, не содержащие органелл и формирующие интердигитации с аналогичными выростами соседних клеток. Предполагают, что эти участки (как и в клетках исчерченных протоков) служат зонами активного ионного обмена. В апикальной части главных клеток встречаются гранулы, сходные с таковыми в клетках исчерченных протоков, а также крупные округлые выпячивания, не содержащие органелл, выдающиеся в просвет протока, которые рассматривают как признак апокринной секреции.

Базальные клетки характеризуются вогнутой чашеобразной апикальной частью, которая частично охватывает выпуклые базальные отделы главных клеток и образует отростки. В электронно-плотной цитоплазме базальных клеток содержатся многочисленные элементы цитоскелета.

4. Общий выводной проток образован тремя оболочками — слизистой, мышечной и адвентициальной. Слизистая оболочка содержит двурядный столбчатый эпителий, в котором могут встречаться бокаловидные клетки; ближе к устью — многослойный плоский неорговевающий эпителий. Столбчатые клетки характеризуются признаками эндоцитоза и апокринной секреции. Под эпителием располагаются два слоя соединительной ткани: во внутреннем содержатся циркулярно расположенные коллагеновые и эластические волокна, в наружном — продольно ориентированные коллагеновые волокна. Мышечную

оболочку образуют продольно ориентированные пучки гладких миоцитов. Адвентициальная оболочка представлена рыхлой волокнистой и жировой тканями с высоким содержанием кровеносных сосудов.

Тканевые и клеточные защитные механизмы выводных протоков слюнных желез. Выводные протоки слюнных желез, в частности междольковые и общий, располагают разнообразными специфическими и неспецифическими тканевыми и клеточными механизмами защиты от потенциального проникновения в них микроорганизмов из полости рта и дальнейшего распространения по всей железе через систему протоков.

Эпителий и подлежащая соединительная ткань местами диффузно инфильтрованы лимфоцитами, внутри эпителия общего выводного и междольковых протоков встречаются дендритные АПК с многочисленными ветвящимися цитоплазматическими отростками, сходные с клетками Лангерганса. В соединительной ткани располагаются макрофаги, нейтрофилы и плазматические клетки, вырабатывающие IgA и IgG. Эпителий общего протока вблизи его устья покрыт толстым слоем слизи с высоким содержанием TFF и углеводных компонентов, связывающих микробы.

Важным фактором, препятствующим проникновению микробов в протоки, является постоянный нормальный ток слюны, которая не только способствует их вымыванию, но и подавляет их жизнедеятельность благодаря содержащимся в ней антимикробным соединениям. Вероятно, этим объясняется обычное отсутствие вблизи устьев общих выводных протоков больших слюнных желез здорового человека дополнительных защитных структур в виде крупных скоплений лимфоидной ткани, которая характерна для устьев протоков других экзокринных желез. Такая ткань именуется связанной (ассоциированной) с протоками лимфоидной тканью (в англоязычной литературе Duct-Associated Lymphoid Tissue — DALT) и считается компонентом связанной (ассоциированной) со слизистыми оболочками лимфоидной ткани (в англоязычной литературе Mucosa-Associated Lymphoid Tissue — MALT). Между тем, у больных с синдромом Шегрена, для которых характерна нарушенная секреция слюнных желез, описаны значительные скопления лимфоидной ткани в устьях общих выводных протоков этих желез.

Изменения слюны в выводных протоках включают преобразования ее ионного состава и обогащение рядом белковых веществ. В покое и при стимуляции концевые отделы вырабатывают изотоническую первичную слюну, которая по ионному составу сходна с плазмой крови. По мере того как эта жидкость проходит по системе выводных протоков, она видоизменяется: происходит селективная реабсорбция Na^+ и Cl^- , а также секреция K^+ и бикарбоната (в особенности при активации функции). Конечная слюна, выделяемая в полость рта, становится гипотонической, концентрации в ней Na^+ и Cl^- значительно ниже, чем в первичной слюне. Конечный состав слюны сильно зависит от скорости ее секреции. По мере нарастания скорости секреции слюны концентрация общего белка, Na^+ , общего Ca^{2+} , Cl^- и бикарбоната увеличивается, а общего фосфата — снижается. Скорость секреции слюны зависит от типа железы, состояния гидратации и питания, времени суток, природы и длительности стимулирующего фактора, эмоционального состояния и пола человека. На долю клеток выводных протоков приходится образование и выделение в слюну примерно

15 % содержащихся в ней белков. Исключительно важной функцией клеток протоков (преимущественно внутридольковых) является выработка и секреция как в слюну, так и в кровь биологически активных молекул — факторов роста, гормонов, а также ряда антимикробных веществ (см. табл. 3.1 и 3.2).

Строма больших слюнных желез

Строма больших слюнных желез образована различными видами соединительной ткани; она выполняет поддерживающую, опорную, трофическую и защитную функции. Строма включает:

- а) *капсулу* из плотной волокнистой неоформленной соединительной ткани, покрывающую железу снаружи;
- б) *междольковые прослойки* — отходят от капсулы и содержат крупные сосуды, нервы, выводные протоки и группы жировых клеток;
- в) *внутридольковую рыхлую соединительную ткань* — сопровождает мелкие сосуды, нервные волокна, содержит фибробласты, макрофаги, группы жировых клеток и многочисленные плазматические клетки (плазмоциты). Последние представляют собой конечную стадию развития В-лимфоцитов. Они вырабатывают различные виды иммуноглобулинов (IgA, IgD, IgG и IgM), среди которых особое значение имеют S-IgA. Благодаря выработке особого гликопротеина — *секреторного компонента* — молекулы S-IgA захватываются и транспортируются эпителиальными клетками концевых отделов и выводных протоков в слюну, где выполняют защитную функцию, блокируя адгезию патогенных микроорганизмов к поверхности слизистой оболочки полости рта и вызывая их слипание. В строме всех больших слюнных желез численно преобладают (составляя около 97 % общего числа) плазматические клетки, продуцирующие IgA. Они рассеяны по соединительной ткани между концевыми отделами и образуют скопления вокруг исчерченных протоков. По плотности расположения плазматических клеток поднижнечелюстная железа более чем в два раза превосходит околоушную.

3.1.7. Особенности строения отдельных больших слюнных желез

Несмотря на общий план строения и единые закономерности деятельности больших слюнных желез, каждая из них обладает рядом характерных структурно-функциональных признаков (рис. 3.4, табл. 3.3). Функциональные особенности этих желез проявляются неодинаковым количеством и различиями характера выделяемой ими слюны. Так, в состоянии покоя наибольшей активностью обладают поднижнечелюстные железы — на них приходится 50–70 % от общего объема слюны, вырабатываемой в сутки у человека (0,5–2 л). Доля околоушных желез составляет 20–35 %, подъязычных — 2–8 %. Цельная слюна в покое — довольно вязкая, потому что она богата муцинами, которые вырабатываются мукоцитами подъязычной, поднижнечелюстной больших слюнных желез, а также многочисленных малых слюнных желез. При стимуляции секреции слюны под влиянием пищевых (наиболее сильных), обонятельных или механических (жевательные движения) раздражителей особенно резко активируется деятельность околоушных желез, которые при этом начинают вырабатывать более 50 % всего объема слюны. Относительный вклад поднижнечелюстных

желез в общий объем слюны соответственно уменьшается, а подъязычных — остается неизменным. Свойства слюны быстро меняются — она становится жидкой, водянистой и содержит высокие концентрации ферментов, таких как α -амилаза и липаза. Такое усиленное слюноотделение способствует пережевыванию пищи и началу процесса пищеварения.

Следует также отметить, что на общие закономерности строения и функции слюнных желез накладываются выраженные возрастные особенности и определенная индивидуальная вариабельность.

Таблица 3.3. Сравнительные морфофункциональные характеристики больших слюнных желез

Характеристики	Большие слюнные железы		
	околоушная	поднижнечелюстная	подъязычная
Размеры	Самая крупная	Средних размеров	Самая мелкая
Химический состав секрета	Белковый (у взрослого), смешанный с преобладанием белкового компонента (у новорожденных)	Смешанный (с преобладанием белкового компонента)	Смешанный (с преобладанием слизистого компонента)
Вязкость секрета	Низкая	Средняя	Высокая
Доля в общем объеме вырабатываемой слюны в покое, %	20–35	50–70	2–8
Доля в общем объеме вырабатываемой слюны при стимуляции, %	50–60	20–35	2–8
Соединительнотканная капсула	Сравнительно толстая	Сравнительно толстая	Сравнительно тонкая
Концевые отделы	Белковые	Белковые, смешанные	Смешанные, слизистые, белковые
Вставочные протоки	Длинные, тонкие сильно ветвящиеся	Короткие, средней ширины, неветвящиеся	Очень короткие, широкие, неветвящиеся
Исчерченные протоки	Хорошо развиты	Длинные, ветвящиеся	Короткие, немногочисленные
Междольковые протоки	Умеренно развиты	Умеренно развиты	Умеренно развиты
Общий проток	Стенонов (Стенсена) проток: сужается в средней части и вблизи устья, стенка сравнительно толстая	Вартонов проток: сужается вблизи устья, в конечной части образует дивертикулы, стенка сравнительно тонкая, содержит гладкие миоциты	Бартолинов проток: сходен по строению с вартоновым протоком; отдельные дольки открываются самостоятельными (малыми) протоками (Ривинуса)
Строма	Содержит большое количество жировой ткани, которое нарастает с возрастом	Содержит умеренное количество жировой ткани	Содержит умеренное количество жировой ткани

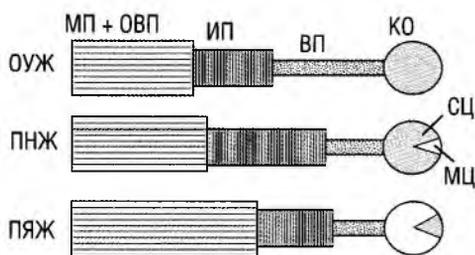


Рис. 3.4. Сравнительная протяженность внутридольковых и внедольковых выводных протоков больших слюнных желез человека и относительное содержание железистых клеток разных типов в их концевых отделах: ОУЖ — околоушная железа; ПНЖ — поднижнечелюстная железа; ПЯЖ — подъязычная железа; МП — междольковые протоки; ОВП — общий выводной проток; ВП — вставочные протоки; ИП — исчерченные протоки; КО — концевые отделы; СЦ — сероциты; МЦ — мукоциты

собираются в общий выводной проток (*стенонов*, или *Стенсена*), который отходит от переднебоковой поверхности железы кпереди, пронизывает жевательную мышцу и жировое тело щеки, затем — щечную мышцу и проходит под слизистой оболочкой, открываясь на ее поверхности в преддверии рта в области коронки второго верхнего моляра.

Строма железы содержит большое количество жировых клеток, количество которых с возрастом увеличивается. В составе долек жировая ткань может занимать такой же объем, как и железистая. Нередко присутствует лимфоидная ткань. Внутри железы находятся от 3 до 32 (в среднем 13) лимфатических узлов, связанных с сетью лимфатических сосудов.

В зоне расположения околоушной железы примерно в половине случаев обнаруживают *добавочную околоушную железу*. Она присутствует одинаково часто у людей того и другого пола и с обеих сторон. В четверти добавочных желез имеются не только белковые, но и слизистые концевые отделы, отчего слюна, вырабатываемая ими, является смешанной. Такое отличие добавочной железы от главной рассматривают как частичное сохранение ею характера дифференцировки, свойственного околоушной железе на ранних этапах развития. Слюна, образующаяся в добавочной околоушной железе, выводится в главный выводной проток околоушной железы.

Поднижнечелюстная (подчелюстная) железа — вторая по размерам среди больших слюнных желез (масса 10–15 г). Это — парная *сложная альвеолярно-трубчатая разветвленная* железа. Она располагается под дном полости рта, образована в среднем 10 дольками и секретирует вязкую *смешанную (белково-слизистую) слюну*. Содержит два вида концевых отделов — *белковые* (численно преобладают, составляя около 80–90 % всех концевых отделов) и *смешанные* (рис. 3.6). Мукоциты занимают в железе в среднем около 8–10 % объема всех

Околоушная железа — самая крупная (масса 14–28 г) из больших слюнных желез. Это парная *сложная альвеолярная* (по данным некоторых исследователей — *альвеолярно-трубчатая*) *разветвленная* железа. Она образована в среднем 7 дольками и секретирует водянистую, жидкую *чисто белковую слюну* (см. табл. 3.3). Околоушная железа содержит только *белковые концевые отделы*, которые синтезируют до 70 % α -амилазы, присутствующей в слюне. Вставочные протоки — длинные, сильно разветвлены, исчерченные протоки хорошо развиты (рис. 3.5). Вставочные протоки этой железы у человека являются главными источниками ЭФР, попадающего в слюну. Междольковые протоки

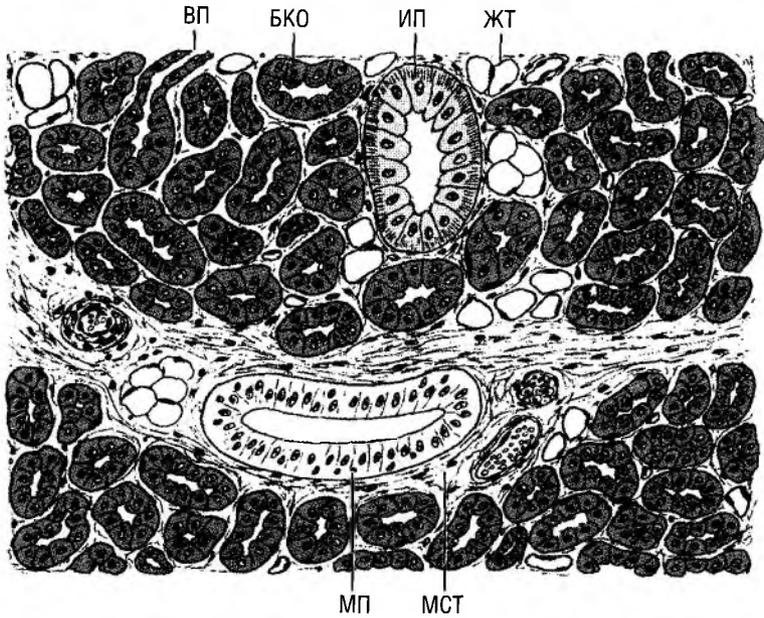


Рис. 3.5. Околоушная слюнная железа: БКО — белковый концевой отдел; ВП — вставочный проток; ИП — исчерченный проток; МП — междольковый выводной проток; МСТ — междольковая соединительная ткань; ЖТ — жировая ткань

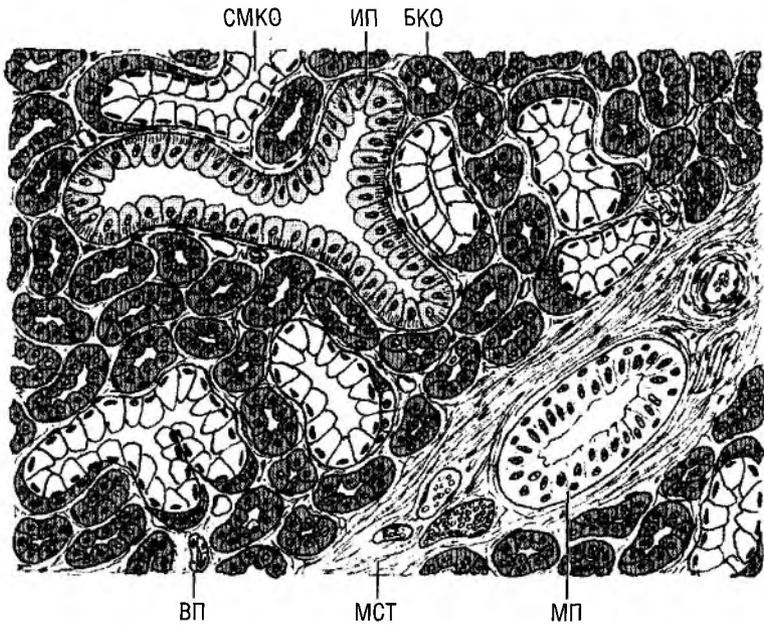


Рис. 3.6. Поднижнечелюстная слюнная железа: БКО — белковый концевой отдел; СМКО — смешанный концевой отдел; ВП — вставочный проток; ИП — исчерченный проток; МП — междольковый выводной проток; МСТ — междольковая соединительная ткань

концевых отделов, причем этот показатель широко варьирует у отдельных людей, независимо от их возраста и пола. Вставочные протоки короткие, исчерченные — длинные, сильно ветвящиеся, с чередующимися расширенными и суженными участками. Междольковые протоки собираются в общий выводной проток (*вартонов*), который направляется вверх челюстно-подъязычной мышцы вдоль дна полости рта и открывается на поверхности слизистой оболочки в области подъязычного сосочка сбоку от уздечки языка. Общий выводной проток поднижнечелюстной железы отличается от аналогичного протока околоушной железы тем, что в конечной части он образует выпячивания (дивертикулы). В его стенке могут встречаться гладкие миоциты.

Подъязычная железа — самая мелкая из больших слюнных желез (масса — около 2 г). Это — парная сложная альвеолярно-трубчатая разветвленная железа, которая характеризуется сравнительно варибельным строением. Ее капсула не столь развита, как у других желез, однако имеются хорошо выраженные междольковые соединительнотканые прослойки. Она образована 18–20 дольками и секретирует вязкую смешанную (с преобладанием слизистого компонента) слюну. Содержит три вида концевых отделов (рис. 3.7): смешанные (численно преобладают), слизистые и белковые (немногочисленны). В смешанных отделах серозные полулуния лучше выражены, чем в поднижнечелюстной железе, однако их клетки содержат также некоторое количество муцинов (*серомукозные клетки*). Вставочные протоки развиты слабо, часто замещены трубочками, образованными слизистыми клетками; исчерченные протоки очень короткие.

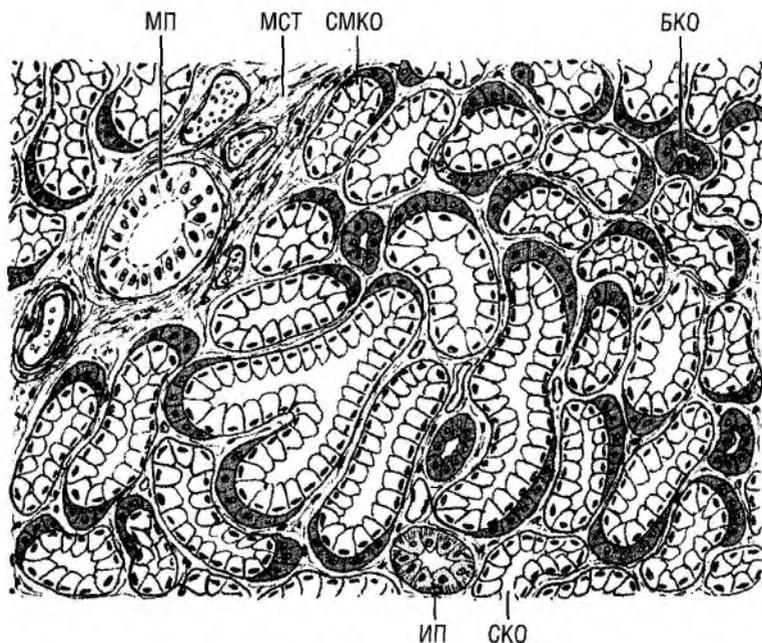


Рис. 3.7. Подъязычная слюнная железа: СМКО — смешанный концевой отдел; БКО — белковый концевой отдел; СКО — слизистый концевой отдел; ИП — исчерченный проток; МП — междольковый выводной проток; МСТ — междольковая соединительная ткань

Общий выводной проток (*бартолинов*) по строению аналогичен вартонову протоку поднижнечелюстной железы, с которым он иногда сливается, открываясь совместно или по отдельности на поверхности слизистой оболочки в области подъязычного сосочка. Выводные протоки отдельных долек подъязычной железы могут открываться в полость рта самостоятельно вдоль подъязычной складки. Они известны как малые подъязычные протоки (*Ривинуса*).

3.1.8. Структурная организация малых слюнных желез

Топография, функциональные особенности и биологическая роль

Малые слюнные железы очень многочисленны — по различным оценкам, их количество варьирует в пределах 600–1000, а размеры — от 1 до 5 мм. Они рассеяны практически по всем отделам слизистой оболочки полости рта, наиболее многочисленны эти железы в слизистой оболочке губ, языка, щек и нёба. Исключение составляют лишь десны, передняя часть твердого нёба и область его шва. Название отдельных малых слюнных желез отражает их топографию в полости рта.

Из общего количества слюны, которая выделяется в полость рта в состоянии покоя и при стимуляции секреции, на долю малых слюнных желез приходится примерно 6–10 %. Между тем, функциональная роль малых слюнных желез в деятельности органов полости рта в норме и при патологии очень существенна и не соответствует ни их малому размеру, ни сравнительно небольшому объему выделяемой ими слюны. По составу неорганических и органических компонентов секрета малые слюнные железы отличаются от больших. В частности, концентрация секреторного IgA значительно выше в секрете малых слюнных желез; подсчитано, что они выделяют более 1/3 всего количества S-IgA, присутствующих в цельной слюне. Главным компонентом слюны, секретлируемой малыми слюнными железами, являются муцины. На их долю приходится выработка до 70 % муцинов слюны.

По своей биологической роли малые слюнные железы, по-видимому, принципиально отличаются от больших слюнных желез. В отличие от последних, основной задачей этих желез является не столько участие в обработке пищи, сколько обеспечение местной защиты слизистой оболочки полости рта и поддержание ее здоровья, структурной целостности и функциональной активности. Малые слюнные железы, по-видимому, обеспечивают также и защиту зубов от микробных поражений. В частности, выявлена корреляция между выраженностью кариеса, количеством и скоростью секреции малых слюнных желез. Поскольку многочисленные малые слюнные железы открываются своими протоками непосредственно на поверхности слизистой оболочки полости рта, их секрет создает локальное микроокружение в ее отдельных участках и регулирует его.

Строение малых слюнных желез

По сравнению с большими слюнными железами, малые имеют более простое строение. Обычно они лишены выраженной капсулы. Концевые отделы этих желез располагаются преимущественно в подслизистой основе, реже —

в собственной пластинке слизистой оболочки, где они окружены соединительной тканью, местами они находятся среди мышечных волокон. Концевые отделы образуют небольшие компактные дольки, разделенные тонкими прослойками соединительной ткани, в которых проходят кровеносные и лимфатические сосуды, нервы и междольковые выводные протоки. В большинстве малых слюнных желез выводные протоки ветвятся, однако вставочные и исчерченные протоки обычно отсутствуют. Как правило, малые слюнные железы, располагающиеся в передних отделах полости рта (губные, щечные, малые подъязычные, дна ротовой полости, передние железы языка), являются смешанными (табл. 3.4). Они сходны по строению с подъязычными железами. Как и в последних, в их смешанных концевых отделах имеются серомукозные клетки. Железы среднего отдела — вкусовые железы (железы желобоватых сосочков языка) — относятся к чисто белковым. Их строение напоминает структуру околоушных желез. В заднем отделе полости рта располагаются слизистые железы (железы корня языка, железы твердого и мягкого нёба).

Таблица 3.4. Малые слюнные железы полости рта

Название	Характер слюны	Число
Малые подъязычные железы (Ривинуса)	Смешанная (преимущественно слизистая)	8–20
Губные железы	Смешанная (преимущественно слизистая)	Вариабельно
Щечные железы	Смешанная (преимущественно слизистая)	Вариабельно
Передние железы языка (Нуна–Бландена)	Смешанная (преимущественно слизистая)	2
Вкусовые железы, железы желобоватых сосочков (Эбнера)	Серозная	25–40
Железы корня языка	Слизистая	Вариабельно
Железы твердого нёба	Слизистая	250
Железы мягкого нёба и язычка	Слизистая	100–125

В строении малых слюнных желез выявляются лимфоциты, тучные клетки, макрофаги и плазматические клетки, секретирующие преимущественно IgA. Эпителиальные клетки концевых отделов и выводных протоков синтезируют секреторный компонент, который обеспечивает захват и трансэпителиальный перенос иммуноглобулинов в слюну. Качественный и количественный состав иммуноглобулинов, содержащихся в слюне, выделяемой отдельными малыми слюнными железами, существенно различается, что, возможно, определяется неодинаковыми условиями функционирования разных участков полости рта.

Клиническое значение: *заболевания малых слюнных желез.* В связи с повсеместной распространенностью малых слюнных желез в слизистой оболочке и подслизистой основе полости рта, при обнаружении припухлости или затвердения в отдельных участках слизистой оболочки следует учитывать возможность развития патологического процесса в малых слюнных железах. Так, по частоте раз-

вития опухолей слюнных желез малые железы уступают только околоушной. При obturации (закупорке) общего выводного протока малой слюнной железы или при его повреждении вследствие травмы она может превратиться в кистозное образование, заполненное слизистым содержимым — *мукоцеле* (от лат. *mucus* — слизь и греч. *cele* — опухоль). Мукоцеле особенно часто встречаются на втором десятилетии жизни и редко выявляются у детей до 1 года. Они располагаются поверхностно или в глубине в слизистой оболочке полости рта, имеют вид прозрачного или синеватого (вследствие цианоза тканей) образования переменного размера (от 1 мм до нескольких сантиметров). Просачивание слизистого секрета в соединительную ткань, окружающую железу, вызывает в ней воспаление с развитием грануляционной ткани. Наиболее характерно развитие мукоцеле в слизистой оболочке нижней губы (74 % случаев), вентральной поверхности языка (15 % случаев), реже они локализуются на щеке, нёбе или дне полости рта.

3.1.9. Кровеносные и лимфатические сосуды слюнных желез

Кровоснабжение больших слюнных желез весьма обильно в условиях покоя и резко возрастает при их стимуляции. Скорость кровотока через ткани слюнных желез в покое примерно в 20 раз выше, чем в мышце. Общий объем крови, протекающей через отдельные слюнные железы, пропорционален их массе. Значительную скорость кровотока в сосудах слюнных желез связывают с их развитым сосудистым руслом.

Артерии, питающие большие слюнные железы, проникают в них в области ворот, из которых выходят венозные сосуды. Сравнительно крупные ветви этих сосудов располагаются в междольковых прослойках соединительной ткани, отходящие от них более мелкие сосредоточены преимущественно внутри долек, где концевые отделы и мелкие выводные протоки оплетены густой сетью кровеносных капилляров. Сеть капилляров, охватывающая концевые отделы, наиболее плотная в околоушной железе и наименее выражена в подъязычной. Вместе с тем эта сеть во всех железах вокруг концевых отделов развита слабее, чем прилежащая к внутридольковым выводным протокам.

Капилляры вокруг концевых отделов узкие (диаметром 3–5 мкм), эритроциты в них часто деформированы. Перициты в капиллярах располагаются преимущественно на той их стороне, которая обращена к строме железы, они содержат продольные и циркулярные отростки. Эти капилляры характеризуются высокой проницаемостью, что обеспечивает быстрое перемещение воды, облегчающее транспорт значительных объемов гликопротеинов муцина и других молекул через их базальные мембраны с последующим выделением в просвет в виде секрета. Большой объем вырабатываемой слюны в соотношении с массой слюнных желез в значительной мере обусловлен высокой скоростью кровотока в этих капиллярах. В сосудах, окружающих систему концевых отделов и выводных протоков, направление кровотока противоположно току слюны.

Сплетение капилляров синусоидного типа оплетает исчерченные протоки; оно получает кровь из капилляров, окружающих концевые отделы. Междольковые выводные протоки содержат собственную подэпителиальную сеть капилляров, получающую кровь непосредственно из системы междольковых артерий, которая

далее оттекает в междольковые вены. Таким образом, внутри желез имеются две параллельные сети кровеносных сосудов, причем сосудистая сеть междольковых протоков отделена от внутридольковой сосудистой сети. Установлено, что сеть вокруг протоков обладает низким сопротивлением току крови, а сеть вокруг концевых отделов в дольках — высоким. Артериовенозные анастомозы, по данным большинства авторов, в железе отсутствуют, однако в сосудах сплетений, окружающих междольковые выводные протоки, часто встречаются артерио-артериальные и вено-венозные анастомозы. Междольковые вены снабжены многочисленными клапанами.

Активная секреция слюны сопровождается интенсивной гиперемией и расширением сосудов, причем кровотока в железах возрастает более чем в 5 раз. Этому способствует уменьшение сопротивления кровотоку вследствие снижения тонуса артериол и расслабления прекапиллярных сфинктеров. Проницаемость капилляров возрастает, создавая благоприятные условия для транспорта веществ в железистые клетки. Усилению кровотока в железах способствует выделение исчерченными протоками фермента калликреина, который расщепляет белок плазмы с образованием мощного вазодилатора брадикинина. При стимуляции парасимпатических нервных волокон кровотока в поднижнечелюстной железе в пересчете на единицу массы органа становится одним из наиболее интенсивных во всем теле.

Лимфоотток. В области концевых отделов и исчерченных протоков больших слюнных желез лимфатические капилляры отсутствуют. Они начинаются во внутридольковой соединительной ткани, окружающей исчерченные протоки, где капилляры, анастомозируя между собой, формируют сеть. Последняя плотно прилежит к расположенному здесь сплетению кровеносных сосудов. Далее лимфатические капилляры, сливаясь друг с другом, собираются в коллекторы, которые часто лежат вблизи междольковых выводных протоков. По этим коллекторам лимфа оттекает в регионарные шейные лимфатические узлы. В околоушной железе, в отличие от других больших слюнных желез, значительное количество лимфатических узлов находится либо непосредственно в составе железы, либо на ее поверхности. Около 90 % этих узлов располагаются внутри железы поверхностно между железистой тканью и капсулой. От этих узлов лимфа далее оттекает в систему поверхностных и глубоких шейных лимфатических узлов.

3.1.10. Иннервация слюнных желез и нервная регуляция их секреции

Секреция слюны контролируется преимущественно автономной (вегетативной) нервной системой. К слюнным железам направляются парасимпатические и симпатические нервы, которые достигают их, следуя различными путями. Внутри желез аксоны различного происхождения располагаются в виде пучков. Нервные волокна, идущие в строге желез совместно с сосудами, направляются к гладким миоцитам артериол, секреторным и миоэпителиальным клеткам концевых отделов, а также клеткам вставочных и исчерченных отделов. Аксоны, утрачивая оболочку из шванновских клеток, проникают сквозь базальную мембрану и располагаются между секреторными клетками концевых

отделов, заканчиваясь терминальными варикозными расширениями, содержащими пузырьки и митохондрии (*гиполеммальный нейроэффекторный контакт*). Часть аксонов не проникают сквозь базальную мембрану, образуя варикозные расширения вблизи секреторных клеток (*эпилеммальный нейроэффекторный контакт*). Волокна, иннервирующие протоки, располагаются преимущественно вне эпителия. Кровеносные сосуды слюнных желез иннервированы симпатическими и парасимпатическими аксонами.

«Классические» нейромедиаторы (ацетилхолин в парасимпатических и норадреналин в симпатических аксонах) накапливаются в мелких пузырьках. Иммуногистохимически в нервных волокнах слюнных желез обнаружены разнообразные нейропептидные медиаторы, которые накапливаются в крупных пузырьках с плотным центром — ВР, ПСКГ, ВИП, С-краевой пептид нейропептида Y (CPON), пептид гистидин-метионин (ПГМ). Наиболее многочисленны волокна, содержащие ВИП, ПГМ, CPON — они располагаются вокруг концевых отделов, проникая в них, оплетают выводные протоки, мелкие сосуды. Значительно реже встречаются волокна, содержащие ПСКГ и вещество Р. Предполагается, что пептидергические волокна участвуют в регуляции кровотока и секреции.

Обнаружены также афферентные волокна, которые наиболее многочисленны вокруг крупных протоков; их окончания проникают через базальную мембрану и располагаются среди эпителиальных клеток. Содержащие ВР безмиелиновые и тонкие миелиновые волокна, несущие ноцицептивные сигналы, располагаются вокруг концевых отделов, кровеносных сосудов и выводных протоков.

Нервы оказывают на железистые клетки слюнных желез как минимум, четыре вида воздействия: *гидрокинетическое* (мобилизация воды), *протеокинетическое* (секреция белка), *синтетическое* (усиление синтеза) и *трофическое* (поддержание нормальной структуры и функции). Помимо влияния на железистые клетки, нервная стимуляция вызывает сокращение миоэпителиальных клеток, а также изменения сосудистого русла (вазомоторный эффект).

Стимуляция парасимпатических нервных волокон приводит к секреции значительного объема водянистой слюны с низким содержанием белков и высокими концентрациями электролитов. Эти же волокна обуславливают расширение сосудов. Стимуляция симпатических нервных волокон вызывает секрецию небольшого количества вязкой слюны с высоким содержанием слизи, а также сужение сосудов.

3.1.11. Возрастные изменения слюнных желез

Большинство исследователей указывают на то, что к моменту рождения слюнные железы сформированы не полностью; их дифференцировка завершается в основном к 6 мес — 2 годам жизни, однако рост и развитие продолжают до 16—20 лет. При этом может изменяться и характер вырабатываемого секрета: так, в околоушной железе в течение первых лет жизни продуцируется слизистый секрет, который лишь с 3-го года становится серозным. После рождения снижается синтез эпителиальными клетками лизоцима и лактоферрина,

однако прогрессивно увеличивается выработка секреторного компонента. Одновременно в строении железы возрастает количество плазматических клеток, вырабатывающих преимущественно IgA. Во всех возрастных группах средний объем слюнных желез у мужчин больше, чем у женщин.

После 40 лет впервые отмечаются признаки *возрастной инволюции* желез. Этот процесс усиливается в пожилом и старческом возрасте, что проявляется изменениями как в концевых отделах, так и в выводных протоках. Железы, имеющие в молодости сравнительно *мономорфное* (т. е. единообразное, от греч. *топо* — один, единственный и *морфе* — форма) строение, с возрастом характеризуются прогрессирующей *гетероморфией* (т. е. разнообразием строения, от греч. *heteros* — другой и *морфе* — форма). Общий объем желез снижается примерно на 1/3.

Концевые отделы с возрастом становятся вариабельными по размерам, форме и тинкториальным свойствам. Размеры клеток концевых отделов и содержание в них секреторных гранул падают, а активность их лизосомального аппарата нарастает, что согласуется с часто выявляемыми картинами лизосомального разрушения гранул секрета — *кринофагии*. Относительный объем, занимаемый в больших и малых железах клетками концевых отделов, при старении снижается в 1,5–2 раза. Часть концевых отделов атрофируются и замещаются волокнистой соединительной и/или жировой тканью, которая разрастается как между дольками, так и внутри долек.

У женщин строма слюнных желез содержит больше жировой и меньше волокнистой ткани, чем у мужчин. Редукции подвергаются в большей степени белковые концевые отделы; напротив, слизистые отделы нередко увеличиваются в объеме и накапливают секрет. В околоушной железе к 80 годам (как и в раннем детстве) обнаруживаются преимущественно слизистые клетки.

Выводные протоки. Относительный объем, занимаемый в больших железах протоками, при старении увеличивается примерно на 25–60 %. При этом объем исчерченных протоков в течение большей части жизни сохраняется на постоянном уровне, уменьшаясь лишь в старческом возрасте, а объем междольковых протоков — увеличивается на 80 %, преимущественно вследствие их расширения после пятого десятилетия жизни. В стенке протоков часто обнаруживаются дегенеративно измененные и атрофические клетки. Содержание камбиальных элементов с возрастом сокращается, в результате снижается способность желез к регенерации.

В просвете неравномерно расширенных междольковых выводных протоков нередко обнаруживают скопления уплотненного материала — *конкременты*. Последние обычно окрашиваются оксифильно, часто имеют слоистое строение и содержат соли кальция. Образование мелких *конкрементов* в паренхиме и протоках больших и малых слюнных желез происходит достаточно часто — они обнаруживаются у 1,2 % населения и не считаются признаком патологических процессов. Однако формирование крупных конкрементов — *слюнных камней*, вызывающих нарушения оттока слюны (что способствует восходящей инфекции слюнных желез), несомненно, относится к патологическим процессам и служит ведущим проявлением распространенного заболевания, называемого *слюнокаменной болезнью*, или *сиалолитиазом*.

Онкоциты. В слюнных железах людей старше 30 лет часто обнаруживают особые эпителиальные клетки — онкоциты, которые редко выявляются в более молодом возрасте и присутствуют практически в 100 % желез у людей старше 70 лет. Эти клетки встречаются поодиночке или группами, часто в центре долек, как в концевых отделах, так и в исчерченных и вставочных протоках. Они характеризуются большими размерами, обычно полигональной формой, резко оксифильной зернистой цитоплазмой, сравнительно небольшим округлым везикулярным или пикнотическим ядром (встречаются также двуйдерные клетки). На электронно-микроскопическом уровне отличительной особенностью онкоцитов является наличие в их цитоплазме огромного количества митохондрий, заполняющих большую часть ее объема. Многие митохондрии имеют необычное строение — они содержат пакет плотно упакованных и часто изогнутых крист.

Функциональная роль онкоцитов в слюнных железах, а также в некоторых других органах, где они часто встречаются (щитовидная и околощитовидная железы, почки) не определена. Традиционный взгляд на онкоциты как на дегенеративно измененные элементы не согласуется с их ультраструктурными признаками и с их активным участием в обмене биогенных аминов. Происхождение этих клеток также остается предметом дискуссии. По мнению ряда авторов, они возникают непосредственно из клеток концевых отделов и выводных протоков вследствие их изменений. Возможно также, что они образуются в результате своеобразного изменения хода дифференцировки камбиальных элементов эпителия желез. Онкоциты слюнных желез могут давать опухоли (наиболее часто развиваются в околоушной железе): доброкачественные — оксифильные аденомы, или онкоцитомы, и злокачественные — онкоцитарные карциномы.

Стромальный компонент при старении характеризуется увеличением содержания волокон (фиброзом). Основные изменения при этом обусловлены увеличением объема и более плотным расположением коллагеновых волокон, однако одновременно наблюдается и утолщение эластических волокон.

В междольковых прослойках нарастает количество адипоцитов, которые в дальнейшем могут появляться в дольках желез, замещая концевые отделы. Этот процесс наиболее выражен в околоушной железе. В последней, например, при старении до 50 % концевых отделов замещается жировой тканью. Местами, часто по ходу выводных протоков и субэпителиально, выявляются очаговые и диффузные скопления лимфоидной ткани. Указанные процессы происходят как в больших, так и в малых слюнных железах.

3.1.12. Добавочная и гетеротопическая ткань слюнных желез

Добавочные слюнные железы — *эктопические* (т. е. расположенные не на месте, от греч. *ek* — вне и *topos* — место) скопления ткани слюнных желез, состоящие из концевых отделов и системы выводных протоков. Наиболее распространенным примером добавочной слюнной железы является *добавочная околоушная железа*. Она располагается рядом с основной железой, однако отчетливо отделена от нее топографически и отличается своим гистологическим строением. В ней, в частности, в концевых отделах обнаруживаются не только

сероциты, но и мукоциты. Ее выводной проток изливается в главный проток околоушной железы. Добавочные околоушные железы могут быть множественными. По данным секционных наблюдений, добавочные околоушные железы встречаются у 21–56 % людей. В этих железах могут развиваться все те же заболевания, что и в основной околоушной железе. На их долю приходится от 1 до 8 % опухолей околоушной железы, причем опухоли добавочных желез злокачественные в 50 % случаев, тогда как основной железы — только в 20–25 %.

Гетеротопическая ткань слюнных желез (т. е. сместившаяся, от греч. *heteros* — другой и *topos* — место) характеризуется расположением в участках, где в норме ткань больших и малых слюнных желез не встречается. Ее особенность — присутствие только эктопически расположенных концевых отделов в отсутствие системы выводных протоков. Такая ткань нередко располагается в нормальных шейных лимфатических узлах, где ее присутствие не рассматривается как патологическое явление. Предполагается, что она включается в лимфоидную ткань узлов вследствие их близости во время внутриутробного развития. Эта ткань иногда выявляется и в других органах головы и шеи (среднее ухо, околотитовидная и щитовидная железы, гипофиз), крайне редко — в иной локализации (желудок, прямая кишка, наружные женские половые органы).

3.1.13. Регенерация слюнных желез

Физиологическая регенерация слюнных желез осуществляется очень медленно, обновление их функционально ведущей ткани — эпителия — происходит за счет стволовых/прогениторных клеток, большая часть которых локализуется во вставочных протоках. Отсюда камбиальные элементы, дифференцируясь, мигрируют в противоположных направлениях, превращаясь в клетки концевых отделов и системы выводных протоков. С возрастом количество камбиальных элементов во вставочных протоках снижается, что затрудняет восполнение утраченных клеток.

Принятые представления о локализации камбиальных клеток слюнных желез исключительно в эпителии вставочных протоков в последние годы дополнены новыми данными. В серии недавно проведенных исследований показано, что клетки вставочных протоков являются не единственными камбиальными элементами эпителия желез. При стимуляции, помимо них, в митотический цикл могут вступать некоторые клетки концевых отделов и исчерпанных протоков, а также базальные и главные клетки междольковых протоков.

Репаративная регенерация слюнных желез. Возможности регенерации слюнных желез человека после их повреждения ограничены. Гистологические исследования, проведенные после хирургического вмешательства на слюнных железах или их облучения, показывают, что, хотя клетки протоков и концевых отделов могут делиться митотически, существенного восстановления поврежденной и утраченной ткани концевых отделов не происходит. Концевые отделы желез замещаются разрастающейся волокнистой соединительной тканью (фиброз) и жировой тканью (адипоз). Напротив, у экспериментальных животных после повреждения паренхимы желез, связанного с кратковременной непроходимостью главного протока, описана регенерация концевых отделов и выводных протоков.

Клиническое значение: *слюнные железы как объект тканевой инженерии и генной терапии.* Слюнные железы в настоящее время являются объектом активных доклинических и клинических ткане- и генноинженерных исследований, которые проводятся в нескольких направлениях. Одни из них ставят своей задачей восстановление целостности слюнных желез после их повреждения в результате заболевания или агрессивных методов лечения (химио- и лучевой терапии). Главным направлением этих разработок является регенерация структурных компонентов желез путем введения в них стволовых или прогениторных (родоначальных) клеток. Второе направление исследований нацелено на борьбу с инфекциями полости рта путем стимуляции выработки антимикробных факторов слюнными железами. Для достижения указанной цели используется введение (трансдукция) генов антимикробных веществ в клетки слюнных желез. Более подробные сведения о таких разработках приведены в главе 22.

3.1.14. Морфофункциональные основы нарушения деятельности слюнных желез

Существует ряд заболеваний, при которых слюнные железы непосредственно повреждаются патологическим процессом. Самым распространенным заболеванием слюнных желез (до 50 % всех болезней больших желез) является слюнокаменная болезнь — *сиалолитиаз*. Слюнные железы также часто поражаются бактериальными и вирусными инфекциями, которые вызывают острое и хроническое воспаление их тканей — *сиаладенит*. Строение и секреторная активность слюнных желез существенно нарушаются под влиянием *облучения* и *химиотерапии*. Характерные структурно-функциональные изменения слюнных желез отмечены при *муковисцидозе* и *синдроме Шегрена*.

Сиалолитиаз (от греч. *sialon* — слюна и *lithos* — камень), или **слюнокаменная болезнь**, — заболевание, связанное с формированием в протоках больших и малых слюнных желез крупных конкрементов — *слюнных камней*, вызывающих нарушения оттока слюны. Слюнные камни обычно встречаются у взрослых (наиболее часто — между четвертым и шестым десятилетиями жизни), но обнаруживаются и у детей. Мелкие камни (микролиты) формируются в результате отложения минеральных веществ (фосфатов, оксалатов, карбонатов кальция) в органический детрит или уплотненный секрет, в дальнейшем они постепенно растут, что объясняет их слоистую структуру. Причины заболевания связывают с воспалением, метаболическими нарушениями, замедлением тока слюны, изменением ее состава.

Слюнные камни имеют округлую или овальную форму, шероховатую или (реже) гладкую поверхность. Они варьируют в размерах от нескольких миллиметров до гигантских — достигающих диаметра многих сантиметров и массы десятков граммов. Чаще всего сиалолитиаз затрагивает поднижнечелюстную железу (80–90 % случаев), реже — околоушную (10–15 %), еще реже подъязычную и малые слюнные железы (1–5 %). В протоках, содержащих камень, отмечается различная степень изменения эпителия, чаще всего его преобразование (метаплазия) в многослойный плоский неороговевающий. Нарушение оттока слюны при сиалолитиазе способствует проникновению микробов из полости

отделов и выводных протоков усугубляется функциональными расстройствами, связанными с выделением цитокинов клетками инфильтрата. Происходит замещение паренхимы разрастающейся соединительной тканью и фиброзирование желез. Для диагностики заболевания рекомендуется изучение биоптата малой слюнной железы. Нарастающая ксеростомия приводит к развитию воспалительных изменений слизистой оболочки полости рта и множественного кариеса. Заболевание может протекать самостоятельно (первичный синдром Шегрена) или сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, ревматоидный артрит или склеродермия (вторичный синдром Шегрена).

3.2. САЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Помимо малых слюнных желез, в различных отделах слизистой оболочки полости рта встречаются сальные железы, которые располагаются поодиночке или небольшими группами. Эти железы рассматриваются как нормальный компонент слизистой оболочки. Они выявляются после рождения, но достигают полного развития лишь после полового созревания. Сальные железы встречаются, по разным данным, у 75–95 % взрослых людей, у мужчин несколько чаще. У женщин, как правило, сальные железы приобретают более крупные размеры после менопаузы. Наиболее характерно их расположение в слизистой оболочке губы (особенно верхней), в углах рта, в слизистой оболочке щеки (обычно по линии смыкания зубов), в ретромолярной области, однако они могут встречаться также в слизистой оболочке, покрывающей альвеолярные отростки и дорсальную поверхность языка. Выводные протоки сальных желез открываются на поверхность слизистой оболочки. Они видны макроскопически как мелкие слегка выпуклые четко очерченные желтоватые просовидные пятнышки или узелки диаметром 1–2 мм, которые называют *пятнами (гранулами) Фордуса*. Изредка могут встречаться также более крупные слегка приподнятые бляшки, возникающие в результате слияния нескольких пятен. По своему гистологическому строению сальные железы полости рта сходны с аналогичными структурами кожи.

Сальные железы закономерно встречаются также внутри слюнных желез. Так, у взрослых людей они обнаруживаются в 11–40 % нормальных околоушных желез, в 6–10 % поднижнечелюстных и совсем редко выявляются в подъязычных. Их количество невелико в детстве и увеличивается после полового созревания. Секрет таких желез выводится в просвет внутридольковых протоков слюнных желез. Происхождение этих «желез в железах» остается предметом дискуссии: предполагается, что клетки-предшественники сальных желез попадают внутрь закладок слюнных желез при развитии последних либо они могут образовываться в результате дифференцировки мультипотентной стволовой клетки, общей для слюнных и сальных желез.

Гипертрофия сальных желез слизистой оболочки полости рта, как правило, сочетается с разрастанием и усилением функции кожных сальных желез. Вопрос о том, выполняют ли сальные железы слизистой оболочки какую-либо специфическую функцию в полости рта или их формирование лишь отражает

морфогенетические потенции многослойного плоского эпителия в эмбриональном развитии, остается не раскрытым. Описаны случаи развития злокачественных опухолей из слюнных желез полости рта.

Контрольные вопросы

1. Назовите состав и функции слюны, значение ее отдельных компонентов.
2. Опишите общий план гистологического строения больших слюнных желез.
3. Дайте характеристику строения и функции концевых отделов, выводных протоков и стромального компонента слюнных желез.
4. Охарактеризуйте особенности строения и функции отдельных больших слюнных желез.
5. Опишите строение, функциональные особенности и топографическое распределение малых слюнных желез.
6. Опишите особенности иннервации и нервной регуляции функции слюнных желез.
7. Укажите наиболее важные возрастные структурно-функциональные изменения слюнных желез.
8. Охарактеризуйте процессы физиологической и репаративной регенерации слюнных желез.
9. Дайте определение добавочной и гетеротопической ткани слюнных желез.
10. Опишите строение, топографию и функцию слюнных желез полости рта.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРОЕНИЯ ЗУБОВ

4.1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Зубы — твердые органы, обеспечивающие пережевывание пищи. Они необходимы также для членораздельной речи и выполняют определенную эстетическую функцию. В животном мире зубы служат оружием защиты и нападения. Зубы располагаются в полости рта и занимают примерно 20 % ее поверхности (верхние больше, чем нижние).

У человека имеются две генерации (прикуса) зубов — временные (молочные) и постоянные, смена которых происходит в детском возрасте и занимает несколько лет. Наличие двух генераций зубов с их однократной сменой в течение жизни организма, характерная для человека и большинства млекопитающих, известно как *дифиодонтизм* (от греч. *diphyes* — имеющий двойственную природу и *odús, odóntos* — зуб).

Временные зубы имеют меньшие размеры по сравнению с постоянными и несколько отличаются от них по физическим, химическим свойствам и строению. Во временном прикусе человека имеется 20 зубов, в постоянном — 32 зуба, которые подразделяются на четыре группы: *резцы, клыки, малые коренные (премоляры) и большие коренные* (моляры — от лат. *molaris* — жернов). Эти группы различаются преимущественно строением коронки. В зависимости от строения корня выделяют *одно- и многокорневые* зубы.

4.2. ОБЩИЙ ПЛАН СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗУБОВ

Несмотря на имеющиеся различия, общий план строения один для всех зубов. Основу зуба составляет твердая обызвествленная ткань — *дентин*, который образуется, преимущественно, в ходе развития зуба, однако небольшое его количество вырабатывается в течение всей жизни клетками, лежащими на его внутренней поверхности. Снаружи дентин покрыт двумя другими твердыми обызвествленными тканями: *эмалью*¹ и *цементом*, которые располагаются в различных отделах зуба. Анатомически в каждом зубе выделяют *коронку, шейку и корень* (рис. 4.1).

Коронка (анатомическая коронка) — часть зуба, покрытая эмалью. Эмаль является самой твердой и наиболее минерализованной тканью организма человека. Она образуется в ходе развития зуба, постепенно стирается с возрастом, не

¹ В настоящей книге, как и в большинстве других источников, эмаль условно именуется тканью, но, строго говоря, гистологически она не может быть отнесена к тканям. Эмаль не содержит клеток и является производным эпителия, который ее секретирует и минерализует (см. главы 5 и 16).

способна к регенерации. Вместе с тем эмаль постоянно участвует в обмене веществ, которые могут проникать в нее как со стороны подлежащего дентина, так и со стороны полости рта.

Коронка имеет различную форму, обусловленную функцией зуба, и в зависимости от последней снабжена *режущим краем* или *жевательными бугорками*. Термином «*клиническая коронка*» обозначают часть зуба, выступающую над поверхностью десен и обращенную в полость рта. Понятия анатомической и клинической коронок не всегда совпадают. У недавно прорезавшегося зуба в полость рта выступает лишь часть анатомической коронки, поэтому клиническая коронка в данном случае меньше анатомической. Напротив, с возрастом в ротовую полость может выступать не только анатомическая коронка, но и частично участки зуба, не покрытые эмалью. В этом случае клиническая коронка будет больше анатомической.

Поверхности коронки зуба:

- 1) *вестибулярная* обращена в преддверие рта (в передних зубах — губная, в задних — щечная);
- 2) *язычная (оральная)* направлена в полость рта;
- 3) *контактные (аппроксимальные)* обращены к соседним зубам, включают *мезиальные (средние)*, направленные по зубной дуге к центру зубного ряда (в передних зубах — медиальные, или срединные); *дистальные*, направленные от центра зубного ряда;
- 4) *жевательная, окклюзионная* (от лат. *occlusio* — смыкание), или *поверхность смыкания*, — обращена к зубам противоположного ряда.

Корень зуба (анатомический корень) состоит из дентина и покрыт снаружи слоем цемента. Цемент по строению сходен с костной тканью и является наименее минерализованной твердой тканью зуба. Он образуется при развитии корня зуба, а в дальнейшем непрерывно откладывается в течение всей жизни благодаря деятельности клеток, расположенных на его наружной поверхности. Корень имеет конусовидную форму. К своему свободному концу он сужается и оканчивается верхушкой, на которой имеется одно или несколько *апикальных (верхушечных) отверстий*, ведущих в полость зуба. Корень погружен в особое углубление челюсти — *зубную альвеолу*. С возрастом прилежащий к коронке участок корня зуба может частично выступать в полость рта, поэтому

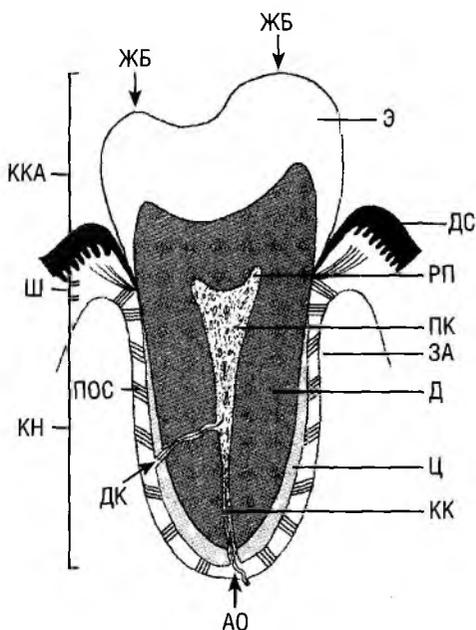


Рис. 4.1. Общий план структурной организации зуба: ККА — коронка; Ш — шейка; КН — корень; ЖБ — жевательные бугорки; Э — эмаль; Д — дентин; Ц — цемент; ПК — полость коронки; РП — рог пульпы; КК — канал корня; АО — апикальное отверстие; ДК — добавочный канал; ЗА — зубная альвеола; ПОС — периодонтальная связка; ДС — десна

погруженная в альвеолу часть корня (*клинический корень*) станет меньше анатомического корня.

Шейка зуба (анатомическая шейка) — сравнительно узкий участок соединения эмали с цементом, в области которого коронка переходит в корень. Зона плотного прикрепления эпителия десны к зубу (*клиническая шейка*) обычно в молодом возрасте соответствует анатомической шейке. При выдвигении в полость рта части корня зуба область прикрепления эпителия десны (*клиническая шейка*) смещается в апикальном направлении от эмалево-цементной границы (анатомической шейки).

Пульпарная полость (пульпарная камера, или полость зуба) вытянута в направлении продольной оси зуба. В ней различают коронковый и корневой отделы (см. рис. 4.1). Коронковый отдел (*полость коронки*) составляет основную часть объема пульпарной полости, причем его внутренний рельеф обычно соответствует наружной форме коронки. В направлении жевательных бугорков коронки от верхней части полости (ее крыши) отходят выросты, называемые рогами. Корневой отдел представлен сужающимся в апикальном направлении *каналом корня (корневым каналом)*. В однокорневых зубах переход коронкового отдела в корневой осуществляется плавно, в многокорневых — резко, причем в последнем случае у коронкового отдела имеется дно. Корневой канал может по своему ходу давать отростки, одни из которых слепо оканчиваются в дентине, другие пронизывают дентин и цемент (*добавочные каналы*) и открываются отверстиями на поверхности корня (*дополнительные отверстия*). Нередко от стенок корневого канала внутрь его отходят выросты различных размеров и формы, состоящие из дентина, которые могут частично перегородивать канал. Объем пульпарной полости с возрастом уменьшается вследствие непрерывного отложения дентина на ее стенках.

Пульпа зуба заполняет *пульпарную полость (полость зуба)* в ее коронковом и корневом отделах. Соответственно пульпарная полость коронки содержит *коронковую пульпу*, канал корня — *корневую пульпу*. Пульпа представляет собой рыхлую волокнистую соединительную ткань, содержащую в значительном количестве сосуды и нервы, которые проникают в зуб через верхушечное отверстие его корня, а также через дополнительные отверстия. Пульпа осуществляет питание дентина, обеспечивает чувствительность зуба, выполняет защитные функции. На ее периферии располагаются клетки, образующие дентин. Общая сравнительная характеристика тканей зуба приведена в табл. 4.1.

Поддерживающий аппарат зуба (пародонт) обеспечивает прикрепление зуба к зубной альвеоле. В его состав входят *цемент, периодонт (периодонтальная связка), стенка зубной альвеолы и десна*. В отличие от некоторых животных, у которых корни зубов неподвижно сращены с костной тканью челюсти, у человека прикрепление осуществляется посредством периодонта, расположенного между зубом и стенкой зубной альвеолы (*в периодонтальном пространстве*). Периодонт содержит толстые пучки коллагеновых волокон, которые одними своими концами закреплены в стенке альвеолы, другими — вплетаются в цемент. Между коллагеновыми волокнами располагается основное вещество, одержащее значительное количество воды, которое вместе с волокнами способствует амортизации жевательных нагрузок и равномерному распределению

Таблица 4.1. Сравнительная характеристика тканей зуба

Свойства	Эмаль	Дентин	Цемент	Пульпа
Содержание минеральных веществ, %	96	70	50	Отсутствуют, за исключением содержащихся в дентинклях
Цвет	Прозрачный беловато-желтоватый или сероватый	Светло-желтый	Светло-желтый	Красный
Образующие клетки	Энамелобласты	Одонтобласты	Цементобласты	Клетки — производные зубного сосочка
Источник развития в эмбриональном периоде	Эпителий эмалевого органа	Эктомезенхима зубного сосочка	Эктомезенхима зубного мешочка	Эктомезенхима зубного сосочка
Способность к регенерации	Отсутствует, имеется способность к реминерализации	Проявляется образованием вторичного и третичного дентина	Проявляется отложением новообразованного цемента	Проявляется при умеренном повреждении; при выраженном повреждении отсутствует, обуславливая гибель ткани
Изменения при старении	Изнашивание, стирание, растрескивание, пигментация	Увеличение содержания вторичного, перитубулярного и склерозированного дентина	Увеличение отложения, в особенности в области верхушек корней	Уменьшение объема, склерозирование
Чувствительность	Отсутствует	Имеется, клинически проявляется в виде боли	Отсутствует	Имеется, клинически проявляется в виде боли
Содержание клеток в зрелой ткани	Клетки отсутствуют	Пронизан отростками одонтобластов	Клетки имеются только в клеточном цементе: тела цементцитов расположены в лакунах, отростки — в канальцах	Имеется многочисленная популяция разнообразных взаимодействующих клеток

давления на стенки зубных альвеол. Помимо указанных функций, периодонт, благодаря богатой иннервации выполняет сенсорную функцию. Связка непрерывно подвергается перестройке, что обеспечивает ее оптимальную адаптацию к воздействующим на зуб жевательным нагрузкам. В десну вплетается часть волокон периодонта, а участок ее эпителия (*эпителий прикрепления*) прочно связан с поверхностью зуба в области шейки, препятствуя проникновению микроорганизмов и различных веществ в периодонтальное пространство.

В настоящей главе представлена лишь очень краткая обзорная характеристика общей морфологической организации зубов. В следующих пяти главах приводятся более подробные данные о структурно-функциональной организации различных тканей зуба и его поддерживающего аппарата.

4.3. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЗУБОВ ЧЕЛОВЕКА

Морфологическое изучение зубов человека включает комплексный анализ данных о количестве зубов в зубных рядах, их размерах, форме, цвете, взаимном расположении, характере смыкания зубных рядов верхней и нижней челюстей, состоянии твердых и мягких тканей зуба, поддерживающего аппарата зуба. В силу нацеленности настоящей книги на вопросы гистологического строения и эмбрионального развития органов полости рта основное внимание при описании зубов уделено вопросам их микроскопической структуры, тканевой и клеточной организации, а также эмбрионального гистогенеза. Однако эти вопросы неразрывно связаны с анализом всех остальных отмеченных выше признаков, поскольку в их основе лежат особенности строения и развития тканей зуба. Отклонения от нормальных характеристик всего зуба в целом или его отдельных структурных компонентов могут произойти вследствие нарушений, возникающих на разных стадиях их развития, либо явиться результатом поражения зубов патологическими процессами уже после прорезывания. Основные аномалии, связанные с нарушением развития зубов, рассмотрены в главах 14–19. Описание и анализ патологических процессов, поражающих зубы, выходит за пределы тематики настоящей книги, однако в главах, посвященных строению различных тканей зуба, кратко охарактеризованы морфологические предпосылки к возникновению наиболее распространенных патологических процессов.

Контрольные вопросы

1. Назовите функции зубов у человека.
2. Приведите классификацию зубов человека, дайте определение дифиодонтизма.
3. Опишите общий план структурной организации зубов.
4. Назовите твердые ткани зуба.
5. Дайте определение понятиям «анатомическая коронка» и «клиническая коронка».
6. Назовите поверхности коронки зуба.
7. Дайте определение понятиям «анатомический корень» и «клинический корень».
8. Дайте определение понятиям «анатомическая шейка» и «клиническая шейка».
9. Опишите пульпарную полость зуба и ее отделы, содержимое пульпарной полости.
10. Дайте общее определение поддерживающего аппарата зуба (пародонта) и его компонентов.

Глава 5

СТРОЕНИЕ ЭМАЛИ ЗУБА

5.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФУНКЦИЯ

Эмаль — прочная, резистентная к изнашиванию и растрескиванию минерализованная ткань белого или слегка желтоватого цвета, покрывающая снаружи анатомическую коронку зуба и придающая ей твердость. Благодаря своим исключительным свойствам эмаль способствует сохранению зубов на протяжении всей жизни индивидуума, несмотря на регулярное воздействие на нее повторяющихся механических нагрузок и постоянный контакт с жидкой средой, содержащей высокие концентрации микробов и кислот. Вследствие своего наружного расположения на коронке зуба эмаль выполняет также важную эстетическую функцию. Эмаль уникальна и по тканевому источнику своего развития — она единственная твердая ткань организма человека, которая имеет эпителиальное происхождение. Все остальные твердые ткани (дентин, цемент, костная ткань) являются производными мезенхимы.

Эмаль покрывает дентин коронки (см. рис. 4.1), с ним она тесно связана структурно и функционально как в процессе развития зуба, так и после завершения его формирования. Она защищает дентин и лежащую под ним пульпу зуба от воздействия внешних раздражителей. Толщина слоя эмали индивидуальна для каждого зуба и варьирует в различных частях коронки. Она максимальна в области жевательных бугорков постоянных зубов, где достигает 2,3–3,5 мм; на латеральных поверхностях постоянных зубов она обычно равна 1–1,3 мм. Во временных зубах толщина слоя эмали обычно не превышает 1 мм. Наиболее тонкий слой эмали (0,01 мм) покрывает шейку зуба. Толщина слоя эмали может существенно различаться у отдельных людей. Описаны также этнические особенности толщины эмали — в среднем она более значительна у африканцев, чем у европейцев.

Эмаль — самая твердая ткань организма человека (сравнима по твердости с мягкой сталью), что позволяет ей в ходе выполнения зубом своей функции противостоять воздействию больших механических жевательных нагрузок, достигающих при откусывании 1000 Н и повторяющихся многократно в течение жизни человека (до 10^6 жевательных циклов в год). Эмаль много тверже других твердых тканей зуба — по этому показателю она превосходит дентин в 4–5 раз, цемент — в 9 раз. Ее твердость максимальна на режущих кромках. Вместе с тем по уровню хрупкости эмаль близка к стеклу и могла бы растрескаться при значительной нагрузке, однако этого обычно не происходит благодаря тому, что под ней находится поддерживающий слой более упругого и мягкого дентина. Именно поэтому разрушение подлежащего слоя дентина неизбежно приводит к растрескиванию эмали. Хрупкость эмали нарастает от дентино-эмалевой

границы к окклюзионной поверхности, при этом у молодых людей различия хрупкости в этих участках составляют около 1,5 раз, а у пожилых — примерно 3 раза. В целом в области дентино-эмалевого соединения хрупкость эмали не зависит от возраста, а вблизи окклюзионной поверхности в старости она в 2–4 раза выше, чем в молодости.

Эмаль — наиболее обызвествленная ткань человека (табл. 5.1), 95–97 % ее массы составляют минеральные вещества (преимущественно гидроксиапатит, карбонатапатит, фторапатит и др.), 1,2 % — органические, 2,3–3,8 % — вода (связанная с кристаллами и органическими компонентами и свободная). Минеральные компоненты эмали, как и других твердых тканей человека, в незначительных количествах содержат также другие вещества — в целом они включают более 40 элементов таблицы Менделеева (больше всего F, Cl, Na, Mg, K и Sr). Количество этих элементов варьирует в твердых тканях у различных людей в зависимости от характера питания и содержания в окружающей среде. Эмаль обладает избирательной проницаемостью, благодаря чему в нее осмотическим механизмом могут проникать вода и некоторые ионы.

Главными органическими компонентами эмали являются ее уникальные белки — *энамелины* (более 50 % белков зрелой эмали), *тафтелин*, *амелогенины*, *амелобластин* и другие, которые образуют тончайшую сеть между кристаллами неорганических веществ.

С позиций современного материаловедения эмаль следует рассматривать как высокоорганизованный *нанокомпозитный материал*, поскольку она содержит наноразмерные частицы и, подобно другим композитными материалам (композитам), является многокомпонентным образованием, состоящим из пластичной основы, или матрицы (роль которой играют белковые комплексы), усиленной прочными и жесткими наполнителями, — удлинёнными кристаллами гидроксиапатита. Благодаря сочетанию этих разнородных веществ характеристики эмали, как композитного материала, количественно и качественно отличаются от свойств каждого из ее составляющих.

Таблица 5.1. Содержание минеральных, органических веществ и воды в твердых тканях человека

Ткань	Минеральные вещества, %	Органические вещества, %	Вода, %
Эмаль зуба	95–97	1,2	2,3–3,8
Дентин	70	20	10
Цемент зуба	50–60	30–40	10–15
Костная ткань	50–60	25–30	10–20

Цвет эмали во многом зависит от толщины и прозрачности ее слоя. Там, где ее слой тонкий, зуб имеет желтый оттенок из-за просвечивающего сквозь эмаль желтоватого дентина, более толстые участки эмали отличаются слегка сероватым оттенком. На окраску эмали влияют также вариации степени ее минерализации. Так, участки гипоминерализованной эмали выглядят менее прозрачными, чем окружающая эмаль, и имеют вид беловатых пятен. По этой же причине временные зубы, эмаль которых менее минерализована, кажутся

белее постоянных. С возрастом вследствие изнашивания слой эмали становится тоньше, и сквозь него сильнее просвечивает дентин, отчего зуб приобретает более темный цвет.

Эмаль не содержит клеток и не способна к регенерации при повреждении, однако в ней постоянно происходит обмен веществ (преимущественно ионов), которые поступают в нее как со стороны подлежащих зубных тканей (дентина, пульпы), так и из слюны. Одновременно с поступлением ионов (*реминерализация*) происходит их удаление из эмали (*деминерализация*). Эти процессы постоянно находятся в состоянии динамического равновесия. Его сдвиг в ту или иную сторону зависит от многих факторов, в том числе от содержания микро- и макроэлементов в слюне, рН в полости рта и на поверхности зуба. Местное воздействие фтора на поверхность эмали делает ее более резистентной к растворению в кислотах вследствие замещения ионом фтора иона гидроксильного радикала в кристалле гидроксиапатита.

Исключительные механические свойства эмали, обеспечивающие нормальную функцию зубов в течение многих лет, достигаются благодаря ее уникальной структурной организации.

5.2. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЭМАЛИ

5.2.1. Эмалевые призмы, межпризменное вещество, беспризменная эмаль

Эмаль образована *эмалевыми призмами* и *межпризменным веществом*, покрыта *кутикулой зуба (оболочкой Насмита)*.

Эмалевые призмы — главные структурно-функциональные единицы эмали, которые в ходе образования эмали (*амелогенеза*) формируются специализированными клетками *энамелобластами* (см. главу 16). Эмалевые призмы проходят пучками через всю толщу эмали от дентино-эмалевого соединения до ее поверхности радиально (преимущественно перпендикулярно дентино-эмалевому соединению); они несколько изогнуты в виде буквы *S*. В шейке и центральной части коронки временных зубов призмы располагаются почти горизонтально (рис. 5.1, *а*). Вблизи режущей кромки и краев жевательных бугорков они идут в косом направлении, а, приближаясь к краю режущей кромки и к верхушке жевательного бугорка, располагаются практически вертикально. В постоянных зубах расположение эмалевых призм в окклюзионных (жевательных) 2/3 коронки такое же, как

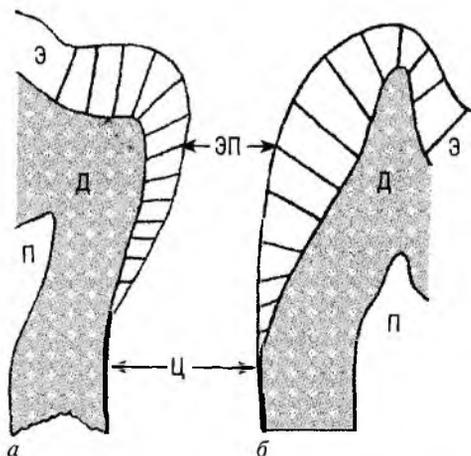


Рис. 5.1. Ход эмалевых призм в коронке временного (*а*) и постоянного (*б*) зубов: Э — эмаль; ЭП — эмалевые призмы; Д — дентин; Ц — цемент; П — пульпа (по В. J. Orban, 1976, с изменениями)

во временных зубах. В области шейки, однако, ход призм отклоняется от горизонтальной плоскости в апикальную сторону (рис. 5.1, б). Вследствие своей изогнутости длина эмалевых призм превышает толщину слоя эмали. То, что призмы имеют S-образный, а не линейный ход, часто рассматривают как функциональную адаптацию, благодаря которой не происходит образования радиальных трещин эмали под действием окклюзионных сил при жевании. Ход эмалевых призм необходимо учитывать при препарировании эмали зуба.

Форма призм на поперечном сечении: овальная, полигональная или (наиболее распространенная у человека) арочная — в виде широкой *арки* («*головки*») с сужением («*хвостом*»). Такую форму призм часто сравнивают с замочной скважиной (рис. 5.2). При этом головка одной призмы окружена с трех сторон хвостами других призм. Благодаря описанной конфигурации призмы вплотную смыкаются друг с другом, не оставляя промежутков, что способствует стабильности и особой прочности эмали. Форма призм несколько изменяется по их ходу: в области дентино-эмалевого соединения преобладают арочные призмы без сужения, а вблизи поверхности эмали — с выраженным сужением.

Диаметр призм в постоянных зубах составляет 3–5 мкм (в среднем 4,5 мкм). Во временных зубах призмы имеют меньшие размеры (2–4 мкм, в среднем 3 мкм) и упакованы более плотно. Так как наружная поверхность эмали превышает внутреннюю, граничащую с дентином (откуда начинаются эмалевые призмы), диаметр призм к поверхности эмали увеличивается примерно в два раза. Суммарное количество эмалевых призм в коронке варьирует в разных зубах от 5 до 12 млн и более (оно наименьшее в резцах и наибольшее в молярах).

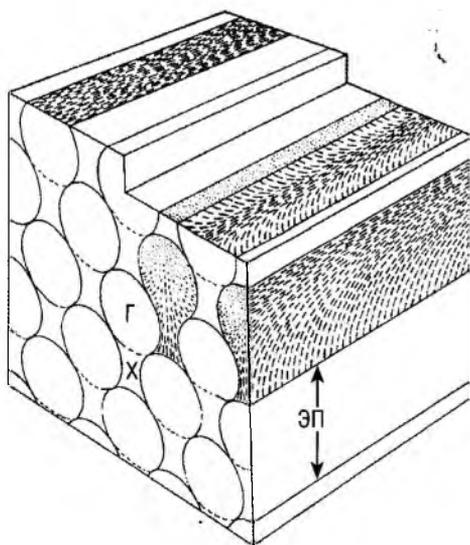


Рис. 5.2. Ультраструктура эмали и расположение в ней кристаллов гидроксиапатита: ЭП — эмалевые призмы; Г — головки эмалевых призм; Х — хвосты эмалевых призм, образующие межпризменное вещество

Эмалевые призмы состоят из плотно уложенных кристаллов, преимущественно *гидроксиапатита* $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и восьмикальциевого фосфата $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \times 5\text{H}_2\text{O}$. Могут встречаться и другие виды молекул, в которых содержание атомов кальция варьирует от 6 до 14, а также фторапатиты, карбоксиапатиты и хлорапатиты. В состав одной призмы входят примерно 10 000 кристаллов.

Кристаллы в зрелой эмали примерно в 10 раз крупнее кристаллов дентина, цемента и кости — это шестигранники толщиной 25–40 нм, шириной 40–90 нм и длиной 100–1000 нм и более. Кристаллы скреплены друг с другом белковыми молекулами. Между кристаллами имеются микропространства (шириной 1–2 нм), заполненные водой (*эмалевой жидкостью*), которая служит переносчиком молекул ряда веществ и ионов.

Геологические кристаллы гидроксиапатита примерно в 2 раза тверже, чем зубная эмаль человека, однако они обладают высокой хрупкостью. По сравнению с ними эмаль более мягкая и гибкая. Это достигается благодаря тому, что содержащиеся в небольшом количестве другие компоненты эмали — белки и вода — оказывают на нее выраженное смягчающее (пластифицирующее) действие. За счет минимального количества белка между эмалевыми призмами они отделены друг от друга и возможно их ограниченное взаимное скольжение при нагрузках, что уменьшает напряжение внутри ткани и препятствует распространению трещин в эмали.

Расположение кристаллов гидроксиапатита в эмалевых призмах упорядоченное — по их длиннику в виде «елочки». В центральной части каждой призмы кристаллы лежат почти параллельно ее длинной оси; чем больше они удалены от этой оси, тем значительно больше отклоняются от ее направления, образуя с ней все больший угол.

При арочной конфигурации эмалевых призм кристаллы, лежащие параллельно длине призмы в ее широкой части («головке», или «теле»), веерообразно расходятся в узкой части («хвосте»), отклоняясь от ее оси на 40–65° (см. рис. 5.2).

Органический матрикс, связанный с кристаллами и в ходе образования эмали обеспечивавший процессы их роста и ориентировки, по мере созревания эмали почти полностью утрачивается. Он сохраняется в виде тончайшей трехмерной белковой сети, нити которой располагаются между кристаллами.

Призмы характеризуются поперечной исчерченностью, образованной чередованием светлых и темных полос со средними интервалами 3,5–4 мкм, что соответствует суточной периодичности формирования эмали. Этот интервал увеличивается с 2,5 мкм в глубоком слое эмали до 5,5–6,5 мкм в поверхностном, вероятно, в результате постепенного нарастания суточной скорости отложения и минерализации эмали энамелобластами в течение амелогенеза (см. главу 16). Поперечная исчерченность эмалевых призм усиливается при кислотном протравливании эмали. Предполагают, что темные и светлые участки эмалевой призмы отражают неодинаковый уровень ее минерализации, причем темные участки характеризуются более низкой концентрацией кристаллов, чем светлые.

Наиболее периферическая часть каждой призмы представляет собой узкий слой — *оболочку (мембрану) призмы*, состоящий из менее минерализованного вещества. Содержание в нем белков выше, чем в остальной части призмы по той причине, что кристаллы, ориентированные под разными углами, расположены не так плотно, как внутри призмы, а образующиеся вследствие этого пространства заполнены органическим веществом. Твердость оболочки ниже, чем самой призмы. Очевидно, что оболочка призмы является не самостоятельной структурой, а лишь частью призмы. Предполагается, что она образовалась вследствие вытеснения органических компонентов из центральных отделов призм к их периферии.

Межпризменное вещество окружает призмы округлой и полигональной формы и разграничивает их. При арочной структуре призм их части находятся в непосредственном контакте друг с другом, а межпризменное вещество как таковое практически отсутствует — его роль в области «головок» одних призм играют

«хвосты» других (см. рис. 5.2). Межпризменное вещество в эмали человека на шлифах имеет очень малую толщину (менее 1 мкм) и развито значительно слабее, чем у животных. По строению оно идентично эмалевым призмам, однако кристаллы гидроксиапатита в нем ориентированы почти под прямым углом к кристаллам, образующим призму. Степень минерализации межпризменного вещества ниже, чем эмалевых призм, но выше, чем оболочек эмалевых призм. В этой связи при декальцинации в процессе изготовления гистологического препарата или в естественных условиях (под влиянием кариеса) растворение эмали происходит в следующей последовательности: сначала в области оболочек призм, затем межпризменного вещества и лишь после этого самих призм. Межпризменное вещество обладает меньшей прочностью, чем эмалевые призмы, поэтому при возникновении трещин в эмали они обычно проходят по нему, не затрагивая призмы.

Беспризменная эмаль. Самый внутренний слой эмали толщиной 5–15 мкм у дентино-эмалевого соединения (*начальная эмаль*) не содержит призм, так как во время его образования отростки энамелобластов (отростки Томса) еще не сформировались (см. главу 16 и рис. 16.2). Аналогичным образом, на завершающих этапах секреции эмали, когда у энамелобластов исчезают отростки, они образуют наиболее наружный слой эмали (*конечную эмаль*), в котором эмалевые призмы также отсутствуют.

В слое начальной эмали, покрывающем концы эмалевых призм и межпризменное вещество, содержатся мелкие кристаллы гидроксиапатита толщиной около 5 нм, расположенные в большинстве почти перпендикулярно к поверхности эмали, между ними без строгой ориентации лежат крупные пластинчатые кристаллы. Слой мелких кристаллов плавно переходит в более глубокий слой, содержащий плотно расположенные кристаллы размером около 50 нм, лежащие преимущественно под прямым углом к поверхности эмали.

Слой конечной беспризменной эмали обнаруживается во всех временных зубах и в 70 % постоянных, однако он часто несплошной: на своей поверхности эмаль может быть представлена в различных пропорциях беспризменной или образованной призмами эмалью. Соотношение этих видов эмали на ее поверхности, а также толщина слоя беспризменной эмали варьируют в зависимости от типа зуба и на разных его поверхностях, а также у отдельных людей. Этот слой характеризуется более плотной упаковкой кристаллов, чем в подлежащей призмной эмали; большая часть кристаллов вблизи поверхности эмали располагается перпендикулярно ей. В тех местах, где беспризменная эмаль отсутствует, эмалевые призмы можно проследить до самой поверхности эмали. Вариации характера поверхностного слоя эмали определяются состоянием дистальной части образующих эмаль клеток (энамелобластов) в период завершения ими секреторной деятельности (см. главу 16).

Имеются данные, что в общем временным зубам по сравнению с постоянными свойственна большая выраженность слоя конечной беспризменной эмали. Это проявляется более высокой частотой его обнаружения и более значительной толщиной, однако указанные показатели сильно варьируют в индивидуальных случаях и даже на разных поверхностях одного зуба. В различных источниках имеются также расхождения относительно толщины слоя конечной

беспризмной эмали. В целом во временных зубах толщина этого слоя равна 16–45 мкм (в среднем около 30 мкм), в постоянных — варьирует от <5 мкм до 15–20 мкм (средняя величина — порядка 10 мкм). Максимальная выявленная толщина слоя во временных зубах составляет 100 мкм, в постоянных — 90 мкм. Как во временных, так и в постоянных зубах средняя толщина слоя конечной беспризмной эмали прогрессивно нарастает от резцов к молярам.

В некоторых случаях слой конечной беспризмной эмали имеет не обычное гомогенное, а слоистое (пластинчатое) строение, причем слои (пластинки) разделены интервалом около 5 мкм, что примерно равно ежедневной периодичности образования призмной эмали на ее периферии (5,5–6,5 мкм). Можно предположить, что границы пластин конечной эмали соответствуют суточным линиям роста эмали, однако с учетом замедления деятельности энамелобластов, завершающих секрецию и первичную минерализацию эмали, суточная периодичность эмалевых линий должна быть много меньше наблюдаемой.

Неоднородность состава эмали. Плотность расположения кристаллов в эмалевых призмах и плотность укладки самих призм, которые обуславливают содержание в эмали неорганических веществ, варьируют по ее толщине. Как правило, эти показатели снижаются от поверхности коронки к дентино-эмалевому соединению и от режущей кромки к шейке. Напротив, пористость, содержание воды и органических молекул нарастают в указанном направлении. Наружный слой эмали (толщиной около 50 мкм) обладает большей плотностью и высоким содержанием минеральных веществ. Он характеризуется особыми физико-химическими свойствами, которые отличают его от подлежащих слоев. Главной особенностью наружного слоя эмали является относительная устойчивость к действию кислот, которая определяет его высокую резистентность к кариесу. Это свойство, как предполагают, связано с тем, что концентрация фтора в нем в 10 раз выше, чем в расположенных глубже слоях. Содержание фтора в наружном слое эмали нарастает после прорезывания зуба, по-видимому, вследствие адсорбции фтора из слюны и питьевой воды.

Клиническое значение: *связь развития и лечения кариеса со строением наружного слоя эмали.* Особенности строения наружного слоя эмали, в частности толщина слоя конечной беспризмной эмали, имеют клиническое значение в двух отношениях. Во-первых, особенности строения наружного слоя эмали — один из факторов, с которым связывают различия в предрасположенности зубов к кариесу. Во-вторых, замечено, что для достижения хорошей адгезии пломбировочных материалов процедура протравливания эмали моляров должна быть более длительной, чем при аналогичной обработке премоляров. Эти различия можно объяснить неодинаковой толщиной слоя конечной беспризмной эмали в этих зубах.

5.2.2. Поперечные полосы и линии роста эмали

Темные поперечные полосы эмали (полосы Гунтера–Шрегера) — чередующиеся темные и светлые полосы, которые обнаруживаются на продольных шлифах зуба. Они начинаются в области дентино-эмалевого соединения, изгибаются в направлении жевательных бугорков и заканчиваются, не доходя до поверхности эмали (рис. 5.3). Полосы Гунтера–Шрегера представляют

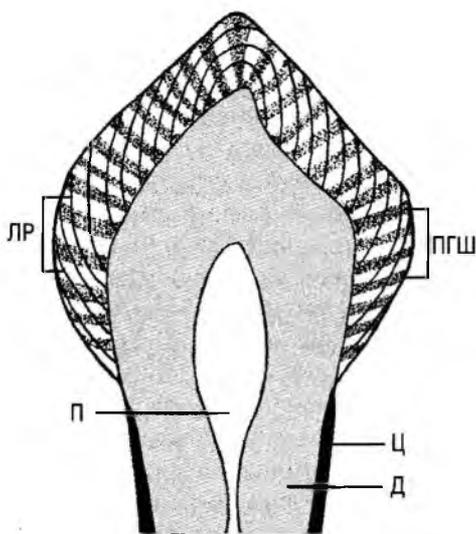


Рис. 5.3. Полосы Гунтера–Шрегера и линии Ретциуса эмали: ЛР — линии Ретциуса; ПГШ — полосы Гунтера–Шрегера; Д — дентин; Ц — цемент; П — пульпа

собой искусственные образования (артефакты), которые не являются реально существующими структурами эмали, однако они возникают не случайно, а как закономерное отражение структурной организации эмали. Появление этих линий связано с изменением направления хода пучков эмалевых призм, в результате чего на продольных шлифах в одних участках эмали они оказываются расщеченными продольно (*паразоны*), в других — поперечно (*диазоны*). Чередование паразон и диазон при их изучении в отраженном свете обуславливает последовательное расположение светлых и темных полос шириной около 50 мкм (10–13 эмалевых призм), перпендикулярных поверхности эмали. Светлые полосы, выявляемые на шлифах, соответствуют паразонам, а темные — диазонам.

Поскольку чередование разнонаправленных пучков эмалевых призм способствует равномерному распределению нагрузок и препятствует растрескиванию и изнашиванию эмали, плотность расположения полос Гунтера–Шрегера наиболее велика в участках эмали, подвергающихся максимальным функциональным нагрузкам (окклюзионные поверхности задних зубов и режущие края резцов и клыков).

По некоторым данным, различия в ориентации групп эмалевых призм, лежащие в основе формирования полос Гунтера–Шрегера, возникают вследствие объединения энамелобластов в ряд групп, различающихся расположением клеток и их перемещением во время выработки эмали (явления «группировки и танцев энамелобластов»). В ходе амелогенеза указанные группы энамелобластов взаимодействуют с определенными участками промежуточного и наружного слоев эмалевого органа, а также его пульпы (см. главы 15 и 16). Помимо полос Гунтера–Шрегера, на шлифах зуба определяется другой тип исчерченности — линии роста эмали.

Линии роста эмали (Ретциуса), называемые также *эмалевыми полосками*, на продольных шлифах зуба имеют вид симметричных арок, идущих косо от поверхности эмали к дентино-эмалевому соединению (см. рис. 5.3, 5.4). На поперечных шлифах они располагаются в виде концентрических колец, отчего их часто сравнивают с годовыми кольцами на стволах деревьев. Линии роста эмали имеют темную (желто-коричневую) окраску и поэтому иногда называются «коричневыми линиями Ретциуса». Интенсивность окраски линий роста эмали усиливается с возрастом, что связывают с постепенным проникновением в эмаль красящих веществ из слюны.

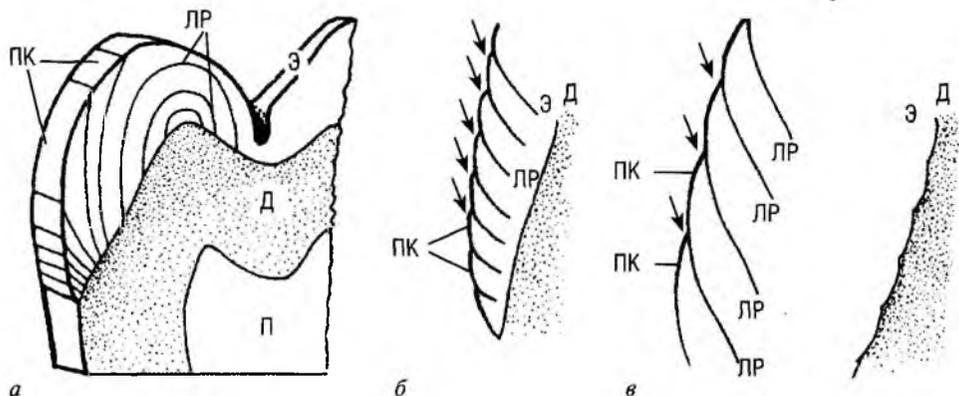


Рис. 5.4. Связь линий Ретциуса с перикиматиями эмали: *а* — шлиф зуба; *б* — участок эмали вблизи шейки зуба; *в* — участок эмали на коронке зуба. Выход линий Ретциуса на поверхность эмали показан стрелками (по I. A. Mjor, O. Fejerskov, 1979, с изменениями). Э — эмаль; Д — дентин; П — пульпа; ЛР — линии Ретциуса; ПК — перикиматии

Линии роста эмали связывают с периодичностью процессов обызвествления (по другим сведениям — образования органической матрицы) эмали. В эмали имеются 7–9 линий роста, расположенных с интервалом около 16 мкм, их формирование обусловлено ритмическим процессом с периодом около 1 нед (от 6 до 11 сут). По некоторым новейшим данным, появление линий роста эмали обусловлено периодическим сжатием отростков энамелобластов в сочетании с увеличением секреторной поверхности, образующей межпризменную эмаль. При этом возникает изгиб в ходе эмалевой призмы.

Линии роста эмали наиболее отчетливо выражены в постоянных зубах, менее заметны в образованной постнатально эмали временных зубов и очень редко встречаются в пренатальной эмали последних. При нарушениях процессов образования эмали число линий роста эмали увеличено. Если эти нарушения вызваны общими заболеваниями человека, то линии роста эмали изменены сходным образом во всех его зубах.

Неонатальная линия — это особенно хорошо выраженная гипоминерализованная ростовая линия эмали, которая соответствует перинатальному периоду длительностью 1 нед или более, когда частично нарушается образование эмали. Полагают, что она возникает в результате «метаболической травмы», связанной с рождением. Эта линия определяется во всех временных зубах и первом постоянном моляре: она имеет вид темной полоски, разделяющей эмаль, образованную до и после рождения (*пре- и постнатальную эмаль*). Последняя менее однородна и более пигментирована по сравнению с эмалью, сформированной пренатально. Локализация неонатальной линии варьирует в разных зубах, поскольку их зачатки во время рождения находятся на разных стадиях развития.

Эмаль временных зубов по цвету блее, чем эмаль постоянных зубов. Предполагается, что это связано с тем, что большая часть эмали временных зубов образуется до рождения и не подвергается воздействию факторов внешней

среды. Отмечают также, что более белый цвет эмали временных зубов обусловлен ее меньшей минерализацией.

5.2.3. Эмалевые пластинки, пучки и веретена

Эмалевые пластинки и пучки — участки эмали, содержащие недостаточно обызвествленные (гипоминерализованные) эмалевые призмы и межпризменное вещество, в которых выявляется значительная концентрация белков с высокой молекулярной массой, родственных энамелину. Они возникают в период развития зуба. Наиболее отчетливо эмалевые пластинки и пучки обнаруживаются на шлифах зуба (рис. 5.5).

Эмалевые пластинки — тонкие листовидные (на шлифах — линейные) дефекты минерализации эмали, содержащие белки эмали и органические вещества из полости рта. Они тянутся от поверхности вглубь эмали и могут достигать дентино-эмалевого соединения, а иногда продолжают в дентин. Наилучшим образом эмалевые пластинки видны в шейке зуба. Они возникают в плоскости действия напряжений в ходе развития, причем призмы, лежащие в этой плоскости, обызвествляются не полностью. При более значительных напряжениях они приобретают вид дефектов, которые до прорезывания зуба заполняются окружающими клетками, а после него — органическими веществами из слюны. На шлифах зуба эмалевые пластинки сходны с трещинами эмали, однако, в отличие от последних, они заполнены органическим веществом, которое сохраняется после декальцинации. Клиническое значение эмалевых пластинок является предметом дискуссии. Некоторые исследователи полагают, что они

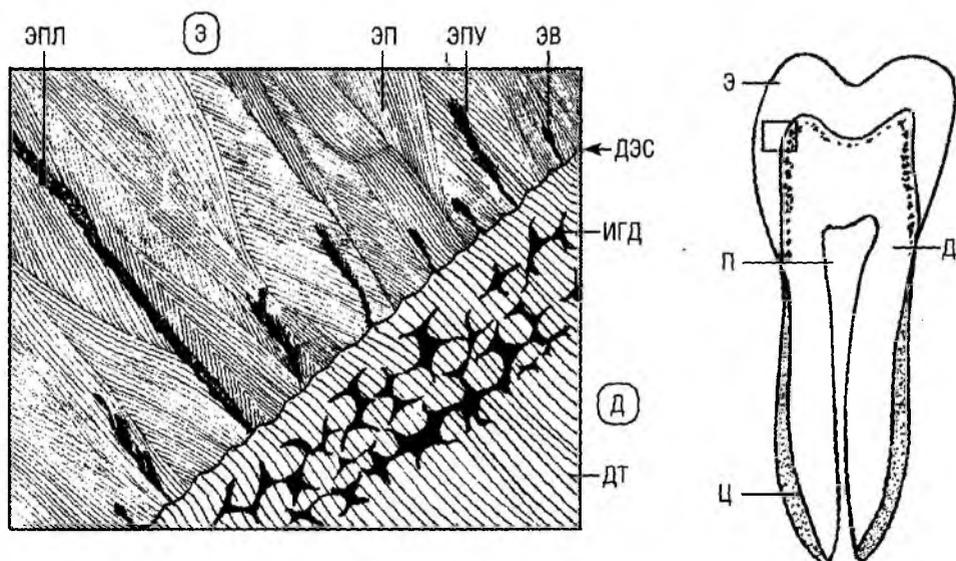


Рис. 5.5. Эмалевые пластинки, пучки и веретена. Показан участок шлифа зуба в области дентино-эмалевой границы, отмеченный на рисунке справа: Э — эмаль; Д — дентин; Ц — цемент; П — пульпа; ДЭС — дентино-эмалевое соединение; ЭПЛ — эмалевые пластинки; ЭПУ — эмалевые пучки; ЭВ — эмалевые веретена; ЭП — эмалевые призмы; ДТ — дентинные трубочки; ИГД — интерглобулярный дентин

служат путями распространения микроорганизмов с поверхности эмали в ее глубину и могут играть важнейшую роль в развитии кариеса.

Эмалевые пучки встречаются значительно чаще пластинок. Они имеют вид мелких конусовидных образований, обращенных своей вершиной перпендикулярно к дентино-эмалевому соединению, и проникают в эмаль на сравнительно небольшое расстояние ($1/5$ – $1/3$ ее толщины), встречаясь с интервалами приблизительно 100 мкм. Внешне они сходны с пучками травы, откуда и произошло их название. Они, как и эмалевые пластинки, содержат недостаточно обызвестленные призмы и межпризменное вещество. Призмы в эмалевых пучках имеют различную ориентацию.

Эмалевые веретена представляют собой сравнительно короткие (длиной несколько микрометров) булавовидные или веретенообразные структуры, располагающиеся во внутренней трети эмали перпендикулярно дентино-эмалевому соединению и не совпадающие по своему ходу с эмалевыми призмами (см. рис. 5.5). Подобно эмалевым пластинкам и пучкам, веретена являются гипоминерализованными участками эмали с относительно высоким содержанием органических компонентов. Происхождение и возможное функциональное значение эмалевых веретен являются предметом дискуссии. Существует мнение, что они возникают вследствие того, что еще до секреции эмали отростки отдельных одонтобластов могут проникать между энамелобластами, а в дальнейшем замуровываться в образующейся эмали. Высказано также предположение, что они представляют собой остатки отдельных энамелобластов, которые, в отличие от остальных, не принимали участия в выработке эмали и были замурованы в ее слое.

Дентино-эмалевое соединение. Граница между эмалью и дентином (внутренним беспризменным слоем эмали и наружной поверхностью плащевого дентина) устанавливается, как только начинают формироваться эти ткани. Она имеет неровный фестончатый вид (см. рис. 5.5), что способствует более прочному соединению этих химически и механически разнородных тканей. При этом поверхность дентина покрыта углублениями — ямочками, в которые обращены выпуклые участки эмали. Зона дентино-эмалевого соединения шириной около 30 мкм характеризуется повышенной минерализацией. Внутри этой зоны в прилежащих участках эмали и дентина кристаллы гидроксипатита проникают из одной ткани в другую. При использовании сканирующей электронной микроскопии в области дентино-эмалевого соединения выявлена система анастомозирующих гребешков диаметром 25–100 мкм, вдающихся в дентин. Строение дентино-эмалевого соединения способствует предотвращению распространения трещин с эмали на дентин.

5.3. ПОВЕРХНОСТНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ЭМАЛИ

Перикиматии. Если проследить ростовые линии эмали (линии Ретциуса) до их выхода на поверхность зуба, то они будут соответствовать циркулярным бороздкам, т. е. участкам эмали, где она имеет меньшую толщину (см. рис. 5.4). По краям бороздок и на их дне выявляются многочисленные мелкие вдавления на поверхности эмали диаметром 4–6 мкм и глубиной 0,5–3 мкм — *ямки*. Они

появляются в ходе развития и соответствуют расположению отростков энамелобластов в период завершения секреции матрикса эмали (см. главу 16).

Между этими бороздками располагаются валики высотой 2–4,5 мкм и шириной 30–160 мкм, называемые *перикиматиями* (от греч. *peri* — вокруг и *кута*, мн. *кутата* — волна, волны). Перикиматии опоясывают коронку в виде горизонтальных линий, расположенных параллельно друг другу и цементно-эмалевому соединению. Вблизи последнего они лежат наиболее плотно (30 перикиматий на 1 мм), а в области окклюзионной поверхности они расположены более редко (10 на 1 мм). В части случаев отмечают их равномерное распределение. Перикиматии наиболее отчетливо заметны в пришеечной области; в направлении к режущему краю они сглаживаются. Перикиматии неодинаково хорошо различимы в зубах разных людей; они исчезают с возрастом вследствие стирания поверхности эмали. Во временных зубах они изначально выражены значительно слабее, чем в постоянных.

Поверхность эмали, помимо перикиматий и ямок, характеризуется другими структурами, определяющими ее микрорельеф, которые выявляются при использовании сканирующего электронного микроскопа. К ним относятся отверстия диаметром до 2 мкм на поверхности беспризмных участков, а также микротрещины шириной до нескольких долей микрометра, которые окружают группы в 20–30 призм, создавая в совокупности структуру в виде сот. Обнаруживаются также единичные или множественные выпячивания поверхности эмали («броши») диаметром 6–40 мкм.

Кутикула зуба, или **кутикула эмали (оболочка Насмита)**, покрывает поверхность коронки в виде тонкой оболочки. В ее состав входят два слоя:

- 1) первичная кутикула — внутренний тонкий (около 0,5–1,5 мкм) гомогенный слой гликопротеинов, являющийся последним секреторным продуктом энамелобластов;
- 2) вторичная кутикула, образованная наружным более толстым (около 10 мкм) слоем редуцированного эпителия эмалевого органа (см. главы 16 и 18).

После прорезывания зубов кутикула стирается на их жевательных поверхностях, частично сохраняясь на боковых.

Пелликула, зубная бляшка, зубной камень. Эмаль любого прорезавшегося зуба покрыта снаружи слоистой органической пленкой, называемой *пелликулой* (от лат. *pellis* — кожа). Пелликула образуется, очевидно, вследствие преципитации белков и гликопротеинов слюны и составляет в толщину, по разным данным, от менее 1 до 2–4 мкм. Она состоит из глубокого, сравнительно плотного слоя и наружного, более рыхлого; ее структура негомогенна и включает фибриллярные и гранулярные элементы. По данным ультраструктурного анализа, после полной механической очистки поверхности эмали тонкий (10–20 нм) слой преципитированных белков обнаруживается на ее поверхности уже спустя 1 мин после начала контакта со средой полости рта. Пелликула непрерывно утолщается, пока (примерно спустя 2 ч) не будет достигнуто равновесие между включением новых и разрушением ранее отложившихся белков, после чего ее толщина больше не меняется. Химически в пелликуле преобладают белки (преимущественно из слюны, а также некоторые белки микробного происхождения), присутствуют также различные углеводы и липиды.

Главная функция пелликулы — защита эмали. Установлено, что пелликула может предохранять эмаль от разрушения (эрозии), вызванной воздействием кислот, содержащихся в пище и напитках. Пелликула опосредует процессы деминерализации-реминерализации эмали, предотвращает потерю ею ионов кальция и фосфора. Однако это действие эффективно только после ее «созревания», которое *in vivo* занимает около 18 ч. Предполагается, что процесс «созревания» пелликулы включает, главным образом, ее насыщение содержащимися в слюне ферментами (происходящими преимущественно из эпителиоцитов). Пелликула снижает трение между зубами, а также между зубами и слизистой оболочкой полости рта, что сводит к минимуму стирание эмали, в особенности при пережевывании пищи и парафункциональных движениях зубов.

Пелликула содержит некоторые антибактериальные вещества, например S-IgA и лизоцим. Одновременно она служит зоной бактериальной колонизации, а многие ее белки играют роль рецепторов для бактерий. Вместе с тем пелликула регулирует первичную адгезию микроорганизмов избирательно — к ней могут прикрепляться безвредные микроорганизмы, тем самым защищая поверхность эмали от колонизации карисогенными бактериями.

Уже через 2 ч после чистки зубов в формирующейся пелликуле выявляются микроорганизмы. Их прочному прикреплению (адгезии) к покрытой пелликулой поверхности зуба способствуют особые выросты бактериальных клеток — жгутики, фимбрии и пили. Первыми пелликулу колонизируют стрептококки, чаще всего *Streptococcus mitis* и *Streptococcus oralis*, в небольшом количестве содержатся представители *Actinomyces* и других видов. Многие бактерии связываются не только с пелликулой, но и друг с другом (явление коадгезии); к «ранним» колонизирующим бактериям присоединяются «поздние». В результате продолжающейся активной адгезии и размножения микроорганизмы полностью колонизируют пелликулу через день-два после ее образования с формированием бактериальной (зубной) бляшки¹. Последняя представляет собой особую структуру — прикрепленную к поверхности эмали микробную биопленку, которая состоит из высокоорганизованного сообщества взаимодействующих

¹ Микроорганизмы в зубном налете впервые в 1683 г. наблюдал знаменитый голландский естествоиспытатель-самоучка Антоний Ван Левенгук (1632–1723) с помощью созданных им микроскопов. Этому исследователю принадлежат первые в истории наблюдения бактерий, которые он продолжил в последующих трудах, поэтому Левенгука нередко называют «отцом микробиологии». Свои описания бактерий из зубного налета, снабженные иллюстрациями, он направил в Лондонское Королевское общество, которое первоначально встретило их с недоверием. В дальнейшем, когда специальная комиссия Королевского общества подтвердила достоверность наблюдений Левенгука, они, наряду с его другими материалами, были опубликованы в журнале Королевского общества «Философские записки» и получили всемирную известность. Изучая соскоб с поверхности зуба, Левенгук обратил также особое внимание на разнообразие находящихся в нем микробов (на его рисунках можно узнать различные формы бацилл, кокки, спириллы, нитчатые бактерии), а также на их многочисленность, отметив, что «в налете на зубах человека живет больше анималькулюсов (от лат. *animalculus* — зверушка, так он называл микробы), чем людей во всем Соединенном Королевстве». Тем самым Левенгук не только первым обнаружил бактерии в полости рта и описал зубную бляшку, но и предвосхитил (более чем на 300 лет) современное учение о микробных сообществах — биопленках.

микроорганизмов различных видов (иногда толщиной в 100 бактерий и более), погруженных в матрикс, образованный продуктами их жизнедеятельности, компонентами слюны и неорганическими соединениями. В составе микробной биопленки бактерии приобретают признаки специализации («социальное поведение»), физиологическую и функциональную стабильность, обмениваются сигнальными молекулами и генетическим материалом, обладают генной изменчивостью и повышенной (в 100–1000 раз) устойчивостью к действию антибиотиков, иммунных факторов и фагоцитирующих клеток. Такая форма существования (в отличие от свободного — планктонного) предоставляет бактериям важные преимущества, делая их малоуязвимыми в условиях влияния неблагоприятных факторов внешней среды и организма хозяина. Зубная бляшка — место наиболее высокой концентрации микробов в полости рта: в 1 г ее влажной массы содержится от 10^{11} до 10^{12} микробных клеток.

Скорость формирования бляшки обусловлена характером питания и особенностями микрофлоры полости рта, вязкостью и антимикробными свойствами слюны, активностью механизмов очищения поверхности зубов. Строение бляшки зависит от длительности ее развития, локализации на поверхности зуба, характера образующих ее микробов и состояния окружающих тканей. Оно неодинаково и на различных ее поверхностях. Первоначально образуется *наддесневая бляшка*, которая располагается выше границы десны, в дальнейшем ее распространение в область десневой борозды приводит к формированию *поддесневой бляшки*. Указанные зоны микробной колонизации различаются по своим характеристикам и заселяющим их видам микробов. Наддесневая зона омывается слюной, а поддесневая — преимущественно особой по составу *жидкостью десневой борозды* (см. главу 9). Эти жидкости играют важную роль в регуляции жизнедеятельности соответствующих микробных экосистем, создавая им определенные условия существования, в частности, обеспечивая их водой, питательными веществами, но одновременно подвергая их воздействию различных антимикробных соединений.

Зубной камень представляет собой минерализованную зубную бляшку. Процесс отложения неорганических веществ (различных фосфатов кальция, включая гидроксиапатит) из слюны в бляшку занимает около 12 сут, причем первые его признаки обнаруживаются уже через 1–3 сут. Этому процессу способствуют бактерии — как активно (создавая локальные условия для образования кристаллов), так и пассивно (вследствие минерализации дегенерирующих и погибших микробных клеток). После минерализации камень плотно прикрепляется к поверхности зуба и уже не может быть так легко удален механическим воздействием или током слюны, как зубная бляшка. При электронной микроскопии выявляется пористая и слоистая неоднородная структура зубного камня, в котором содержатся мелкие кристаллы фосфата кальция, непосредственно связанные с более крупными кристаллами гидроксиапатита эмали (что обуславливает их прочное сцепление). По этой причине представляется затруднительным полное удаление камня с поверхности эмали без потери части ее наружного слоя.

Бактерии продолжают накапливаться на поверхности образующегося зубного камня, способствуя его росту. Наибольшие отложения зубного камня формируются на поверхностях зубов вблизи устьев протоков слюнных желез, на язычных поверхностях передних зубов и щечных поверхностях моляров. Минеральные отложения внутри зубного камня локализуются как между микроорганизмами, так и внутри их. Благодаря пористой поверхностной структуре зубного камня он служит идеальным резервуаром бактериальных токсинов (например, липополисахаридов — ЛПС), которые оказывают вредное влияние на эмаль, ткани десны и пародонта.

Аналогично видам зубной бляшки, клиницисты выделяют наддесневой и поддесневой зубной камень в зависимости от его положения относительно десневого края. В матриксе наддесневого камня на неорганические вещества приходится 37 % объема, в матриксе поддесневого камня — 58 %.

Микроорганизмы наддесневой зубной бляшки, продуцируя органические кислоты, деминерализующие и разрушающие эмаль, играют важную роль в развитии кариеса. Продукты жизнедеятельности этих микроорганизмов раздражают и повреждают ткани в области зубодесневого соединения, что определяет их ведущую роль в этиологии и патогенезе заболеваний пародонта (см. главу 9). Подсчитано, что даже при соблюдении всех гигиенических требований к поверхности каждого зуба всегда прикреплены от 1000 до 100 000 микробных клеток.

5.4. СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЭМАЛИ

Вопрос о проницаемости эмали важен, в первую очередь, для определения источников и путей ее реминерализации, поскольку с ними связано решение проблемы кариеса зубов. Эмаль проницаема в обоих направлениях, наименьшей проницаемостью обладают ее наружные, обращенные в полость рта участки. Традиционно главным путем транспорта минеральных веществ в зубе считали направление пульпа → дентин → эмаль. В соответствии с этим представлением минеральные вещества поступают из кровеносных сосудов, расположенных в пульпе зуба, захватываются одонтобластами и далее транспортируются по их отросткам и в составе дентинной жидкости внутри дентинных трубочек к области дентино-эмалевого соединения, откуда переносятся в эмаль, наиболее быстро распространяясь по межпризмному веществу.

Между тем, результаты многочисленных наблюдений показывают, что различные вещества способны активно проникать в эмаль и с поверхности зуба. По данным автордиографических исследований, введенные внутривенно радиоактивные кальций и фосфор накапливаются в зубной альвеоле и во всех тканях зуба, включая эмаль, однако наиболее высокие концентрации изотопов определяются в самых наружных слоях эмали. Эти данные в совокупности указывают, что основным путем поступления минеральных веществ в эмаль зуба является их транспорт из слюны. Именно поэтому достаточные уровни минеральных веществ в слюне являются столь важным фактором успешного сохранения постоянного состава эмали на протяжении многих лет. В частности,

этот механизм поддерживает баланс между процессами де- и реминерализации эмали депульпированных зубов с запломбированными каналами, объясняя их способность к длительному (нередко в течение десятилетий) функционированию. Наиболее активное проникновение минеральных веществ происходит через микротрещины в эмали и по межпризменным пространствам. Внутри последних и вдоль призм ионы распространяются по микропространствам, заполненным водой (эмалевой жидкостью). При этом некоторые ионы связываются с компонентами эмали и включаются в ее кристаллическую решетку.

Фтор, проникая в эмаль, вступает в соединение с апатитами ее поверхностных слоев и создает барьер, препятствующий глубокому проникновению ионов фтора, кальция, фосфора и др. Частичная деминерализация эмали, например в начальных стадиях кариеса, существенно повышает ее проницаемость для минеральных веществ, что лежит в основе методов лечения пораженных участков путем их реминерализации. В эмаль могут проникать и некоторые органические вещества, что может играть важную роль в патогенезе кариеса зубов. На проницаемость эмали влияет состав слюны.

Степень проницаемости эмали неодинакова в различные периоды развития и функционирования зуба. Она снижается в следующем ряду: эмаль непрорезавшегося зуба → эмаль временного зуба вскоре после прорезывания → эмаль постоянного зуба вскоре после прорезывания → эмаль временного зуба → эмаль постоянного зуба молодого человека → эмаль постоянного зуба пожилого человека.

5.5. ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭМАЛИ

Наиболее отчетливые возрастные изменения эмали — ее стирание на окклюзионных поверхностях и в точках контакта соседних зубов вследствие жевания и действия других факторов. Стирание проявляется уменьшением вертикального размера коронки и уплощением контактных границ.

До прорезывания и сразу после него поверхность эмали содержит концы призм и перикиматии, которые в дальнейшем начинают стираться, и уже в возрасте 20—40 лет сохраняются лишь частично. У пожилых людей они практически полностью исчезают. С возрастом снижается проницаемость эмали, ее кристаллическая решетка становится более плотной, а микропространства между кристаллами уменьшаются. Содержание воды, находящейся преимущественно между кристаллами, снижается. В эмали при старении нарастает содержание кальция, фосфора, цинка и фтора. Постепенно увеличивается хрупкость эмали, одновременно по мере старения повышается ее резистентность к кариесу. Цвет эмали при старении темнеет.

5.6. СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ РАЗРУШЕНИЯ ЭМАЛИ

Разрушение эмали может быть связано с действием химических или механических факторов. Высокое содержание минеральных веществ в эмали, обуславливающее ее твердость, делает ее чувствительной к деминерализации и разрушению под влиянием кислот, например при зубном кариесе или эрозии.

Эмаль повреждается также при избыточной механической нагрузке вследствие давления одних зубов на другие (например, при бруксизме) или под влиянием абразивных факторов.

Кариес зубов (от лат. *caries* — гниение) — локализованное прогрессирующее разрушение твердых тканей зуба (эмали, дентина, цемента) с образованием полостей, начинающееся с деминерализации эмали органическими кислотами, которые выделяются микроорганизмами наддесневой зубной бляшки на поверхности зубов. Этот процесс связан преимущественно с деятельностью кариезогенных кислотоустойчивых бактерий *Streptococcus mutans* и лактобацилл, способных превращать углеводы (сахарозу, фруктозу и глюкозу) в молочную и другие органические кислоты, которые локально снижают рН с 6,0 до 4,5–5,5, вызывая деминерализацию и разрушение эмали. Первоначально эти микроорганизмы составляют лишь очень небольшую часть общей микробной популяции бляшки, но при частом потреблении в пищу легко ферментируемых углеводов и возникающих вследствие этого длительных периодов локального закисления среды их количество увеличивается, поскольку рост кислоточувствительных бактерий угнетается. Разрастание таких микроорганизмов будет способствовать все большей деминерализации эмали, поэтому кариес протекает особенно активно при систематическом потреблении сладких пищи и напитков: установлено, что под влиянием сахара благодаря деятельности микробов рН в бляшке может снижаться до 4,0 уже в течение нескольких минут. Процесс разрушения эмали начинается в области глубоких щелей, ямок и трещин на ее поверхности (поскольку они недоступны для зубной щетки), в дальнейшем распространяясь на дентин. Разрушение дентина и утрата им функции поддержки эмали вызывают усиление ее хрупкости и разламывание. Микроорганизмы проникают в дентинные трубочки, по ним — в пульпу, вызывая ее воспаление (пульпит) и некроз.

Развитию кариеса препятствуют соблюдение гигиены полости рта (своевременное удаление зубного налета), рацион с низким содержанием углеводов, насыщенность эмали фтором (вследствие большей устойчивости фторопатитов к действию кислот), действие слюны (нейтрализующей кислоты, угнетающей развитие микробов и удаляющей их, способствующей минерализации эмали).

Кариес зубов распространен во всех странах мира и является главной причиной потери зубов у детей и взрослых. Вследствие исключительно высокой заболеваемости кариесом ВОЗ оценивает его распространенность как *пандемию*. Так, в США поражения кариесом выявляются у половины детей школьного возраста, у 85 % молодых людей (20–34 лет) и у 97 % в возрасте 50–64 лет. За последние 20 лет в большинстве развитых стран мира отмечено снижение заболеваемости кариесом, а во многих развивающихся странах она, напротив, значительно возросла, что связывают с увеличением потребления очищенных углеводов.

Эрозия (от лат. *erosio* — разъедание) — разрушение эмали и других твердых тканей зуба, связанное с действием кислот небактериального происхождения. Может развиваться под влиянием внутренних факторов (например, вследствие рефлюкса кислого желудочного содержимого) или разнообразных внешних факторов. Огромный масштаб развивающихся вследствие эрозии повреждений эмали был оценен лишь недавно. Особенно часто они встречаются в возрасте

5–17 лет вследствие постоянного употребления фруктовых соков, шипучих напитков и пищевых продуктов с pH 5,0–5,7. У взрослых распространенными внешними причинами эрозии эмали служат потребление вина (pH 3,0–3,8), воздействие хлорированной воды в бассейнах. Фактором риска является хронический алкоголизм. Возможно действие кислот как производственной вредности, а также в результате загрязнения окружающей среды. Зубная пелликула частично защищает поверхность эмали от эрозии.

Бруксизм (от греч. *brychein* — скрип зубами) — скрежетание зубами или сжатие челюстей во время сна. Наблюдается у 5–15 % взрослого населения и у 50 % детей, является причиной патологической стираемости зубов и приводит к быстрому разрушению эмали вследствие усиленного трения одних зубов о другие при парафункциональных движениях. Причины бруксизма не выяснены и часто связаны с нарушениями сна, нервозностью и стрессом; в тяжелых случаях его эпизоды могут повторяться по несколько сотен раз за ночь. При нормальном жевании зубы редко входят в непосредственный контакт, а когда это возникает, повреждению эмали от избыточных нагрузок препятствуют физиологические компенсаторные механизмы, обусловленные деятельностью периодонтальных связок и особенностями прикуса.

Абразия (от лат. *abrasio* — соскабливание) — стирание эмали, а вслед за ней и дентина вследствие механического воздействия на зубы чужеродных предметов, например избыточно жесткой зубной щетки, зубной пасты с высокой степенью абразивности в сочетании с неправильной техникой чистки зубов, вредных привычек (прикусывание различных предметов). Происходит как на жевательной, так и на боковых (аппроксимальных) поверхностях зуба. Особенно быстро развивается в области цемента-эмалевой границы, где эмаль лежит очень тонким слоем.

Физиологическое стирание зубов протекает как нормальный физиологический процесс за счет пережевывания пищи и по сравнению с патологическим явлением — абразией — развивается очень медленно. Так, по разным источникам, естественное стирание слоя эмали происходит со средней скоростью от 8 до 40 мкм в год. В результате стирания жевательные поверхности зубов постепенно отшлифовываются, выпуклость их бугорков уменьшается, борозды на жевательной поверхности уменьшаются и постепенно исчезают. Скорость и характер стирания эмали отдельных зубов зависят от типа жевания, состава пищи и состояния прикуса. При утрате какой-либо группы зубов сохранившиеся зубы стираются более интенсивно в результате перегрузки. Выраженность стирания зависит также от нормального слюноотделения, она резко усиливается при гипосаливации.

Клиническое значение: связь стирания твердых тканей зуба с характером пищи.

У древних людей употребление жесткой пищи приводило к выраженному стиранию твердых тканей зуба. Последнее вызывает уменьшение вертикального размера челюстей, обнажение дентина, что приводит к его быстрой деминерализации и повышенной чувствительности зубов. Однако повышенное стирание зубов отмечается и у некоторых современных народов (жителей Гренландии, Средней Азии, Тибета) вследствие потребления ими грубой пищи, которое приводит к зна-

чительному изнашиванию окклюзионной поверхности зубов у большинства людей уже к 30–40 годам.

Клиническое значение: *определение возраста человека по степени стирания твердых тканей зуба основано на знании некоторых закономерностей физиологической абразии.* Как правило, до 30 лет стирание ограничено эмалью; примерно к 40–60 годам эмаль бугорков стирается до дентина, причем коронка зуба немного укорачивается. К 70-летнему возрасту стирание приближается к полости пульпы. Выраженное стирание всех зубов ведет к снижению прикуса, в результате чего могут появляться боли в височно-нижнечелюстном суставе. Вследствие стирания аппроксимальной поверхности зубов меняется характер их соприкосновения. Межзубные контактные точки сошлифовываются, образуются контактные поверхности, что отчасти предотвращает попадание остатков пищи в межзубные пространства. Стирание боковых поверхностей вызывает также смещение зубов в мезиальном направлении. В результате стирания зубная дуга к 40-летнему возрасту укорачивается приблизительно на 1 см.

Патологическое (чрезмерное) стирание зубов протекает значительно быстрее физиологического. При этом наблюдается интенсивная убыль твердых тканей в одном зубе, их группе или во всех зубах. Патологическое стирание твердых тканей зубов широко распространено и наблюдается примерно у 12 % людей (у мужчин в 3 раза чаще, чем у женщин). Причинами патологической стираемости зубов могут быть структурная неполноценность (недостаточная прочность и/или толщина) сформированных твердых тканей зуба, аномалии прикуса, перегрузка вследствие утраты зубов, неправильная конструкция протезов, бытовые и профессиональные вредные воздействия. Повышенное стирание зубов характерно для флюороза, ряда эндокринных расстройств (например, нарушений функции щитовидной, околощитовидных желез, гипофиза), некоторых заболеваний и метаболических нарушений. При патологическом стирании, в частности, интенсивно прогрессирует стирание резцов: длина их коронок к 35–40 годам уменьшается на $1/3$ – $1/2$, а на сточенных режущих краях обнажается дентин, который стирается еще более интенсивно, чем эмаль. В результате стирания коронок зубов нижняя треть лица уменьшается, возникают глубокие складки у углов рта, могут развиваться изменения височно-нижнечелюстного сустава, проявляющиеся нарушениями его функции, болями и снижением слуха.

5.7. ТКАНЕВЫЕ ОСНОВЫ ОТБЕЛИВАНИЯ ЗУБОВ

С возрастом зубы темнеют вследствие изменения структуры их минеральных компонентов, а также окрашивания извне бактериальными пигментами, пищевыми красителями и табаком. Окрашивание зубов изнутри может быть обусловлено включением хроматогенных материалов в эмаль и дентин во время их образования или после прорезывания.

В косметической стоматологии разработаны процедуры *отбеливания зубов* — устранения окрашивания зубных тканей (эмали и дентина) путем химических или механических воздействий. Для химического отбеливания

используют, главным образом, два агента — перекись водорода и перекись карбамида. Благодаря пористости эмали эти соединения проникают вглубь ее слоя, причем выделяемые ими кислородные радикалы вызывают разрушение накопившихся между кристаллами гидроксиапатита естественных пигментов. Со временем отбеливанию подвергается и слой дентина, расположенный под эмалью. Эффект отбеливания может сохраняться в течение нескольких месяцев. Исследования показали, что отбеливание обычно не вызывает изменений ультраструктуры и твердости эмали. Однако использование отбеливающих препаратов с низкими значениями рН может повредить эмаль вследствие ее деминерализации, вызывая изменения, подобные тем, что возникают при протравливании кислотами. Часто отмечается повышение чувствительности зуба (по-видимому, в результате распространения перекиси через эмаль и дентин в пульпу, где она вызывает умеренно выраженную реакцию). Отбеливающие вещества способны также вызвать химические ожоги слизистой оболочки полости рта. Они токсичны при попадании в организм пероральным путем, обладают генотоксическим и канцерогенным эффектами. Отбеливающий эффект зубных паст связан с их механическим действием, поскольку они содержат слабые абразивы, способствующие удалению пигментов.

Используют также внутреннее отбеливание депульпированных зубов с запломбированными каналами путем временного введения препарата в пульпарную камеру. При такой методике отбеливающие препараты первоначально воздействуют на дентин, а лишь затем — на эмаль. Осложнениями такого отбеливания являются резорбция корня зуба в области шейки (вследствие распространения препаратов по дентинным трубочкам к тканям пародонта, их повреждение и развития воспалительного процесса), повреждение дентина, переломы коронки (в результате разрушения дентина, снижения твердости дентина и эмали).

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте химический состав, физические свойства и функции эмали.
2. Опишите строение и распределение эмалевых призм, межпризменного вещества и беспризменной эмали.
3. Охарактеризуйте темные поперечные полосы Гунтера–Шрегера и линии роста эмали Ретциуса.
4. Опишите строение и распределение эмалевых пластинок, пучков и веретен.
5. Опишите структуру дентино-эмалевого соединения.
6. Назовите поверхностные образования эмали.
7. Дайте описание перикиматий и кутикулы зуба.
8. Охарактеризуйте пелликулу, зубную бляшку, зубной камень.
9. Опишите структурные основы проницаемости эмали.
10. Дайте характеристику структурных основ разрушения эмали и ее возрастных изменений.

Глава 6

СТРОЕНИЕ ДЕНТИНА

6.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ФУНКЦИИ И ТОПОГРАФИЯ

Дентин — обызвествленная ткань, образующая основную массу зуба и определяющая его форму. Он окружает пульпарную полость, содержащую пульпу зуба; в области коронки снаружи покрыт эмалью, в корне — цементом (рис. 6.1).

Дентин нередко рассматривают как специализированную костную ткань, с которой он имеет сходство по химическому составу и физическим свойствам. Однако дентин по строению принципиально отличается от костной ткани тем, что в состав последней входят клетки (остеобласты) и образованное ими межклеточное вещество (матрикс), а в дентине имеются лишь отростки образующих его клеток (*одонтобластов*), проходящие в межклеточном веществе; тела же этих клеток находятся за пределами дентина — в пульпе зуба. В отличие от кости, дентин не содержит сосудов и не подвергается постоянной перестройке (ремоделированию), однако в физиологических условиях и при повреждении он постоянно откладывается на своей внутренней поверхности, постепенно сужая пульпарную полость. Дентин содержит отростки нервных клеток — он единственная иннервированная твердая ткань зуба.

Функции дентина:

- 1) *механическая* — дентин является преобладающей по объему твердой (минерализованной) тканью зуба, придающей ему прочность;
- 2) *защитная* — дентин образует слой, окружающий пульпу зуба, который препятствует ее повреждению;

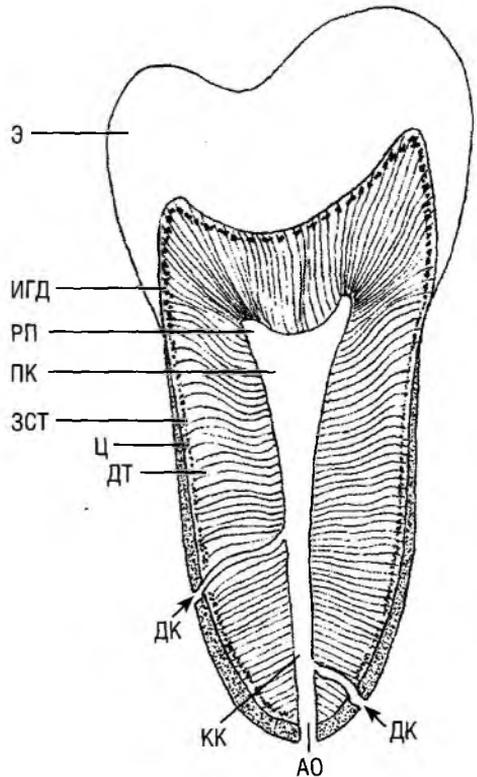


Рис. 6.1. Топография дентина и ход дентинных трубочек: ДТ — дентинные трубочки; ИГД — интерглобулярный дентин; ЗСТ — зернистый слой Томса; Э — эмаль; Ц — цемент; ПК — полость коронки; РП — рога пульпы; КК — канал корня; АО — апикальное отверстие; ДК — добавочный канал

3) *опорная* — дентин обеспечивает прочность более твердой, но хрупкой эмали, покрывающей дентин в коронке зуба.

Толщина слоя дентина составляет в среднем 3–4 мм на жевательной поверхности и 1,5–2,5 мм в области шейки зуба. Несмотря на выраженные индивидуальные различия, в среднем, у мужчин слой дентина толще, чем у женщин. Связанные с полом различия толщины слоя дентина выявляются уже в детстве, начиная с возраста 7 лет; они усиливаются после полового созревания и отражают неодинаковую активность клеток, образующих дентин, — одонтобластов.

Дентин имеет светло-желтый цвет, полупрозрачен, с возрастом темнеет. По сравнению с покрывающей его эмалью он темнее и обладает меньшей прозрачностью. Дентин характеризуется некоторой эластичностью и может слегка деформироваться под влиянием окклюзионных нагрузок, поэтому его присутствие препятствует растрескиванию более твердой, но хрупкой эмали, покрывающей его в области коронки. По твердости дентин превосходит кость и цемент и занимает второе место среди биологических тканей, уступая лишь эмали, которая тверже дентина в 4–5 раз¹. От эмали он отличается также значительно более быстрой изнашиваемостью. Дентин временных зубов мягче, чем постоянных, что связано с более низким содержанием минеральных веществ. По твердости он не различается в участках, расположенных вблизи эмали (*плащевой дентин*) и пульпы (*околопульпарный дентин*), однако его твердость в коронке зуба в 2–3 раза ниже, чем в корне. Зрелый дентин по степени минерализации уступает эмали, но превосходит цемент зуба и костную ткань (см. табл. 5.1). Он содержит 70 % неорганических веществ (преимущественно гидроксиапатита), 20 % — органических (в основном, коллагена I типа) и 10 % воды. Благодаря присутствию огромного количества дентинных трубочек дентин обладает высокой проницаемостью, которая с возрастом снижается.

Дентин связан с эмалью в области *дентино-эмалевого соединения*, с цементом — в области *дентино-цементного соединения*. Установлено, что кристаллы гидроксиапатита дентина и эмали взаимно смешиваются в зоне границы этих тканей, что способствует прочности их сцепления.

Вместе с предентином дентин образует стенки *пульпарной полости (полости зуба)*, которая включает *полость коронки и канал(ы) корня*, содержащие *коронковую и корневую пульпу* соответственно (см. рис. 6.1).

Дентино-пульпарный комплекс (пульпарно-дентинный комплекс) — единое образование, состоящее из эмбриологически родственных, структурно, функционально и клинически взаимосвязанных, взаимодействующих и взаимозависимых пульпы зуба и дентина. Дентин образуется клетками, лежащими на периферии пульпы — *одонтобластами*, — и содержит их *отростки*, проходящие в *дентинных трубочках (канальцах)*, через которые осуществляется трофика дентина. После формирования зуба одонтобласты не прекращают своей

¹ Благодаря своей прочности, эластичности и пригодности к механической обработке (резке и полировке) дентин бивней слонов, известный как слоновая кость, с древних времен используется в качестве ценного материала для создания предметов роскоши и художественных произведений, а также (до изобретения пластмасс) для изготовления ряда предметов обихода (бильярдные шары, ручки ножей, клавиши рояля, мундштуки и др.).

деятельности, а лишь замедляют ее: благодаря этому отложение дентина продолжается в течение всей жизни, что приводит к постепенному уменьшению объема пульпарной полости. Этот процесс усиливается в качестве защитной реакции при умеренно выраженном повреждении зуба и прекращается лишь в случае необратимого разрушения одонтобластов.

Повреждение дентина вызывает раздражение и воспалительную реакцию в пульпе зуба (*пульпит*), которая при благоприятном исходе завершается заживлением и восстановлением ее тканей, а при неблагоприятном — их разрушением. В случае гибели пульпы зуба в результате воспалительного процесса или после ее удаления при эндодонтическом лечении дентин, утративший источники своего питания, а также вырабатывающие его клетки, становится инертной структурой, не способной к реактивным изменениям и регенерации. Такой «мертвый» зуб нередко теряет нормальный цвет вследствие пропитывания дентина окрашенными продуктами разрушения гемоглобина (из лизированных эритроцитов) и некротизированных тканей пульпы. Пигментированные соединения образуются также под влиянием бактерий и диффундируют из пульпы в дентинные трубочки. После потери пульпы дентин и зуб в целом утрачивают свои механические свойства — зуб становится хрупким, в результате чего он может быстро разрушиться под влиянием жевательных нагрузок.

Дентин корня образует стенку *канала корня зуба*, который воронкообразным отверстием (устьем) отходит от дна полости коронки примерно на уровне шейки зуба или чуть апикальнее. Далее, постепенно сужаясь в направлении верхушки корня, канал открывается на ее поверхности одним или несколькими *апикальными отверстиями (отверстиями верхушки зуба)*, связывающими пульпу с периодонтом. На поперечном сечении канал корня обычно имеет овальную или округлую форму, самая узкая его часть — *апикальное сужение* (называемая также *физиологической верхушкой корня*) — располагается на расстоянии примерно 0,5–1,5 мм от апикального отверстия, имеющего вид расширяющейся воронки (см. рис. 7.3). Апикальное сужение служит важным ориентиром для клиницистов при проведении терапевтических процедур.

Каналы корня в разных группах зубов по анатомическим особенностям отличаются друг от друга, причем их конфигурация варьирует от простой до сложной, что позволяет, согласно принятой классификации, выделять несколько типов строения корневых каналов. Самое простое строение имеют каналы в центральных верхних резцах, наиболее сложное — в премолярах и молярах. Наряду с общими закономерностями строения каналов отмечаются и их выраженные индивидуальные вариации. Сложное строение системы корневых каналов с разнообразием их числа и множественными боковыми ответвлениями затрудняет их полноценное препарирование и заполнение пломбирочными материалами.

Искривление канала корня зуба в различных плоскостях и выраженное в неодинаковой степени отмечается в 90 % случаев, что затрудняет его инструментальное препарирование.

Двойные каналы (наличие двух каналов в одном корне) также встречаются довольно часто. Они могут проходить независимо друг от друга от полости пульпы до самостоятельных апикальных отверстий. Такие каналы могут начинаться

как единый канал, который затем разделяется на два самостоятельных, в дальнейшем вновь сливающихся воедино перед апикальным отверстием. Двойные каналы могут встречаться в корнях большинства зубов; исключения составляют резцы и клыки верхней челюсти, где они практически не обнаруживаются.

Клиническое значение: исследование морфологических особенностей корневых каналов. Знание практическими врачами морфологических особенностей корневых каналов (количества, топографии, размеров, ветвления и др.) необходимо для правильного проведения эндодонтического лечения зубов.

В области апикального отверстия дентин покрыт цементом, слегка заходящим с наружной поверхности корня внутрь канала, здесь располагается *цемент-дентинное соединение в канале корня* (см. главу 7). Таким образом, конечная часть канала корня имеет форму песочных часов — узкая часть представлена апикальным сужением; от него канал расширяется в обе стороны — в направлении как коронки (здесь его стенки образованы дентином), так и апикального отверстия, где его стенки состоят из цемента. Расстояние от цемента-дентинного соединения в канале корня до наружного края апикального отверстия в постоянных зубах вследствие отложения дентина возрастает в среднем с 0,5 мм в молодости до 0,8 мм у людей старше 55 лет.

Помимо основного, магистрального, канала или каналов корня, связь пульпы с периодонтом в корне часто обеспечивается также *добавочными каналами*, которые пронизывают дентин корня. *Латеральные каналы* ответвляются от магистрального под разными углами, могут заканчиваться слепо или сообщаться с периодонтом через *дополнительные отверстия*. Добавочные каналы встречаются очень часто (примерно в 50 % случаев) в различных группах зубов; они наиболее характерны для премоляров и могут находиться в любой части корня, чаще всего — в его апикальной трети. В молярах типично их расположение в межкорневом дентине, образующем дно полости коронки. Вблизи апикального отверстия добавочные каналы нередко образуют несколько ответвлений от главного («дельта»). Во временных зубах частота обнаружения добавочных каналов равна 70 %. Поскольку суммарная площадь сечения добавочных каналов может существенно превышать диаметр магистрального канала, подсчитано, что до 70–90 % веществ поступают в пульпу через сосуды, расположенные в добавочных каналах.

Клиническое значение: связь пульпы зуба с периодонтальным пространством. Поскольку, как отмечено выше, пульпа зуба взаимосвязана с периодонтальным пространством, патологические процессы при пульпите могут распространяться на пародонт, а при пародонтите — затрагивать пульпу зуба. Главными путями, обеспечивающими связь пульпы зуба с пародонтом, являются основные (магистральные) и добавочные каналы корней зуба.

«Идеальное» расположение апикального отверстия точно на анатомической верхушке корня в реальных условиях, скорее, является исключением, нежели общим правилом. Согласно многочисленным данным в значительном числе

случаев (66–80 %, а по некоторым сведениям — в 92 %) отмечается *смещение апикального отверстия*, которое находится не точно на анатомической верхушке, а сдвинуто в щечном или язычном направлении, располагаясь на поверхности корня. Частота указанного несовпадения минимальна в верхних резцах и максимальна — в дистальном корне нижних моляров.

Величина отклонения может достигать 2 мм, составляя в среднем 0,44–0,48 мм. Этот факт имеет существенное клиническое значение, в особенности при эндодонтическом лечении, поскольку такое несовпадение означает, что уровень апикального отверстия не может быть точно определен на рентгенограммах, а предполагаемая длина корневого канала не соответствует действительной. Степень отклонения апикального отверстия от анатомической верхушки с возрастом увеличивается вследствие отложения цемента.

Диаметр главных апикальных отверстий варьирует от 210 мкм в верхних премолярах до 390 мкм в дистальных корнях нижних моляров. С возрастом он может увеличиваться вследствие отложения цемента преимущественно по его наружным краям. Диаметр дополнительных отверстий колеблется от 38 до 53 мкм.

Клиническое значение: *расположение апикального отверстия.* При эндодонтическом лечении в идеальном случае пломбировочный материал должен целиком заполнить корневой канал, перекрывая его на всем протяжении вплоть до уровня дентино-цементного соединения кнутри от апикального отверстия (см. также главу 7). При этом пульпарная камера будет надежно отделена от окружающих тканей периодонта, что предотвратит возможное распространение микробов и их токсинов из нее в периапикальные ткани. В то же время пломбировочный материал не должен распространяться за пределы апикального отверстия, поскольку это неизбежно вызовет развитие воспалительного процесса в периапикальных тканях, поэтому важной клинической задачей является определение необходимого апикального уровня заполнения корневого канала пломбировочным материалом. Однако зачастую определить этот уровень нелегко, поскольку апикальное отверстие редко располагается строго на анатомической верхушке корня.

6.2. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ДЕНТИНА

Дентин состоит из обызвествленного межклеточного вещества (матрикса), пронизанного *дентинными трубочками*, содержащими *отростки одонтобластов*, тела которых лежат на периферии пульпы. Между трубочками располагается *интертубулярный дентин*, а их стенку образует *перитубулярный дентин*. Периодичность роста дентина обуславливает наличие в нем ростовых линий, расположенных параллельно его поверхности.

6.2.1. Межклеточное вещество дентина

Общая характеристики и состав

Межклеточное вещество (матрикс) дентина представлено коллагеновыми волокнами и основным аморфным веществом (содержащим преимущественно протеогликаны), которые связаны с кристаллами гидроксиапатита.

Органические компоненты матрикса представлены преимущественно коллагеном I типа (образует более 90 % всех органических веществ дентина). Встречаются также тример коллагена I типа, коллагены других типов (III, V и VI) и неколлагеновые белки, на которые приходится 5 % органической фазы. К последним относятся структурные фосфопротеины (включая главный неколлагеновый белок, специфический для этой ткани — *фосфопротеин дентина*, или фосфофорин (в англоязычной терминологии — Dentin PhosphoProtein — DPP), сиалопротеины (в том числе специфический *сиалопротеин дентина* (англ. Dentin SialoProtein — DSP) и *костный сиалопротеин* (англ. Bone SialoProtein — BSP), протеогликаны (декорин, бигликан, фибромодулин, люмикан), гликопротеины, включая *внеклеточный фосфогликопротеин матрикса* (англ. Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein — MEPE), белки, содержащие γ -карбокисиглутамат-*n* (называемые Gla-белками), эндогенные протеолитические ферменты и факторы роста.

Показано, что в процессе выработки дентина (дентиногенеза) образующие его клетки (одонтобласты) секретируют крупную молекулу сиалофосфопротеина дентина (англ. Dentin SialoPhosphoProtein — DSPP), которая далее расщепляется протеазами на три части: фосфопротеин дентина, сиалопротеин дентина и гликопротеин дентина (англ. Dentin GlycoProtein — DGP) — см. главу 15.

В состав дентина входят также некоторые липиды — холестерол и его эфиры, три-, ди- и моноглицериды, жирные кислоты, фосфолипиды. Их содержание в дентине ниже, чем в костной ткани. Основные органические компоненты матрикса дентина и их биологическая роль представлены в табл. 6.1.

В матриксе дентина по сравнению с костным матриксом коллагеновые фибриллы более тесно переплетены между собой и многократно пересекаются. Неколлагеновые белки покрывают коллагеновые фибриллы снаружи и связаны с неорганической фазой матрикса. Мутации генов, кодирующих коллагеновые и неколлагеновые белки дентина, характерны для ряда наследственных заболеваний, которые проявляются выработкой структурно и функционально дефектного дентина (*несовершенный дентиногенез*) — см. главу 15.

Факторы роста, как и другие компоненты матрикса дентина, вырабатываются одонтобластами в ходе дентиногенеза и включаются в его структуру, где они находятся в связанном состоянии. Таким образом, матрикс дентина, подобно костному матриксу, является резервуаром различных полипептидных факторов роста (см. табл. 6.1). Обнаружение в дентине факторов роста изменило традиционное представление о нем как об относительно инертной ткани. В отличие от костной ткани, в которой постоянная перестройка (ремоделирование) обуславливает непрерывное выделение высоких концентраций факторов роста, в дентине, сохраняющем сравнительно постоянную структуру, они постепенно выделяются очень мелкими порциями в пульпу зуба, воздействуя на ее клетки, влияя на их пролиферацию, дифференцировку, миграцию, секреторную активность, взаимодействие при ангиогенезе (образовании новых капилляров в пульпе), развитии и течении воспалительного процесса.

Таблица 6.1. Важнейшие факторы роста, содержащиеся в матриксе дентина, и основные механизмы их действия на клетки пульпы

Полное наименование фактора	Сокращенное наименование фактора	Механизмы действия на клетки пульпы
Инсулиноподобные факторы роста I и II	ИФР-I, ИФР-II (IGF-I, IGF-II)	Усиливают пролиферацию клеток пульпы различных типов, синтез ими протеогликанов/гликопротеинов; способствуют дифференцировке одонтобластов из клеток-предшественников, повышают функциональную активность одонтобластов
Костные морфогенетические белки	КМБ-2, КМБ-7 (BMP-2, BMP-7)	Стимулируют дифференцировку клеток пульпы в одонтобласты, усиливают функциональную активность одонтобластов, усиливают синтез ДНК и протеогликанов/гликопротеинов клетками пульпы
Плацентарный фактор роста	ПФР (PlGF)	Вызывает пролиферацию эндотелиоцитов и усиливает ангиогенез
Фактор роста сосулисто-го эндотелия	ФРСЭ (VEGF)	Вызывает пролиферацию эндотелиоцитов и усиливает ангиогенез
Трансформирующий фактор роста-β1	ТФР-β1 (TGF-β1)	Обладает противовоспалительным действием, стимулирует дифференцировку одонтобластов и их функциональную активность; усиливает синтез ДНК и протеогликанов/гликопротеинов клетками пульпы; вызывает пролиферацию эндотелиоцитов и усиливает ангиогенез
Тромбоцитарный фактор роста AB	ТРФР-AB (PDGF-AB)	Усиливает пролиферацию клеток пульпы различных типов, стимулирует синтез протеогликанов/гликопротеинов клетками пульпы; вызывает пролиферацию эндотелиоцитов и усиливает ангиогенез; в высоких концентрациях угнетает ангиогенез
Фактор роста фибробластов-2	ФРФ-2 (FGF-2)	Усиливает синтез ДНК и синтез протеогликанов/гликопротеинов клетками пульпы; вызывает пролиферацию эндотелиоцитов и усиливает ангиогенез
Эпидермальный фактор роста	ЭФР (EGF)	Усиливает пролиферацию клеток эпителиального и мезенхимного происхождения; вызывает пролиферацию эндотелиоцитов и усиливает ангиогенез

Примечание. В скобках приведены сокращенные англоязычные наименования факторов.

Клиническое значение: *выделение факторов роста из матрикса дентина и регенерация тканей зуба.* При кариесе зуба или его механическом повреждении, а также под влиянием некоторых стоматологических материалов (например, гидрата окиси кальция или минерального триоксид-агрегата) в результате деминерализации дентина и его разрушения происходит массивное поступление из него в пульпу биологически активных материалов, ранее секвестрированных в дентине. Среди последних наибольшую роль играют факторы роста, которые регулируют защитные реакции и процессы регенерации, включая пролиферацию, дифференцировку, миграцию и функциональную активность различных клеток.

Выделению и демаскированию биоактивных молекул из матрикса дентина способствуют находящиеся в нем эндогенные протеолитические ферменты, такие как металлопротеиназы матрикса (МППМ). Освобождение факторов роста вызывают также лечебные процедуры — препарирование кариозной полости зуба, протравливание тканей зуба. Более того, установлено, что ряд веществ, которые играют ключевую роль в процессе минерализации дентина, например сиалопротеин дентина, способны при выделении из матрикса дентина усиливать миграцию и функциональную активность некоторых иммунокомпетентных клеток. Таким образом, с учетом роли факторов роста и других биологически активных веществ, выделяющихся из матрикса дентина, можно заключить, что на явления регенерации в комплексе дентин—пульпа будут глубоко влиять как первичное кариозное поражение, так и последующие процедуры, связанные с лечением зуба.

Минеральная основа дентина сходна с минеральной фазой костного матрикса — она представлена апатитами нескольких типов. Важнейшим из них является гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; встречается также восьмикальциевый фосфат $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_8$. Кристаллы гидроксиапатита в дентине вблизи пульпы имеют игольчатую форму; в направлении эмали они постепенно приобретают вид уплощенных шестигранных призм или пластинок толщиной 3–3,5 нм, шириной 20–30 нм и длиной 60–70 нм. Они значительно мельче, чем кристаллы гидроксиапатита в эмали. Эти кристаллы в дентине упакованы менее плотно, чем в эмали, и не обладают столь строгой ориентацией. Они легче растворяются в кислотах, что может объяснять более быстрое прогрессирование кариеса в дентине по сравнению с эмалью.

Отложение кристаллов гидроксиапатита в дентине происходит в виде зерен и глыбок, которые сливаются в шаровидные образования — *глобулы*, или *калькосфериты* (рис. 6.2, 6.3). До 70–75 % общего количества кристаллов обнаруживаются между коллагеновыми фибриллами и на их поверхности (экстрафибрилярно), остальные находятся внутри самих фибрилл (интрафибрилярно). Обызвествление дентина неравномерно.

Зоны гипоминерализованного дентина

Зоны гипоминерализованного дентина включают: 1) *интерглобулярный дентин* и 2) *гранулярный, или зернистый, слой (Томса)*; от пульпы дентин отделен слоем необызвествленного *преддентина*.

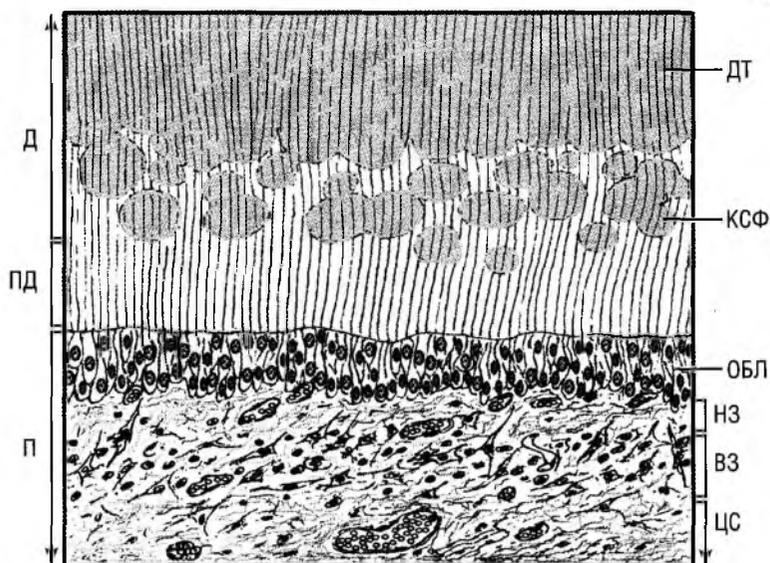


Рис. 6.2. Околопульпарный дентин, предентин и пульпа: Д — дентин; ПД — предентин; ДТ — дентинные трубочки; КСФ — калькосфериты (глобулы); ОБЛ — одонтобласты (тела клеток); П — пульпа; НЗ — наружная зона промежуточного слоя (слой Вейля); ВЗ — внутренняя зона промежуточного слоя; ЦС — центральный слой

1. Интерглобулярный дентин располагается слоями в наружной трети коронки параллельно дентино-эмалевой границе. Он представлен участками неправильной формы, содержащими необызвествленные коллагеновые фибриллы, которые лежат между не слившимися друг с другом глобулами (калькосферитами) обызвествленного дентина (см. рис. 5.5, 6.1). В интерглобулярном дентине отсутствует *перитубулярный дентин*. При нарушениях минерализации дентина в ходе развития зуба в связи с авитаминозом D, недостаточностью кальцитонина или тяжелым флюорозом (заболеванием, обусловленным избыточным поступлением в организм фтора) объем интерглобулярного дентина оказывается увеличенным по сравнению с таковым в норме, и он становится значительно более заметным на препаратах. Так как образование интерглобулярного дентина связано с нарушениями минерализации, а не выработки органического матрикса, нормальная архитектура дентинных трубочек не изменяется, и они не прерываясь проходят через интерглобулярные участки.

2. Гранулярный слой дентина (зернистый слой Томса) располагается на периферии корневого дентина и содержит мелкие слабо обызвествленные участки (зерна), лежащие в виде полоски вдоль дентино-цементной границы (см. рис. 6.1, 7.1). Существует мнение, что гранулы соответствуют срезам конечных отделов дентинных трубочек, которые образуют петли.

Предентин — внутренняя (необызвествленная) часть дентина, прилежащая к слою одонтобластов в виде окрашивающейся оксифильно зоны шириной 10–50 мкм, пронизанной отростками одонтобластов (см. рис. 6.2, 6.3).

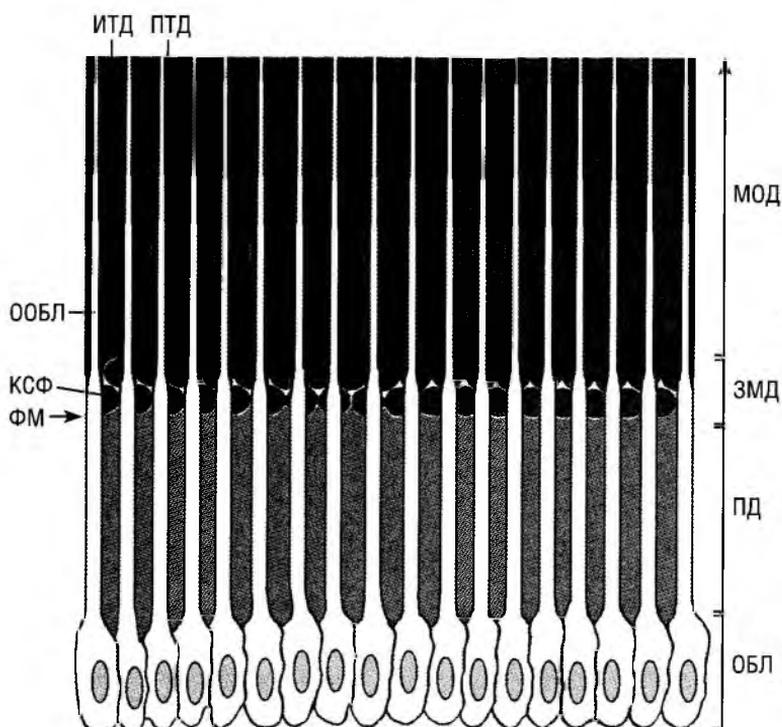


Рис. 6.3. Область обызвествления в окопульпарном дентине: ОБЛ — одонтобласты (тела клеток); ПД — предентин; ЗМД — зона минерализации дентина; МОД — минерализованный окопульпарный дентин; ФМ — фронт минерализации; КСФ — калькосфериты; ООБЛ — отростки одонтобластов; ПТД — перитубулярный дентин; ИТД — интертубулярный дентин

Предентин образован органическим матриксом дентина, преимущественно коллагеном I типа. Предшественники коллагена в виде молекул тропоколлагена секретируются одонтобластами в предентин, в наружных отделах которого они превращаются в коллагеновые фибриллы. Последние переплетаются и располагаются в основном перпендикулярно ходу отростков одонтобластов или параллельно пульпарно-предентинной границе. Помимо коллагена I типа, в предентине содержатся гла-белки, протеогликаны, гликозаминогликаны, гликопротеины и фосфопротеины дентина (главным образом, уникальный для дентина фосфорилированный кислый кальций-связывающий белок фосфофорин). Переход предентина в зрелый дентин осуществляется резко по *пограничной линии*, или *фронту минерализации*. Со стороны зрелого дентина в предентин вдаются базофильные обызвествленные шаровидные структуры — *глобулы (калькосфериты)*. Предентин — зона постоянного роста дентина.

Околопульпарный и плащевой дентин

В дентине выявляют два слоя с различным ходом коллагеновых волокон (рис. 6.4, а):

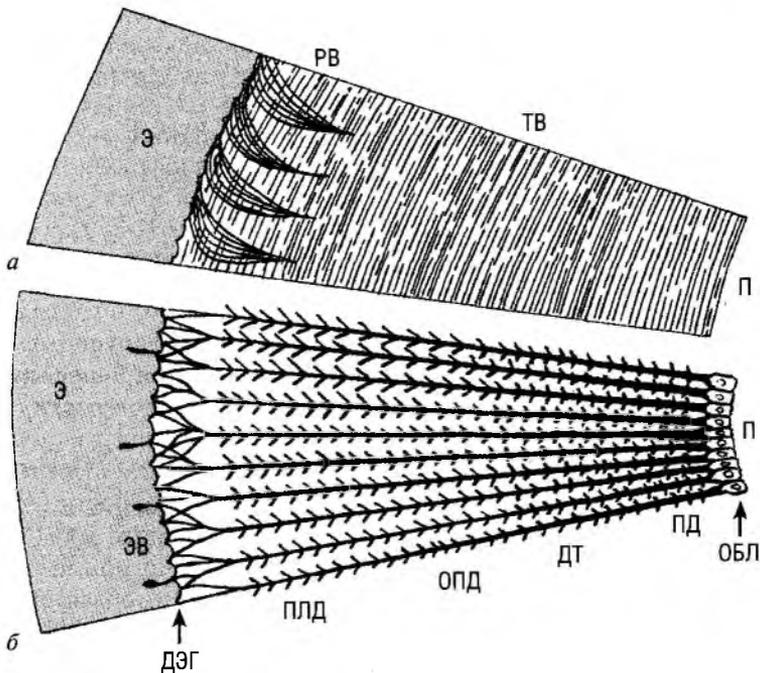


Рис. 6.4. Ход коллагеновых волокон (*а*) и дентинных трубочек (*б*) в околопульпарном и плащевом дентине: Э — эмаль; ЭВ — эмалевые веретена; ДЭГ — дентино-эмалевая граница; ОПД — околопульпарный дентин; ПЛД — плащевой дентин; ПД — предентин; РВ — радиальные волокна (Корфа); ТВ — тангенциальные волокна (Эбнера); ДТ — дентинные трубочки; ОБЛ — одонтобласты (тела клеток); П — пульпа

- 1) **околопульпарный дентин** — внутренний слой, который формируется после отложения слоя плащевого дентина. Он составляет большую часть первичного дентина, характеризуется преобладанием волокон, идущих тангенциально к дентино-эмалевой границе и перпендикулярно дентинным трубочкам (*тангенциальные волокна*, или *волокна Эбнера*);
- 2) **плащевой дентин** — наружный слой толщиной около 100–150 мкм, покрывающий околопульпарный дентин. Он образуется первым и располагается непосредственно под эмалью или цементом. Он характеризуется преобладанием толстых коллагеновых волокон, идущих веерообразно в радиальном направлении, параллельно дентинным трубочкам (*радиальные волокна*, или *волокна Корфа*). Вблизи околопульпарного дентина эти волокна собираются в конусообразно сужающиеся пучки, которые от верхушки коронки к корню меняют свое первоначальное радиальное направление на более косое, приближающееся к ходу тангенциальных волокон. Плащевой дентин нерезко переходит в околопульпарный, причем к радиальным волокнам примешивается все большее количество тангенциальных. Матрикс плащевого дентина примерно на 4 % менее минерализован, чем околопульпарного, и содержит относительно меньше коллагеновых волокон, фосфофорин в нем отсутствует. Его твердость и содержание

минеральных веществ уменьшаются, а толщина кристаллов — нарастает в направлении дентино-эмалевого соединения. Вблизи последнего твердость дентина минимальна, что препятствует распространению трещин с эмали на дентин.

6.2.2. Дентинные трубочки и их ветви

Общие характеристики, распределение и топография

*Дентинные трубочки*¹ — тонкие, длинные, конусовидные (сужающиеся кнаружи) каналцы, радиально пронизывающие дентин от пульпы до его периферии — дентино-эмалевого соединения в коронке и дентино-цементного соединения в корне. Дентинные трубочки обуславливают хорошо выраженную характерную радиальную исчерченность дентина на гистологических препаратах и шлифах зуба. Их диаметр значительно уступает эритроциту и закономерно уменьшается от 2–3 мкм у пульпарного конца до 0,5–1,0 мкм вблизи дентино-эмалевого соединения. Благодаря очень большой протяженности (до 3–4 мм) в сочетании с узким просветом (соотношение длины и диаметра 3000 : 1) дентинные трубочки рассматривают как уникальные капилляроподобные структуры.

Дентинные трубочки образуются вокруг отростков одонтобластов в процессе развития зуба (см. главу 15) и содержат их в сформированном зубе. Благодаря дентинным трубочкам и их ветвям очень большая поверхность внутри матрикса дентина непосредственно сообщается с одонтобластами, тела которых лежат в периферическом слое пульпы. С возрастом происходит сужение дентинных трубочек в результате постепенного образования перитубулярного дентина.

Дентинные трубочки в коронке немного изогнуты и имеют слегка S-образный ход в направлении от дентино-эмалевого соединения к пульпе (первичная кривизна трубочек). Эта особенность, по-видимому, служит результатом сближения одонтобластов в уменьшающейся пульпарной полости по мере образования ими дентина. В области верхушек рогов пульпы, а также апикальной трети корня они прямые, перпендикулярные дентино-эмалевой и дентино-цементной границам (см. рис. 6.1). Вторичной кривизной дентинных трубочек называют некоторую извилистость каждой отдельной трубочки

¹ Первое микроскопическое описание дентинных трубочек дал знаменитый голландский исследователь-самоучка Антоний Ван Левенгук (1632–1723) в 1675 г. в своей работе «Микроскопические наблюдения строения зубов и других костей», опубликованной в 1678 г. в журнале «Philosophical transactions» Лондонского Королевского общества. В нем он говорит о результатах микроскопического изучения своего собственного удаленного зуба, в котором он обнаружил «мельчайшие прямые прозрачные трубочки», которые располагаются в «коре» зуба. Продолжая свои исследования зубов человека и животных, в работе 1687 г. он подсчитал, что моляр человека содержит 4 822 500 трубочек. Это открытие Левенгука осталось незамеченными многочисленными исследователями, описывавшими строение зубов после него, основываясь исключительно на макроскопических данных. Лишь в 1835 г. ученик Е. Пуркинье М. Френкель описал тубулярное строение дентина. Примерно в то же время А. Ретциус в серии писем, направленных в Королевское общество в Стокгольме и в дальнейшем опубликованных, привел детали собственного микроскопического исследования дентина, в котором подробно описал дентинные трубочки.

по ее протяжению, которая возникает вследствие волнообразных колебаний одонтобластов при отложении ими первичного дентина.

Соотношение между наружной и внутренней поверхностями дентина составляет примерно 5 : 1, поэтому дентинные трубочки вблизи границы с эмалью располагаются сравнительно редко, а вблизи пульпы — более плотно (табл. 6.2, рис. 6.5). Так, плотность расположения дентинных трубочек на поверхности пульпы в коронке премоляров и моляров составляет 45–76 тыс./мм², а около дентино-эмалевого соединения — 15–20 тыс./мм².

Таблица 6.2. Некоторые количественные характеристики дентинных трубочек в коронковом дентине премоляров и моляров

Локализация трубочек	Плотность расположения трубочек, тыс. на 1 мм ²	Диаметр трубочек, мкм	Расстояние между трубочками, мкм	Относительный объем, занимаемый трубочками в дентине, %
Предентин (вблизи пульпы)	45–76	2,0–3,0	6	22–30
Дентино-эмалевое соединение	15–20	0,5–1,0	15	2,5–4,0

Относительный объем, занимаемый дентинными трубочками, в этих участках составляет около 22–30 % и 2,5–4 % дентина (по некоторым данным, даже 45 % и 1 %) соответственно. По этой причине (а также в связи с сужением дентинных трубочек в сторону дентино-эмалевого соединения) проницаемость дентина по мере отдаления от пульпы снижается. В частности, околопульпарный

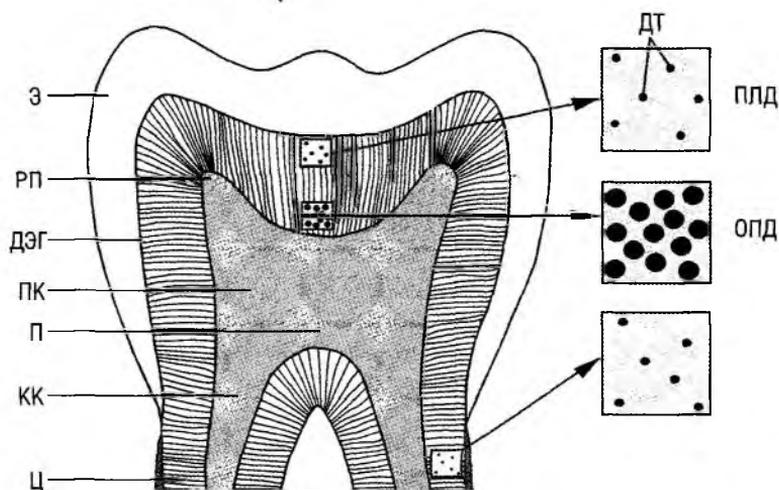


Рис. 6.5. Различия плотности расположения дентинных трубочек и занимаемого ими относительного объема в плащевом и околопульпарном дентине: Э — эмаль; ДЭГ — дентино-эмалевая граница; ОПД — околопульпарный дентин; ПЛД — плащевой дентин; П — пульпа; ПК — полость коронки; РП — рога пульпы; ДТ — дентинные трубочки; КК — канал корня; Ц — цемент

дентин примерно в 8 раз более проницаем, чем расположенный в области дентино-эмалевого соединения.

Плотность расположения дентинных трубочек оказывает существенное влияние на структуру, прочность и проницаемость дентина. Однако величины этого параметра, приводимые отдельными авторами, нередко существенно варьируют. Это связано с тем, что ее определение проводили в разных участках зубов у людей различного возраста. В целом плотность расположения дентинных трубочек в коронке существенно выше, чем в корне, поэтому по проницаемости коронковый дентин значительно превосходит корневой. Измерения показали, что проницаемость дентина коронки в 10–20 раз выше, чем слоя корневого дентина такой же толщины. Самой низкой проницаемостью характеризуются наружные отделы корневого дентина, препятствуя распространению через него токсичных веществ, таких как бактериальные продукты, выделяемые микробной биопленкой. Следует, однако, отметить, что проницаемость дентина не меняется прямо пропорционально диаметру трубочек, поскольку на нее влияет также и содержимое трубочек — отросток одонтобластов, коллагеновые фибриллы, пограничная пластинка. В результате часть трубочки, реально участвующая в транспорте жидкости и веществ (функциональный, или физиологический, диаметр трубочек) составляет лишь малую часть (5–10 %) от их диаметра, определяемого на гистологических препаратах.

Во всех локализациях плотность расположения дентинных трубочек снижается при старении (табл. 6.3). В корне зуба около коронки плотность расположения трубочек приблизительно такая же, как в коронке, однако в апикальном направлении она уменьшается примерно в 5 раз.

Таблица 6.3. Средняя плотность расположения дентинных трубочек в зависимости от возраста и участка дентина (тыс. трубочек/1 мм² сечения дентина)*

Возрастная группа, годы	Локализация				
	апикальная зона корня	середина корня	шейка зуба	коронка	средние значения
20–34	10,05	48,2	49,5	54,2	40,5
35–44	7,05	47,6	50,3	48,6	38,4
45–54	8,7	35,9	44,7	42,3	32,9
55–79	10,6	34,2	37,2	41,9	31,0
80 и больше	4,5	29,3	31,3	34,3	24,9
Средние значения	8,2	39,0	42,6	44,3	33,5

Примечание. * Приведены результаты исследования первого верхнего резца (по данным Carrigan P. J. et al., 1984).

Дентинные трубочки во временных зубах имеют меньший диаметр и располагаются менее плотно, чем в постоянных, в результате чего проницаемость дентина временных зубов ниже, чем постоянных. Между тем, в таких зубах отсутствует перитубулярный дентин, который в постоянных зубах постепенно с возрастом сужает просвет трубочек. В постоянных и временных передних зубах могут встречаться крупные, или «гигантские», трубочки диаметром 5–40 мкм.

Дентинные трубочки могут в отдельных участках пересекать дентино-эмалевое соединение и неглубоко проникать в эмаль в виде так называемых *эмалевых веретен* (см. главу 5). Последние, как предполагают, образуются в ходе развития зуба, когда отростки некоторых одонтобластов, достигающие эмали, замуровываются в образующейся эмали.

Дентинные трубочки обеспечивают трофику дентина — этому способствует их обширное ветвление, благодаря которому вещества способны диффундировать в направлении от основных отростков к удаленным участкам матрикса дентина.

Ветвление дентинных трубочек и типы ветвей. Вблизи дентино-эмалевого соединения дентинные трубочки разветвляются на несколько конечных веточек. Это связано с тем, что на начальных этапах дентиногенеза дифференцирующиеся одонтобласты первоначально формируют в направлении дентино-эмалевого соединения несколько цитоплазматических отростков, но в дальнейшем при перемещении тел одонтобластов и удлинении их отростков они сливаются друг с другом, формируя один крупный отросток (*волокно Томса* — см. гл. 15). Выделяют три типа ветвей дентинных трубочек: главные, тонкие и микроветви.

Главные ветви дентинных трубочек — самые крупные (диаметр 0,5–1,0 мкм). Они выявляются преимущественно в плащевом дентине, где прямые трубочки вблизи своих концов V-образно (Y-образно) разделяются и анастомозируют друг с другом (см. рис. 6.4, б). Поскольку главные ветви дентинных трубочек образуются в области их конечных участков, их именуют также терминальными. Терминальное ветвление дентинных трубочек особенно отчетливо выражено в корневом дентине. Другой тип главных ветвей встречается по всей длине трубочек и имеет вид боковых ответвлений, по диаметру равных основной трубочке, отходящих от нее под острым углом.

Тонкие ветви дентинных трубочек уже главных (диаметр в области отхождения от трубочек — 300–700 нм). Они особенно многочисленны в корневом дентине, для которого характерна низкая плотность расположения дентинных трубочек. Тонкие ветви отходят от дентинных трубочек с интервалом 3–5 мкм под углом, приблизительно равным 45°, и проникают в интертубулярный дентин на глубину до 50 мкм, распространяясь в области 2–5 соседних трубочек и анастомозируя с тонкими ветвями других трубочек, в особенности в центральных участках дентина корня. Тонкие ветви многочисленны вблизи дистальных концов трубочек и не встречаются около пульпы.

Микроветви дентинных трубочек самые тонкие; их диаметр варьирует в пределах 25–200 нм, большинство из них имеют диаметр 100–150 нм, поэтому, в отличие от главных и тонких ветвей, они не выявляются под световым микроскопом. Микроветви отходят от трубочки почти под прямым углом и пронизывают перитубулярный дентин, продолжаясь в интертубулярный, где они анастомозируют с многочисленными микроветвями других трубочек. Микроветви обнаруживаются во всех участках дентина, они особенно многочисленны в коронковом дентине.

Содержимое дентинных трубочек: дентинная жидкость, отростки одонтобластов и нервные волокна

В дентинных трубочках проходят *отростки одонтобластов*; между стенкой трубочки и отростком находится *периодонтобластическое пространство*,

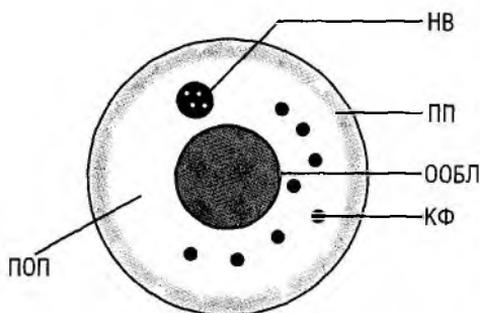


Рис. 6.6. Содержимое дентинной трубочки: ООБЛ — отросток одонтобласта; КФ — коллагеновые (интратубулярные) фибриллы; НВ — нервное волокно; ПОП — периодонтбластическое пространство, заполненное дентинной жидкостью; ПП — пограничная пластинка (мембрана Неймана)

фенестрированным эндотелием. При транспорте этой жидкости через слой одонтобластов последние добавляют в нее некоторые продукты своего синтеза. По белковому составу дентинная жидкость сходна с плазмой; в ней содержатся альбумин, трансферрин, протеогликаны, гликопротеины и фибронектин. Установлено, что концентрации кальция и натрия выше в дентинной жидкости поврежденных зубов по сравнению с интактными, что указывает на наличие активного транспорта ионов между матриксом дентина и просветом трубочек. Дентинная жидкость представляет собой высоко динамичную среду: ее полное обновление осуществляется каждые 2–3 ч.

Дентинная жидкость может распространяться по системе дентинных трубочек в обоих направлениях. Так, жидкость из пульпы может достигать области дентино-эмалевого соединения. Этот ток осуществляет перенос из пульпы к дентино-эмалевому соединению различных молекул (например, минеральных веществ), обеспечивая один из возможных путей минерализации эмали.

В нормальных физиологических условиях ток дентинной жидкости направлен наружу вследствие градиента давления между пульпой (10–30 мм рт. ст.) и полостью рта. Скорость секреции дентинной жидкости составляет 0,4 мкл/мин на см². Подсчитано, что при такой скорости каждая трубочка в течение 1 сут может опорожняться и заново заполняться дентинной жидкостью 10 раз. Проходя по дентинным трубочкам, жидкость в конечном итоге выходит через мелкие поры в эмали.

Из-за меньшей плотности расположения дентинных трубочек в корневом дентине по сравнению с коронковым движение жидкости через дентинные трубочки в наружной части корневого дентина составляет лишь около 2 % величины аналогичного показателя в коронковом дентине.

Установлено, что заполненные жидкостью дентинные трубочки могут играть существенную роль в гидравлической передаче и распределении окклюзионных нагрузок. Показано, что нормальные жевательные силы (20–120 Н)

заполненное *тканевой (дентинной) жидкостью* (рис. 6.6) и содержащее коллагеновые фибриллы, а в части трубочек — также и *нервные волокна*.

Дентинная жидкость занимает около 22 % общего объема дентина и заполняет *периодонтбластическое пространство* (между отростком одонтобласта и стенкой дентинной трубочки), которое у пульпарного края трубочки очень узкое, а в направлении эмали становится все шире. По этой причине основная масса дентинной жидкости располагается в периферических отделах дентина. Дентинная жидкость представляет собой трансудат плазмы крови из периферических капилляров пульпы, высланных

вызывают частичное «выдавливание» дентинной жидкости из дентинных трубочек в момент приложения этих сил и ее обратное движение в трубочки при снятии нагрузки. Присутствие дентинной жидкости, по данным теоретической механики, наряду с высоким уровнем минерализации дентина обеспечивает структурную стабильность этой ткани. Она важна также для способности дентина к деформации и сопротивлению нагрузкам.

При повреждении эмали ток дентинной жидкости может быть направлен от зоны дентино-эмалевого соединения к пульпе зуба. В результате пульпа способна быстро реагировать на повреждение эмали и дентина. При кариесе дентинные трубочки служат путями распространения микроорганизмов (например, бактерий, размеры которых варьируют в пределах 0,2–5 мкм), бактериальных продуктов (эндотоксинов) или других раздражающих веществ, которые из нее проникают в пульпу. По этой причине дентинную жидкость нередко сравнивают со своеобразным «сточным колодезем», из которого разнообразные повреждающие факторы могут проникать в пульпу, вызывая в ней воспалительную реакцию.

Клиническое значение: *микросочаивание жидкости в ткани зуба.* В запломбированных зубах описан феномен микросочаивания жидкости, содержащей кислоты и микробные токсины, из полости рта в пространство между материалом пломбы и подлежащей поверхностью дентина. Эти вещества в дальнейшем попадают в дентинную жидкость, по которой они распространяются внутри дентинных трубочек в сторону пульпы, обуславливая ее повреждение и воспаление.

При развитии воспаления пульпы проницаемость ее кровеносных сосудов увеличивается, в ней создается повышенное давление (в два раза превышающее нормальное), и объем жидкости, поступающей из нее в дентинные трубочки, нарастает. В результате дентинные трубочки «промываются» увеличенным количеством дентинной жидкости, ток которой препятствует проникновению бактерий и микробных продуктов с поверхности дентина и их распространению в направлении пульпы. Этому способствует также присутствие в дентинной жидкости антимикробных веществ (например, компонентов комплемента), а также иммуноглобулинов (IgG₁, IgA₁, IgA₂, IgM), которые попадают в нее из плазмы крови. Таким образом, как имеющаяся в физиологических условиях (базальная), так и увеличенная в результате стимуляции секреция дентинной жидкости может служить механизмом, препятствующим потенциальному распространению микроорганизмов. Считается, что по этой причине в депульпированных (неживых) зубах в отсутствие тока жидкости в дентинных трубочках бактерии распространяются по ним значительно быстрее, чем в живых зубах.

Дентинная жидкость, таким образом, является важной частью пульпарно-дентинного комплекса, представляющей собой среду, через которую осуществляется связь пульпы (слоя одонтобластов) с удаленными от нее участками дентина.

Периодонтбластическое пространство. В предентине и внутренних участках околопульпарного дентина отросток одонтобласта занимает почти весь

просвет дентинной трубочки, при этом окружающее отросток периодонтбластическое пространство практически отсутствует. Это пространство расширяется в направлении периферических отделов околопульпарного дентина, где отросток одонтобласта занимает лишь примерно $1/5$ диаметра дентинной трубочки. Периодонтбластическое пространство, помимо дентинной жидкости, содержит отдельные необызвестленные *коллагеновые фибриллы (интратубулярные фибриллы)*. Количество интратубулярных фибрилл во внутренних участках дентина больше, чем в наружных, и не зависит от вида зуба и возраста человека.

Изнутри стенка дентинной трубочки покрыта тонкой, сравнительно гладкой пленкой органического вещества — *пограничной пластинкой* (лат. *lamina limitans*), или *мембраной (вагалищем) Неймана*. Она проходит по всей длине дентинной трубочки, содержит высокие концентрации гликозаминогликанов и на электронно-микроскопических фотографиях имеет вид тонкого плотного мелкозернистого слоя (см. рис. 6.6). В области прикрепления пограничной пластинки к перитубулярному дентину описан также тонкий фибриллярный слой.

Отростки одонтобластов являются непосредственным продолжением апикальных отделов их клеточных тел, которые в области отхождения отростков резко сужаются до 2–4 мкм. Подсчитано, что в одонтобластах с телами столбчатой формы объем отростка в среднем в 4 раза превосходит объем тела клетки, причем эти различия еще более значительны в одонтобластах кубической и уплощенной формы.

В отличие от тел одонтобластов, отростки содержат сравнительно мало органелл: отдельные цистерны ГЭС и АЭС, единичные полирибосомы и митохондрии выявляются преимущественно в начальной их части на уровне предентина. Вместе с тем в них в значительном количестве представлены элементы цитоскелета (в частности микротрубочки и микрофиламенты), а также мелкие окаймленные и гладкие пузырьки, лизосомы и полиморфные вакуоли. Микротрубочки располагаются параллельно продольной оси отростка, придавая ему определенную жесткость (опорная функция). С помощью ассоциированных с микротрубочками белков они также обеспечивают перемещение по длине отростка в обоих направлениях мембранных пузырьков и различных молекул (транспортная функция), участвуют в удлинении отростка.

Поверхность отростков одонтобластов — преимущественно гладкая, местами (чаще в предентине) имеются короткие выпячивания; на терминальных сферических структурах обнаруживаются пузырьвидные вздутия и псевдоподии. Боковые ветви отростков часто встречаются в предентине и внутренних отделах дентина (в пределах 200 мкм от границы с пульпой), они выявляются редко в средних его отделах, а на периферии вновь становятся многочисленными. Ответвления обычно отходят от главного ствола отростка под прямым, а в конечных его частях — под острым углом. Вторичные ветви, в свою очередь, также делятся и образуют контакты с ответвлениями отростков соседних одонтобластов. Значительная часть этих контактов может утрачиваться при облитерации (закупорке) ветвей дентинных трубочек.

Система боковых ответвлений отростков одонтобластов может играть существенную роль в передаче питательных веществ и ионов; в патологии она

может способствовать латеральному распространению микроорганизмов и кислот при кариесе. По той же причине движение жидкости в дентинных трубочках может по системе ответвлений оказывать воздействие на сравнительно большие участки пульпы зуба. Предполагается, что особенности ветвлений трубочек в различных участках дентина могут являться важным фактором, определяющим выраженность адгезии стоматологических пломбирочных материалов к дентину.

Протяженность отростков одонтобластов в дентинных трубочках в течение многих лет является предметом оживленной научной дискуссии. Вместе с тем она представляет не только теоретический, но и существенный клинический интерес, поскольку препарирование полости в дентине при пломбировании зуба часто приводит к повреждению и гибели одонтобластов. Именно поэтому важно знать, в какой мере это явление связано с непосредственным повреждением отростков одонтобластов и каковы его масштабы. С вопросом о протяженности отростков связана и проблема чувствительности дентина.

Результаты некоторых ранних исследований, выполненных методом световой микроскопии, встречали возражения из-за невозможности точной идентификации структур, располагающихся внутри дентинных трубочек, как отростков одонтобластов. Однако и многочисленные ультраструктурные исследования (с использованием трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии) также не привели к окончательному однозначному разрешению вопроса. Высказаны предположения, что в работах авторов, описавших расположение отростков лишь во внутренних частях дентина, происходило их искусственное сжатие (укорочение) вследствие фиксации и обезвоживания при обработке материала. Результаты исследований с использованием сканирующей электронной микроскопии, показавших значительную протяженность отростков, также подвергались критике, ставившей под сомнение точность идентификации отростка одонтобласта, за который могли принимать, например, пограничную пластинку. Иммуногистохимические исследования выявили по всей протяженности дентинных трубочек белки цитоскелета, характерные для отростков одонтобластов, однако нельзя исключить, что они могли сохраняться внутри трубочек и в случае естественного разрушения периферических концов отростка одонтобластов.

Для объяснения противоречивых данных, полученных при изучении протяженности отростка одонтобластов в дентинных трубочках, разработаны три гипотезы, раскрывающие вероятные пути изменения взаимоотношений отростка одонтобластов и дентинных трубочек в физиологических условиях. Очевидно, что исходно при образовании начальных слоев дентина отросток одонтобласта занимает всю длину образуемой им трубочки. В дальнейшем по мере отложения дентина возможны следующие его изменения (рис. 6.7):

- 1) согласно классическим представлениям, отросток одонтобласта вытягивается в сторону пульпы по мере удаления тела клетки, достигая в длину нескольких миллиметров, причем его периферический конец остается у эмалевого края дентинной трубочки. Если эти представления верны, то отростки одонтобластов представляют собой уникальное явление

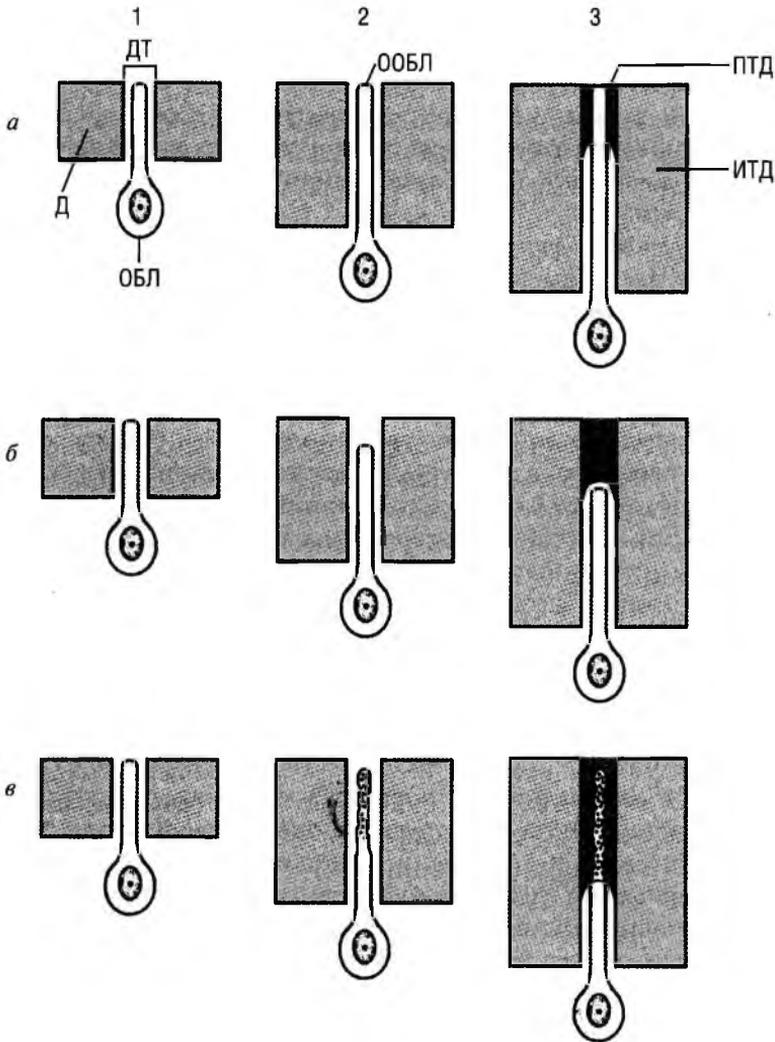


Рис. 6.7. Гипотезы о взаимоотношениях отростка одонтобластов и дентинных трубочек на последовательных стадиях дентиногенеза (1–3): *а* — отросток одонтобласта удлиняется по мере отложения дентина, а его периферический конец остается у эмалевого края дентинной трубочки; *б* — отросток по достижении определенной длины смещается в сторону пульпы, оставляя за собой пустую дентинную трубочку; заполняющуюся перитубулярным дентином; *в* — периферический участок отростка дегенерирует, а его остатки включаются в матрикс перитубулярного дентина. ОБЛ — одонтобласт (тело клетки); ООБЛ — отросток одонтобласта; Д — дентин; ДТ — дентинная трубочка; ИТД — интертубулярный дентин; ПТД — перитубулярный дентин

в организме — столь протяженные клеточные отростки, не обеспеченные структурной и метаболической поддержкой других клеток, в тканях более нигде не встречаются, а имеющие сходное строение аксоны нервных клеток полностью (за исключением терминалей) окружены поддерживающими их нейрореммоцитами (шванновскими клетками);

- 2) отросток одонтобласта по достижении определенной длины смещается в сторону пульпы, оставляя за собой пустую дентинную трубочку, в которой образуется перитубулярный дентин;
- 3) периферический участок отростка одонтобласта дегенерирует, а его остатки включаются в матрикс перитубулярного дентина.

Не исключено, что изменения отростка по мере отложения дентина протекают с участием двух или всех указанных механизмов.

В настоящее время большинство исследователей полагают, что отростки одонтобластов, по крайней мере в существенной части этих клеток, протягиваются по всей длине дентинных трубочек, оканчиваясь у дентино-эмалевого соединения, вблизи которого они истончаются до 0,7–1,0 мкм. При этом их длина может достигать 5000 мкм. Часть отростков заканчивается сферическим расширением диаметром 2–3 мкм.

Нервные волокна направляются в прединтин и дентин из периферической части пульпы, в которой они оплетают тела одонтобластов (см. главу 8). Большинство волокон проникают в дентин на глубину нескольких микрометров, отдельные же волокна — на 150–200 мкм. Часть нервных волокон, достигая прединтина, делятся на многочисленные ветви с концевыми утолщениями. Площадь одного такого терминального комплекса достигает 100 000 мкм². Некоторые волокна дают терминальные ветвления, которые иннервируют до 100 дентинных трубочек. Другие нервные волокна проходят через прединтин, не ветвясь.

У входа в дентинные трубочки нервные волокна существенно сужаются; внутри трубочек безмиелиновые волокна лежат продольно вдоль отростка одонтобласта, располагаясь в его желобке, или имеют спиральный ход, оплетая его и изредка формируя ответвления, идущие под прямым углом к трубочкам. Чаше всего в трубочке имеется одно нервное волокно, однако иногда обнаруживается по нескольку волокон. Нервные волокна значительно тоньше отростка и местами имеют варикозные расширения. В нервных волокнах выявляются многочисленные митохондрии, микротрубочки и нейрофиламенты, пузырьки с электронно-прозрачным или плотным содержимым. Местами волокна вдавливаются в отростки одонтобластов, причем в этих участках между ними выявляются соединения типа плотных и щелевых контактов. Типичные синаптические контакты между нервными волокнами и отростками одонтобластов не обнаружены.

Нервные волокна присутствуют лишь в части дентинных трубочек (по разным оценкам, во внутренних участках коронки эта доля составляет 0,05–8 %). Наибольшее число нервных волокон содержится в прединтине и дентине моляров в области рогов пульпы, где более 25–40 % отростков одонтобластов сопровождаются нервными волокнами. В середине дентина коронки зуба это число снижается до 5 %, а в дентине корня — до 1 % и менее. Наименьшее число дентинных трубочек, содержащих нервные волокна, встречается в апикальной части корня (0,02–0,2 %).

Большинство исследователей полагают, что нервные волокна в дентинных трубочках являются эфферентными (т. е. влияют на активность одонтобластов), а не афферентными (чувствительными), воспринимающими изменения окружающей их среды. Имеются, однако, сообщения, что маркеры, введенные в тела чувствительных нейронов в узле тройничного нерва, распространяются по их

периферическим отросткам, маркируя нервные волокна в пульпе зуба, включая некоторые, проникающие на глубину порядка 100–200 мкм в дентинные трубочки. Все представленные выше данные об иннервации дентина касаются первичного и вторичного дентина. Третичный дентин практически не содержит нервных волокон.

6.2.3. Перитубулярный и интертубулярный дентин

Перитубулярный дентин представляет собой слой дентина, непосредственно окружающий каждую дентинную трубочку и образующий ее стенку (рис. 6.8). По сути, с учетом процесса формирования, перитубулярный дентин правильнее следовало бы называть *интратубулярным*, так как он образуется внутри трубочки, уменьшая со временем первоначальный диаметр ее просвета.

Толщина слоя перитубулярного дентина в коронке у пульпарного края трубочки составляет, в среднем, около 44 нм, а у дентино-эмалевой границы — 750–1000 нм. В корне толщина слоя перитубулярного дентина примерно в 2 раза меньше, чем в коронке. Перитубулярный дентин слабо выражен в зубах молодых людей и отсутствует в интерглобулярном дентине.

Отложение перитубулярного дентина начинается вскоре после завершения формирования плащевого дентина. Таким образом, дентинная трубочка является вторым после преддентина участком отложения дентина, которое продолжается в течение всей жизни. Скорость образования перитубулярного дентина нарастает при стирании зубов.

Перитубулярный дентин по составу матрикса отличается от интертубулярного дентина, заполняющего пространства между трубочками. Во-первых, в нем содержится меньше коллагеновых фибрилл и больше сульфатированных протеогликанов. Во-вторых, концентрация минеральных веществ в перитубулярном дентине выше (на 20–40 %), чем в интертубулярном, имеются также некоторые различия и в характере содержащихся в нем кристаллов. Благодаря указанным особенностям перитубулярный дентин тверже интертубулярного почти в 5 раз.

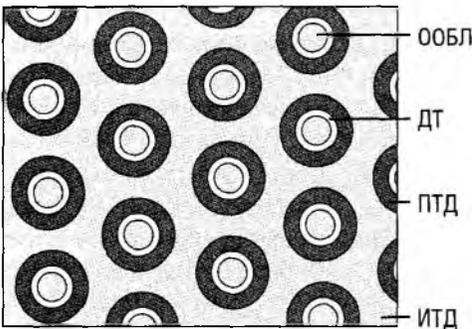


Рис. 6.8. Дентинные трубочки; перитубулярный и интертубулярный дентин: ПТД — перитубулярный дентин; ИТД — интертубулярный дентин; ДТ — дентинные трубочки; ООБЛ — отростки одонтобластов

Компоненты перитубулярного дентина синтезируются в теле одонтобластов, откуда транспортируются по их отросткам внутри трубочки, выделяясь в их дистальных участках. Этот транспорт — уникальное явление в клеточной биологии с учетом 100-кратных различий размеров (длины) тела одонтобласта (в среднем 30 мкм) и протяженности его отростка (до 3 мм, или 3000 мкм). Аналогичный процесс протекает лишь в нейронах (аксональный транспорт), которые могут иметь и более длинные отростки, однако, в отличие от аксонов, процесс транспорта в отростке одонтобласта остается мало изученным.

В целом, полученные данные позволяют представить себе дентин как систему из менее обызвествленного интертубулярного дентина, пронизанного дентинными трубочками, каждая из которых окружена сверхминерализованным цилиндром перитубулярного дентина. Благодаря повышенной твердости перитубулярный дентин дополнительно усиливает механические свойства интертубулярного дентина, обеспечивая общую прочность зуба.

Интертубулярный дентин (см. рис. 6.8) составляет основную массу дентина. В ходе развития зуба образуется первым как в плащевом, так и в околопульпарном дентине, заполняя пространства между дентинными трубочками. Он представлен в основном обызвествленными коллагеновыми фибриллами диаметром 50–200 нм, лежащими преимущественно под прямыми углами к дентинным трубочкам. Кристаллы гидроксиапатита расположены вдоль оси фибрилл. Вследствие относительно редкого расположения дентинных трубочек и их малого диаметра в области дентино-эмалевого соединения, интертубулярный дентин занимает до 96 % площади поверхности дентина на шлифе или срезе. Вблизи пульпы, где более крупные трубочки располагаются плотнее, на интертубулярный дентин приходится всего около 12 % общей поверхности дентина.

Клиническое значение: различия растворимости перитубулярного и интертубулярного дентина. Поскольку содержание органических веществ в перитубулярном дентине минимально, при декальцинации (в результате растворения минеральных компонентов под действием кислот) он почти полностью исчезает. Это обстоятельство имеет большое клиническое значение — при деминерализации дентина, связанной с воздействием микробных кислот при кариесе, перитубулярный дентин подвергается разрушению значительно быстрее интертубулярного, что приводит к расширению трубочек и увеличению проницаемости дентина. Аналогичным образом при пломбировании зубов вещества, используемые для кислотного протравливания, вследствие преимущественного удаления перитубулярного дентина увеличивают просвет дентинных трубочек, обуславливая нарастание проницаемости дентина.

6.3. СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ ПРОНИЦАЕМОСТИ ДЕНТИНА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЕЕ РАЗЛИЧИЙ

Благодаря присутствию в дентине огромного числа трубочек и их ветвей он, несмотря на свою прочность и кажущуюся плотность, обладает очень высокой проницаемостью. Это обстоятельство имеет существенное клиническое значение, поскольку при разрушении покрывающей дентин эмали (например, в результате кариеса) обнажающаяся поверхность дентина вступает в контакт со средой полости рта. При этом по системе дентинных трубочек в сторону стерильной пульпы начинают распространяться жидкость, микроорганизмы и их продукты, включая токсичные вещества. Установлено, однако, что в живых зубах бактерии не способны свободно и беспрепятственно проникать из дентина в пульпу через дентинные трубочки, обнаженные в результате кариеса или препарирования полости.

Микробы, распространяясь по дентинным трубочкам, встречают на своем пути значительное сопротивление, вероятно, вследствие сужений трубочек, неровностей их стенок, присутствия отростка одонтобласта и тока дентинной жидкости от пульпы к дентино-эмалевой границе — в сторону, противоположную направлению потенциального распространения микробов. В результате более 99 % бактериальных клеток, попадающих в трубочки, в них задерживаются. В отличие от самих живых микробных клеток, вещества, выделяемые ими, сравнительно свободно распространяются по дентинной жидкости, поэтому при кариесе реакция пульпы предшествует ее инфицированию — микробные продукты попадают в пульпу раньше, чем сами микробные клетки.

Описанный защитный механизм, обусловленный преимущественно током дентинной жидкости, отсутствует в зубах с удаленной пульпой, поэтому микроорганизмы проникают в пульпарную полость из дентина сравнительно быстро. Если на поврежденный дентин воздействуют механические силы, например при жевании или выполнении слепков, то усиливающееся гидростатическое давление внутри трубочек способствует проталкиванию бактерий через дентин в пульпу.

Проницаемость дентина не одинакова в его различных топографических зонах (коронке и корне, плащевой и околопульпарной), она меняется также и в зависимости от возраста человека.

Различия проницаемости коронкового и корневого дентина. Поскольку дентинные трубочки способны служить путями распространения микробов и различных веществ внутри зуба, а раздражение трубочек обуславливает болевую чувствительность, высокая плотность расположения дентинных трубочек в коронке зуба (см. рис. 6.5) может объяснить тот факт, почему бактерии распространяются в ней столь быстро, а раздражители, воздействующие на нее, легко вызывают болевые ощущения.

Напротив, относительно низкая плотность расположения дентинных трубочек в корне, в особенности его апикальной части, способствует высокой эффективности эндодонтического лечения. Это обусловлено тем, что малое число дентинных трубочек ограничивает область обитания микроорганизмов, способных выделять различные ферменты, метаболиты и продукты разрушения тканей в периапикальную зону. И поэтому, если в результате лечения достигается хорошая obturация системы корневого канала, остается очень мало участков, в которых могут сохраняться бактерии. При эндодонтическом лечении следует также учитывать, что у молодых людей по сравнению с пожилыми дентин апикальной области корня содержит большее число дентинных трубочек, в которых могут находиться многочисленные микроорганизмы.

Различия проницаемости поверхностного и глубокого дентина. Более высокая плотность расположения и большие размеры дентинных трубочек вблизи пульпарной полости, чем в направлении дентино-эмалевого соединения (см. рис. 6.5), имеют большое клиническое значение. Во-первых, этим объясняется более высокая прочность периферического дентина по сравнению с лежащим вблизи пульпы (поскольку в первом больший относительный объем занят обызвествленным межклеточным веществом и меньший — дентинными трубочками). Во-вторых, при глубоком препарировании дентина (глубокой по-

лости) обнажается большее количество дентинных трубочек и повреждается более значительное число одонтобластов и их отростков, чем при поверхностном препарировании. Так, в глубоких участках дентина у молодого человека трубочки занимают до 30–50 % объема ткани, тогда как в периферических участках на них приходится только 2–4 %. В-третьих, поскольку воздействие на поверхность дентина потенциально вредных факторов вызывает повреждение пульпы, а размеры и плотность расположения дентинных трубочек нарастают от периферии вглубь дентина, то чем ближе к пульпе оказываются микробы и их токсичные продукты (вследствие кариеса, стирания или препарирования зуба) или разнообразные стоматологические материалы, тем существенней (вследствие усиленной проницаемости дентина) диффузия этих веществ в пульпу и их потенциальное повреждающее действие. Таким образом, при наличии в дентине полости защищенность подлежащей пульпы определяется толщиной сохранившегося над ней слоя «остаточного» дентина. При глубоких дефектах, когда расстояние между «дном» полости в дентине и пульпой составляет менее 0,5 мм, воздействие факторов среды полости рта на пульпу через открытые многочисленные крупные дентинные трубочки почти столь же значительно, как и при ее действительном обнажении. Между тем, при использовании различных лечебных средств и пломбирочных материалов минимальная толщина слоя дентина, которая способна защитить подлежащую пульпу от их токсического влияния и предотвратить ее повреждение, может варьировать в достаточно широких пределах в зависимости от природы этих веществ и особенностей дентина конкретного пациента, которые в значительной мере определяются его возрастом.

Различия проницаемости дентина в зависимости от возраста пациента.

Проницаемость дентина уменьшается с возрастом вследствие непрерывного отложения перитубулярного дентина, который вызывает массивную облитерацию дентинных трубочек и появление прозрачного (склерозированного) дентина. Этот процесс начинается в апикальной области корня и распространяется в сторону коронки. Плотность расположения дентинных трубочек во всех отделах зуба при старении существенно снижается. По некоторым данным, в естественных физиологических условиях около 50 % дентинных трубочек с возрастом подвергаются облитерации.

6.4. СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДЕНТИНА

Дентин является одной из наиболее чувствительных тканей организма, это дает основание предполагать, что он очень богато иннервирован. Однако в наружных и средних отделах дентина нервные волокна отсутствуют. Вместе с тем различные по своей природе воздействия на дентин (температурные, механические, химические, электрические) вызывают болевые ощущения. Вследствие конвергенции афферентных волокон пульпы и волокон, идущих от других структур стенки полости рта, эти болевые ощущения трудно локализируются. Наибольшей чувствительностью дентин обладает в области дентино-эмалевой границы и вблизи пульпы. Чувствительность дентина к различным воздействиям объясняется тремя гипотезами (рис. 6.9).

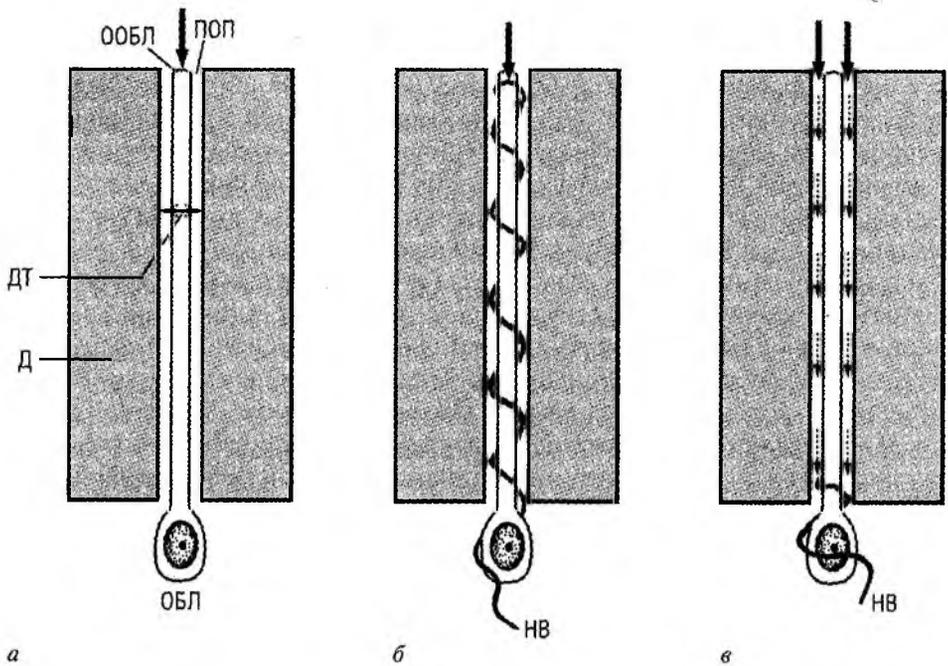


Рис. 6.9. Гипотезы, объясняющие чувствительность дентина: *а* — рецепторная гипотеза; *б* — непосредственной нервной стимуляции; *в* — гидродинамическая. Предполагается, что раздражение дентина в области дентино-эмалевого соединения вызывает болевые ощущения благодаря его восприятию отростками одонтобластов (рецепторная гипотеза), нервными волокнами в периферических частях дентинных трубочек (гипотеза непосредственной нервной стимуляции), свободными нервными окончаниями в пульпе зуба в области границы с дентином, реагирующими на быстрые ударные перемещения дентинной жидкости (гидродинамическая гипотеза). ОБЛ — одонтобласт (тело клетки); ООБЛ — отросток одонтобласта; Д — дентин; ДТ — дентинная трубочка; ПОП — периодонтобластическое пространство, заполненное дентинной жидкостью; НВ — нервное волокно

1. Рецепторная гипотеза основывается на том, что сами одонтобласты являются клетками, воспринимающими раздражение своими отростками и передающими его на нервные волокна в дентинной трубочке или в периферических участках пульпы. В качестве аргумента в пользу этой гипотезы ссылаются на происхождение одонтобластов из нервного гребня и указывают на то, что отростки этих клеток располагаются практически во всех дентинных трубочках и доходят до области дентино-эмалевого соединения. Однако считается, что одонтобласты не способны генерировать потенциалы действия, а в области контактов их отростков с нервными волокнами пульпы типичные синаптические окончания не обнаружены. Более того, установлено, что чувствительность дентина сохраняется после разрушения слоя одонтобластов. Между тем, в последние годы появился ряд исследований, показавших возбудимость одонтобластов и их способность воспринимать раздражения.

2. Гипотеза непосредственной нервной стимуляции основана на представлении о том, что восприятие раздражения осуществляется нервными

окончаниями в зоне максимальной чувствительности дентина — области дентино-эмалевого соединения. Однако большинство исследователей отрицают присутствие нервных окончаний в этой зоне, а имеющиеся данные свидетельствуют о проникновении нервных волокон в дентинные трубочки на глубину всего лишь от 100 до 200 мкм (см. сведения об иннервации дентина выше, а также в главе 8). Более того, нервные волокна в дентинных трубочках, по-видимому, являются эфферентными, а не афферентными, причем воздействие местных анестетиков и нейроактивных веществ на обнаженную поверхность дентина не снижает и не увеличивает его чувствительность (последний факт вступает в противоречие также и с рецепторной гипотезой).

3. Гидродинамическая гипотеза в настоящее время считается наиболее обоснованной, поскольку она наилучшим образом объясняет данные многочисленных клинических и экспериментальных наблюдений. Согласно этой гипотезе различные воздействия на дентинные трубочки (температурные, механические, высушивание, аппликация гипертонических растворов) обуславливают быстрые ударные перемещения дентинной жидкости, которые вызывают раздражение свободных нервных окончаний в пульпе в области границы с дентином. Резкому перемещению жидкости по дентинным трубочкам под влиянием указанных факторов способствует их очень малый диаметр (значительно меньший, чем, например, размер эритроцита), обуславливающий выраженный физический эффект капиллярности. Установлено при этом, что ток дентинной жидкости, направленный изнутри кнаружи, вызывает большее раздражение чувствительных нервных окончаний и более выраженную болевую реакцию, чем ориентированный снаружи внутрь. Порог болевой чувствительности в первом случае примерно в 2 раза ниже, чем во втором, поэтому воздействия, вызывающие перемещение дентинной жидкости в направлении изнутри кнаружи (высушивание, испарение, воздействие гипертонических растворов, холода), обуславливают наиболее выраженные болевые реакции. Болевая реакция зуба на сладкое, по-видимому, является результатом воздействия на дентинные трубочки, обнаженные вследствие кариеса, насыщенного гипертонического раствора сахарозы в слюне.

Характерно, что резкие перепады температуры зуба (при его охлаждении или нагревании) способны вызвать гидродинамическую стимуляцию чувствительных нервов пульпы и болевую реакцию даже в полностью здоровом зубе. При воспалении пульпы может происходить повышение чувствительности (сенсбилизация) расположенных в ней болевых рецепторов (*ноцицепторов*), в результате чего температурная чувствительность зуба существенно возрастет.

Таким образом, дентинные трубочки служат своеобразным гидравлическим связующим звеном между обнаженной поверхностью дентина и нервными окончаниями, расположенными в пульпе или в области пульпарных концов трубочек. Высказывается мнение, что чувствительность дентина играет полезную роль, поскольку она предупреждает о возникновении сообщения между обнаженным дентином и пульпой.

В связи с приведенными данными очевидно, что чувствительность дентина обуславливается его проницаемостью. В частности, способность нервных

окончаний реагировать на раздражение зависит от толщины дентина: при гидродинамической стимуляции тонкий дентин обладает большей чувствительностью, чем толстый. Чувствительность дентина связана и с плотностью расположения и проходимостью дентинных трубочек: их сужение и obturation при склерозировании дентина вызывают снижение чувствительности. Напротив, кислотное протравливание обнаженного дентина, разрушая *смазанный слой* (см. раздел 6.6) и расширяя устья трубочек, резко повышает чувствительность дентина к раздражителям.

Чувствительность дентина определяется также плотностью расположения нервных окончаний (долей дентинных трубочек, содержащих нервные окончания), которая варьирует в различных его участках. По причине меньшего содержания нервных волокон дентин корня менее чувствителен, чем дентин коронки.

Наряду с болевой чувствительностью дентина, другим ярким примером действия мощных гидродинамических сил, возникающих в дентинных трубочках при раздражении пульпы, является феномен смещения тел одонтобластов из периферического слоя пульпы в дентинные трубочки (см. главу 8).

Структурные основы явления гиперчувствительности дентина. Повышенная чувствительность (*гиперчувствительность*) дентина — распространенное явление, которое отмечается у 8–57 % взрослого населения во всех странах мира. У пациентов, страдающих пародонтитом, гиперчувствительность дентина встречается, по разным данным, в 60–98 % случаев. Иногда повышенная чувствительность является результатом использования отбеливателей зубов.

В соответствии с принятым определением гиперчувствительность характеризуется возникновением кратковременной острой боли при раздражении обнаженной поверхности дентина различными факторами (температурными, механическими, осмотическими, химическими и др.), причем эта боль не связана с другими дефектами или заболеваниями зуба. Могут поражаться любые зубы, однако чаще всего — клыки и первые премоляры, преимущественно на вестибулярных поверхностях. Как правило, гиперчувствительность дентина связана с обнажением дентина в области шейки зуба, который в норме покрыт тонким слоем цемента (или эмали). Этот слой легко разрушается при рецессии десны, вследствие истирания (в особенности при пользовании жесткими зубными щетками и абразивными зубными пастами, чистке межзубных промежутков нитью и зубочистками) и эрозии (под действием кислот пищи и напитков). Поскольку при этом обнажаются устья дентинных трубочек, гиперчувствительность дентина объясняют происходящими в них гидродинамическими явлениями, стимулирующими болевые нервные окончания. Исследования показали, что при гиперчувствительности на стандартной площади дентина число открытых дентинных трубочек примерно в 8 раз больше, чем в нечувствительных зубах.

Со временем повышенная чувствительность дентина может уменьшаться вследствие снижения действия гидродинамических сил, например в результате постепенной закупорки трубочек минеральными отложениями или образования репаративного дентина в области пульпарных концов трубочек. С возрас-

том происходит естественное снижение чувствительности дентина вследствие склерозирования его трубочек.

Клиническое значение: *структурные основы лечения гиперчувствительности дентина.* Тактика лечения гиперчувствительных зубов также основана на гидродинамической теории чувствительности и направлена: 1) на прекращение доступа ротовой среды к обнаженным дентинным трубочкам, 2) на блокирование болевых нервных окончаний и 3) на уменьшение диаметра обнаженных дентинных трубочек или их obturацию. Первая группа методов включает использование коронок или хирургических методов восстановления нормального расположения десневого края (обычно путем трансплантации десны). Вторая группа методов связана с нанесением на обнаженную поверхность дентина веществ (например, хлорида или нитрата калия в составе зубных паст), которые, проникая в открытые трубочки, блокируют активность нервных окончаний и передачу болевого сигнала от них в ЦНС. Третья, наиболее распространенная, группа методов основана на приемах, нацеленных на ограничение или прекращение движения жидкости в дентинных трубочках. Это достигается различными путями: формированием аморфного слоя на обнаженной поверхности корня посредством ее полировки; использованием веществ, образующих нерастворимые преципитаты внутри дентинных трубочек; пропитыванием дентинных трубочек пластическими смолами; их закупоркой дентин-связывающими веществами. Разработаны, в частности, нанобиостеклянные соединения на основе кремния, который после растворения служит нуклеатором растворенных в материале фосфорных солей кальция. После воздействия такого материала на поверхность дентина просвет трубочек целиком заполняется биоактивным стеклом, которое в последующем превращается в апатитовые «палочки», проникающие на глубину до 270 мкм.

6.5. ПЕРВИЧНЫЙ, ВТОРИЧНЫЙ И ТРЕТИЧНЫЙ ДЕНТИН

Согласно принятой классификации в зависимости от порядка развития, топографии и структурно-функциональных особенностей дентин подразделяют на три типа: первичный, вторичный и третичный (рис. 6.10).

Первичный дентин — дентин, связанный с развитием, образуется в период формирования и прорезывания зуба, составляя основную часть этой ткани. Он откладывается одонтобластами со средней скоростью 4–8 мкм/сут, причем периоды их активности чередуются с периодами покоя. Эта периодичность отражается наличием в дентине *ростовых линий* (рис. 6.11). Описаны два основных типа таких линий — *контурные линии Оуэна* и *ростовые линии Эбнера*. Первые направлены перпендикулярно ходу дентинных трубочек, но не всегда параллельны наружной поверхности дентина. Ростовые линии Эбнера располагаются ближе друг к другу, чем контурные линии, с периодичностью в коронке около 20 мкм. Между линиями Эбнера прослеживаются более часто идущие линии с периодичностью 4 мкм. Предполагают, что последние непосредственно соответствуют суточному ритму отложения органического матрикса дентина, а линии Эбнера — более медленному

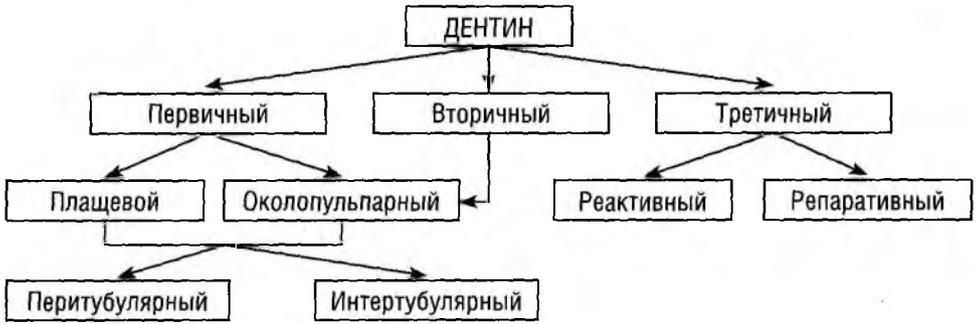


Рис. 6.10. Типы дентина

5–8-суточному циклу. В дентине временных зубов (часто и первого постоянного моляра) хорошо заметна *неонатальная линия*, которая разделяет дентин, образовавшийся до и после рождения, и отражает замедление дентиногенеза в перинатальный период длительностью около 15 суток. В эпонимических наименованиях отдельных линий роста существуют значительные разночтения (см. примечание в главе 15).

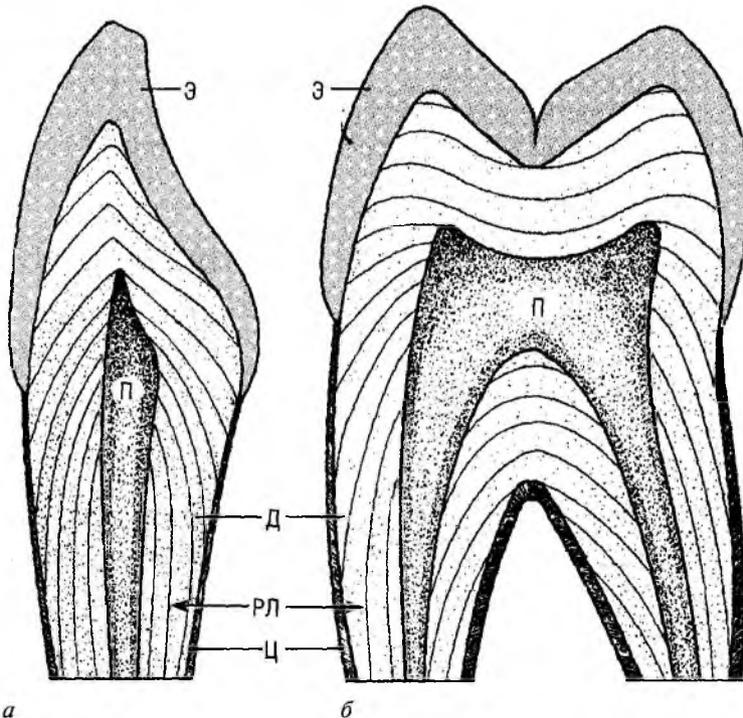


Рис. 6.11. Ростовые линии дентина в резце (а) и моляре (б): РЛ — ростовые линии; Д — дентин; Э — эмаль; Ц — цемент; П — пульпа

Вторичный дентин (регулярный, или физиологический, вторичный дентин) — часть околопульпарного, образуется в сформированном зубе после прорезывания и является продолжением первичного дентина (рис. 6.12). Вторичный дентин образуется примерно в 10 раз медленнее, чем первичный. По сравнению с первичным дентином, вторичный характеризуется несколько менее упорядоченным расположением дентинных трубочек и коллагеновых фибрилл, более низкой степенью минерализации. Трубочки вторичного дентина — менее многочисленные и более узкие; пересекая границу первичного и вторичного дентина (*демаркационную линию, линию покоя*), в одних участках они не меняют своего хода, а в других — S-образно изгибаются.

Отложение вторичного дентина происходит неравномерно: наиболее активно он образуется в боковых стенках и крыше пульпарной камеры, а в многокорневых зубах — в ее дне. В результате отложения вторичного дентина форма пульпарной камеры изменяется (в частности сглаживаются рога пульпы), а ее объем снижается. Скорость отложения вторичного дентина с возрастом снижается, у женщин она ниже, чем у мужчин. Толщину слоя вторичного дентина можно использовать в качестве одного из показателей для оценки возраста индивидуума.

Клиническое значение: отложение вторичного дентина в коронке и корне зуба. Отложение вторичного дентина приводит к изменению формы пульпарной полости, а также размеров и локализации апикальных отверстий. При эндодонтическом лечении в результате усиленного отложения вторичного дентина в зубах пожилых людей затруднены доступ в пульпарную камеру и обнаружение коронковых отверстий суженных корневых каналов. Вместе с тем усиленное отложение вторичного дентина в области апикального отверстия препятствует утечке пломбирочных материалов за его пределы и способствует его лучшей obturации.

Третичный дентин (иррегулярный вторичный, заместительный дентин) образуется в ответ на действие раздражающих факторов — кариеса, стирания, абразии, эрозии, препарирования дентина и пломбирочных материалов (см. рис. 6.12). В отличие от первичного и вторичного дентина, которые располагаются вдоль

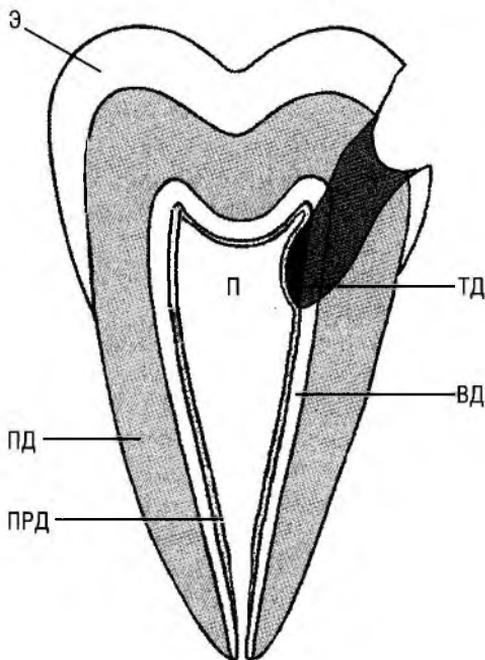


Рис. 6.12. Первичный, вторичный и третичный дентин: ПД — первичный дентин; ВД — вторичный дентин; ТД — третичный дентин; ПРД — предентин; Э — эмаль; П — пульпа

всей пульпарно-дентинной границы и образуются в результате физиологических процессов, третичный формируется более или менее локально — только клетками, непосредственно реагирующими на раздражение. Он может образовываться в любом участке стенки пульпарной камеры, наиболее часто — в области рогов пульпы.

Третичный дентин обычно резко отделен от вторичного выраженной границей — гиперхромной полоской, известной как *кальциотравматическая линия*. Считается, что ее образование свидетельствует о нарушении нормальной деятельности одонтобластов по выработке и минерализации дентина (кальциотравматической реакции).

Быстрая выработка третичного дентина характерна для глубокого кариеса, при котором раздражение одонтобластов микробными факторами и продуктами разрушения дентина стимулирует их секреторную активность. Препарирование зуба, необходимое для восстановления поврежденной кариесом поверхности зуба, также является стимулом для одонтобластов, расположенных в соответствующей зоне пульпы. Количество и структура третичного дентина зависят от природы, интенсивности и длительности воздействия. Он является продолжением первичного или вторичного регулярного дентина, обычно неравномерно и слабо минерализован и характеризуется неправильным ходом или даже отсутствием дентинных трубочек и разнообразными включениями.

Установлено, что третичный дентин начинает откладываться уже спустя несколько суток после препарирования зуба, его образование протекает со средней скоростью около 1,5 мкм/сут — в несколько раз превышающей скорость отложения вторичного дентина. Эта скорость более высока в первые 7 нед и резко снижается в дальнейшем. При формировании под кариозным поражением слоя третичного дентина новообразованный матрикс в этом участке может закупоривать дентинные трубочки, благодаря чему уменьшается проницаемость дентина и снижается концентрация раздражителей, попадающих в пульпу из области поражения.

Выделяют две разновидности третичного дентина — *реактивный третичный дентин* и *репаративный третичный дентин*, и соответствующие им два варианта дентиногенеза — *реактивный дентиногенез* и *репаративный дентиногенез*. По-видимому, указанные варианты дентиногенеза запускаются одними и теми же сигнальными молекулами, однако биологические процессы, лежащие в основе образования соответствующих видов третичного дентина, отличаются друг от друга (рис. 6.13).

1. Реактивный третичный дентин образуется при умеренном повреждающем воздействии на первичный дентин, не вызывающем необратимых повреждений отростков и тел одонтобластов, поэтому матрикс реактивного дентина вырабатывается теми же одонтоблaстами, которые ранее участвовали в выработке первичного и вторичного дентина и сохранили свою жизнеспособность после повреждения. Этим же объясняется и тот факт, что дентинные трубочки первичного и вторичного дентина будут продолжаться непосредственно в трубочки третичного дентина. При реактивном дентиногенезе повреждение дентина распознается одонтоблaстами благодаря воздействию

на них молекулярных сигналов, вызывающих стимуляцию их активности и отложение ими реактивного дентина. Указанные процессы полностью реализуются, например, уже в течение 4 нед после препарирования дентина.

При образовании реактивного дентина скорость синтеза коллагена I типа одонтобластами в околопульпарных участках нарастает одновременно с увеличением активности таких ферментов, как щелочная фосфатаза и АТФаза. Эти ферменты необходимы для выделения фосфатов и выработки энергии для быстрой минерализации образуемого органического матрикса.

Клиническое значение: различия скорости реактивного дентиногенеза. Стимуляция одонтобластов и скорость образования ими реактивного дентина тем выше, чем ближе располагается участок повреждения дентина. Между тем, если этот участок располагается слишком близко, то на одонтобласты через открытые многочисленные крупные дентинные трубочки начинают оказывать резкое влияние вредные факторы среды полости рта, вызывая их повреждение и гибель. Так происходит, например, при глубоком препарировании дентина, когда толщина слоя «остаточного дентина» между дном полости в дентине и пульпой равна менее 0,25 мм: количество сохранившихся одонтобластов в два раза ниже, чем при толщине слоя выше 1 мм. Следовательно, глубокое препарирование дентина вследствие гибели одонтобластов может снижать скорость образования реактивного дентина. Скорость реактивного дентиногенеза зависит от возраста человека: она сравнительно низкая у детей и увеличивается к юношескому возрасту (примерно в 5 раз с 10 до 18 лет), достигает плато в молодом возрасте и снижается в дальнейшем в пожилом и старческом возрасте. Эти особенности необходимо учитывать в клинической практике при лечении зубов у детей и пожилых людей, поскольку в указанных возрастных группах реакция формирования реактивного дентина может оказаться недостаточной для адекватной защиты пульпы зуба, со стороны которой могут возникнуть осложнения.

2. Репаративный третичный дентин образуется после сильного повреждающего воздействия на дентин, вызвавшего гибель ранее функционировавших одонтобластов, его источником служит деятельность вновь возникших одонтобластов (*заместительных одонтобластов*, или *одонтобластов второго поколения*), которые развиваются при благоприятных условиях из малодифференцированных клеток-предшественников пульпы и замещают собой погибшие одонтобласты (см. рис. 6.13). Репаративный дентиногенез протекает сложнее и требует значительно более длительного времени, чем реактивный. Он включает следующий каскад процессов:

- 1) деление клеток-предшественников одонтобластов;
- 2) хемотаксис клеток-предшественников одонтобластов;
- 3) миграцию к периферии пульпы;
- 4) адгезию и морфофункциональную дифференцировку в одонтобласты;
- 5) активную выработку матрикса репаративного третичного дентина (см. рис. 8.8).

В начале этого процесса при поступлении клеток пульпы в зону некроза они приобретают отростчатую форму и вырабатывают органический матрикс, со-

стоящий на 88 % из коллагена I типа и на 12 % — из коллагена III типа и фибронектина. Ткань, образующаяся при минерализации этого матрикса, называется *фибродентином*. Поскольку в этой ткани клетки нередко оказываются окруженными матриксом, такой дентин напоминает кость (отчего его называют также *остеодентином*), а содержащиеся в нем клетки — фибродентиноцитами или остеодентиноцитами. Он не содержит дентинных трубочек, менее минерализован и слабо структурирован по сравнению с обычным дентином. Отростчатые секреторно активные клетки на его поверхности называют *фибродентинобластами* или *остеодентинобластами*.

Формирование слоя фибродентина рассматривается некоторыми исследователями как необходимое условие для прикрепления и дифференцировки клеток пульпы в заместительные одонтобласты, образующие собственно репаративный дентин. Последний обычно содержит трубочки, которые лежат под некоторым углом к трубочкам ранее образованного дентина. В трубочках располагаются отростки одонтобластов, а тела этих клеток (как правило, более короткие, чем у эмбриональных одонтобластов) находятся в пульпе. Трубочки зачастую располагаются более редко и не соединяются с ранее сформированными, в результате чего проницаемость дентина резко снижается. Трубочки могут быть также разъединены слоем не содержащего трубочек (атубулярного) дентина или фибродентина. Формирование такой ткани может, в определенном смысле, играть положительную роль, ограничивая поступление в пульпу токсичных веществ, микроорганизмов и их метаболитов.

Заместительные одонтобласты морфологически и функционально в целом сходны с эмбриональными. Однако, по мнению некоторых авторов, возникшие из недифференцированных новые секреторно активные клетки являются не истинными одонтобластами, а лишь одонтобластоподобными клетками, отчего они не в полной мере способны воспроизводить нормальную структуру дентина.

В клинических условиях образование третичного дентина может сочетать в себе признаки как реактивного, так и репаративного дентиногенеза, поскольку часть одонтобластов сохраняют жизнеспособность, другие — гибнут и замещаются вновь образованными клетками. Продемонстрировано, что при лечении кариеса более чем в 50 % зубов в участках под пломбами происходит образование реактивного дентина, а в 90 % зубов после обнажения пульпы образовывались «мостики» из репаративного третичного дентина.

Таким образом, процесс реактивного или репаративного дентиногенеза в области разрушения тканей зуба проявляется отложением третичного дентина, который либо способствует утолщению барьера между местом повреждения и защищенной дентином пульпой, либо обеспечивает формирование «мостика» над незащищенной пульпой — единственной дентинной структурой, отделяющей ее от ротовой среды. В результате этого процесса пульпа, которая подвергается неблагоприятным воздействиям факторов полости рта, как бы «отгораживается» от зоны поражения формирующимся третичным дентином, сохраняя благодаря этому свою жизнеспособность. На основании представлений о защитной роли третичного дентина разрабатываются методы и материалы для стимуляции его отложения.

Ключевыми сигнальными молекулами, регулирующими процесс образования третичного дентина, служат в основном те же вещества, что контролируют развитие зубного зачатка и дифференцировку одонтобластов в эмбриональном периоде. Это — факторы роста, выделяемые поврежденным дентином: ТФР, ФРСЭ, ИФР, ФРФ, ЭФР и КМБ.

6.6. СКЛЕРОЗИРОВАННЫЙ (ПРОЗРАЧНЫЙ) ДЕНТИН, МЕРТВЫЕ ПУТИ В ДЕНТИНЕ И АМОРФНЫЙ (СМАЗАННЫЙ) СЛОЙ

Склерозированный (прозрачный) дентин образуется в результате прогрессивного отложения перитубулярного дентина в дентинных трубочках, что вызывает их постепенное сужение и полную *облитерацию*. Эти изменения могут быть связаны с естественным процессом старения, в особенности в корневом дентине, где небольшие участки склерозированного дентина выявляются вблизи апикального отверстия уже с молодых лет («физиологическое» склерозирование, проявляется на третьем десятилетии жизни), увеличиваясь с возрастом. Они могут также развиваться под действием различных патологических процессов, например кариеса, истирания («патологическое» склерозирование). Начальные признаки склерозирования отдельных дентинных трубочек выявлены в интактных премолярах людей в возрасте 18 лет.

Приобретение склерозированным дентином *прозрачности* обусловлено заполнением его трубочек, расположенных в определенном участке, минерализованным материалом, обладающим тем же коэффициентом преломления, что и остальной дентин. Этот материал по своей ультраструктуре сходен с перитубулярным дентином.

Описаны два пути обызвествления содержимого дентинных трубочек: при первом минерализация начинается в периодонтобластическом пространстве и лишь затем захватывает отросток одонтобласта, при втором — ее началом служит обызвествление отростка с последующей минерализацией периодонтобластического пространства. Образование прозрачного дентина начинается в апикальной области корня и медленно прогрессирует в направлении коронки. По толщине слоя дентина оно распространяется от дентино-эмалевого соединения в направлении пульпы.

Вследствие того, что склерозирование дентина снижает его проницаемость, ограничивая диффузию через него токсичных веществ, оно может продлить период жизнеспособности пульпы, поэтому некоторые исследователи считают этот процесс своеобразной *защитной реакцией*, способствующей предохранению пульпы от раздражения и повреждения. Склерозирование трубочек приводит также к *снижению чувствительности зуба*. Склерозированный дентин примерно на 20 % тверже обычного.

Клиническое значение: свойства склерозированного дентина. При склерозировании дентина изменяются его адгезивные свойства. В частности, компоненты композитных пломбировочных стоматологических материалов проникают в тру-

бочки нормального (несклерозированного) дентина, способствуя лучшей адгезии материала. В склерозированном дентине попадание материала в дентинные трубочки затруднено.

Мертвые пути в дентине. При гибели отростков одонтобластов на ограниченном участке дентина вследствие кариеса, стирания зубов или в результате препарирования зуба на его шлифах могут наблюдаться так называемые *мертвые пути*, которые в проходящем свете имеют вид темных полос (рис. 6.14). Они соответствуют рядам дентинных трубочек, идущим от дентино-эмалевой границы до пульпы, которые содержат продукты распада отростков и газообразные вещества. У пульпарного конца такие трубочки могут быть облитерированы вследствие отложения репаративного иррегулярного дентина. Чувствительность дентина в области расположения мертвых путей снижена.

Аморфный (смазанный) слой (в англоязычной литературе smear layer) образуется из мелких микрокристаллических опилок дентина и эмали в ходе инструментальной обработки кариозной полости. Толщина этого слоя (обычно 1–5 мкм) и его состав могут варьировать в зависимости от использованных инструментов. Этот слой покрывает дентин, не удаляется протиркой и промыванием и закупоривает устья дентинных трубочек образующими его мелкими частицами (преимущественно смесью гидроксиапатита и коллагена), благодаря чему снижается чувствительность дентина и предотвращается проникновение в него бактерий.

По некоторым данным, смазанный слой может формироваться естественным путем, например вследствие стирания дентина после утраты тонкого слоя цемента в пришеечной области. Благодаря тому, что частицы смазанного слоя закупоривают дентинные трубочки, чувствительность зубов с такими изменениями резко снижается.

Вещества, вызывающие эрозию, присутствующие в пище и напитках, или соляная кислота желудочного сока (попадающая в полость рта при рефлюксе) легко разрушают смазанный слой дентина, воздействуя также и на подлежащий дентин. Установлено, что многие содержащие кислоты напитки в течение трех минут или даже быстрее способны удалить смазанный слой и обнажить дентинные трубочки, следствием чего будет повышенная чувствительность дентина.

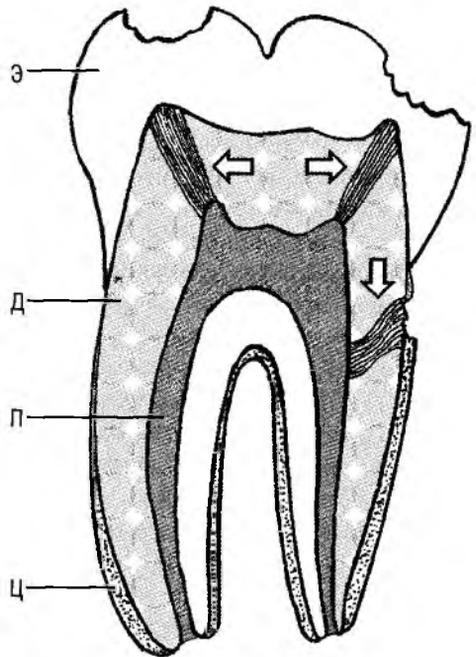


Рис. 6.14. Мертвые пути в дентине (стрелки); Д — дентин; Э — эмаль; Ц — цемент; П — пульпа

Смазанный слой оказывает влияние на связь физической и химической природы с дентином стоматологических адгезивных систем, используемых при пломбировании (реставрации) зубов современными композитными материалами, которые сами обладают слабым сцеплением с дентином. Обработку полости при этом осуществляют с учетом наличия смазанного слоя, который в одних случаях сохраняют и модифицируют (укрепляют), в других — частично растворяют и трансформируют, в третьих — полностью растворяют и удаляют, раскрывая дентинные трубочки, в которые проникают компоненты адгезивной системы.

Клиническое значение: *смазанный слой и чувствительность зуба.* Методики обработки препарированных полостей и стоматологические материалы, которые не требуют удаления смазанного слоя в ходе лечения, обуславливают меньшую болевую чувствительность зуба после лечения, чем те, использование которых предполагает удаление данного слоя. Это обусловлено защитными свойствами смазанного слоя, присутствие которого, согласно проведенным оценкам, блокирует движение дентинной жидкости по дентинным трубочкам более чем на 85 %. Наиболее выраженные болевые реакции характерны для тех случаев, когда лечение глубоких полостей в дентине (дно которых связано с пульпой лишь короткими участками трубочек) включает обработку их поверхности с удалением смазанного слоя.

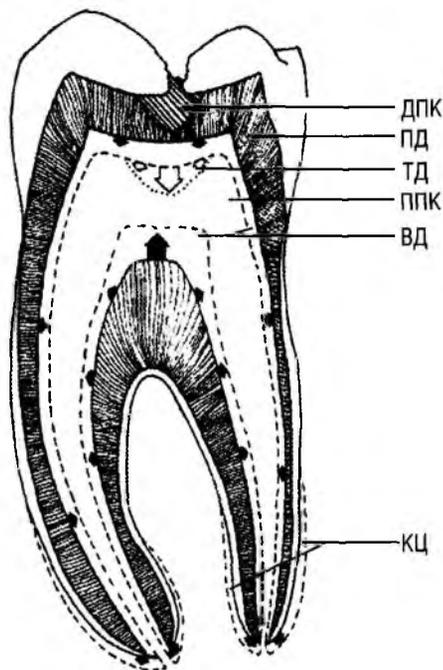
6.7. ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДЕНТИНА

Возрастные изменения дентина проявляются нарастанием его общего объема вследствие физиологического процесса отложения вторичного и образования третичного дентина в ответ на раздражение. Скорость отложения вторичного дентина по мере старения снижается, однако он продолжает формироваться в течение всей жизни. По этой причине толщину слоя вторичного дентина используют в судебно-медицинских и антропологических исследованиях в качестве одного из показателей для оценки возраста человека. Вследствие постоянного отложения вторичного дентина объем пульпарной полости зуба с возрастом непрерывно уменьшается. Особенно массивные отложения вторичного дентина отмечают на дне пульпарной полости коронки (рис. 6.15). По мере старения снижается способность и к образованию третичного дентина. Биохимические возрастные изменения дентина включают его дегидратацию, что увеличивает его хрупкость. Усталостная прочность дентина (определяемая при повторных деформациях) и его прочность на изгиб в возрасте 50–80 лет уменьшается примерно в 2 раза по сравнению с этими величинами в возрасте 17–30 лет.

Диаметр дентинных трубочек с возрастом уменьшается вследствие непрерывного отложения по их внутренней поверхности перитубулярного дентина вплоть до полного исчезновения их просвета (облитерации) с возникновением участков *прозрачного (склерозированного) дентина*. В результате этого процесса плотность расположения дентинных трубочек во всех отделах зуба при старении существенно снижается. Нарастает количество *мертвых путей* — рядов

дентинных трубочек, содержащих органический детрит — продукты распада отростков одонтобластов. Сочетанное сужение и исчезновение дентинных трубочек с возрастом приводят к существенному снижению проницаемости дентина. Вследствие этого уменьшается чувствительность дентина, увеличивается его кариесрезистентность.

Рис. 6.15. Отложение твердых тканей зуба в моляре с возрастом и при раздражении (повреждении). Черные стрелки указывают на физиологическое отложение вторичного дентина, белыми стрелками отмечены участки образования третичного дентина в ответ на раздражение. Объем пульпарной полости с возрастом непрерывно уменьшается вследствие постоянного отложения вторичного дентина, особенно активного на дне пульпарной полости коронки. Клеточный цемент усиленно наслаивается на поверхности апикальных частей корней зуба. ПД — первичный дентин; ППК — пульпарная полость коронки; ДПК — дентин, пораженный кариесом; ТД — третичный дентин; ВД — вторичный дентин; КЦ — клеточный (вторичный) цемент



Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте химический состав, физические свойства и функции дентина.
2. Раскройте понятие «дентино-пульпарный комплекс».
3. Дайте характеристику каналов корня в разных группах зубов.
4. Укажите значение факторов роста в матриксе дентина.
5. Опишите зоны гипоминерализованного дентина.
6. Охарактеризуйте строение, содержимое и топографию дентинных трубочек и их ветвей.
7. Назовите особенности околопульпарного и плащевого дентина.
8. Опишите состав, распределение и функциональные особенности перитубулярного и интертубулярного дентина.
9. Охарактеризуйте структурные основы проницаемости дентина.
10. Опишите структурные основы чувствительности дентина.
11. Опишите структурно-функциональные особенности первичного, вторичного и третичного (реактивного и репаративного) дентина.
12. Дайте характеристику возрастных изменений дентина.

СТРОЕНИЕ ЦЕМЕНТА ЗУБА

7.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФУНКЦИИ

Цемент (от лат. *caementum* — битый камень, цемент) — обызвествленная ткань, которая является частью собственно зуба и одновременно входит в состав его поддерживающего аппарата. Цемент сходен с костной тканью, но, в отличие от нее, лишен сосудов, нервов и не подвержен постоянной циклической перестройке и обновлению; он медленно откладывается на поверхности корня в течение всей жизни (табл. 7.1). Цемент покрывает корни и шейку зуба (рис. 7.1, *a*), занимая поверхность, которая варьирует в разных зубах в пределах 150–400 мм². По данным большинства исследователей, он примерно в 60 % частично заходит на эмаль, в 30 % — стыкуется с ней, в 10 % — не доходит до нее (рис. 7.2, *a–e*). Согласно сведениям, полученным в последние годы с использованием сканирующего электронного микроскопа, непосредственный контакт эмали с цементом встречается значительно чаще, чем полагали ранее, а область, наблюдаемая в 10 % зубов на светооптическом уровне в виде зазора между цементом и эмалью, в действительности покрыта очень тонким слоем цемента. Расположение цемента-эмалевой границы может существенно

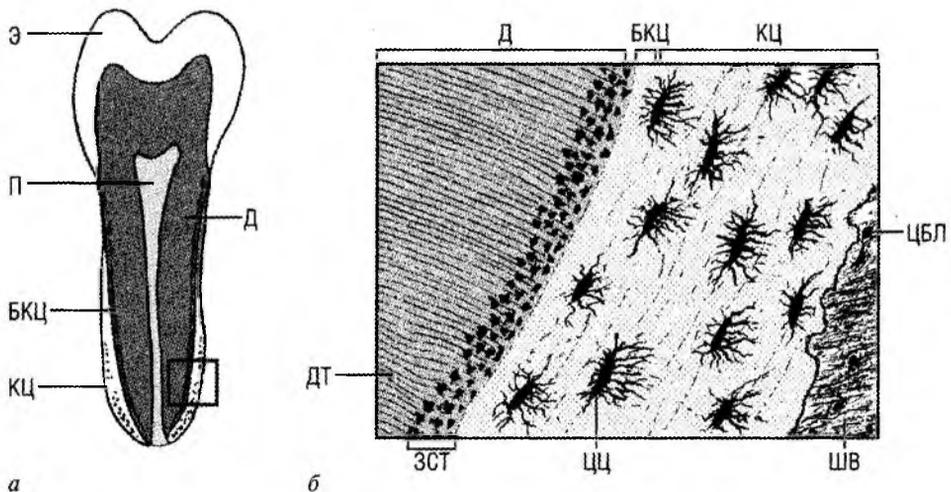


Рис. 7.1. Топография цемента зуба (*a*) и его микроскопическое строение (*б*). БКЦ — бесклеточный цемент; КЦ — клеточный цемент; Э — эмаль; Д — дентин; ДТ — дентинные трубочки; ЗСТ — зернистый слой Томса; П — пульпа; ЦЦ — цементоциты; ШВ — цементобласты; ШВ — шарпеевские (прободающие) волокна периодонтальной связки

различаться в разных зубах одного индивидуума и даже на отдельных поверхностях одного зуба (рис. 7.2). При рецессии десны цемент в области шейки зуба может оголяться и подвергаться повреждающему воздействию различных факторов среды полости рта.

Толщина слоя цемента минимальна в области шейки (20–50 мкм) и максимальна у верхушки корня (100–1500 мкм и более, особенно в молярах). Вследствие продолжающегося в течение всей жизни ритмического отложения цемента на поверхности корня зуба толщина его слоя и его общая масса увеличиваются в несколько раз. Так, толщина слоя цемента в среднем

утраивается с 11 до 76 лет, изменяясь более значительно в апикальной части корня. Благодаря этому свойству измерение толщины слоя цемента может быть использовано в судебно-медицинских, антропологических и археологических исследованиях для определения возраста человека. Цемент откладывается в виде концентрических колец, которые хорошо определяются на поперечных шлифах корня. Между тем, единой трактовки наблюдаемых кольцевых линий нет. Одни исследователи считают их годовыми кольцами (наподобие аналогичных колец дерева), соответствующими годовому ритму отложения цемента, поэтому для определения возраста производят их подсчет. Другие полагают, что они отражают различное направление хода шарпеевских волокон периодонтальной связки или периодические изменения характера рациона человека (и, следовательно, величины прилагаемых жевательных сил).

Отложение цемента у женщин происходит слабее, чем у мужчин, а в верхних зубах оно выражено значительно с язычной стороны, чем с вестибулярной. Питание цемента осуществляется со стороны периодонтальной связки, оно не зависит от жизнеспособности пульпы и дентина, поэтому даже в депульпированном зубе корень покрыт живым цементом. Цемент является лабильной тканью, активно реагирующей на воздействие различных факторов, в зависимости от условий он может либо подвергаться разрушению (*резорбция цемента*), либо усиленно откладываться (*гиперплазия цемента*).

Функции цемента:

- 1) *поддерживающая* (главная) — цемент входит в состав поддерживающего аппарата зуба, обеспечивая прикрепление к зубу волокон периодонта;
- 2) *защитная* — цемент защищает дентин корня от повреждающих воздействий, поскольку он менее его подвержен резорбции: дентин, не покрытый цементом, подвергается быстрому разрушению;

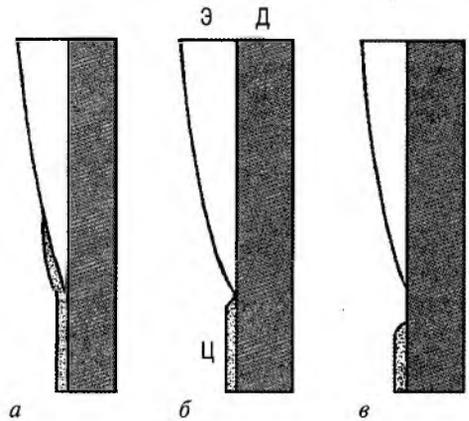


Рис. 7.2. Варианты строения цемента-эмалевой границы: *а* — цемент частично заходит на эмаль; *б* — цемент стыкуется с эмалью; *в* — цемент не доходит до эмали. Ц — цемент; Э — эмаль; Д — дентин

Таблица 7.1. Сравнительная характеристика цемента и костной ткани

Важнейшие компоненты и их свойства	Цемент	Костная ткань
Общая структурная организация	Образован клетками и межклеточным веществом (матриксом), однако имеется бесклеточный цемент, не содержащий клеток	Образована клетками и межклеточным веществом (матриксом)
Клетки и их функции	<i>Цементобласты</i> образуют матрикс цемента, располагаются на поверхности цемента. <i>Цементоциты</i> поддерживают его целостность, их тела находятся в лакунах, а отростки — в каналах. <i>Цементокласты</i> разрушают матрикс цемента, в нормальных условиях отсутствуют, появляются лишь при резорбции корня зуба	<i>Остеобласты</i> образуют костный матрикс, располагаются на поверхности костных структур. <i>Остеоциты</i> поддерживают его целостность, их тела находятся в лакунах, а отростки — в каналах. <i>Остеокласты</i> разрушают костный матрикс в физиологических условиях (в ходе ремоделирования кости) и при патологии
Состав межклеточного вещества (матрикса)	Органическая основа образована коллагеновыми волокнами и основным веществом, неорганические компоненты представлены кристаллами гидроксиапатита	Органическая основа образована коллагеновыми волокнами и основным веществом, неорганические компоненты представлены кристаллами гидроксиапатита
Структурная организация матрикса	Состоит из накладывающихся друг на друга пластин различной толщины	В грубоволокнистой костной ткани не имеет упорядоченной структуры, в пластинчатой костной ткани состоит из костных пластинок, образующих несколько систем (остеоны, интерстициальные и опоясывающие пластинки)
Кровеносные сосуды	Отсутствуют	Имеются
Нервы	Отсутствуют	Имеются
Питание	Осуществляется диффузно со стороны периодонтальной связи	Осуществляется кровеносными сосудами, проходящими в питающих каналах и каналах остеонов
Характер роста	Аппозиционный (с поверхности)	Аппозиционный (с поверхности)
Физиологическая перестройка (ремоделирование)	Не осуществляется	Происходит постоянно в течение всей жизни
Способность к репаративной регенерации	Имеется	Имеется
Возрастные изменения	Масса ткани постепенно увеличивается в течение всей жизни	Масса ткани постепенно уменьшается при старении

- 3) *репаративная* — цемент выполняет репаративные функции при повреждении или разрушении корня зуба, откладываясь в области так называемых резорбционных лакун и в участках перелома корня;
- 4) *регенераторная* — цемент откладывается в зоне расположения краев новообразованных волокон регенерирующей периодонтальной связки после ее повреждения, способствуя восстановлению ее прикрепления к корню зуба;
- 5) *регуляторная* — матрикс цемента содержит различные биологически активные молекулы (включая специфические, например, цементный фактор роста и цементный белок прикрепления), которые регулируют деятельность клеток пародонта различных типов;
- 6) *компенсаторная* — откладываясь в области верхушки корня, цемент обеспечивает сохранение общей длины зуба, компенсирующее стирание эмали в результате ее изнашивания (пассивное прорезывание).

Прочность полностью обызвествленного цемента несколько ниже, чем дентина. Цемент содержит 50–60 % неорганических веществ (преимущественно фосфата кальция в виде гидроксиапатита) и 30–40 % органических (в основном коллагена). Он состоит из клеток (присутствуют не везде) — *цементоцитов* и *цементобластов* — и обызвествленного *межклеточного вещества (матрикса)*, включающего коллагеновые волокна (коллаген I типа) и основное вещество. Неколлагеновые белки цемента (костный сиалопротеин, остеокальцин, остеопонтин, витронектин, фибронектин) во многом аналогичны таковым в костной ткани. Питание цемента осуществляется диффузно со стороны пародонта.

7.2. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЦЕМЕНТА

7.2.1. Бесклеточный и клеточный цемент

Цемент подразделяется на *бесклеточный (первичный)* и *клеточный (вторичный)*, которые различаются строением, топографией, скоростью образования, ролью в поддерживающем аппарате зуба и процессах регенерации (см. рис. 7.1, а).

Бесклеточный (первичный) цемент — образуется первым в ходе развития. Он располагается на поверхности корней зуба в виде сравнительно тонкого (30–230 мкм) слоя, толщина которого минимальна в области цемента-эмалевой границы и максимальна у верхушки зуба. Бесклеточный цемент является единственным слоем цемента, покрывающим шейку зуба, в некоторых зубах (например, нижних передних резцах) он почти целиком покрывает корень.

Как и следует из названия, бесклеточный цемент не содержит клеток и состоит из обызвествленного межклеточного вещества, включающего плотно расположенные коллагеновые волокна и основное вещество. В нем выявляются исчерченность, перпендикулярная поверхности корня (за счет вплетающихся волокон периодонтальной связки), а также слоистость, параллельная поверхности корня, вследствие периодичности его отложения. Линии роста в бесклеточном цементе располагаются близко друг к другу, а его граница с дентином выражена нечетко.

Клеточный (вторичный) цемент — покрывает апикальную треть корня и область бифуркации корней многокорневых зубов. Он располагается поверх бесклеточного цемента, однако иногда (в отсутствие последнего) непосредственно прилежит к дентину. Граница между ними (в отличие от таковой с бесклеточным цементом) выражена отчетливо. Толщина слоя клеточного цемента варьирует в широких пределах (100–1500 мкм) и наиболее значительна в молярах.

Клеточный цемент состоит из клеток — *цементоцитов* и *цементобластов* — и обызвествленного *межклеточного вещества* (см. рис. 7.1, б).

Некоторые характеристики клеточного и бесклеточного цемента

Бесклеточный цемент	Клеточный цемент
Прилежит к дентину	Покрывает бесклеточный цемент, реже непосредственно прилежит к дентину
Покрывает корень	Покрывает апикальную треть корня и область би- и трифуркации многокорневых зубов
Клетки отсутствуют	Имеются клетки (цементоциты), тела которых лежат в лакунах, а отростки в канальцах, и цементобласты, расположенные на поверхности цемента
Граница с дентином нечеткая	Граница с дентином отчетливо выражена
Низкая скорость образования	Высокая скорость образования
Линии роста расположены близко друг к другу	Линии роста расположены сравнительно далеко друг от друга
Низкая скорость минерализации. Слой прецемента тонкий	Высокая скорость минерализации. Слой прецемента толстый
Главная роль в прикреплении волокон периодонтальной связки.	Частичное участие в прикреплении волокон периодонтальной связки.
Незначительное участие в процессах регенерации	Ведущее участие в процессах регенерации

Варианты топографии бесклеточного и клеточного цемента. Недавно проведенные исследования распределения бесклеточного и клеточного цемента в постоянных резцах и молярах показали, что в действительности оно более разнообразно, чем отмеченное приведенной выше классической схемой: наряду с описанным, встречаются также варианты:

- 1) со слоем бесклеточного цемента, расположенным от шейки зуба до ближайшей к шейке половине или 1/3 корня зуба, и слоем клеточного цемента, покрывающим апикальную половину или 2/3 корня зуба;
- 2) с толстым слоем бесклеточного цемента в области шейки зуба;
- 3) с толстым слоем клеточного цемента в области шейки зуба;
- 4) с непрерывным слоем клеточного цемента от области шейки зуба до апикального отверстия, расположенным поверх бесклеточного цемента.

7.2.2. Клетки цемента

К клеткам цемента относятся *цементобласты*, расположенные на поверхности ткани и способные к активной выработке межклеточного вещества

(матрикса) цемента, и *цементоциты*, которые образуются из цементобластов, погружающихся в матрикс при формировании клеточного цемента.

Цементобласты (от лат. *cementum* — цемент и греч. *blastos* — росток) — активные клетки кубической или отростчатой формы с хорошо развитым синтетическим аппаратом. Они обеспечивают ритмическое отложение новых слоев цемента и располагаются на его поверхности — в периферических участках периодонтальной связки вокруг корня зуба. При формировании бесклеточного цемента цементобласты отодвигаются кнаружи от выработанного ими межклеточного вещества, а при образовании клеточного цемента — замуровываются в нем. Наиболее периферический слой новообразованного необызвествленного цемента называется *цементоидом (прецементом)*. Цементобласты в зрелом пародонте образуются преимущественно из малодифференцированных клеток-предшественников, располагающихся в периодонтальной связке. Они различаются степенью своей функциональной активности, причем в физиологических условиях большую часть составляют незрелые и малоактивные клетки.

Цементоциты (от лат. *cementum* — цемент и греч. *kytos* — клетка) — отростчатые клетки, по строению сходные с остеоцитами. Их уплощенные тела лежат в особых полостях внутри цемента (лакунах) и содержат умеренно развитые органеллы и относительно крупное ядро. Многочисленные (до 30) ветвящиеся отростки цементоцитов диаметром около 1 мкм достигают в длину 12–15 мкм и связаны друг с другом плотными и щелевыми соединениями (нексусами). Первые из них обеспечивают прочное механическое сцепление между этими клетками, вторые — ионную и метаболическую связь. Отростки располагаются в *канальцах цемента* и ориентированы преимущественно в сторону периодонтальной связки — источника питания клеток. Благодаря этим отросткам цементоциты связаны в единую непрерывную систему, которая протягивается по всему цементу — от поверхности, где цементоциты контактируют с цементобластами, до соединения с дентином. Внутри лакун и канальцев выявляются гликозаминогликаны (преимущественно хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат и дерматансульфат), окружающие тела и отростки цементоцитов. По цементным лакунам и канальцам осуществляется транспорт тканевой жидкости.

По мере отложения новых слоев цемента на поверхности корня цементоциты в его глубоких слоях, удаляясь от источника питания, постепенно утрачивают органеллы, подвергаются дегенеративным изменениям и гибнут, вследствие чего остаются заполненные клеточным детритом или запустевшие лакуны. Напротив, чем ближе к поверхности цемента, тем в большей степени цементоциты сохраняют признаки функциональной активности и сходство с цементобластами. При старении на фоне непрерывного отложения цемента размеры цементоцитов снижаются, их ядра уменьшаются в объеме и становятся гиперхромными, а цитоплазма сжимается и обедняется органеллами.

Цементоциты традиционно рассматриваются как терминально детерминированные и не способные к размножению клетки. Вместе с тем получены данные, что некоторые субпопуляции этих клеток, выделенные из цемента человека, способны к пролиферации и миграции, т. е. не являются терминально детерминированными. Выяснение этого вопроса имеет большое клиническое

Клиническое значение: биологические свойства цемента при терапевтических воздействиях и в патологии. Поскольку цемент не содержит нервов, его механическая обработка не вызывает болевых ощущений. Удаление цемента на определенных участках корня обуславливает активацию его репаративных реакций, в ходе которых в зонах повреждения происходит интенсивное отложение новых слоев этой ткани цементобластами. Благодаря тому, что цемент закрывает концы дентинных трубочек, он препятствует возможному поступлению в них микроорганизмов и их продуктов при воспалительных процессах в периодонте, предотвращая распространение этих процессов на пульпу.

7.3. УЧАСТИЕ ЦЕМЕНТА В ФОРМИРОВАНИИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕГО АППАРАТА ЗУБА, РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ И ЕГО КОМПЕНСАТОРНОЕ ОТЛОЖЕНИЕ

Роль цемента в поддерживающем аппарате зуба. Основная функция цемента — участие в формировании поддерживающего аппарата зуба. Цемент обеспечивает прикрепление к корню и шейке зуба периферических отделов волокон периодонта. Места внедрения в цемент волокон периодонтальной связки имеют вид кратеров, расположенных в центре куполообразных участков цемента, приподнятых над его поверхностью. Эти «купола с кратерами», каждый из которых достигает 5–12 мкм в диаметре, в совокупности занимают до 30 % поверхности корня зуба, покрытой цементом. Подсчитано, что к 1 мм² поверхности цемента корня функционирующего зуба прикрепляется в среднем 28 000 пучков коллагеновых волокон периодонтальной связки. Толщина и количество пучков этих волокон, закрепленных в цементе, варьируют в зависимости от функционального состояния зуба и его поддерживающего аппарата.

Поскольку биологическая роль цемента связана с обеспечением закрепления волокон периодонтальной связки на поверхности корня, то чем обширнее площадь этой поверхности, тем с большим количеством волокон связан цемент, а следовательно, тем потенциально прочнее поддерживающий аппарат. По этой причине для функции поддерживающего аппарата зуба критическое значение имеет площадь его поверхности (площадь поверхности корня зуба). Наибольшей площадью поверхности обладают корни первого постоянного моляра, в порядке убывания этого показателя следуют вторые моляры, клыки, премоляры, медиальные и латеральные резцы.

Участие цемента в репаративных процессах — одна из его важнейших функций. Указанная способность цемента ярко проявляется при резорбции корней временных зубов. Течение резорбционных процессов во временных зубах происходит неравномерно, причем периоды активного разрушения корня сменяются периодами репарации. Тканью, обеспечивающей заживление очагов резорбции, служит клеточный цемент, содержащий широкую зону прецемента с редко расположенными ростовыми линиями, что характерно для быстрого отложения цемента. Во временных зубах, однако, резорбционные процессы резко преобладают над репаративными, следствием чего является их выпадение.

Цемент более *резистентен к резорбции*, чем костная ткань, что создает возможность для ортодонтического смещения зубов. При перемещении зуба посредством ортодонтического устройства кость, подвергающаяся давлению, резорбируется, а со стороны тяги вновь образуется (см. главу 9). С той стороны, в которую происходит перемещение зуба, давление одинаково воздействует на поверхность костной ткани и цемента. При правильном ортодонтическом лечении резорбция цемента минимальна или отсутствует, тогда как резорбция костной ткани обеспечивает смещение зуба.

Несмотря на устойчивость цемента к резорбции, последняя все же может развиваться в постоянных зубах вследствие травмы или воздействия чрезмерных окклюзионных или ортодонтических сил. При этом на поверхности корней возникают *резорбционные лакуны* — спонтанно формирующиеся поверхностные дефекты не пораженных кариесом или пародонтитом зубов. Лакуны обычно ограничены цементом, но в 30 % случаев внедряются в дентин. Их диаметр составляет в среднем около 1 мм, а глубина достигает 100 мкм. Они встречаются поодиночке или группами, чаще в молярах. Число лакун в цементе увеличивается с возрастом, и у взрослых они обнаруживаются почти в 100 % постоянных зубов. Анатомическое заживление большинства таких дефектов происходит благодаря хорошо выраженной *репаративной регенерации* цемента — способности его клеток к усилению синтетической и секреторной активности при повреждении ткани. В результате происходит выработка матрикса цемента, заполняющего образовавшиеся резорбционные лакуны. В участках регенерации цемента, где его разрушение сменилось новообразованием, в матриксе обычно хорошо выявляется *линия реверсии* (от лат. *reversio* — обратное движение). К участкам новообразованного цемента могут заново прикрепляться волокна периодонтальной связки. Характерным примером таких преобразований являются процессы, происходящие в корнях временных зубов при прорезывании постоянных (см. главу 19), когда циклы резорбции твердых тканей корня и разрушения периодонта чередуются с периодами регенерации цемента и восстановления прикрепления к нему волокон пародонта. Цементогенез усиливается под влиянием матричных белков эмали EMD (англ. Enamel Matrix Derivatives), оФРФ, ЭФР и цементного адгезионного белка CAP (англ. Cementum Attachment Protein).

При переломе корня зуба вторичный цемент может обеспечивать его заживление посредством формирования «муфты» вокруг линии перелома. Отложение вторичного дентина может играть важную роль в восстановительных процессах при пародонтите: после разрушения периодонтальной связки в случае благоприятного течения процесса возможна частичная регенерация структур путем новообразования цемента и кости и прикрепления к ним волокон периодонта. Восстановление прикрепления волокон периодонтальной связки к корню зуба после ее повреждения происходит благодаря отложению цементобластами на поверхности цемента в участках его резорбции особого слоя, содержащего высокие концентрации протеогликанов и низкие — коллагеновых волокон. Цемент может покрывать мелкие обломки корня зуба, иногда остающиеся в лунке челюсти после удаления зуба — в таком случае эти фрагменты не будут вызывать раздражения окружающих тканей.

Компенсаторное отложение цемента. В результате постоянного отложения цемента в области верхушки, вызывающего удлинение корня, зуб как бы

постепенно выталкивается в полость рта. Благодаря этому восполняется укорочение коронки зуба в результате изнашивания эмали и обеспечивается сохранение постоянства общей длины зуба. Указанная компенсаторная реакция, обусловленная отложением цемента и нацеленная на поддержание размеров клинической коронки, именуется *пассивным прорезыванием зуба*. В пожилом возрасте скорость отложения цемента снижается. Отложение цемента может вызывать сужение апикального отверстия, изменения формы и уменьшение числа этих отверстий. Усиленное отложение цемента характерно для верхушек корней тех зубов, которые утратили своих антагонистов на противоположной зубной дуге (*гиперцементоз бездействия*).

Отложение вторичного цемента происходит в виде наслаивающихся пластин, что противоречит взглядам на него как на подобие грубоволокнистой костной ткани. Такому представлению не соответствует также относительная упорядоченность расположения части волокон в его межклеточном веществе (другие различия отмечены в табл. 7.1).

7.4. ГИПЕРЦЕМЕНТОЗ И ЦЕМЕНТИКЛИ

Гиперцементоз, или *гиперплазия цемента*, — избыточное отложение цемента, может быть локальным, диффузным и генерализованным.

Локальный гиперцементоз проявляется формированием округлых узелков или шипов из цемента на латеральной или межкорневой поверхностях зуба. Наиболее часто происходит образование *цементиклей* — сферических телец

диаметром 0,1–0,4 мм, состоящих из цемента, обычно бесклеточного. Цементикли обнаруживаются примерно в 1/3 зубов, наиболее часто (до 50 %) — в клыках и молярах, где они лежат в средней и апикальной третях корня. Расположение цементиклей вариабельно (рис. 7.4): они могут находиться среди пучков волокон периодонтальной связки (*свободные цементикли*), либо смещаться из нее к цементу, связываясь его поверхностью (*прикрепленные цементикли*) или даже погружаясь в его слой (*интерстициальные, или погруженные, цементикли*). По строению они сходны с цементом, имеют слоистую структуру и всегда содержат коллаген и характерные для цемента неколлагеновые белки остеопонтин и костный сиалопротеин.

Причиной формирования цементиклей служит смещение цемента-

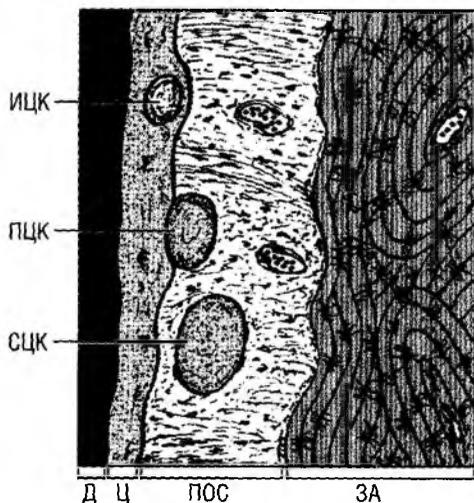


Рис. 7.4. Различные виды цементиклей: СЦК — свободный цементикль; ПЦК — париетальный цементикль; ИЦК — интерстициальный цементикль; Д — дентин; Ц — цемент; ПОС — периодонтальная связка; ЗА — зубная альвеола

бластов с поверхности цемента или их эктопическая дифференцировка, а ядром, индуцирующим образование цементиклей, чаще всего — эпителиальные остатки Малассе (см. главу 9). Формирование цементиклей может начинаться также, по-видимому, в участках дегенеративных изменений клеток и межклеточного вещества периодонтальной связки. Цементикли могут расти, сливаясь друг с другом и прикрепляясь к цементу. На их поверхности выявляются цементобласты, образующие новые слои цемента. Локальный гиперцементоз иногда наблюдается в участках, где на поверхности дентина образовались «эмалевые жемчужины» (см. главы 15 и 16).

Диффузный гиперцементоз характеризуется усиленным отложением клеточного цемента на поверхности корня зуба (чаще всего в области апикальной трети), нередко в связи с хроническим периапикальным инфекционным процессом. В частности, он может затрагивать только тот корень, который поражен патологическим процессом, при этом он увеличивается, приобретая узловатую или луковичеобразную форму (рис. 7.5). Причинами гиперцементоза могут также быть: отсутствие зуба-антагониста, окклюзионная травма, болезнь Педжета (деформирующая остеодистрофия), различные формы артрита, диффузный токсический зоб, акромегалия и гипофизарный гигантизм. Выделяют также особую форму гиперцементоза — *идиопатическую* (от греч. *idios* — собственный, своеобразный и *pathos* — страдание, болезнь), т. е. возникающую без видимых причин, характеризующуюся неясным происхождением.

Гиперцементоз встречается в 4 раза чаще в зубах с некротизированной пульпой по сравнению с зубами с нормальной пульпой, однако остается неясным, происходит ли избыточное отложение цемента до или после некроза пульпы. Частота гиперцементоза среди населения, по различным данным, варьирует от 2 до 20 %.

Гиперплазированный цемент откладывается в виде слоев, которые на поперечных срезах (шлифах) корня имеют вид концентрических колец переменной ширины, отражающих циклический характер образования цемента. В ткани хорошо определяются цементциты (содержание которых может варьировать), как правило, имеются участки резорбции и регенерации цемента, указывающие на его активную перестройку.

Избыточные отложения цемента могут существенно увеличить размеры корня, сужая периодонтальное пространство, что создает трудности при необходимости удаления зуба. В некоторых случаях он приводит к анкилозу — сращению корня со стенкой

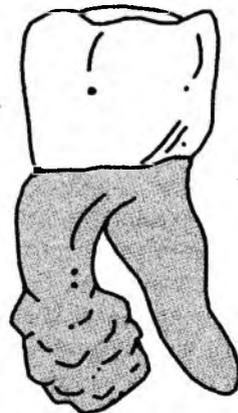


Рис. 7.5. Диффузный гиперцементоз. Избыточное отложение цемента в области верхушки одного из двух корней, пораженного хроническим периапикальным инфекционным процессом

костной альвеолы. Диффузный гиперцементоз встречается в 2,5 раза чаще в зубах нижней челюсти. Он может поражать любые зубы, однако ему особенно подвержены (в порядке убывания частоты) моляры, вторые и первые премоляры.

Генерализованный гиперцементоз — избыточное отложение цемента, отмечаемое во всех зубах. Описан при болезни Педжета, расстройствах кальциевого обмена, ревматоидном артрите, эндокринных нарушениях, авитаминозе А. В выраженных случаях при болезни Педжета вследствие гиперплазии цемента периодонтальное пространство практически полностью исчезает, происходит слияние цемента с окружающей патологически измененной костью альвеолы, что завершается анкилозом и резорбцией корней зубов.

7.5. ОТРЫВ ЦЕМЕНТА ОТ ДЕНТИНА

Отрыв (отделение) цемента от дентина (в англоязычной литературе: cemental tear или cemental separation) может возникать под влиянием усиленных нагрузок, которые передаются на цемент посредством прочно прикрепленных к нему волокон периодонтальной связки, в условиях недостаточно прочного механического сцепления этих обызвествленных тканей в области цемента-дентинного соединения. Высказывается мнение, что отрыв цемента в клинической практике встречается значительно чаще, чем принято считать, однако вследствие трудностей диагностики во многих случаях он остается нераспознанным. Наряду с отделением всего слоя цемента от дентина (полный отрыв цемента) может происходить частичный отрыв вследствие возникновения трещины внутри самого цемента между его слоями по ходу одной из ростовых линий.

Возникновению отрыва цемента способствуют некоторые предрасполагающие факторы: возрастные изменения тканей пародонта, избыточная окклюзионная нагрузка, увеличенная толщина цемента на дистальных поверхностях корня зуба, повышенная минерализация и хрупкость цемента, обращенного в десневой карман.

Отщепившийся фрагмент цемента может сохранить частичную связь с корнем зуба или полностью ее утратить, сместиться в периодонтальную щель (карман) или отделиться от корня на более глубоком (апикальном) уровне. В последнем случае при прекращении действия травматических сил фрагмент цемента благодаря активации цементобластов способен регенерировать и восстановить свое прикрепление к дентину. Отломки цемента могут также смещаться в окружающие ткани, в некоторых случаях срастаться с костной тканью или даже проникать в костномозговые пространства. Клинически и рентгенологически в области шейки зуба они часто имеют вид «шипов», а в области корня — удлиненных крупных (длиной до 7 мм и шириной 2–4 мм) «инородных тел», расположенных вблизи него и ориентированных параллельно его поверхности.

Клиническое значение: возможные последствия отрыва цемента. Если отделившиеся фрагменты цемента подвергаются воздействию периодонтальной микрофлоры, возникает выраженная клиническая симптоматика (отек, экссу-

дация, нагноение, боль). У пациентов с пародонтитом при этом резко ускоряется углубление десневого кармана и разрушение костной ткани альвеолы при соответствующем нарастании подвижности зуба. Даже в неинфицированном участке корня возникновение полного или частичного отрыва способно резко активировать разрушение поддерживающего аппарата зуба с последующей потерей зуба.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте химический состав, физические свойства, распределение и функции цемента.
2. Сравните структурные и функциональные особенности цемента и костной ткани.
3. Дайте сравнительную характеристику бесклеточного и клеточного цемента.
4. Опишите клетки цемента — цементобласты и цементоциты.
5. Охарактеризуйте строение, функцию и химический состав межклеточного вещества (матрикса) цемента.
6. Дайте структурную характеристику роли цемента в формировании поддерживающего аппарата зуба.
7. Опишите роль цемента в репаративных процессах и его компенсаторное отложение.
8. Назовите возможные причины и опишите ход резорбции цемента.
9. Опишите цемента-дентинное соединение, включая область границы в канале корня зуба, гиалиновый слой (Хоупвелла-Смита).
10. Дайте определение явлениям гиперцементоза и опишите тканевые механизмы формирования цементиклей.

Глава 8

СТРОЕНИЕ ПУЛЬПЫ ЗУБА

8.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФУНКЦИИ

Пульпа зуба (от лат. *pulpa* — мякоть) — обильно васкуляризованная и иннервированная специализированная рыхлая волокнистая соединительная ткань, заполняющая *пульпарную полость (полость зуба)*. Пульпа обладает мягкой желеобразной консистенцией, по массе и объему она на 75–80 % состоит из воды. За исключением иногда встречающихся в ней обызвествленных структур пульпа практически не содержит минеральных веществ.

В соответствии с отделами полости зуба располагающаяся в них пульпа подразделяется на *коронковую* (заполняет *пульпарную полость*, или *камеру*, *коронки*) и *корневую пульпу* (заполняет *канал корня*) — см. рис. 4.1. В коронке пульпа образует выросты, соответствующие бугоркам жевательной поверхности — *рога пульпы*. Корневая пульпа продолжается до *апикального отверстия* (или отверстий — в многокорневых зубах) диаметром 0,3–0,4 мм (крупнее в зубах верхней челюсти), через которое она сообщается с соединительной тканью периодонтального пространства. Эта связь имеет большое клиническое значение, поскольку она может служить путем распространения инфекции из пульпы на ткани периодонта, в частности в периапикальную зону.

Пульпа занимает в зубе относительно небольшой объем, который варьирует от 0,2 до 9 %, составляя в среднем около 3 % общего объема зрелого зуба. Этот показатель непрерывно уменьшается с возрастом. Совокупный объем пульпы всех постоянных зубов составляет 0,64 см³, а объем пульпы одного зуба в среднем равен 0,02 см³. Самая крупная пульпа характерна для моляров, в которых она в 4 раза больше, чем в резцах; наименьший объем пульпы — в нижнем центральном резце.

Несмотря на свой столь малый объем, пульпа выполняет ряд важных функций:

- 1) *пластическую* — участвует в образовании первичного и вторичного дентина (благодаря деятельности расположенных в ней одонтобластов);
- 2) *трофическую* — обеспечивает трофику дентина (за счет находящихся в ней сосудов и отростков одонтобластов);
- 3) *сенсорную* (вследствие присутствия в ней большого количества нервных окончаний);
- 4) *защитную* — содержит многочисленные клетки, обеспечивающие специфические и неспецифические реакции иммунитета, развитие гуморальных и клеточных реакций, воспаления;
- 5) *репаративную* — обеспечивает выработку одонтобластиами третичного дентина (реактивного и репаративного).

В норме пульпа полностью защищена слоями дентина и эмали (частично, возможно, и цемента) от среды, имеющейся в полости рта. Однако при локальном повреждении твердых тканей, например вследствие кариеса, на нее начинают воздействовать разнообразные внешние факторы, в результате чего в ней развивается ряд тканевых и клеточных реакций, что сочетается с раздражением чувствительных нервных окончаний, вызывающим боль.

Как отмечено в главе 6, пульпа зуба эмбриологически, структурно и функционально, а также в клиническом отношении составляет с дентином единый *пульпарно-дентинный комплекс*, так как на периферии пульпы лежат тела *одонтобластов* — клеток, образующих дентин, толща которого пронизана их *отростками*, проходящими в *дентинных трубочках*. Одонтобласты вырабатывают различные виды дентина в течение всей жизни — как в физиологических условиях, так и при повреждении, начиная с периода развития и формирования зуба, когда они образуют большую часть дентина (*первичный дентин*), затем более медленно на протяжении многих лет (*вторичный дентин*) и в качестве защитной реакции при повреждении зуба (*третичный дентин*). По образному выражению, пульпа существует ради дентина, а дентин живет благодаря пульпе. Действительно, все функции пульпы зуба направлены на сохранение и поддержание активности клеток, которые образуют дентин, обеспечивают его целостность, структурно-функциональные свойства и регенерацию.

Живая неповрежденная пульпа зуба необходима для осуществления его нормальной функции. Хотя депульпированный зуб может в течение некоторого времени нести жевательную нагрузку, он становится хрупким и недолговечным.

8.2. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПУЛЬПЫ ЗУБА

Рыхлая волокнистая соединительная ткань, образующая основу пульпы, состоит из *клеток и межклеточного вещества*. К важнейшим типам клеток пульпы относятся *одонтобласты* (дентинобласты), обеспечивающие образование и жизнедеятельность дентина, и *фибробласты* — основные клетки соединительной ткани. В меньшем числе присутствуют *макрофаги*, *дендритные клетки*, *лимфоциты*, *гранулоциты*, *плазматические* и *тучные клетки*, *малодифференцированные клетки (включая стволовые)*. Пульпа обладает мощными защитными клеточными механизмами, которые поддерживают ее тканевой гомеостаз. Он обеспечивается деятельностью системы иммунокомпетентных клеток пульпы, включающих как постоянно присутствующие в ней (оседлые) клеточные элементы, так и мобилизуемые из крови клетки, количество которых может быстро нарастать в ответ на повреждение тканей.

8.2.1. Клетки пульпы зуба

Пульпа зуба содержит сложно организованную динамичную популяцию структурно и функционально разнообразных взаимодействующих между собой клеток, которые обновляются с неодинаковой скоростью благодаря как расположенным в ней камбиальным элементам, так и клеткам, приносимым с током крови. За исключением последних, все клетки пульпы объединены своим

общим происхождением из эктомезенхимы. Поскольку эктомезенхима имеет нейтральный генез, то и ее производные сохраняют экспрессию нейтральных маркеров, таких как *нестин* (маркер нейтральных прогениторных клеток), ФРН, мозговой нейротропный фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor — BDNF) и нейротропный фактор глиальной клеточной линии (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor — GDNF).

Одонтобласты (дентинобласты)

Одонтобласты (дентинобласты) — клетки, специфические для пульпы зуба, которые образуют дентин (в ходе развития зуба и после его прорезывания) и обеспечивают его трофику.

Топография и структурная организация одонтобластов

Одонтобласт образован *клеточным телом*, лежащим на периферии пульпы зуба (непосредственно под преддентином), от которого отходит один *отросток* (*волокно Томса*), направляющийся через преддентин в дентин (см. рис. 6.2, 6.3). Хотя одонтобласты лежат в один слой, из-за того, что их тела располагаются в виде палисада, а ядра клеток находятся на разных уровнях, создается впечатление, что одонтобласты образуют многослойный эпителиоидный пласт толщиной в несколько клеток.

Как показывают результаты классических гистологических наблюдений в сочетании с данными современных исследований, проведенных с использованием сканирующей электронной микроскопии, форма тела одонтобластов зависит от их локализации и активности. Она варьирует от столбчатой или грушевидной до низкой кубической (рис. 8.1). Одонтобласты с телами грушевидной и столбчатой формы обычно встречаются в коронковой пульпе, где они лежат очень плотно (около 45 000 кл./мм² площади поверхности дентино-пульпарного соединения); наиболее компактное расположение одонтобластов характерно для рогов пульпы. В середине коронковой пульпы длина тела одонтобластов варьирует в пределах 25–40 мкм, толщина — от 3,5 до 5 мкм. В корневой пульпе плотность расположения одонтобластов ниже,

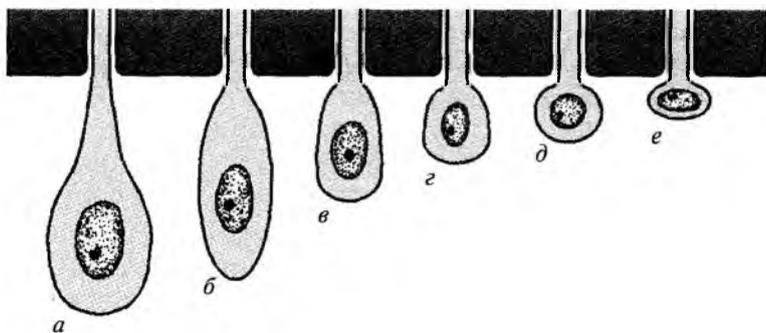


Рис. 8.1. Вариации формы тела одонтобластов в различных участках пульпы: *а* — грушевидная форма (рог пульпы); *б* — веретеновидная форма (середина коронки); *в* — удлиненная булавовидная (коронка вблизи корня); *г* — короткая булавовидная (средняя треть корня); *д, е* — глобулярная и низкая кубическая (апикальная треть корня)

причем у коронкового края корневого канала их тела имеют веретеновидную форму, а по мере удаления от него приобретают кубическую или уплощенную форму. Возле апикального отверстия корня зуба тела одонтобластов также обычно имеют уплощенную форму. Форма одонтобластов может изменяться не только в зависимости от их расположения, но и в связи с функциональной активностью — чем выше активность, тем большую высоту имеют эти клетки. В целом размеры тел столбчатых одонтобластов максимальны при активной выработке ими первичного дентина в ходе формирования зуба. В дальнейшем, после завершения формирования зуба, размеры тел одонтобластов, перешедших от активного образования первичного дентина к медленному отложению вторичного дентина, уменьшаются. По этой причине одонтобласты зрелого зуба взрослого человека всегда имеют меньшие размеры тела, чем секреторно активные одонтобласты, участвующие в первичном дентиногенезе.

В ядрах одонтобластов преобладает эухроматин; небольшие скопления гетерохроматина лежат под ядерной оболочкой. Имеются 1–4 крупных ядрышка. В клетках столбчатой формы овальное ядро расположено в базальной части, а в кубических — сферическое ядро лежит центрально.

Цитоплазма одонтобластов характеризуется резко выраженной поляризацией (рис. 8.2). Для нее характерны хорошо развитый синтетический аппарат: ГЭС в виде плотно упакованных и параллельно расположенных цистерн, рассеянных по всей цитоплазме, комплекс Гольджи в центральной части надъядерной цитоплазмы. Многочисленные митохондрии тесно связаны с цистернами ГЭС и равномерно распределены по клеточному телу. Под плазмолеммой и в других участках цитоплазмы располагаются многочисленные элементы цитоскелета, ориентированные преимущественно по длиннику клетки. В апикальной части тела клетки вблизи комплекса Гольджи и центриоли нередко

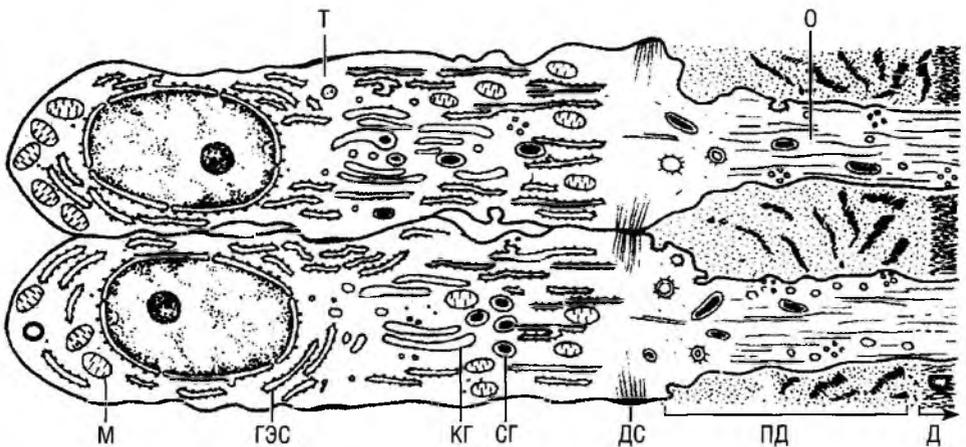


Рис. 8.2. Ультраструктурная организация одонтоблста: Т — тело одонтоблста; О — отросток одонтоблста; М — митохондрии; ГЭС — гранулярная эндоплазматическая сеть; КГ — комплекс Гольджи; СГ — секреторные гранулы; ДС — десмосомы; ПД — предентин; Д — дентин

обнаруживается *первичная ресничка* — небольшая неподвижная ресничка, которая содержит 9 периферических дублетов микротрубочек в отсутствие центральной пары. Предполагается, что эта ресничка может играть роль механорецептора, реагирующего на потоки дентинной жидкости. Промежуточные филаменты одонтобластов образованы виментином. В их цитоплазме выявляются гранулы гликогена и мелкие липидные капли. Некоторые одонтобласты содержат большое число лизосом. В отличие от крупного столбчатого тела активного одонтобласта, в кубическом или уплощенном теле покоящегося (неактивного) одонтобласта содержание органелл невелико.

Апикальная часть тела одонтобласта, резко сужаясь, продолжается в длинный ветвящийся отросток, который направляется в дентинную трубочку, занимая в ней основной объем и обеспечивая формирование перитубулярного дентина. Отросток одонтобласта в несколько раз превосходит по объему его тело; он протягивается вплоть до дентино-эмалевого соединения на сравнительно очень большое расстояние (2—4 мм, т. е. в 100 раз превышающее длину тела этой клетки!). В отростке органеллы немногочисленны, встречаются лишь отдельные митохондрии, короткие цистерны АЭС, однако в нем хорошо развиты элементы цитоскелета (расположенные параллельно продольной оси пучки микротрубочек, виментиновых промежуточных филаментов и микрофиламентов), придающие ему определенную жесткость; имеются также гладкие и окаймленные пузырьки (подробнее см. главу 6).

Между телами одонтобластов имеются узкие межклеточные пространства шириной примерно 30—40 нм. Соседние одонтобласты связаны между собой специализированными межклеточными соединениями (щелевыми, плотными и десмосомами). Щелевые соединения обеспечивают химическую и ионную связь между одонтобластами: они образуют каналы с низким сопротивлением, по которым электрическое возбуждение быстро передается от одной клетки к другой. Плотные соединения обнаруживаются, главным образом, в апикальной части тел одонтобластов. Благодаря тому, что они перекрывают межклеточное пространство, они определяют проницаемость слоя одонтобластов, обеспечивают его барьерную функцию и ограничивают перемещение молекул, ионов и жидкости между межклеточными пространствами пульпы и предентина. Десмосомы располагаются в апикальной части тел одонтобластов и связывают эти клетки друг с другом механически. В целом образующийся на уровне апикальных участков тел одонтобластов барьер проницаемости между пульпой и дентином препятствует свободному перемещению жидкости между этими компонентами зуба. Благодаря этому барьеру в апикальной части одонтобластов создается замкнутое микроокружение, способствующее регуляции упорядоченного процесса секреции и минерализации матрикса дентина.

Наличие межклеточных соединений между одонтобластами и постоянный контакт с дентинным матриксом являются важными условиями поддержания специфического фенотипа, дифференцированного состояния и функциональной активности этих клеток. Многочисленные межклеточные соединения имеются также между одонтобластами и другими клетками пульпы (фибробластами, малодифференцированными клетками).

Цитофизиология одонтобластов: связь структуры с функциями

Синтетическая активность одонтобластов. Одонтобласты синтезируют, главным образом, коллаген I типа (образует более 90 % матрикса дентина), небольшое количество коллагенов V типа и III типа (встречаются в предентине), протеогликаны, костный сиалопротеин и сиалопротеин дентина. Они образуют и секретируют также фосфофорин (фосфопротеин, участвующий во внеклеточной минерализации), остеокальцин, остеонектин и щелочную фосфатазу — фермент, тесно связанный с минерализацией. Важными недавно описанными секреторными продуктами одонтобластов служат факторы роста (см. главу 6).

В синтезе и посттрансляционной модификации коллагена принимают участие ГЭС и комплекс Гольджи. Белковая часть молекул протеогликанов предентина также синтезируется в цистернах ГЭС, а сульфатирование и присоединение гликозаминогликанов к молекулам белка происходят в комплексе Гольджи.

Продукты синтеза одонтобластов (молекулы тропоколлагена, протеогликаны) накапливаются в секреторных гранулах, расположенных в апикальной части их тела. Отсюда гранулы перемещаются к основанию отростка одонтобласта, где покрывающая их мембрана сливается с плазмолеммой, а содержащиеся в них молекулы механизмом экзоцитоза выделяются в матрикс предентина. Фибриллы коллагена образуются на наружной поверхности плазмолеммы одонтобласта путем агрегации молекул тропоколлагена. Формирующиеся фибриллы постепенно утолщаются по мере приближения к минерализованному матриксу (их диаметр увеличивается с 15 нм у основания отростка одонтобласта до примерно 50 нм в области фронта минерализации). Коллаген образует органическую матрицу дентина, которая подвергается минерализации. Протеогликаны (главным образом, хондроитинсульфат) накапливаются возле фронта минерализации. Их роль в формировании дентина точно не установлена, однако предполагается, что, обладая способностью связывать кальций, они действуют как ингибиторы кальцификации. По-видимому, минерализации дентина предшествует удаление протеогликанов под влиянием лизосомальных ферментов, секретируемых одонтобластами. Процесс минерализации дентина одонтобластами описан в главе 15.

Защитные функции одонтобластов. Одонтобласты в зрелом зубе играют защитную роль — они обеспечивают регенерацию утраченного или поврежденного дентина и создают барьер, предохраняющий пульпу зуба от повреждающих факторов при кариесе, стирании, абразии, эрозии и травме твердых тканей зуба. Для выполнения этой функции одонтобласты должны обладать способностью не только выживать при соответствующих повреждениях, но и распознавать действие повреждающих факторов, синтезируя и секретируя матрикс третичного дентина, защищающего пульпу от дальнейшего поражения. Фактически благодаря расположению клеточного тела в периферическом слое пульпы и проникновению отростка вглубь дентинной трубочки, одонтобласты являются первыми клетками зуба, распознающими микроорганизмы и их продукты, попадающие в дентин после разрушения эмали.

Во многих случаях наиболее существенным испытанием жизнеспособности одонтобластов является не столько прямое влияние указанных внешних

факторов, сколько воздействие проводимых в связи с ними лечебных мероприятий, направленных на восстановление структуры зуба (препарирования кариозной полости, различных хирургических процедур, используемых пломбировочных материалов и т. п.).

Одонтобласты обеспечивают в пульпе защитную функцию также благодаря своему участию в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. Так, они секретируют β -дефензины, имеющие высокую антимикробную активность, а также ТФР- β , обладающий провоспалительным эффектом в ранние сроки развития воспаления и противовоспалительным — в поздние сроки. ТФР- β также усиливает дентиногенез и репаративные процессы в соединительной ткани. Установлено, что одонтобласты благодаря наличию толл-подобных рецепторов (TLR) способны реагировать на микробные продукты, активируясь и выделяя ряд цитокинов, регулирующих воспалительные и иммунные реакции (например, провоспалительный цитокин ИЛ-8 и хемокины — хемотаксические цитокины), привлекающих незрелые дендритные АПК, моноциты, активированные Т-лимфоциты, НК-клетки и базофилы. Вместе с тем активация некоторых TLR вызывает частичное угнетение иммунных реакций (развитие иммунотолерантности), что предотвращает развитие неконтролируемых иммунных реакций и иммунной стимуляции, способных привести к массивным разрушениям тканей. Хемокины, выделяемые одонтобластами, регулируют рост сосудов, поскольку частично являются ангиогенными (стимулирующими развитие сосудов), частично — ангиостатическими (угнетающими рост сосудов). Активированные микробными антигенами одонтобласты выделяют также обладающий ангиогенными свойствами фактор роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ). Участие одонтобластов в защитных и регуляторных реакциях связано и с их способностью вырабатывать азота оксид (NO) — мощный сосудорасширяющий фактор.

Жизненный цикл одонтобластов. Одонтобласты — довольно необычные клетки человеческого организма, разительно отличающиеся от их большинства. Они представляют собой терминально дифференцированные долгоживущие клетки, не способные к клеточному делению. Первые одонтобласты появляются при развитии зубных зачатков, которые у всех временных зубов и большинства постоянных формируются во время внутриутробного развития. Начиная с этого времени, одонтобласты сохраняют свою жизнеспособность и активность в течение многих лет. Продолжительность их жизни в отсутствие заболевания или травмы зуба может достигать длительности существования данного зуба, а зачастую равна всей длине жизни человека. В этом отношении они сравнимы только с нейронами и кардиомиоцитами.

Количество одонтобластов уменьшается по завершении формирования первичного дентина при переходе к выработке вторичного дентина, когда происходит существенное (примерно двукратное) уменьшение объема полости пульпы по сравнению с имевшимся в начале отложения дентина. В этот период значительная часть одонтобластов погибают путем апоптоза. Однако гибель одонтобластов в этот период связана, по-видимому, не только с уменьшением объема пульпы. Очевидно, что выработка небольшого количества вторичного дентина не требует того количества функциональ-

но активных одонтобластов, которое необходимо для формирования первичного дентина. В этом отношении редукция популяции одонтобластов, возможно, представляет собой биологическое явление, аналогичное апоптозу избыточных нейронов в эмбриональном развитии или элиминации излишних лимфоцитов в иммунной системе. Хотя апоптоз наиболее выражен в слое одонтобластов, одновременно с ними в это время погибают клетки субодонтобластического (промежуточного) слоя и фибробласты пульпы. Предполагается, что гибнущие одонтобласты вырабатывают молекулярные «сигналы смерти», которые распространяются на клетки промежуточного слоя. Среди последних находятся прогениторные клетки, способные дифференцироваться в одонтобласты, поэтому их гибель снижает способность всей пульпы к регенерации. Фрагменты погибших клеток быстро фагоцитируются местными макрофагами.

В дальнейшем содержание одонтобластов в зубе колеблется примерно до 23 лет, после чего начинается его неуклонное снижение, и к 70 годам популяция этих клеток уменьшается приблизительно вдвое. Постепенная гибель части одонтобластов происходит в норме как физиологическое явление, хотя активность их апоптоза в целом невелика. Между тем, установлено, что в течение жизни индивидуума происходит не только гибель этих клеток, но и их постепенное замещение новыми, дифференцирующимися из незрелых предшественников, поэтому наблюдаемое снижение общего количества одонтобластов с возрастом в действительности отражает нарушение баланса между гибелью стареющих клеток и образованием новых. Активность апоптоза одонтобластов резко увеличивается как следствие их повреждения при патологических процессах.

Сравнительная характеристика одонтобластов и клеток других твердых тканей

По своим функциональным и структурным характеристикам одонтобласты близки клеткам двух других твердых тканей (костной и цемента) — остеобластам/остеоцитам и цементобластам/цементоцитам, однако они отличаются от них рядом особенностей (табл. 8.1). Все эти клетки имеют общее мезенхимное происхождение, вырабатывают органический матрикс, содержащий коллагеновые волокна и протеогликаны, и способны к его минерализации. Одонтобласты, остеобласты и цементобласты обладают сходными ультраструктурными характеристиками, свойственными активным белок-секретирующим клеткам: в них присутствует высокоупорядоченная ГЭС, крупный комплекс Гольджи, многочисленные митохондрии и секреторные гранулы.

По форме эти клетки несколько отличаются друг от друга: остеобласты и цементобласты имеют полигональную или кубическую форму, а одонтобласты (особенно в коронковой пульпе) — высокую столбчатую. В процессе дифференцировки все эти клетки приобретают отростки — единственный ветвящийся отросток появляется у одонтобластов и множественные — у остеобластов и цементобластов, которые, дифференцируясь и окружаясь вновь образованным матриксом, превращаются соответственно в остеоциты или цементоциты. Отложение дентина связано с удлинением отростка одонтобласта, однако

Таблица 8.1. Сравнительная характеристика клеток твердых тканей

Характеристики	Одонтобласты	Цементобласты/ цементоциты	Остеобласты/ остеоциты
Источник развития в эмбриогенезе	(Экто)мезенхима	(Экто)мезенхима	Мезенхима, частично — эктомезенхима
Форма секреторно активных клеток	Высокая столбчатая (особенно в коронковой пульпе), кубическая — в корневой пульпе	Полигональная или кубическая	Полигональная, кубическая (в участках покоя — плоская)
Наличие отростка(ов) в зрелых клетках	Один ветвящийся (появляется с началом активной секреторной деятельности)	Множественные (появляются по мере дифференцировки в цементоциты)	Множественные (появляются по мере дифференцировки в остеоциты)
Расположение отростка(ов) в зрелых клетках	Проходит внутри дентинной трубочки, отдает боковые ветви	Проходят внутри каналов цемента, ветвятся	Проходят внутри костных канальцев, ветвятся
Ориентация отростка(ов) в зрелых клетках	Отходя от тела клетки, проходит радиально — от пульпы к дентино-эмалевому соединению	Отходя от тела клетки, направлены преимущественно в сторону периодонтальной связки	Отходя от тела клетки, не имеют преимущественного направления
Связь между зрелыми клетками	На уровне тел — посредством межклеточных соединений (щелевых, плотных контактов и десмосом); на уровне отростков — за счет их боковых ветвей	Тела клеток не контактируют; отростки связаны благодаря межклеточным соединениям (щелевым)	Тела клеток не контактируют; отростки связаны благодаря межклеточным соединениям (щелевым)
Ультраструктурные характеристики тела зрелой клетки	Резкая поляризация цитоплазмы, развитый синтетический аппарат, многочисленные митохондрии и секреторные гранулы	Поляризация цитоплазмы отсутствует, развитый синтетический аппарат, многочисленные митохондрии и секреторные гранулы	Поляризация цитоплазмы отсутствует, развитый синтетический аппарат, многочисленные митохондрии и секреторные гранулы
Основные органические компоненты синтезируемого матрикса	Коллаген, некоторые неколлагеновые белки и протеогликаны	Коллаген, некоторые неколлагеновые белки и протеогликаны	Коллаген, некоторые неколлагеновые белки и протеогликаны
Особенности минерализации матрикса	Происходит после образования органического матрикса дентина (предентина)	Происходит после образования органического матрикса цемента (цементоида)	Происходит после образования органического костного матрикса (остеоида)
Фронт минерализации	В виде сливающихся глобул	Относительно линейный	Относительно линейный

общая форма клетки при этом изменяется мало. Таким образом, одонтобласты, созревая и дифференцируясь, внешне меняются значительно меньше, чем остеобласты и цементобласты, превращающиеся в остеоциты и цементоциты соответственно. По мере снижения секреторной активности содержание органелл синтетического аппарата во всех указанных клетках уменьшается. Зрелые одонтобласты, подобно остеоцитам и цементоцитам, обеспечивают нормальное состояние соответствующих матриксов: они поддерживают их нормальную структурную организацию, биохимический состав и уровень минерализации.

В костной ткани и цементе зрелые клетки — остеоциты и цементоциты — связаны между собой благодаря межклеточным соединениям их многочисленных отростков, проходящих внутри канальцев. Одонтобласты также связаны друг с другом, однако соединения между ними имеются как в области тел клеток, так и на уровне латеральных ветвей, отходящих от главных отростков, идущих в дентинных трубочках.

Фибробласты пульпы

Фибробласты являются самыми многочисленными клетками пульпы зуба, в особенности у молодых людей. Их содержание особенно велико в коронковой пульпе, где они образуют большую часть клеток внутренней (богатой клетками) зоны промежуточного слоя. Фибробласты пульпы характеризуются отростчатой формой, высокой подвижностью, крупным светлым ядром с мелкодисперсным хроматином, присутствием одного или нескольких ядрышек, слабобазофильной цитоплазмой, содержащей хорошо развитый синтетический аппарат. Фибробласты часто формируют в пульпе зуба трехмерные сети, в которых отдельные клетки связаны с другими фибробластами и с одонтобластами межклеточными соединениями (десмосомами, щелевыми контактами).

Популяция фибробластов пульпы включает клетки различного уровня дифференцировки (зрелости), которые отличаются друг от друга размерами, содержанием органелл синтетического аппарата и функциональной активностью. По некоторым наблюдениям, фибробласты пульпы по сравнению с аналогичными клетками в большинстве других соединительных тканей сохраняются в относительно менее дифференцированном состоянии («всегда остаются молодыми»). Тем не менее, в популяции этих клеток выявляются сравнительно немногочисленные неактивные клетки — фиброциты — с небольшой цитоплазмой, содержащей слабо развитые органеллы. Число фиброцитов в молодом возрасте невелико, однако при старении по мере накопления в пульпе коллагеновых волокон таких клеток становится все больше.

Функция фибробластов состоит в выработке и поддержании необходимого состава межклеточного вещества соединительной ткани пульпы зуба, которое содержит коллагеновые и неколлагеновые белки, протеогликаны, гликозаминогликаны и гликопротеины. Главными секреторными продуктами фибробластов пульпы служат коллагены I, III и V типов, фибронектин, сиалопротеин дентина. В отличие от одонтобластов, главным коллагеновым продуктом которых является коллаген I типа (более 90 %), фибробласты пульпы вырабатывают коллаген I и III типов в сравнимых количествах (около 60 и 40 % соответственно). Ультраструктурные признаки высокой синтетической активности клеток

свойственны фибробластам зубов молодых людей; с возрастом увеличивается доля клеток с низкой активностью синтеза.

Помимо синтетической активности, для этих клеток характерна функция постоянной перестройки межклеточного вещества, в связи с чем они участвуют в его разрушении, которое осуществляется двумя основными механизмами. Фибробластам свойственна высокая активность поглощения и внутриклеточного переваривания компонентов межклеточного вещества. Одновременно фибробласты разрушают межклеточное вещество внеклеточным (секреторным) механизмом: они выделяют в него протеолитические ферменты, в частности относящиеся к семейству МПМ. Эти ферменты секретируются клетками в неактивной форме и активируются уже в межклеточном веществе, вызывая его разрушение. Особенно значительные разрушения межклеточного вещества пульпы зуба происходят в очагах воспаления. Одновременно с МПМ фибробласты выделяют также тканевые ингибиторы МПМ, которые регулируют уровень разрушения межклеточного вещества.

Фибробласты являются источником ряда цитокинов и факторов роста, которые воздействуют на клетки других типов в пульпе, регулируя их дифференцировку, подвижность и функциональную активность. Они, как и одонтобласты, располагают TLR и аналогичными рецепторами, в частности NLR. Эти рецепторы распознают микробные молекулы, в ответ на их активацию клетки выделяют ряд провоспалительных цитокинов и факторов роста.

Макрофаги пульпы

Макрофаги пульпы — крупные овальные, веретеновидные или отростчатые подвижные клетки с компактным ядром и электронно-плотной цитоплазмой, образующей выросты и содержащей крупные лизосомы. Цитоплазма макрофагов, находящихся в активированном состоянии, имеет зернистую или вакуолизированную структуру. Макрофаги располагаются преимущественно в центральных участках пульпы зуба, многие из них находятся вблизи кровеносных сосудов.

В ходе развития зуба макрофаги пульпы могут влиять на дифференцировку одонтобластов и участвовать в регуляции их функции. Макрофаги в физиологических условиях обеспечивают обновление пульпы зуба, участвуя в захвате и внутриклеточном лизосомальном переваривании погибших клеток, апоптотных телец и компонентов межклеточного вещества, играя роль «мусорщиков». При воспалении макрофаги фагоцитируют проникшие в пульпу микроорганизмы и взаимодействуют с клетками других типов, участвуя в развитии иммунных реакций в качестве АПК и эффекторных клеток. Они подвергают захваченные антигены обработке (процессингу), после чего связывают их с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости — МНС II (англ. Major Histocompatibility Complex), которые характерны для всех видов АПК. Экспрессируя антигены совместно с молекулами МНС II на своей поверхности, макрофаги взаимодействуют с Т-лимфоцитами, распознающими этот комплекс. Однако по активности представления антигенов они существенно уступают дендритным АПК. Стимулированные макрофаги (например, при пульпите) вырабатывают ряд цитокинов и хемокинов, привлекающих и ак-

тивирующих другие разнообразные защитные клеточные элементы в очаги повреждения. Количество макрофагов в пульпе существенно увеличивается после прорезывания зуба, что, вероятно, служит отражением начала воздействия на него факторов среды, имеющейся в полости рта. Макрофаги особенно многочисленны в пульпе зубов молодых людей. При старении количество макрофагов в пульпе снижается, особенно резко — в коронковой.

Макрофаги пульпы, как и другие виды макрофагов, являются производными моноцитов, мигрировавших в ткань из кровеносных сосудов. Установлено, однако, что популяция макрофагов пульпы поддерживается преимущественно за счет их активного митотического деления *in situ*, а не миграции предшественников из крови.

Дендритные АПК пульпы

Дендритные АПК типа клеток Лангерганса кожи и слизистых оболочек являются постоянным компонентом пульпы зуба. Это — клетки варибельной формы с большим количеством ветвящихся отростков. Для них характерно ядро с множественными инвагинациями ядерной оболочки, наличие в цитоплазме многочисленных пиноцитозных пузырьков, хорошо развитого лизосомального аппарата. Они активно экспрессируют молекулы II класса главного комплекса гистосовместимости (МНС II). В отличие от клеток Лангерганса кожи и слизистых оболочек, дендритные АПК пульпы зуба не содержат гранул Бирбека (особые мелкие поперечно исчерченные мембранные структуры в форме теннисной ракетки, содержащие белок лангерин и участвующие в эндоцитозе). Предшественники дендритных АПК мигрируют в пульпу зуба из красного костного мозга. Их функция заключается в поглощении различных антигенов, быстрой миграции из пульпы по лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы, где созревающие дендритные клетки подвергают антигены процессингу и представляют их наивным лимфоцитам. Высокая активность эндоцитоза и захвата антигенов характерна для незрелых дендритных АПК; по мере миграции в лимфатические узлы эти клетки созревают — утрачивают способность к эндоцитозу и приобретают высокую активность представления антигенов. При этом они изменяют свой иммунофенотип (характер молекул, экспрессируемых на поверхности плазмолеммы) и секретируют цитокины, индуцирующие адаптивные иммунные реакции.

В пульпе здорового зуба дендритные АПК сравнительно немногочисленны, среди них преобладают незрелые клетки, активно захватывающие антигены. В зоне пульпы, прилежащей к участку глубокого кариеса, их число резко увеличено, причем здесь присутствуют многочисленные зрелые формы, способные к локальному представлению антигенов Т-лимфоцитам.

Совместно с макрофагами содержание дендритных АПК в норме составляет около 8 % общей клеточной популяции пульпы зуба. По числу дендритные клетки пульпы зуба превосходят макрофаги в соотношении 4 : 1. Дендритные клетки преобладают в периферических отделах пульпы зуба, располагаясь вдоль сосудов, около одонтобластов (рис. 8.3) и в субодонтобластическом слое, т. е. они занимают в пульпе «стратегическое положение» на путях

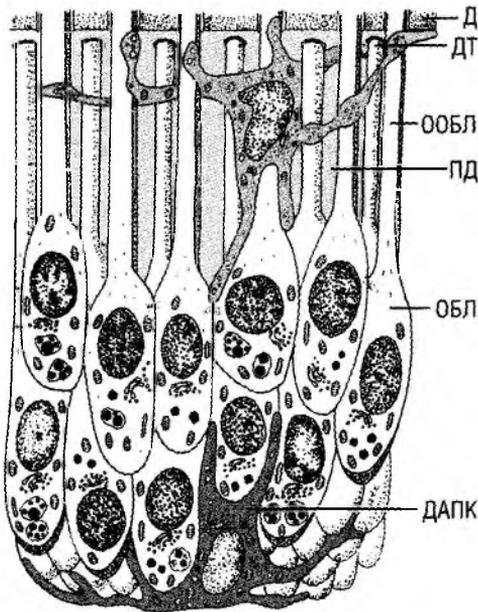


Рис. 8.3. Дендритные АПК в периферическом слое пульпы зуба. Относятся к популяции «клеток-часовых», своими развитыми отростками они охватывают тела и начальные участки отростков одонтобластов. В телах одонтобластов выявляются фаголизосомы, содержащие перевариваемый гранулярный материал. ОБЛ — одонтобласт (тело клетки); ООБЛ — отросток одонтобласта; ДАПК — дендритная АПК; ПД — предентин; Д — дентин; ДТ — дентинная трубочка

дендритных АПК вблизи тел одонтобластов, соответствующих локализации пораженных дентинных трубочек.

Недавние исследования установили, что популяция дендритных АПК пульпы зуба неоднородна и представлена, как минимум, двумя видами клеток, различающихся локализацией, иммунофенотипом, морфологическими и функциональными особенностями. Первая субпопуляция образована сравнительно немногочисленными «клетками-часовыми» с развитыми отростками, которые располагаются на границе дентина и пульпы (вдоль «фронтальной линии» поступления антигенов), в слое одонтобластов, и быстро мигрируют в участок раздражения и повреждения одонтобластов (при препарировании дентина или кариесе). Усиленная миграция этих клеток обусловлена тем, что они привлекаются хемокинами (хемотаксическими цитокинами), которые секретируют одонтобласты под влиянием микробных антигенов. На этих дендритных АПК обнаружены TLR, реагирующие с молекулами грамположительных и грамотрицательных бактерий, что свидетельствует об их

наиболее вероятного поступления чужеродных антигенов. В указанных зонах они тесно взаимодействуют с одонтобластами, нервными волокнами и сосудами. Описаны картины проникновения отростков дендритных АПК в дентинные трубочки. Предполагается, что нахождение дендритных АПК в слое одонтобластов связано не только с захватом ими антигенов, но и с их влиянием на дифференцировку одонтобластов.

Дендритные АПК присутствуют также в центральном слое пульпы, где они образуют сети, окружающие сосуды. При этом их отростки контактируют с эндотелием сосудов. В наибольшем количестве они сосредоточены в коронке, в особенности в рогах пульпы. По способности индуцировать пролиферацию Т-лимфоцитов дендритные АПК пульпы зуба намного превосходят макрофаги. Содержание дендритных АПК в пульпе зуба зависит от возраста: оно невелико после рождения и увеличивается по мере созревания пульпы. Число этих клеток резко возрастает при антигенной стимуляции. В частности, даже на ранних стадиях кариеса отмечается скопление дендритных АПК

ведущей роли в распознавании внедрения и захвате патогенных микробов, участии в «первой линии обороны» пульпы.

Вторая популяция представлена «интерстициальными» дендритными АПК с менее выраженными отростками, часто веретеновидной формы. Она более многочисленна, чем первая, сосредоточена преимущественно периваскулярно в «интерстиции» — центральном (глубоком) и в промежуточном (субодонтобластическом) слоях пульпы, не экспрессирует TLR. Предполагается, что эти клетки реагируют на цитокины, выделяемые «клетками-часовыми», поглотившими патогенные микроорганизмы.

Очевидно, что указанные субпопуляции дендритных АПК, занимающие различные территории в пульпе, играют неодинаковую роль в реакции на поступающие в пульпу антигены.

Лимфоциты и плазматические клетки пульпы

Лимфоциты присутствуют в нормальной пульпе зуба в небольшом количестве, преимущественно в периферических ее участках, их содержание резко возрастает при воспалении. Постоянное присутствие в пульпе лимфоцитов указывает на наличие какого-то раздражающего фактора. Большую часть (88 %) лимфоцитов пульпы зуба составляют малые лимфоциты, на долю больших приходится лишь 12 %. Из всех лимфоцитов пульпы зуба 90 % находятся вне митотического цикла, тогда как 10 % готовятся к делению или делятся.

Лимфоциты пульпы зуба относятся преимущественно к различным субпопуляциям Т-клеток. В постоянных зубах среди Т-лимфоцитов преобладают клетки с фенотипом CD8⁺ (цитотоксические клетки). Соотношение хелперы/цитотоксические клетки (CD4⁺/CD8⁺) составляет, в среднем, 1 : 3 в молярах и 1 : 1,6 — в премолярах. Во временных зубах, в отличие от постоянных, лимфоциты с фенотипом CD4⁺ слегка преобладают над клетками с фенотипом CD8⁺. Резкое увеличение соотношения CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов происходит при пульпите.

В пульпе обнаружены Т-лимфоциты памяти (CD45RO⁺), которые встречаются в здоровых непрорезавшихся, прорезавшихся и пораженных кариесом зубах. Их количество увеличивается после прорезывания, что указывает на вероятное попадание антигенов в пульпу неповрежденного зуба.

В-лимфоциты в нормальной пульпе зуба почти не обнаруживаются. Их число резко возрастает при пульпите. Могут встречаться конечные стадии дифференцировки В-клеток — плазматические клетки, которые в здоровой пульпе зуба также обычно единичны, но, подобно В-лимфоцитам, становятся более многочисленными при воспалении. Плазматические клетки характеризуются округлой формой, резко базофильной цитоплазмой с околядерным просветлением («двориком»), эксцентрично лежащим ядром с крупными глыбками хроматина, расположенными в виде «спиц колеса». Эти клетки активно синтезируют иммуноглобулины (преимущественно IgG) и обеспечивают реакции гуморального иммунитета.

Гранулоциты пульпы

Гранулоциты в интактной пульпе здорового зуба практически не обнаруживаются, однако они появляются в ней в значительном количестве при ее воспалении. При этом они привлекаются как микробными продуктами, которые

распространяются по дентинным трубочкам, так и цитокинами, продуцируемыми различными клетками пульпы, а также нейропептидами, выделяемыми нервными волокнами (например, ПСКГ и ВР).

Из гранулоцитов в пульпе обычно наиболее многочисленными являются нейтрофилы, хотя временами можно обнаружить также эозинофилы и базофилы. При повреждении пульпы эти клетки быстро перемещаются в нее из ее мелких сосудов — капилляров и (преимущественно) венул, мигрируя через их стенку. Нейтрофильные гранулоциты обладают высокой подвижностью и фагоцитарной активностью, они быстро захватывают бактерии и разрушают их с помощью лизосомальных ферментов и других антимикробных факторов. Они фагоцитируют также погибшие клетки и фрагменты тканевого детрита. Перемещаясь по пульпе, нейтрофилы нередко мигрируют в сторону дентинных трубочек и даже проникают в них, по-видимому, вследствие привлечения микробными продуктами.

Нейтрофилы являются главным типом клеток внутри микроабсцессов, которые формируются в пульпе при попадании в нее микробов. Как правило, внутри таких микроабсцессов микроорганизмы полностью разрушаются. Однако высокая активность нейтрофилов часто сопровождается их гибелью и разрушением, а также выделением жизнеспособными и гибнущими клетками лизосомальных ферментов в межклеточное пространство. Результатом этого явится расширение зоны деструкции и воспаления в пульпе.

Тучные клетки пульпы

Тучные клетки в интактной пульпе зуба взрослого человека встречаются довольно редко, отчего некоторые исследователи считают, что в норме они в пульпе зуба отсутствуют, появляясь лишь при ее воспалении (пульпите). По сведениям других авторов, эти клетки присутствуют в пульпе зуба только у детей. По-видимому, наиболее обосновано мнение о том, что тучные клетки являются обычными, хотя и сравнительно малочисленными, клеточными элементами пульпы здорового зуба, причем при воспалении их число резко увеличивается. Дискуссия о тучных клетках в пульпе зуба усложняется тем, что повреждение пульпы в ходе ее удаления и выделение нейропептидов из нервных волокон вызывают дегрануляцию этих клеток, затрудняя их обнаружение традиционными гистологическими и гистохимическими методами.

Тучные клетки располагаются периваскулярно, преимущественно в коронковой пульпе зуба, где их содержание многократно выше, чем в корневой. Их форма может варьировать от округлой до остростчатой, а размеры колеблются в широких пределах, составляя у человека 10–30 мкм. Ядро — небольших размеров, овальное, часто не видно на гистологических срезах, так как маскируется крупными (у человека размером 0,5–0,75 мкм) метакроматически окрашивающимися гранулами, содержащими разнообразные биологически активные вещества (медиаторы) белковой природы и амины: гепарин, гистамин, эозинофильный хемотаксический фактор, нейтральные протеазы и кислые гидролазы. Вместе с тем, как стало очевидным в последние годы, вещества, накапливаемые в гранулах (преформированные медиаторы), составляют лишь часть всего обширного спектра секреторных продуктов тучных клеток. Помимо

них, тучные клетки секретируют ряд важных липидных медиаторов, которые синтезируются ими *de novo* при активации иммунологическими и неиммунологическими механизмами. Указанные вещества (эйкозаноиды) являются производными арахидоновой кислоты и включают простагландины, тромбоксаны и лейкотриены. Тучные клетки вырабатывают также широкий спектр цитокинов, хемокинов и факторов роста, посредством которых они способны влиять на развитие и активность клеток других типов.

На плазмолемме тучных клеток находятся рецепторы IgE, которые связывают аллергены, вызывая иммунную активацию и дегрануляцию этих клеток. Эти реакции могут развиваться и под влиянием неиммуногенных факторов. Эффект активации тучных клеток связан как с их дегрануляцией, вызывающей высвобождение медиаторов, накопленных в гранулах, так и с секрецией ими ряда вновь синтезированных медиаторов. Благодаря выделению многочисленных биологически активных веществ тучные клетки участвуют в механизмах поддержания тканевого гомеостаза, регуляции воспалительных и иммунных реакций, процессах антимикробной защиты, фиброза, ангиогенеза, перестройки и регенерации тканей.

Малодифференцированные и стволовые клетки пульпы

Малодифференцированные клетки пульпы мезенхимного происхождения — понятие, которое традиционно распространяется на совокупность всех камбиальных элементов пульпы без выделения уровня их дифференцировки, способности к обновлению и гистобластических потенций. Считается, что эти клетки сосредоточены, преимущественно, в субодонтобластическом слое. Они характеризуются базофильной отростчатой цитоплазмой со слабо развитыми органеллами. Они могут давать начало одонтобластам (отчего их часто именуют преодонтобластами); по мнению ряда исследователей, они способны дифференцироваться также в фибробласты и клетки других типов. Содержание этих клеток с возрастом уменьшается, что, вероятно, обуславливает снижение способности пульпы к регенерации при старении. В настоящее время представление о малодифференцированных клетках пульпы существенно обогатилось и усложнилось в связи с новыми данными о стволовых клетках пульпы.

Стволовые клетки пульпы — общее наименование наименее дифференцированных клеток пульпы нейроэктодермального (эктомезенхимного) происхождения. В последнее десятилетие выделены и подробно охарактеризованы несколько видов этих клеток, различающиеся рядом свойств (см. рис. 22.1). Для всех видов установлена их *мультипотентность*, т. е. способность давать начало клеткам различных линий или тканей (см. главы 21 и 22), что противоречит ранее сформулированным представлениям об ограничении потенций дифференцировки постнатальных стволовых клеток рамками клеточной линии (ткани). В физиологических условиях стволовые клетки пульпы медленно делятся и направляются на путь дифференцировки, давая начало все еще малодифференцированным, но более активно делящимся *прогениторным клеткам*. Дифференцируясь, клетки постепенно смещаются к периферии пульпы и превращаются в одонтобласты, замещая их естественную убыль. Этот процесс резко усиливается при повреждении зуба, вызывающем массивную гибель

одонтобластов. Активация стволовых клеток происходит преимущественно под влиянием разнообразных факторов роста, которые выделяются из дентина при его повреждении, а их миграция регулируется компонентами межклеточного вещества и хемоаттрактантами.

Стволовые клетки пульпы зуба (в англоязычной литературе: Dental Pulp Stem Cells — DPSC) — это клетки, первоначально выделенные из пульпы постоянных третьих моляров. Они обладают высокой способностью к пролиферации и образованию колоний, дают начало клеткам мезенхимного происхождения — одонтобластам, хондробластам, остеобластам, адипоцитам, эндотелиоцитам и гладким миоцитам. Однако в некоторых условиях они способны дифференцироваться в нейроны (что, вероятно, обусловлено происхождением пульпы из эктомезенхимы).

Стволовые клетки пульпы выпавших временных зубов (в англоязычной литературе: Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth — SHED) по характеру экспрессии генов и ряду морфофункциональных признаков отличаются от DPSC. Они характеризуются высокой пролиферативной активностью, образованием клеточных групп (кластеров), способностью дифференцироваться в одонтобласты, остеобласты, клетки соединительной ткани, адипоциты, эндотелиоциты. Удобны тем, что для их получения, в отличие от DPSC, не требуется удаления зуба (в особенности учитывая, что общее количество выпадающих зубов равно 20). По-видимому, SHED способны *in vivo* дифференцироваться и в нейральные клетки: в эксперименте установлено, что их введение в стриатум снижает тяжесть болезни Паркинсона.

Стволовые клетки из апикального сосочка (в англоязычной литературе: Stem Cells from Apical Papilla — SCAP) выделены из верхушки растущего корня постоянного зуба, где они располагаются в составе ткани, по своим свойствам близкой к эмбриональной. Эти клетки можно получить только из области растущего корня зуба, однако в действительности для их выделения нет необходимости прибегать к сложным процедурам, так как в организме длительно имеется их надежный источник — апикальный сосочек зубов мудрости. Поскольку эти зубы развиваются в течение многих лет постнатальной жизни и часто подвергаются удалению в стоматологической практике, их апикальный сосочек может служить легкодоступным резервуаром активных стволовых клеток, которые по своим свойствам сходны с эмбриональными. Описанные стволовые клетки способны превращаться в одонтобласты, остеобласты и адипоциты. SCAP экспрессируют также нейральные маркеры и маркеры миогенных клеток. Поскольку зубной сосочек является предшественником пульпы корня зуба, возможно, что SCAP со временем превращаются в DPSC, являясь лишь более ранней популяцией стволовых клеток. Показано, что при введении *in vivo* в корневые каналы SCAP дают начало васкуляризованной ткани, сходной с пульпой, которая содержит клетки с признаками одонтобластов. Высказано предположение, что SCAP принципиально отличаются от DPSC по своему относительному вкладу в процесс развития зуба, поскольку они обладают определенной топографической спецификой: первые участвуют только в формировании корня зуба, вторые — только коронки.

Стволовые клетки незрелой пульпы зуба (в англоязычной литературе: Immature Dental Pulp Stem Cells — IDPSC) выделены из пульпы интактных временных зубов. Они обладают свойствами мультипотентных клеток и экспрессируют ряд маркеров эмбриональных стволовых клеток, а также маркеры *стволовых стромальных клеток костного мозга (ССККМ)*, которые часто неточно называют *мезенхимными стволовыми клетками* (поскольку мезенхима — это эмбриональный зачаток, дающий начало ряду тканей, но как таковой отсутствующий постнатально). При культивировании IDPSC образуют гладкие миоциты, волокна скелетной мышечной ткани, нейроны, хондробласты и остеобласты.

Полученные данные позволяют считать пульпу зуба одним из крупных и наиболее доступных резервуаров (ниш) организма, богатых мультипотентными постнатальными стволовыми клетками, которые различаются некоторыми свойствами. Эти клетки, по-видимому, участвуют в процессах регенерации тканей пульпы и дентина как в физиологических, так и в патологических условиях.

Поскольку стволовые клетки пульпы способны к активной пролиферации, дают разнообразные производные, они рассматриваются как привлекательный источник стволовых клеток, которые могут быть использованы для регенерации тканей (см. главу 22).

Ключевой нерешенный вопрос, касающийся всех разновидностей стволовых клеток пульпы, относится к тому, в какой степени они сходны с ССККМ. Остается неясным, например, способны ли ССККМ направляться в пульпу через кровеносные сосуды в физиологических условиях, а также в поврежденные участки пульпы при патологических состояниях, превращаясь в конечном итоге в одонтобласты.

Клиническое значение: *использование стволовых клеток пульпы зуба для регенерации пульпарно-дентинного комплекса.* Современные исследования стволовых клеток пульпы зуба нацелены на выяснение возможности их терапевтического использования для регенерации тканей зуба, в частности для воссоздания пульпарно-дентинного комплекса. Для этого в поврежденной в результате кариеса или травмы пульпе необходимо вызвать (индуцировать) дифференцировку этих клеток в направлении одонтобластов и создать условия для формирования образующимися клетками нового пульпарно-дентинного комплекса, включающего дентин, а также васкуляризованную и иннервированную пульпу. Поскольку стволовые клетки пульпы зуба способны давать начало различным видам клеток, проводятся также исследования по их использованию для регенерации тканей за пределами пульпарно-дентинного комплекса. Так, благодаря тому, что эти клетки могут дифференцироваться в остеобласты, активно вырабатывающие и минерализующие костный матрикс, предприняты успешные клинические попытки их применения для регенерации костной ткани, в частности для восполнения дефектов нижней челюсти. В этом отношении их применение дает лучшие результаты, чем ССККМ, поскольку в формирующейся пластинчатой костной ткани одновременно активно протекают процессы новообразования сосудов (васкулогенеза). Возможность неограниченно длительного хранения стволовых клеток пульпы зуба в замороженном состоянии, например, в тканевых/клеточных банках при температуре жидкого азота ($-196\text{ }^{\circ}\text{C}$) позволяет использовать их по мере возникновения необходимости для регенерации указанных выше тканей (см. также главу 22).

8.2.2. Межклеточное вещество пульпы зуба

Межклеточное вещество пульпы зуба, как и в обычной рыхлой волокнистой соединительной ткани, образовано волокнами (преимущественно коллагеновыми), погруженными в основное аморфное вещество. Между тем, для пульпы характерны определенные особенности как волокнистого компонента, так и его соотношения с аморфным компонентом.

Волокна пульпы зуба. Главный белок волокнистых структур — *коллаген* — составляет 25–30 % сухой массы пульпы зуба человека (что значительно выше, чем у животных), причем его содержание с возрастом увеличивается. Коллаген пульпы зуба относится к I и III типам; объемы, занимаемые коллагеновыми (коллаген I типа) и ретикулярными (коллаген III типа) волокнами, находятся в соотношении 55–60 : 40–45.

Указанное соотношение практически не меняется от начала развития зуба до его зрелости. Высказано предположение, что коллаген I типа синтезируется исключительно одонтобластами без участия фибробластов. Однако коллаген, продуцируемый одонтобластами и подвергающийся в дентине обызвествлению, по некоторым свойствам (количеству поперечных сшивок, содержанию гидроксизина) отличается от коллагена пульпы, вырабатываемого фибробластами, который не подвергается минерализации. Из коллагена III типа в пульпе зуба около 12 % относятся к растворимому, 29 % — к нерастворимому. В небольшом количестве встречаются также коллагены V и VI типов.

Собственно коллагеновые волокна пульпы зуба (образованные коллагеном I типа) располагаются в коронке без особой ориентации, формируя сети. Коллагеновые волокна нерастяжимы и неэластичны, однако они обладают значительной механической прочностью и являются главным опорным элементом пульпы зуба. В периферических участках коронковой пульпы они образуют более плотные скопления, а в центральных — лежат сравнительно рыхло. В корневом канале волокна в значительной части ориентированы по его длине, располагаются более плотно, чем в коронковой пульпе, и образуют пучки. Самая высокая концентрация пучков таких крупных волокон отмечается вблизи верхушки корня (периапикально). С возрастом объем пучков коллагеновых волокон нарастает, а структура самих волокон несколько изменяется. Волокна, проникающие между одонтобластами, ориентированы под прямым углом к стенке пульпарной камеры и смешиваются с волокнами предентина.

Ретикулярные волокна (образованные коллагеном III типа) располагаются в виде сеточки по всей пульпе. При образовании дентина эти волокна имеют большую толщину и особенно многочисленны на периферии пульпы, где они первоначально лежат между одонтобластами и называются *волоками Корфа*.

Эластические волокна (зрелые) имеются только в стенке сосудов. *Окситановые волокна* (незрелые эластические) закономерно обнаруживаются в пульпе зуба; они более многочисленны в ее периферической части, связаны с кровеносными сосудами, не имеют строгой ориентации, некоторые из них проходят между одонтобластами.

Основное аморфное вещество пульпы зуба под световым микроскопом имеет вид бесструктурной желеобразной массы, образует большую часть межклеточного вещества пульпы зуба. Основное аморфное вещество в пульпе зуба сходно с таковым в рыхлой волокнистой соединительной ткани: оно имеет консистенцию вязкого геля, содержит высокие концентрации гликозаминогликанов (преимущественно гиалуроновой кислоты, хондроитин- и дерматансульфата), протеогликанов, гликопротеинов и воды. За счет резко гидрофильных белков межклеточного вещества пульпы (агрегатов протеогликанов) содержание в ней воды превышает 75–80 %. Благодаря протеогликанам регулируются физико-химические свойства пульпы.

Важным компонентом основного аморфного вещества служит фибронектин — нерастворимый фибриллярный гликопротеин, который совместно с коллагеном формирует единую трехмерную сеть и играет роль посредника в прикреплении клеток к компонентам матрикса. Фибронектин влияет на адгезию, подвижность, рост и дифференцировку клеток. В слое одонтобластов он располагается между этими клетками. В остальной части пульпы его молекулы образуют сетевидную структуру, уплотняющуюся вокруг сосудов. При старении пульпы изменяются физико-химические свойства, проницаемость и гидрофильность основного вещества, затрудняя интенсивные транспортные процессы.

Благодаря большой гидрофильности и значительной степени полимеризации основное вещество обладает высоким тургором и служит важным защитным и поддерживающим элементом пульпы. Оно, в частности, играет роль гидравлической «подушки», которая препятствует сдавлению сосудов и клеток пульпы, а также распространению по ней воспалительного инфильтрата и микроорганизмов. При воспалительных поражениях пульпы в ее межклеточное вещество в высоких концентрациях выделяются лизосомальные ферменты, а также ферменты бактериального происхождения. Вследствие этого происходит гидролитическое разрушение и деполимеризация основного вещества, что пагубно сказывается на его функции и, в частности, предрасполагает к дальнейшему распространению инфекционного и воспалительного процесса.

Основное вещество является важнейшей средой, через которую в ткань из сосудов и в обратном направлении транспортируются метаболиты и продукты обмена. Оно служит также «молекулярным ситом», не пропускающим крупные молекулы белков и мочевины, задерживающим катионы. Через основное вещество переносятся разнообразные сигнальные молекулы (гормоны, цитокины, факторы роста, медиаторы воспаления). Эти молекулы выделяются в основное аморфное вещество пульпы фибробластами, одонтобластами, эндотелиоцитами и иммунокомпетентными клетками. В норме пульпа зуба содержит умеренные концентрации таких цитокинов и факторов роста, как ИЛ-1 α и ФНО- α . Однако при воспалении, ортодонтическом перемещении зубов и действии других раздражающих факторов на пульпу в ее основном веществе выявляются высокие концентрации ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , простагландина E₂, ТРФР, ИФР-1, ТФР- β ₁, ФРСЭ, оФРФ-2, фактора роста гепатоцитов, фактора роста кератиноцитов. Эти молекулы оказывают преимущественно местное действие

и играют важную роль в процессах развития, воспаления и регенерации поврежденных тканей.

Интерстициальная жидкость пульпы зуба. Вследствие того, что пульпа зуба окружена жесткой стенкой, образованной дентином, ее способность к увеличению объема ограничена, поэтому объем внеклеточной жидкости (т. е. крови и интерстициальной жидкости) в пульпе остается сравнительно постоянным. В норме в пульпе зуба этот объем достаточно велик — он составляет около 63 %. В связи с малой способностью пульпы к расширению небольшое увеличение ее объема вследствие нарастания объема крови или интерстициальной жидкости приводит к повышению гидростатического давления внутри зуба. Это происходит, в частности, в физиологических условиях при увеличении кровотока, а следовательно объема крови. Однако в отсутствие вредных факторов, усиливающих проницаемость стенки сосудов, любое повышение внутритканевого давления, вызванное изменениями объема крови, будет кратковременным и не принесет вреда пульпе, поскольку интерстициальная жидкость будет быстро всасываться, возвращаясь в сосудистое русло.

Интерстициальная жидкость пульпы зуба по составу сходна с плазмой крови, однако в ней имеются более низкие концентрации белков. Эта жидкость является средой, через которую осуществляется транспорт питательных веществ и продуктов метаболизма между капиллярной кровью и клетками.

8.2.3. Особенности коронковой и корневой пульпы

Различия структуры коронковой и корневой пульпы наиболее отчетливо выражены в постоянных зубах. Они имеют большое значение, определяя неодинаковый характер течения патологических процессов и различную тактику лечебных воздействий.

Коронковая пульпа — очень рыхлая, богато васкуляризованная и иннервированная соединительная ткань. Она содержит разнообразные клетки; расположенные в ней тела одонтобластов имеют столбчатую или грушевидную форму и располагаются в несколько рядов. Цитоархитектоника этой части пульпы наиболее сложно организована.

Корневая пульпа содержит соединительную ткань с большим количеством коллагеновых волокон и обладает значительно большей плотностью, чем в коронке. Ближе к апикальному отверстию коллагеновые волокна в трети зубов формируют плотные пучки. Корневая пульпа слабее васкуляризована и иннервирована, чем коронковая, ее клеточный состав менее разнообразен, а лежащие в ней тела одонтобластов кубической или уплощенной формы располагаются в 1–2 ряда. Промежуточный слой не выражен.

8.2.4. Архитектоника пульпы

Пульпа содержит три нерезко разграниченных слоя — периферический, промежуточный и центральный (см. рис. 6.2, рис. 8.4; табл. 8.2).

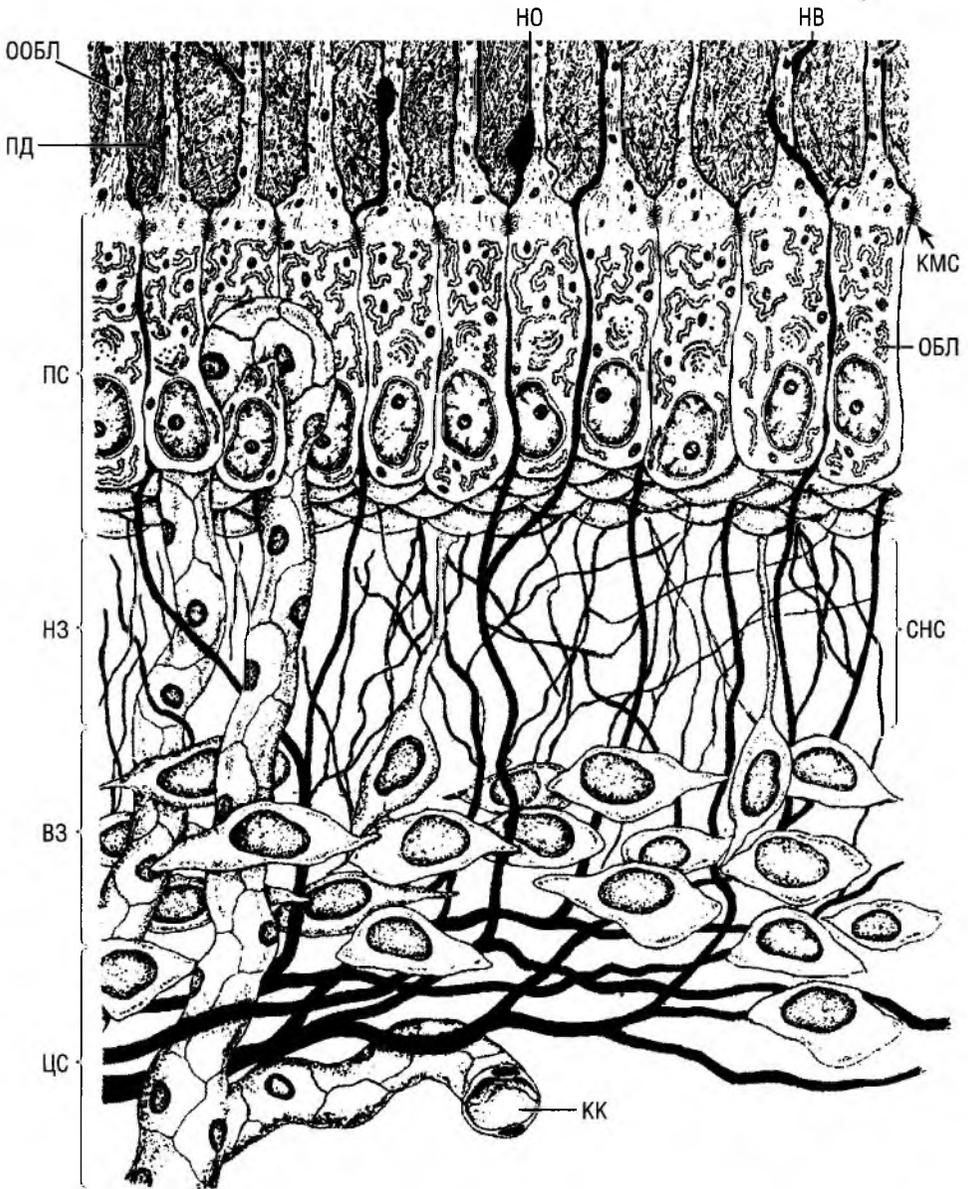


Рис. 8.4. Архитектоника пульпы зуба: ПС — периферический слой; НЗ — наружная (бесклеточная) зона промежуточного слоя (слой Вейля); ВЗ — внутренняя (богатая клетками) зона промежуточного слоя; ЦС — центральный слой; ОБЛ — одонтобласты (тела клеток); КМС — комплексы межклеточных соединений; ООБЛ — отростки одонтобластов; ПД — предентин; КК — кровеносный капилляр; СНС — субодонтобластическое нервное сплетение (Рашкова); НВ — нервные волокна; НО — нервные окончания

Таблица 8.2. Слои пульпы и их важнейшие структурные компоненты

Наименование слоя пульпы	Важнейшие структурные компоненты
Периферический слой	Одонтобласты, дендритные АПК, кровеносные капилляры, нервные волокна
Промежуточный слой: наружная бесклеточная зона	Субодонтобластическое сплетение нервных волокон, кровеносные капилляры, отростки фибробластов
внутренняя богатая клетками зона	Тела фибробластов, малодифференцированные клетки пульпы (включая стволовые), лимфоциты
Центральный слой	Кровеносные и лимфатические сосуды, пучки нервных волокон, фибробласты, макрофаги, дендритные АПК, лимфоциты, малодифференцированные клетки, тучные клетки, пучки коллагеновых волокон

1. Периферический слой образован компактным слоем тел одонтобластов толщиной в 1–8 клеток, прилежащих к предентину. Тела одонтобластов связаны межклеточными соединениями; между ними проникают петли капилляров (частично фенестрированных), нервные волокна частично оканчиваются на телах одонтобластов, часть этих волокон вместе с отростками одонтобластов направляются в дентинные трубочки. Тела и начальные сегменты отростков одонтобластов нередко охвачены отростками проникающих в этот слой дендритных АПК (см. рис. 8.3).

2. Промежуточный (субодонтобластический) слой развит только в коронковой пульпе; его организация отличается значительной вариабельностью. В состав промежуточного слоя входят наружная и внутренняя зоны:

- а) *наружная зона (слой Вейля)* — относительно узкая (около 40 мкм), располагается непосредственно под слоем одонтобластов. Во многих отечественных и зарубежных источниках она традиционно именуется *бесклеточной* (cell-free zone в англоязычной и zellfreie Zone — в немецкой литературе), что по существу неправильно, так как в действительности она лишена лишь ядросодержащих частей (тел) клеток, но содержит многочисленные *отростки клеток*, тела которых располагаются во внутренней зоне. В наружной зоне располагаются также сеть нервных волокон (субодонтобластическое сплетение Рашкова) и кровеносные капилляры, которые окружены коллагеновыми и ретикулярными волокнами и погружены в основное вещество. В новейшей немецкой литературе используется термин «зона, бедная клеточными ядрами» (zellkernarme Zone), более точно отражающий особенности строения наружной зоны. Представления о возникновении этой зоны в результате артефакта не были подтверждены. В зубах, характеризующихся высокой скоростью образования дентина (при их росте или активной продукции третичного дентина), эта зона сужается или целиком исчезает вследствие заполнения клетками, мигрирующими в нее из внутренней (клеточной) зоны;
- б) *внутренняя клеточная* (правильнее — *богатая клетками*) зона содержит многочисленные и разнообразные клетки: фибробласты, лимфоциты,

дендритные клетки, малодифференцированные клетки, преодонтобласты, а также капилляры, миелиновые и безмиелиновые волокна. Некоторые клетки этой зоны имеют вытянутую веретеновидную форму и располагаются перпендикулярно пульпарно-дентинной границе (ориентированы подобно одонтобластам). Эти клетки имеют мезенхимное происхождение и расцениваются как фибробласты или преодонтобласты.

В физиологических условиях деление клеток во внутренней богатой клетками зоне происходит достаточно редко, однако оно резко усиливается при массивной гибели одонтобластов периферического слоя пульпы. Эта реакция направлена на замещение необратимо поврежденных и гибнущих одонтобластов, поскольку образовавшиеся при делении клетки внутренней зоны промежуточного слоя постепенно дифференцируются в одонтобласты, одновременно мигрируя в сторону периферического слоя пульпы, где они замещают погибшие одонтобласты.

3. Центральный слой представлен рыхлой волокнистой тканью, содержащей фибробласты, макрофаги, более крупные кровеносные и лимфатические сосуды, пучки нервных волокон.

8.3. КРОВЕНОСНЫЕ И ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СОСУДЫ ПУЛЬПЫ ЗУБА

Пульпа характеризуется очень развитой сосудистой сетью. Сосуды проникают в нее вместе с нервами через апикальное и добавочные отверстия корня, образуя в корневом канале сосудисто-нервный пучок.

Строение сосудов кровеносного русла пульпы

Особенностью кровеносных сосудов пульпы является относительно малая толщина их стенок по сравнению с просветом. Типичные артерии в пульпе отсутствуют, имеющиеся артериальные сосуды по строению и размерам соответствуют артериолам. Поэтому кровеносное русло пульпы рассматривают как *микроциркуляторную систему* зубодесневого комплекса (рис. 8.5), в пределах которой выявлены все элементы микроциркуляторного русла, поэтому кровоток в пульпе обеспечивается следующими сосудами: артериолы → метартериолы (прекапиллярные артериолы) → капиллярное сплетение → посткапиллярные венулы → собирательные венулы → крупные венулы.

В совокупности сосуды пульпы занимают в ее различных участках 7–14 % ее общего объема. Наиболее значителен относительный объем сосудов в центральном слое пульпы (около 43 %), вблизи слоя одонтобластов на них приходится 5–10 %.

В апикальное отверстие входят 2–3 *артериолы* диаметром около 50–150 мкм; в 50 % зубов имеются также 1–2, реже 3–4 дополнительные более мелкие артериолы, которые проникают через добавочные отверстия. В стенке этих артериол гладкие миоциты обычно образуют два сплошных циркулярных слоя.

В корневой пульпе основные и добавочные артериолы образуют многочисленные анастомозы, что увеличивает надежность артериального кровоснабжения пульпы, препятствуя его полному прекращению при блокировании основной

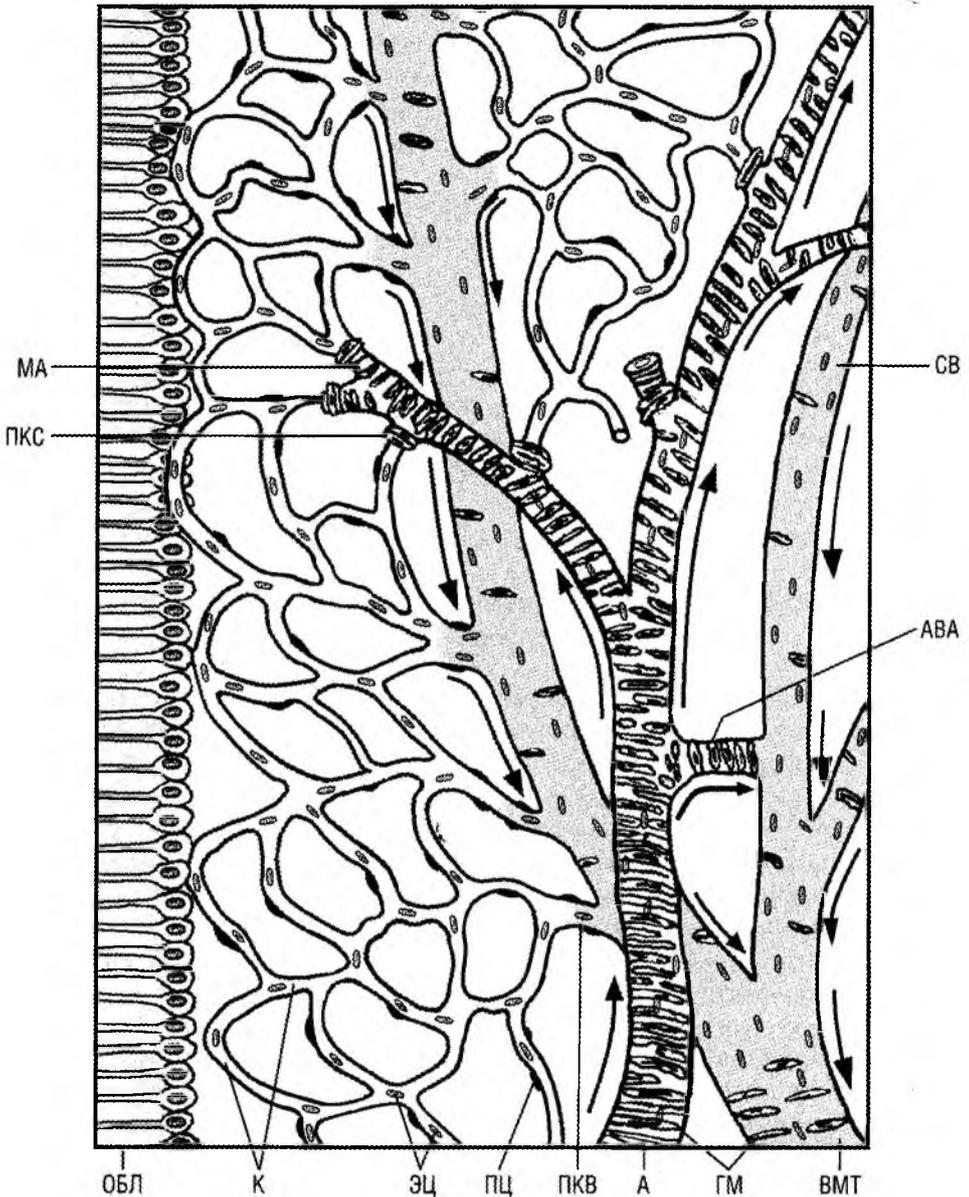


Рис. 8.5. Микроциркуляторное русло пульпы зуба: ОБЛ — одонтобласты; А — артериола; МА — метартериола (прекапилляр) с прекапиллярными сфинктерами — ПКС (закрытым и открытым); К — капилляры; ПКВ — посткапиллярная венула; СВ — собирающая венула; ВМТ — венула мышечного типа; АВА — артериоло-венулярный анастомоз; ГМ — гладкие миоциты; ПЦ — перicyты; ЭЦ — эндотелиоциты (ядра)

зубной артериолы. В корневом канале более крупные артериолы, проходящие вместе с венулами в центре пульпы, ветвятся под углом примерно 90° , образуя боковые более мелкие артериолы диаметром до 30–35 мкм, которые, постепенно уменьшаясь в диаметре, направляются к дентине. Анастомозируя,

они дают начало прекапиллярным артериолам, в свою очередь, формирующим редкопетлистую капиллярную сеть вблизи слоя одонтобластов. Сравнительно слабое развитие капиллярного звена в корневой пульпе, вероятно, связано с регионарными особенностями ее строения и функции, в частности с преобладанием в ее ткани коллагеновых волокон и низкой метаболической активностью. Исключением из этого правила служит корневая пульпа клыков, в которой капиллярная сеть развита примерно так же, как в коронковой пульпе. Эту особенность связывают с близким клеточным составом и характером межклеточного вещества в корневой и коронковой пульпе клыков. В стенке мелких артериол гладкие миоциты располагаются циркулярно и не образуют сплошного слоя. Диаметр артериол уменьшается в направлении от корня к коронке.

В коронковой пульпе артериолы также отдают многочисленные ветви — артериолы второго порядка диаметром до 35 мкм, в стенке которых присутствует сплошной слой гладких миоцитов. Вторичные артериолы, анастомозируя, образуют аркады, идущие в виде ярусов на всем протяжении пульпы. Они являются источниками более мелких сосудов, в частности *метартериол* (*прекапилляров*, прекапиллярных артериол). Последние характеризуются малой протяженностью и небольшим диаметром (до 20 мкм, в терминальных участках — 8–12 мкм), постепенным исчезновением гладких миоцитов в их стенке. Скопления гладких миоцитов содержатся лишь в области *прекапиллярных сфинктеров*, регулирующих кровенаполнение капиллярных сетей.

Капилляры диаметром 8–10 мкм отходят от *метартериол*. В коронке зуба капиллярная сеть пульпы очень сильно развита, что связывают с интенсивным метаболизмом коронковой пульпы, общим высоким уровнем ее васкуляризации и значительным развитием одонтобластического слоя. Плотность расположения капилляров в пульпе выше, чем во многих других тканях и органах тела (достигает 1400/мм² площади среза). Кровеносные капилляры выявляются во всех слоях пульпы, но особенно хорошо развиты в ее промежуточном слое, где они образуют *субодонтобластическое капиллярное сплетение*. От этого сплетения капиллярные петли проникают в слой одонтобластов (см. рис. 8.4). Благодаря густой сети капилляров клетки отстоят от них на расстояние, не превышающее 50–100 мкм, что существенно облегчает перенос веществ между кровью и интерстициальной жидкостью посредством механизма простой диффузии. В пульпе обнаружены капилляры различных типов.

Капилляры с непрерывной эндотелиальной выстилкой численно преобладают над фенестрированными; они характеризуются активными транспортными процессами, протекающими в их стенке с участием вакуолярного и, в меньшей степени, микропиноцитозного механизмов. Для эндотелиоцитов капилляров пульпы характерно мощное развитие элементов цитоскелета. В стенке капилляров присутствуют отдельные перициты, которые располагаются в расщеплениях базальной мембраны эндотелия. Капилляры с непрерывной эндотелиальной выстилкой располагаются во всех отделах пульпы, за исключением наиболее периферических, где они встречаются редко.

Фенестрированные капилляры составляют лишь 4–5 % общего числа капилляров и располагаются преимущественно вблизи одонтобластов. В цитоплазме эндотелиальных клеток этих капилляров содержатся поры диаметром в среднем

60–80 нм, закрытые диафрагмами; перициты в их стенке отсутствуют. Наличие фенестрированных капилляров связывают с необходимостью быстрого и активного транспорта метаболитов к одонтобластам при формировании предентина и его последующем обызвествлении. По этой же причине, по-видимому, капиллярная сеть, окружающая одонтобласты, особенно сильно развита в период активного дентиногенеза. По достижении зубом окклюзии и замедлении образования дентина капилляры обычно несколько смещаются в центральном направлении. Тесную топографическую связь фенестрированных капилляров с одонтобластиами объясняют также особой потребностью в активном переносе веществ из крови в межклеточное вещество и удалении из него продуктов метаболизма и продуктов распада, возникающей при раздражении и повреждении пульпы. Фенестрированные капилляры, как и артериоло-венулярные шунты играют особенно важную роль в снижении интерстициального давления в пульпе при ее воспалении.

Кровь из пульпарного капиллярного сплетения направляется в *посткапилляры* (*посткапиллярные вены*), диаметр которых постепенно увеличивается до 20 мкм и более. Эти вены содержат перициты с большим количеством отростков и характеризуются широкими щелями между эндотелиальными клетками, через которые активно мигрируют лейкоциты. Посткапиллярные вены пульпы зуба, как и других органов, являются наиболее проницаемым звеном микроциркуляторного русла, играющим исключительно важную роль в процессах воспаления и иммунных реакциях. Из посткапиллярных венул кровь оттекает в *собирательные вены* диаметром до 40 мкм, тонкие стенки которых содержат скопления перицитов. В области собирательных венул встречаются *артериоло-венулярные анастомозы*. Из собирательных венул кровь собирается в более крупные *венулы мышечного типа* (содержат в стенке гладкие миоциты) диаметром 100–200 мкм, следующие по ходу артерий. Это — самые крупные кровеносные сосуды пульпы. Как правило, венулы располагаются в пульпе центрально, тогда как артериолы занимают более периферическое положение. Венулы крупнее соответствующих артериол и характеризуются более тонкой стенкой. Нередко в пульпе можно обнаружить триаду, включающую артериолу, венулу и нерв. Описаны *венуло-венулярные анастомозы*. В области верхушечного отверстия диаметр венул меньше, чем в коронке, через отверстие обычно выходят несколько венул, которые соединяются с венулами, несущими кровь из периодонтальной связки и прилежащей альвеолярной кости.

Артериоло-венулярные анастомозы в пульпе осуществляют прямое шунтирование кровотока. Они отходят от артериол под углом 90° до их перехода в капиллярную сеть и имеют вид небольших сосудов диаметром около 10 мкм, которые продолжают непосредственно в венулы. Эндотелий в анастомозах часто имеет кубическую форму, а видоизмененные гладкие миоциты средней оболочки располагаются неупорядоченно. Анастомозы более многочисленны в корневой пульпе. В состоянии покоя большая часть анастомозов не функционирует; их деятельность резко усиливается при раздражении пульпы: по-видимому, они открываются при достижении определенного критического уровня внутритканевого давления. Активность анастомозов проявляется периодическим сбросом крови из артериального русла в венозное при соответствующих резких

перепадах давления в пульпарной камере. Они, в частности, отводят кровоток от области повреждения или воспаления, где нарушение микроциркуляции может приводить к тромбозу и кровоизлияниям. С деятельностью этого механизма связывают, например периодичность болей при пульпите. Некоторые артериолы, в особенности в корне зуба, образуют U-образные петли, которые, как предполагают, участвуют в регуляции кровотока.

Регуляция деятельности сосудов микроциркуляторного русла пульпы

В стенке большинства артериол пульпы и некоторых ее венул гладкие миоциты постоянно находятся в состоянии частичного сокращения, обеспечивая определенный тонус сосудов. На сократительную активность этих мышечных клеток и, следовательно, скорость кровотока, влияют многочисленные факторы — гормоны, нейромедиаторы, локальные регуляторные молекулы. На кровеносных сосудах пульпы зуба, в особенности артериолах, имеется большое количество терминалей нервных волокон. Симпатические адренергические нервные терминали выделяют норадреналин, который связывается с α - и β -адренорецепторами на гладких миоцитах, причем активация первых вызывает сужение (преобладающая реакция), а вторых — расширение сосудов. Нейропептид Y (НПУ), который локализуется совместно с норадреналином, также вызывает сужение сосудов пульпы. Холинергические нервные волокна выделяют ацетилхолин, который вызывает расширение сосудов. ВИП располагается в нервных волокнах совместно с ацетилхолином и также вызывает расширение сосудов. Чувствительные безмиелиновые нервные волокна в ответ на раздражение выделяют ВР и ПСКГ, вызывая расширение сосудов пульпы (сенсорная вазодилатация) и увеличение их проницаемости.

На тонус сосудов пульпы оказывают также влияние ненейральные механизмы, опосредованные такими биологически активными веществами, как азота оксид (NO), расширяющий сосуды, и эндотелины (сужающие сосуды), которые вырабатываются эндотелием сосудов. Одонтобласты коронковой пульпы выделяют NO и нейротензин (сужает сосуды), тем самым участвуя в паракринной регуляции гемодинамики пульпы.

При воспалении выделяющиеся простагландины и брадикинин вызывают расширение сосудов, нарастание их проницаемости, что приводит к повышению гидростатического давления в пульпе.

Гистофизиология сосудистого русла пульпы зуба

В пульпарной камере давление в физиологических условиях составляет 10–30 мм рт. ст., что значительно выше, чем внутритканевое давление в других органах. Это давление колеблется в соответствии с сокращениями сердца, однако его медленные изменения могут происходить и независимо от артериального давления. Высокое давление в пульпарной камере является движущей силой, способствующей образованию дентинной жидкости — трансудата плазмы крови из периферических капилляров пульпы, которая постоянно перемещается от пульпы к дентино-эмалевому соединению.

Объем капиллярного русла в пульпе способен существенно варьировать в зависимости от физиологических условий, в частности в промежуточном

слое пульпы имеется значительное количество капилляров, однако большая их часть в состоянии покоя не функционирует. При повреждении быстро развивается гиперемическая реакция вследствие заполнения этих капилляров кровью.

Кровоток в сосудах пульпы зуба больше, чем в других участках полости рта. В покое в пересчете на единицу массы ткани кровоток в пульпе почти такой же, как в головном мозгу — по величине он уступает только перфузии сердца и почек. Остается, однако, не вполне понятным, для чего пульпе необходимо такое мощное кровоснабжение (которое назвали «роскошной перфузией») — в чем суть тех высоких функциональных или метаболических потребностей, которые удовлетворяются благодаря столь усиленной циркуляции крови.

Кровоток в пульпе зуба имеет большую скорость, чем во многих органах человека. Так, в артериолах пульпы скорость кровотока составляет 0,3–1 мм/с, в венах — около 0,15 мм/с, а в капиллярах — около 0,08 мм/с. Кровоток в пульпе в течение 1 мин замещает от 40 до 100 % крови, содержащейся в ее сосудах. Капиллярный кровоток в коронке примерно в 2 раза больше, чем в корне, причем в периферических участках коронковой пульпы он существенно активнее, чем в ее глубоком слое.

Микроциркуляторное русло пульпы зуба является чрезвычайно чувствительной и динамичной системой, чутко реагирующей на физиологические и патологические стимулы. В частности, оно играет центральную роль в развитии воспалительного процесса в пульпе. Частой причиной воспаления служит поступление в пульпу микробных продуктов из поврежденного кариесом дентина. Нормальный кровоток в пульпе в определенной мере препятствует этому, постоянно удаляя из нее токсичные вещества. Однако эти вещества активируют и повреждают клетки, которые выделяют такие химические медиаторы воспаления, как гистамин, серотонин, брадикинин, ВР, простагландины и другие вазоактивные соединения. При этом в пульпе происходят: расширение артериол, повышение гидростатического давления в капиллярах и усиление их проницаемости, утечка белков плазмы в интерстиций и нарастание внутритканевого давления. Замедление кровотока вызывает агрегацию эритроцитов, увеличение вязкости и стаз крови. В тканях нарастает содержание CO_2 и снижается уровень рН. Воспаление из поврежденного участка распространяется на другие отделы пульпы. Вследствие снижения пульпарного кровотока концентрация вредных веществ, поступающих из дентина, прогрессивно нарастает, что вызывает еще большее повреждение клеток пульпы — замыкается порочный круг, который приводит к гибели (некрозу) пульпы. Поскольку из-за ригидности стенок пульпарной полости увеличение объема пульпы невозможно, происходит сдавление венул, дальнейшее уменьшение пульпарного кровотока, нарушение циркуляции крови в пульпе.

Таким образом, в клинической ситуации выделение медиаторов воспаления (в большинстве оказывающих сосудорасширяющее действие) приводит в условиях ограниченного объема к нарушению пульпарного кровотока («теория малоподатливой системы»; в англоязычной литературе: «low-compliance system theory»).

На кровоток в пульпе могут оказывать влияние изменения в кровенаполнении соседних органов и тканей, таких как десна, альвеолярная кость, периодон-

тальная связка. Установлено, что любое расширение сосудов в этих структурах, получающих кровь от боковых ветвей концевых артериол, питающих пульпу, будет отбирать кровь от пульпы («теория похищения»; в англоязычной литературе: «stealing theory»), снижая давление в ее сосудах, что может приводить к ее ишемии.

Между тем, доказано, что пульпа обладает исключительно высокими адаптивными возможностями и хорошо выраженной способностью к регенерации. В частности, с увеличением внутритканевого давления в пульпе раскрываются артериоло-венулярные анастомозы, которые сбрасывают кровь в венозное русло еще до ее попадания в периферические отделы пульпы. Тем самым предотвращается неконтролируемое нарастание кровотока и повышение внутритканевого давления. Повышенное внутритканевое давление вызывает усиленный отток макромолекул и жидкости через неповрежденные венозные сосуды, в результате чего давление снижается, а кровоток нормализуется.

Клиническое значение: *кровоток в микрососудах пульпы при кариесе и пульпите.* Изменения гемодинамики в сосудах микроциркуляторного русла пульпы может влиять на течение патологического процесса и ход лечения заболеваний, поэтому их следует учитывать при разработке терапевтических мероприятий. Установлено, что при остром пульпите скорость кровотока в сосудах пульпы увеличивается на 26–35 %; в дальнейшем, спустя несколько суток, с развитием в пульпе участков некроза этот показатель снижается на 1/3. При хроническом пульпите скорость кровотока в микрососудах сокращается почти в 2 раза по сравнению с таковой в интактном зубе. В зубах, пораженных кариесом, скорость кровотока в микрососудах пульпы снижается на 8–45 % (в зависимости от глубины кариозной полости). Препарирование твердых тканей вызывает гиперемия микроциркуляторного русла, которая еще более нарастает при протравливании и световой полимеризации пломбирочного материала. Кровеносные сосуды пульпы подвержены выраженным возрастным изменениям.

Возможность реваскуляризации (восстановления сосудистого русла) пульпы

При оценке возможности реваскуляризации частично поврежденной или полностью некротизированной пульпы зуба или пульпарного пространства (после удаления пульпы) следует учитывать два фактора:

- 1) критическое значение скорости, с которой происходит вращение сосудов, поскольку реваскуляризации могут препятствовать бактерии и их продукты, постоянно создающие угрозу проникновения в пульпарную полость;
- 2) важность сохранения жизнеспособной пульпы, которая резко замедляет или даже предотвращает проникновение бактерий извне.

Возможность успешной реваскуляризации некротически измененной, но неинфицированной пульпы показана на незрелых постоянных зубах молодых людей (с неполностью сформированными корнями и широкими апикальными отверстиями) после травматического вывиха зуба, а также в эксперименте на животных.

При вывихе зуб вследствие повреждения тканей периодонта и сосудисто-нервного пучка частично или полностью утрачивает связь со стенкой альвеолы.

При неполном вывихе зуба (экструзия, от лат. *extrusio* — выталкивание) частично или полностью некротизированная вследствие ишемии пульпа образует структурную основу, способствующую врастанию через апикальное отверстие новой ткани, содержащей сосуды. При этом, поскольку коронка обычно остается интактной, проникновение бактерий в пульпарную полость практически исключено (оно возможно лишь при наличии дефектов и трещин эмали). *При полном вывихе зуба* (авульсия, от лат. *avulsio* — отрыв) происходит разрыв тканей периодонта на всем протяжении, а также сосудисто-нервного пучка, нередко в сочетании с переломом края альвеолы и повреждением цемента. Зуб обычно выпадает из альвеолы под действием приложенной механической силы или собственной массы. Частота авульсии составляет 0,5–16 % всех травм постоянных зубов. Успех реплантации зависит от длительности нахождения зуба вне организма, правильности обработки альвеолы и зуба и его временной иммобилизации. Введение в область периодонта производного эмалевого матрикса EMD способствует ускоренной регенерации тканей пародонта.

Экспериментально показано, что при реплантации удаленного зуба реваскуляризация его неинфицированной пульпы начинается практически сразу же после операции и завершается приблизительно спустя 45 сут. Восстановлению сосудистого русла пульпы способствует то, что при этом пульпа в апикальном участке корня может частично сохранять жизнеспособность после удаления зуба, разрастаясь в сторону коронки и целиком замещая некротизированную коронковую пульпу.

Значительно более сложной является задача реваскуляризации зуба с исходно некротизированной инфицированной пульпой и воспалительным процессом в области апикального отверстия (апикальным периодонтитом). Методика включает дезинфекцию канала, помещение в пульпарную полость матрикса, поддерживающего рост сосудов, и пломбирование кариозной полости. В качестве поддерживающей структуры, обеспечивающей врастание сосудов, используют кровяной сгусток, занимающий в пульпарной полости объем вплоть до уровня цемента-эмалевого соединения. Сгусток формируется вследствие кровотечения, вызванного инструментальным воздействием на периапикальные ткани. По некоторым данным, после описанных манипуляций имеется лишь 30 % вероятность восстановления ткани пульпы с ее васкуляризацией. В остальных случаях процедура либо неэффективна, либо приводит к врастанию в пульпарную полость ткани периодонтальной связки.

Лимфатические сосуды пульпы зуба

Лимфатические сосуды служат единственным путем удаления из тканей белков и макромолекул, которые попали в них вследствие утечки из кровеносных сосудов, поэтому разрешение воспалительного процесса в пульпе возможно только при нормально функционирующем лимфатическом русле.

Лимфатические сосуды зуба более развиты в корневой пульпе по сравнению с коронковой. Более того, высказывается мнение, что в коронке истинные лимфатические капилляры отсутствуют, а отток лимфы осуществляется первоначально в интерстициальные щели — пространства в рыхлой волокни-

стой соединительной ткани. Лимфатическое русло пульпы зуба представлено лимфатическими капиллярами и собирательными лимфатическими сосудами.

Лимфатические капилляры пульпы зуба начинаются как мешковидные замкнутые структуры диаметром 15–50 мкм, расположенные в ее периферическом и промежуточном слоях. Они характеризуются неправильной складчатой формой с выпячиваниями, обращенными в сторону просвета сосуда и окружающей соединительной ткани, тонкой эндотелиальной выстилкой с широкими (более 1 мкм) *межклеточными щелями* и *отсутствием базальной мембраны* на большем протяжении. От эндотелиальных клеток лимфатических капилляров в направлении окружающих структур отходят длинные выросты (якорные филаменты). В цитоплазме эндотелиоцитов лимфатических капилляров встречаются многочисленные *микропиноцитозные пузырьки* диаметром преимущественно 50–80 нм. Капилляры окружены тонкой сетью ретикулярных волокон. При отеке пульпы (обычно в связи с ее воспалением) лимфоотток усиливается, что проявляется увеличением объема лимфатических капилляров, резким расширением щелей между эндотелиальными клетками и падением содержания микропиноцитозных пузырьков в их цитоплазме.

Собирательные лимфатические сосуды получают лимфу из лимфатических капилляров. Они имеют мелкие размеры, неправильную форму, тонкую стенку и сообщаются друг с другом. Более крупные отводящие лимфатические сосуды сопровождают кровеносные сосуды и пучки нервных волокон, выходя вместе с ними из корня через апикальное отверстие. Наиболее крупные из этих сосудов содержат клапаны, что отличает их от вен аналогичного диаметра. Такие лимфатические сосуды выходят из апикального отверстия и отводят лимфу самостоятельно, не сливаясь в единый, выносящий сосуд. Лимфа из этих сосудов далее оттекает в регионарные лимфатические узлы. Описаны многочисленные анастомозы лимфатических сосудов пульпы, периодонтальной связки и альвеолярной кости, которые могут служить путями распространения микроорганизмов, их продуктов и воспалительного процесса из пульпы на окружающие ткани.

Усиленный отток лимфы из полости зуба через апикальное отверстие при повреждении или раздражении пульпы играет защитную роль, способствуя нормализации повышенного (вследствие отека) тканевого давления, удалению из ткани пульпы микроорганизмов, а также выделению из зуба других вредных веществ, поступающих в пульпу с током крови или распространяющихся по дентинным трубочкам. Таким образом, от деятельности лимфатических сосудов пульпы в значительной мере зависит исход воспалительного процесса при пульпите.

8.4. ИННЕРВАЦИЯ ПУЛЬПЫ ЗУБА

Значение иннервации пульпы зуба. Пульпа зуба исключительно богато иннервирована чувствительными волокнами, исходящими из альвеолярных ветвей тройничного (V) нерва, и симпатическими нервными волокнами из верхнего шейного ганглия. Иннервация пульпы зуба выполняет две важнейших задачи. Во-первых, она играет роль начального звена афферентной сенсорной системы, сигнализирующей о потенциальном повреждении зуба (точнее, дентина

и самой пульпы), поэтому в ней присутствуют волокна, участвующие в передаче болевых (ноцицептивных) сигналов. Многочисленность афферентных нервных волокон в пульпе, которые в ней количественно преобладают, рассматривают как морфологический эквивалент ее чрезвычайно высокой чувствительности.

Во-вторых, в качестве эффекторного механизма иннервация обеспечивает автономную (вегетативную) регуляцию деятельности всех структурных элементов пульпы, включая сосуды микроциркуляторного русла и различные клеточные популяции. Роль автономной регуляции заключается также в регуляции процесса воспаления в пульпе.

Топография нервных волокон и окончаний в пульпе. В апикальное отверстие корня проникают толстые пучки *нервных волокон*, содержащие от нескольких сотен (200–700) до нескольких тысяч (1000–2000) миелиновых и безмиелиновых волокон. В премоляры и моляры направляются два или три пучка нервных волокон, в резцы и клыки проникает обычно один ствол. В этих пучках численно преобладают безмиелиновые волокна, составляя, по разным оценкам, до 60–90 % общего числа нервных волокон. Часть волокон могут проникать в пульпу зуба через добавочные каналы.

Группы нервных волокон сопровождают артериальные сосуды, образуя сосудисто-нервный пучок зуба, и ветвятся вместе с ними. В корневой пульпе, однако, лишь около 10 % волокон образуют терминальные ветвления, большая их часть в виде пучков достигает коронки, где они веерообразно расходятся под богатой клетками зоной, направляясь к периферии пульпы.

Расходящиеся пучки имеют сравнительно прямой ход и постепенно истончаются в направлении дентина. В периферических участках пульпы (внутренней зоне промежуточного слоя) большинство миелиновых (А-) волокон, идущих в составе мелких пучков нервных волокон, утрачивают миелиновую оболочку, ветвятся, отдавая коллатерали, и переплетаются друг с другом. Каждое волокно дает не менее восьми терминальных веточек. Их сеть образует *субодонтобластическое нервное сплетение (сплетение Рашкова)*¹, расположенное кнутри от слоя одонтобластов (см. рис. 8.4, 8.6). В сплетении присутствуют как толстые миелиновые, так и численно преобладающие тонкие безмиелиновые волокна.

От сплетения Рашкова отходят нервные волокна, которые направляются к наиболее периферическим отделам пульпы, где они оплетают тела одонтобластов и заканчиваются терминалями на границе пульпы и предентина, а часть из них вместе с отростками одонтобластов проникают в дентинные трубочки на расстояние от 100 до 200 мкм. При этом некоторые волокна образуют многочисленные терминальные ветвления, которые иннервируют до 100 дентинных трубочек. Указанные волокна содержат локально расширенные (варикозные)

¹ И. Рашков — немецкий гистолог и анатом, ученик Я. Пуркинью, впервые описавший в 1835 г. сплетение нервных волокон в пульпе, обратил внимание на его уникальные структурные особенности, отметив, что субодонтобластический слой «содержит такое огромное множество тончайших волокон, как никакая другая часть организма», причем «эти тончайшие нервные окончания выглядят так красиво, как нигде в теле».

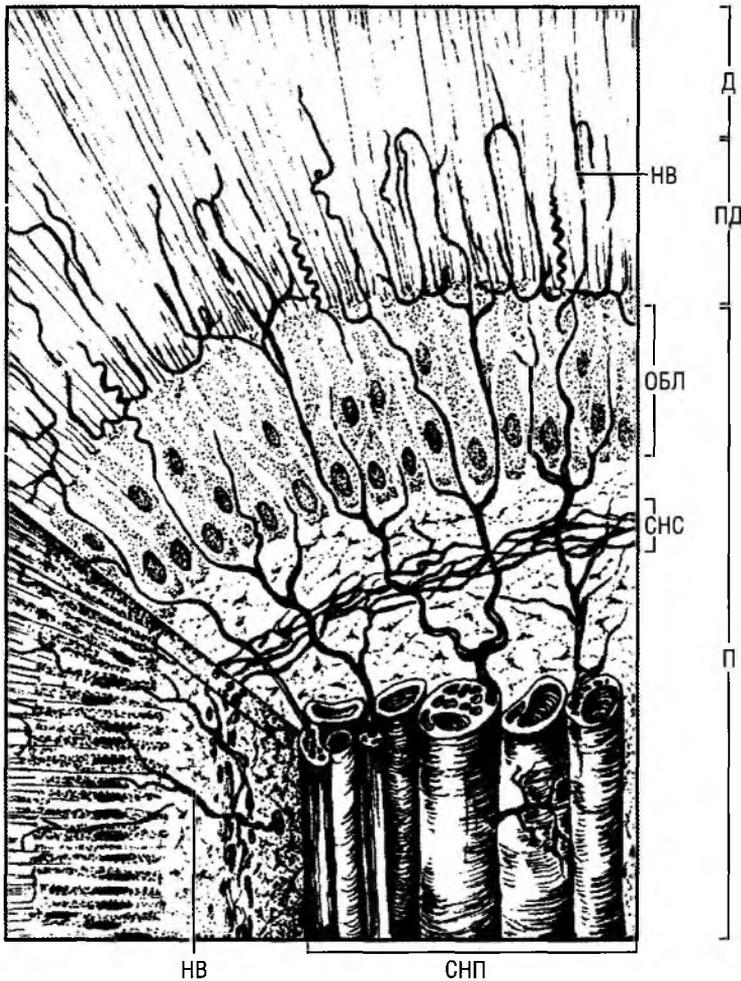


Рис. 8.6. Иннервация пульпы зуба (по Cs. Leranth, K. Csany, 1967, с изменениями): Д — дентин; ПД — предентин; П — пульпа; ОБЛ — одонтобласты (тела клеток); СНП — сосудисто-нервный пучок; СНС — субодонтобластическое нервное сплетение (Рашкова); НВ — нервные волокна

участки, отчего они напоминают четки (см. также главу 6). Другие нервные волокна не оканчиваются в слое одонтобластов, а образуют петли и возвращаются к центральному слою пульпы.

Классификация нервных волокон промежуточного и периферического слоев пульпы, учитывающая их топографию и связь с дентином, выделяет маргинальные, предентинные и дентинные волокна.

Маргинальные волокна — самые многочисленные. Они не доходят до предентина и заканчиваются в промежуточном слое (в зонах, богатой и бедной клеточными ядрами), а также в периферическом слое на телах одонтобластов.

Предентинные волокна достигают предентина. Некоторые из них проходят прямо, часто спиралевидно, через слой одонтобластов и заканчиваются

мельчайшими шаровидными терминалями на поверхности тел одонтобластов или проникают в дентинные трубочки, окружая отросток одонтобластов. Другая часть волокон диагонально пересекает границу между пульпой и предентинном или располагается в предентине. Некоторые волокна изгибаются в виде петли и возвращаются в пульпу. Сложно организованные предентинные волокна образуют сеть в пределах предентина. Таких волокон много по латеральным краям пульпарной полости, особенно в области шейки зуба. Площадь, иннервируемая одним таким волокном, может достигать сотен квадратных микрометров.

Дентинные волокна — наименее многочисленные. Они проходят через предентин и, не отдавая ветвей, проникают в дентинные трубочки. За редкими исключениями, предентинные и дентинные волокна не содержат оболочки из нейролеммоцитов (шванновских клеток), т. е. являются «голыми» аксонами.

Нервные терминали имеют вид округлых или овальных расширений, содержащих микропузырьки, мелкие плотные гранулы и митохондрии. Они выявляются на клетках промежуточного слоя пульпы, сосудах, телах одонтобластов, в предентине и дентине. Нервные волокна, переплетаясь между собой, в некоторых участках соприкасаются друг с другом и разделены щелью шириной лишь 5–10 нм.

От плазмолеммы одонтобластов многие терминали также отделяются узкой (20 нм) щелью. Большинство нервных окончаний в области расположения тел одонтобластов считают рецепторами. Их число максимально в области рогов пульпы. Раздражение этих рецепторов, независимо от природы действующего фактора (тепло, холод, давление, химические вещества) вызывает боль. Вместе с тем описаны и эффекторные окончания с многочисленными синаптическими пузырьками, митохондриями и электронно-плотным матриксом. В слое одонтобластов обнаружены нервные окончания как адренергических, так и холинергических волокон, которые предположительно участвуют в регуляции образования дентина.

Структурно-функциональные особенности различных видов нервных волокон пульпы зуба

Нервные волокна подразделяют на отдельные виды в зависимости от их диаметра, скорости проведения импульса и выполняемой функции (табл. 8.3).

Таблица 8.3. Основные типы нервных волокон пульпы зуба человека

Тип волокна	Функции	Диаметр, мкм	Скорость проведения, м/с
A α	Двигательная, проприоцептивная	12–22	70–120
A β	Сенсорная (давление, тактильная чувствительность)	6–12	13–60
A δ	Сенсорная (болевая, температурная, тактильная чувствительность)	1–6	12–30
C	Сенсорная (болевая чувствительность). Регуляторная (проведение импульсов в постганглионарных симпатических волокнах)	0,4–1,2	0,5–2,5

Миелиновые (А-) волокна пульпы зуба включают более многочисленные *Аδ-волокна* (около 90 % всех А-волокон) диаметром 1–6 мкм с высокой (12–30 м/с) скоростью проведения нервного импульса. Имеются также и *Аβ-волокна* с диаметром 6–12 мкм со скоростью проведения импульса в диапазоне 13–60 м/с. Предполагается, что *Аδ-волокна* опосредуют болевую чувствительность; функция более крупных *Аβ-волокон* остается невыясненной, предположительно, они обеспечивают проведение тактильных сигналов.

Безмиелиновые (С-) волокна диаметром 0,4–1,2 мкм с низкой (в среднем около 1 м/с) скоростью проведения нервных импульсов подразделяются на несколько групп, выполняющих различные функции. В части этих волокон, относящихся к симпатической системе, выявляются пузырьки, содержащие норадреналин. Они являются преимущественно вазомоторными, регулируют тонус артериол и объем кровотока в пульпе. Установлено, что их активация может влиять на состояние афферентных волокон. В безмиелиновых волокнах сквозь один нейролеммоцит (шванновскую клетку) могут проходить до 15 аксонов. Раздражение некоторых С-волокон связывают также с болевыми ощущениями.

Чувствительность пульпы и дентина, таким образом, обеспечивается двумя типами сенсорных нервных волокон — миелиновыми А-волоконными (*Аβ* и *Аδ*) и безмиелиновыми С-волоконными. Передача болевых ощущений осуществляется чувствительными *Аδ-* и С-волоконными (табл. 8.4), которые обладают различными структурно-функциональными свойствами и определяют особенности характера, интенсивности, локализации и длительности болевых реакций. Эти волокна выполняют частично перекрывающиеся задачи. А-волокна находятся преимущественно в области пульпарно-дентинной границы в коронковой части пульпы, концентрируясь в области ее рогов. Нервные окончания на одонтоблестах образуются *Аδ-* и, в меньшей степени, *Аβ-волоконными*.

С-волокна располагаются большей частью в центральном слое пульпы, откуда проникают в бедную ядрами зону. Здесь же обнаруживаются терминали некоторых *Аδ-волокон*. Поскольку *Аδ-волокна* имеют небольшой диаметр, скорость проведения нервных импульсов в них ниже, чем в других А-волоконных, однако она выше, чем в С-волоконных. С-волокна обладают более высоким порогом возбуждения, чем А-волокна.

Таблица 8.4. Структурно-функциональные характеристики афферентных волокон пульпы зуба, опосредующих болевую чувствительность

Тип волокна	Миелиновая оболочка	Локализация окончаний	Характеристики боли	Порог стимуляции
Аδ	Имеется	В основном в области пульпарно-дентинного соединения	Острая, колющая	Относительно низкий
С	Отсутствует	Распределены по всей пульпе	Жгучая, тупая, хуже переносимая, чем при стимуляции <i>Аδ-волокон</i>	Относительно высокий, обычно преодолевается лишь при повреждении ткани

Клиническое значение: *связь болевых ощущений с раздражением разных типов нервных волокон пульпы зуба.* Установлено, что не любая стимуляция А-волокон достигает порога возбуждения, вызывающего болевую реакцию. Такие раздражители, как начинающийся кариес или слабо выраженный пародонтит, редко сопровождаются болевыми ощущениями, но оказываются достаточными для стимуляции защитной реакции — образования склеротического и репаративного дентина. При выраженном повреждении дентина с образованием волн дентинной жидкости в дентинных трубочках возникает раздражение А-волокон, связанных со слоем одонтобластов, которое мгновенно сопровождается возникновением острой зубной боли. АД-волокна опосредуют ощущение острой интенсивной кратковременной локализованной боли, связанной с раздражением дентина (например, при сверлении дентина, его охлаждении или высушивании потоком воздуха). При удалении раздражающего фактора боль быстро исчезает. Отмечается, что клиническая симптоматика боли, опосредованной А-волокнами, указывает на определенную сохранность пульпарно-дентинного комплекса и его способность реагировать на внешнее раздражение. Лечение в этом случае должно быть ориентировано на сохранение пульпы. Раздражение С-волокон обуславливает тупую, пульсирующую, длительную плохо локализованную боль при пульпите (при повреждении собственно пульпы). Такая боль присоединяется к первоначально развивающимся болевым ощущениям, связанным с раздражением А-волокон, в дальнейшем же она становится преобладающей. Боль, опосредованная этими волокнами, модулируется медиаторами воспаления, сосудистыми изменениями (объема и скорости кровотока), увеличением внутритканевого давления. Как правило, такая боль свидетельствует о необратимых локальных процессах разрушения тканей пульпы зуба.

Предметом особого интереса исследователей и клиницистов явилась глубина иннервации дентина (см. главу 6). Установлено, что дентин, за исключением рассмотренных выше интратубулярных волокон, которые проникают в него сравнительно неглубоко (на расстояние 100–200 мкм), полностью лишен чувствительных нервных волокон. По этой причине нанесение на поверхность обнаженного дентина веществ-стимуляторов боли (например, ацетилхолина и калия хлорида) не вызывает болевых ощущений, а растворов местных анестетиков — не снижает его чувствительности.

Многие безмиелиновые нервные волокна пульпы сопровождают кровеносные сосуды, часто оплетая их. Как и в других органах, кровообращение регулируется симпатическими и (возможно) парасимпатическими нервными волокнами: при выделении норадреналина окончаниями симпатических нервных волокон происходит сужение сосудов (опосредованное преимущественно α -адренорецепторами), а при выделении ацетилхолина терминалями парасимпатических волокон — их расширение. Однако роль в пульпе парасимпатических волокон, и даже самое их наличие до настоящего времени являются предметом дискуссии.

Значительная часть безмиелиновых волокон пульпы содержат нейропептиды, которые накапливаются в мелких плотных гранулах: холецистокинин, ПСКГ, лей- и метэнкефалины, НПУ и НПК, ВИП, ВР, соматостатин и др. (табл. 8.5). Пептидергические аксоны с варикозными расширениями выявлены

в нервных стволах коронковой и корневой пульпы и в субодонтобластическом сплетении Рашкова. Многие пептидергические волокна связаны с кровеносными сосудами различных размеров.

Волокна, содержащие ВР и ПСКГ, а также отдельные ВИП-ергические волокна обнаруживаются в периферическом слое пульпы среди одонтобластов. Предполагают, что эти пептидергические волокна принимают участие в регуляции кровотока в пульпе, влияют на выделение различных нейромедиаторов, метаболизм пульпы, развитие воспаления, часть из них воспринимают болевую чувствительность.

Терминали, воспринимающие болевую чувствительность, также, возможно, могут содержать нейрокинин А (НКА), НПК, соматостатин, мет- и лей-энкефалины, пептид гистидин-изолейцин. Эти нейропептиды вырабатываются в телах сенсорных нейронов узла тройничного нерва и в течение нескольких часов распространяются по отросткам этих клеток механизмом антероградного транспорта.

В последние годы активно накапливаются сведения о взаимодействии чувствительных нервных волокон и клеток пульпы. Показано, например, что ВР, НКА и ПСКГ влияют на пролиферацию фибробластов пульпы, функцию дендритных АПК, принимают участие в обеспечении заживления ран.

Таблица 8.5. Важнейшие эффекты нейропептидов и других регуляторных веществ в пульпе зуба

Вещества	Источник	Эффект
ВР/НКА, ПСКГ	Чувствительные нервные волокна	Расширение сосудов, увеличение их проницаемости
Ацетилхолин, ВИП	Парасимпатические нервные волокна	Расширение сосудов
Азота оксид (NO)	Эндотелиоциты, одонтобласты	Расширение сосудов
Норадреналин, НПУ	Симпатические нервные волокна	Сужение сосудов
Эндотелин	Эндотелиоциты	Сужение сосудов
Соматостатин	Чувствительные нервные волокна	Сужение сосудов
ПСКГ, ВР/НКА	Чувствительные нервные волокна	Отток дентинной жидкости
Норадреналин	Симпатические нервные волокна	Приток дентинной жидкости
ПСКГ	Чувствительные нервные волокна	Усиление дентиногенеза
ФРН	Фибробласты, нейрореммоциты	Активация функции клеток пульпы
ПСКГ, ВР	Чувствительные нервные волокна	Активация чувствительных нервных волокон
ВР	Чувствительные нервные волокна	Стимуляция воспаления и иммунных реакций

Примечание. ПСКГ — пептид, связанный с кальцитониновым геном; ФРН — фактор роста нервов; НКА — нейрокинин А; НПУ — нейропептид Y; ВР — вещество P; ВИП — вазоактивный интестинальный полипептид.

Выделение нейромедиаторов и нейротропных факторов терминалями чувствительных и автономных нервных волокон в ответ на повреждение или раздражение обуславливают сосудистые изменения, сходные с теми, что вызываются гистамином и брадикинином (т. е. вазодилатацию), способствуя развитию особого *нейрогенного воспаления*. Нейропептиды классифицируют в соответствии с нервными терминалями, из которых они выделяются. Так, терминали сенсорных нервных волокон выделяют ПСКГ, ВР и нейрокинин А. НПУ выделяется терминалями симпатических волокон, ВИП — парасимпатических волокон. В пульпе зуба наиболее многочисленны нервные волокна, содержащие ПСКГ. Их в 3–4 раза больше, чем волокон, содержащих ВР. Каждый тип пептидергических нервных волокон характеризуется своеобразием распределения в пульпе. Волокна, содержащие нейропептиды, часто проходят вблизи иммунокомпетентных клеток, что указывает на вероятные нейроиммунные взаимоотношения.

Возможность восстановления иннервации (реиннервации) зубов

В эксперименте показано, что через 6–9 нед после денервации зуба возможно (частичное) восстановление его чувствительной иннервации за счет врастания нервных волокон, ответвляющихся от других нервных стволов. При этом нервные волокна занимают в пульпе и дентине такое же положение, что и в интактном зубе.

Клиническое значение: *устойчивость нервных волокон пульпы к повреждению.* Нервные волокна пульпы относительно устойчивы к некрозу: даже в дегенерирующей и частично разрушенной пульпе сохраняется часть нервных волокон, которые все еще способны отвечать на стимуляцию. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, пучки нервных волокон вообще сравнительно устойчивы к аутолизу в патологически измененной пульпе. Во-вторых, уменьшение кровотока в пульпе и возникающая гипоксия приводят к снижению возбудимости ее А-волокон, что обуславливает меньшую болевую чувствительность пульпы. Однако С-волокна обладают относительной устойчивостью к гипоксии — в течение некоторого времени они сохраняют свою структурную и функциональную целостность и способность к возбуждению даже при нарушении кровотока. Их сохранностью объясняют то, почему инструментальная обработка корневых каналов даже при некрозе пульпы в явно нежизнеспособных зубах иногда вызывает болевые ощущения.

8.5. ПУЛЬПА ВРЕМЕННЫХ И ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ

Пульпа временных зубов функционирует в течение сравнительно короткого времени — в среднем 8,5 года. За это время в своем развитии она проходит три периода:

- 1) *период роста пульпы* соответствует развитию коронки и корня (занимает около 1 года с момента прорезывания зуба до завершения развития корня и 4,2 года — с начала пренатального формирования коронки до завершения развития корня в постнатальном периоде);

- 2) *период созревания пульпы* (в среднем 3,75 года) — охватывает время с момента завершения развития корня до начала его резорбции;
- 3) *период регрессии пульпы* — от начала резорбции корня до выпадения зуба (со средней продолжительностью 3,5 года). Длительность периода регрессии пульпы временного зуба зависит от интервала времени между завершением формирования коронки постоянного зуба и его прорезыванием.

Выделяют также *период старения пульпы*, который соответствует отрезку времени с завершения образования корня до выпадения зуба, т. е. представляет собой суммарную длительность периодов созревания и регрессии (средняя продолжительность — около 7,3 года). Максимальная продолжительность жизни пульпы временных зубов, включая периоды роста, созревания и регрессии, составляет примерно 9,5 лет.

Архитектоника пульпы временных зубов аналогична таковой постоянных зубов, в особенности у людей молодого возраста, в ней выявляются: периферический слой, содержащий одонтобласты, промежуточный (субодонтобластический) слой, включающий наружную и внутреннюю зоны, и центральный слой, в котором располагается мощный сосудисто-нервный пучок. Тела одонтобластов, так же как и в пульпе постоянного зуба, в коронке образуют многоярусный слой столбчатых клеток, а в корне — 1–2 ряда кубических клеток. Отдельные зоны промежуточного слоя не выделяются в апикальной и средней частях корневой пульпы, а также в участках коронковой пульпы зубов, подвергшихся стиранию.

Для пульпы временного зуба характерно более высокое содержание клеток, в особенности в центральном слое, при меньшем количестве коллагеновых волокон. По сравнению с размерами зуба объем пульпарной камеры, а следовательно и самой пульпы, больше во временных зубах, причем из-за более тонких слоев дентина и эмали пульпа находится ближе к внешней среде, чем в постоянных зубах (в особенности в области рогов пульпы). Форма пульпарной полости — более плоская, чем в постоянных зубах. Корневые каналы временных моляров имеют уплощенную, лентовидную форму, которая резко отличается от трубчатой, с овальным просветом формы каналов корней постоянных зубов. Ход каналов — часто извитой, неправильный, что может затруднять операцию пульпэктомии.

Апикальные отверстия корней — более крупные, чем в постоянных зубах, а добавочные каналы — более многочисленные и широкие. Различия между строением коронковой и корневой пульпы во временных зубах неотчетливы. Пульпа временного зуба, как и постоянного, содержит большое количество кровеносных сосудов (по ряду источников — относительно больше, чем пульпа постоянных зубов). Между тем, нейральные элементы развиты в ней значительно слабее: нервные волокна не столь многочисленны, располагаются менее плотно, как правило, не образуют выраженного субодонтобластического сплетения (Рашкова) и крайне редко проникают в дентинные трубочки. С этими особенностями иннервации временных зубов связывают их меньшую болевую чувствительность в сравнении с постоянными зубами. Нервная ткань созревает последней при развитии зуба и первой претерпевает дегенеративные изменения при резорбции временных зубов.

В пульпе временного зуба более активно развивается типичная воспалительная реакция, чем в пульпе зрелых постоянных зубов. Временные и постоянные зубы различаются характером и выраженностью клеточных реакций пульпы на раздражение, травму и лечебные процедуры. Так, образование репаративного дентина под кариозным поражением протекает более активно во временных зубах. Инфекционный процесс и воспаление в ней менее локализованы, чем в пульпе постоянных зубов.

Пульпа временного зуба претерпевает резкие изменения при резорбции его корня в ходе прорезывания постоянного зуба (см. главу 19). В трети случаев пульпа временных зубов содержит очаговые минерализованные участки.

Пульпа постоянных зубов во время формирования коронки морфологически сходна с пульпой временных зубов. В течение этого периода, продолжающегося у постоянного зуба около 5,5 лет, она характеризуется высокой концентрацией клеток, которые интенсивно делятся митозом, в особенности в области шейки зуба. Периоды развития пульпы постоянных зубов более длительны, чем временных. Так, *период роста* — от пренатального формирования и обызвествления коронки до завершения формирования корня — занимает около 12,3 года. *Период созревания* в среднем длится 7,4 года. *Период регрессии* пульпы постоянного зуба продолжается большую часть жизни человека.

8.6. ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПУЛЬПЫ ЗУБА

Общие возрастные изменения строения пульпы зуба

После завершения формирования зуба происходит постоянное *сокращение размеров пульпарной полости* вследствие непрерывного медленного отложения вторичного дентина и периодического сравнительно быстрого и плохо контролируемого отложения третичного дентина, поэтому в пожилом возрасте пульпа зуба занимает значительно меньший объем, чем в молодом (см. рис. 6.14). В возрасте 60 лет около 60 % первоначального объема пульпы замещается вторичным дентином. У 70-летних пульпарная камера почти целиком заполнена вторичным (и третичным) дентином. Поскольку уменьшение размеров органа или ткани с нарушением их функции является признаком *атрофии* (от греч. *a* — отрицательная приставка и *trophe* — питание), говорят о возрастной атрофии пульпы. В этом отношении пульпа уникальна, поскольку она является единственной структурой, претерпевающей прогрессирующую атрофию в результате деятельности собственных клеток, которые образуют все новые массы дентина, откладывающиеся на стенках пульпарной полости, сужающие ее и вследствие этого сжимающие пульпу.

С возрастом в результате неравномерного отложения вторичного и третичного дентина меняется также форма пульпарной камеры по сравнению с первоначальной, в частности заметно сглаживаются рога пульпы. Возрастные изменения пульпы затрагивают все ее компоненты: клетки, межклеточное вещество, сосуды, нервы — и сопровождаются появлением многочисленных обызвествленных структур.

Явление закономерного прогрессивного уменьшения объема пульпы по мере старения может служить критерием для определения **возраста человека**

в судебной медицине: разработаны методы, основанные на измерении соотношения объемов пульпы и всего зуба, которое в течение жизни снижается примерно в 10 раз — почти с 0,1 в детстве (10 лет) до менее 0,01 после 50–60 лет. Указанная зависимость варьирует в разных типах зубов. Связь между возрастом и соотношением объемов пульпа/зуб наиболее выражена в резцах, за ними следуют моляры; она наиболее слаба в клыках.

Клиническое значение: *возрастные изменения объема пульпы.* Указанные возрастные изменения объема пульпы имеют клиническое значение: глубокое препарирование дентина в области пульпарных рогов менее опасно в пожилом возрасте, чем в молодом. Избыточное отложение дентина на крыше и дне пульпарной камеры в пожилом возрасте может затруднить нахождение каналов.

Возрастные изменения клеток пульпы

С возрастом в результате апоптоза происходит *уменьшение числа клеток* во всех слоях пульпы (с 20 до 70 лет — до 50 % исходного), при этом снижается содержание в ней одонтобластов, фибробластов и клеток других типов. Плотность расположения клеток пульпы падает, даже несмотря на уменьшение объема пульпарной камеры. В периферическом слое пульпы снижается количество одонтобластов. Остающиеся тела одонтобластов из столбчатых превращаются в кубические, при этом их высота сокращается вдвое. Уменьшается и число рядов этих клеток — у пожилых людей они часто лежат в один ряд. В одонтоблестах при старении снижается содержание органелл, участвующих в синтетических процессах, и секреторных гранул; одновременно нарастает количество аутофагосом, липидных капель, липофуусциновых гранул, отмечается вакуолизация их цитоплазмы. Вместе с тем активность лизосомального аппарата по мере старения в целом сокращается, что нарушает баланс системы разрушения и обновления органелл в клетке. Уменьшение эффективности лизосомального аппарата снижает жизнеспособность клетки и ее секреторную активность (характерные признаки «старого» одонтоблеста).

Межклеточные пространства в слое тел одонтобластов с возрастом расширяются. Старению и атрофии одонтобластов способствует редукция периферической капиллярной сети. На низкую функциональную активность этих клеток указывает замедленное образование преддентина, который приобретает вид очень тонкого слоя неравномерной толщины. Указанными изменениями одонтобластов объясняется и снижение скорости образования вторичного и третичного дентина. Наряду с одонтоблестами, при старении снижается содержание клеток в промежуточном (субодонтобластическом) слое, что, по-видимому, объясняет уменьшение способности пульпы замещать поврежденные и погибшие одонтоблесты путем мобилизации клеток-предшественников и отражается на угнетении репаративного дентиногенеза.

Синтетическая и пролиферативная активность фибробластов пульпы также снижается, а фагоцитарная — увеличивается. Они постепенно превращаются в фиброциты — более мелкие клетки со слабо развитой цитоплазмой, содержащей редуцированный синтетический аппарат.

Возрастные изменения межклеточного вещества пульпы

Содержание коллагеновых волокон в пульпе прогрессивно увеличивается с возрастом. В пульпе зубов у пожилых людей оно почти в три раза выше, чем у молодых. Утолщенные пучки коллагеновых волокон располагаются преимущественно вокруг сосудов и нервных стволов. Коллаген, вырабатываемый фибробластами при старении пульпы, характеризуется измененным химическим составом и сниженной растворимостью. Фактически коллагеновые волокна, занимая все больший объем, почти полностью замещают все нормальные компоненты пульпы зуба — развивается ее *фиброз (старческий фиброз пульпы, старческая атрофия пульпы)*. По мнению некоторых исследователей, увеличение содержания коллагеновых волокон не является истинным, а обусловлено постоянно уменьшающимся объемом пульпарной полости. При этом наблюдаемое снижение соотношения между содержанием клеток и волокон, возможно, отражает гибель клеток при сравнительной сохранности волокон.

Относительный объем основного вещества в пульпе при старении снижается. С возрастной атрофией пульпы связывают появление в ней «*пульпарных кист*» (псевдокист) — заполненных жидкостью пространств, окруженных уплотненной волокнистой соединительной тканью. В отдельных участках в результате нарушения нормального кровоснабжения пульпа претерпевает дегенеративные изменения по типу гиалиноза, жирового пропитывания (замещения), мукоидной дистрофии. В различных отделах пульпы появляются разнообразные обызвествленные структуры.

Возрастные изменения кровоснабжения пульпы

Кровоснабжение пульпы ухудшается с возрастом по нескольким причинам. Важным фактором нарушения кровоснабжения пульпы является обусловленное возрастными изменениями сужение апикального отверстия вследствие отложения вторичного дентина и цемента. Поскольку через апикальное отверстие проходят кровеносные, лимфатические сосуды и нервные волокна, его выраженное сужение в пожилом и старческом возрасте может вызывать нарушение кровоснабжения, лимфооттока и иннервации пульпы зуба. С возрастом отмечена редукция микроциркуляторного русла, в особенности элементов субдонтобластического сплетения. Стенки более крупных сосудов подвергаются дегенеративным изменениям с утолщением интимы, отложением в ней холестерина и кальцификацией адвентиции. Эти атеросклеротические изменения обнаруживаются уже после 40 лет, но становятся особенно выраженными в 75—80 лет. Сужение питающих сосудов приводит к уменьшению кровотока в определенной части пульпы и нарастанию в ней гипоксии. Указанные изменения сосудов могут сопровождаться развитием локального воспалительного процесса в их стенке, которые приводят к усилению адгезивных свойств эндотелия, прилипанию эритроцитов к его поверхности и формированию тромбов. Последние, блокируя кровоток, могут стать причиной некроза ограниченного участка пульпы.

Возрастные изменения иннервации пульпы

При старении отмечаются *регрессивные изменения нервного аппарата* зуба: происходит утрата части безмиелиновых волокон, демиелинизация и гибель

миелиновых. Снижается экспрессия ряда нейропептидов, в особенности ПСКГ и ВР. С этим отчасти связывают возрастное снижение чувствительности пульпы. С возрастом происходят постепенные дегенеративные изменения нейронов, иннервирующих пульпу зуба, а следовательно, гибнут и нервные волокна, направляющиеся от их тел в пульпу. Поскольку к старости у человека теряются примерно 20 % исходного количества этих нейронов, в пульпе пожилых людей содержится меньше нервных волокон, чем у молодых.

С другой стороны, возрастные изменения иннервации пульпы сказываются на регуляции ее кровоснабжения. По ходу пучков нервных волокон нередко отмечается отложение минеральных веществ. Ухудшение иннервации с возрастом усугубляется сужением апикального отверстия в результате отложения вторичного дентина и цемента.

Все описанные выше возрастные изменения различных компонентов пульпы зуба протекают одновременно с общими процессами старения во всем организме. Они, так же как и процессы старения других органов и тканей, в значительной мере обусловлены генетическими факторами. Установлено, в частности, что у долгожителей в возрасте 90–100 лет пульпа зуба по своему гистологическому строению напоминает пульпу зуба 30-летних людей, что является наглядным примером возможности замедленного старения пульпы. Противоположным примером — ускоренного старения пульпы — являются ее возрастные изменения во временных зубах.

Возрастные изменения пульпы временных зубов

В отличие от постоянных зубов, временные зубы существуют лишь в течение нескольких лет, за исключением случаев, когда отсутствует сменяющий их постоянный зуб. По мере прорезывания постоянного зуба корень временного подвергается резорбции до тех пор, пока от зуба не остается только коронка (см. главу 19). Как показали сравнительные исследования зрелых функционирующих временных зубов и временных зубов с почти резорбированными корнями, в пульпе последних обнаруживаются многочисленные изменения, характерные для пульпы постоянных зубов при старении. В этой связи отмечено, что пульпа молочных зубов с подвергающимися резорбции корнями является удачной моделью для изучения процессов старения пульпы.

Обызвестленные структуры в пульпе зуба и их возрастная динамика

С возрастом увеличивается частота формирования в пульпе обызвествленных структур (*кальцификатов*), которые у пожилых людей выявляются в 90–95 % зубов, но могут встречаться и в молодом возрасте. Обызвествленные образования имеют характер диффузных или локальных отложений солей кальция. Значительная их часть (более 70 %) сосредоточена в корневой пульпе, откуда с возрастом происходит их распространение в коронковую пульпу.

Диффузные участки обызвествления (нетрификаты) обычно обнаруживаются в корне по периферии нервных волокон и сосудов, а также в стенке последних и характеризуются слиянием мелких участков отложения кристаллов гидроксиапатита. Предполагается, что одна из причин кальцификации межклеточного вещества — изменение физико-химического состояния

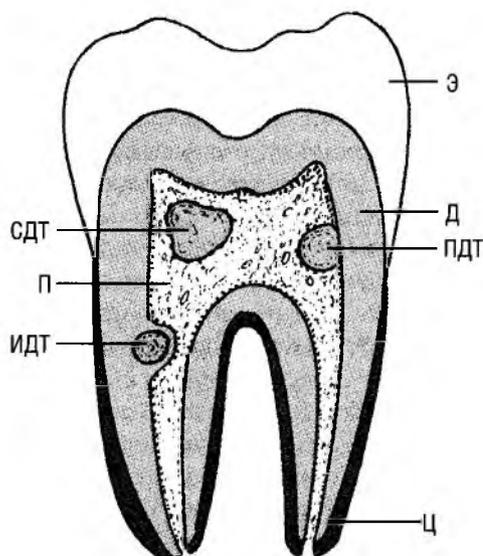


Рис. 8.7. Дентикли в пульпе зуба: Э — эмаль; Д — дентин; Ц — цемент; П — пульпа; СДТ — свободный дентикль; ПДТ — парietальный дентикль; ИДТ — интерстициальный дентикль

коллагеновых волокон, в частности появление поперечных сшивок молекул коллагена.

Локальные обызвествления — дентикли (пульпарные камни) — округлые или неправильной формы минерализованные образования варьируемых размеров (до 2–3 мм), лежащие в коронковой или корневой пульпе (рис. 8.7).

Иногда своей формой они повторяют пульпарную камеру. По расположению в последней дентикли подразделяются на *свободные* (со всех сторон окруженные пульпой), *пристеночные* (соприкасаются со стенкой пульпарной камеры) и *интерстициальные*, или *замурованные* (включенные в дентин). На поверхности многих дентиклей обнаруживают крупные участки резорбции. Дентикли (как крупные, так и мелкие) легко обнаруживаются в пульпе

гистологическими методами. Рентгенологически выявляются только достаточно крупные дентикли, поэтому данные о распространенности дентиклей, полученные этими методами, существенно различаются (табл. 8.6).

Таблица 8.6. Средняя частота выявления дентиклей гистологическими и рентгенологическими методами у людей различных возрастных групп*

Возраст, годы	Частота выявления дентиклей, %	
	гистологические методы	рентгенологические методы
15–20	50	0,5
20–30	60	1
30–40	75	2
40–50	85	4
50–60	90	6
Больше 60	95	7

Примечание. * По S. Chandra и соавт. (2007).

Истинные (высокоорганизованные) дентикли встречаются сравнительно редко. Они представляют собой участки гетеротопического отложения дентина в пульпе зуба и состоят из обызвествленного дентина, по периферии окружены одонтобластами, как правило, содержат дентинные трубочки. Источником их формирования считают преодонтобласты, пре-

вращающиеся в одонтобласти под влиянием неясных индуцирующих факторов. Предполагается, что возможными индукторами одонтобластов служат остатки эпителия корневого влагалища, которые частично могут включаться в материал формирующейся пульпы корня зуба. Этим, возможно, объясняется преимущественное расположение истинных дентиклей в корневой пульпе (как правило, в ее апикальной части).

Ложные (низкоорганизованные) дентикли встречаются в пульпе зуба значительно чаще истинных. Они состоят из концентрических слоев обызвествленного материала, откладывающегося обычно вокруг некротизированных клеток. Дентинные трубочки в них отсутствуют. Основой, вокруг которой образуются ложные дентикли, могут быть обызвествленные тромбы в кровеносных сосудах пульпы (флеболиты).

Дентикли могут быть *одиночными* или *множественными*, они способны сплавляться друг с другом, образуя разнообразные по форме конгломераты. В некоторых случаях в результате быстрого роста или слияния они становятся столь крупными, что вызывают облитерацию полости зуба, просвета основного или дополнительного корневых каналов.

Дентикли могут встречаться в интактных зубах молодых здоровых людей, но чаще они возникают вследствие общих обменных нарушений, в частности при старении или при местных воспалительных процессах. Особенно активно они формируются при некоторых эндокринных заболеваниях (например, болезни Кушинга), при болезнях пародонта, после препарирования тканей зуба.

Клиническое значение: *роль дентиклей в патологии зуба.* Дентикли обычно развиваются бессимптомно. Первоначально они имеют очень мелкие размеры, но постепенно растут, сливаясь друг с другом, и становятся все более крупными. Они присутствуют как в функционирующих, так и в ретинированных и непрорезавшихся зубах. В некоторых случаях они становятся причиной выраженной клинической симптоматики. Сдавливая нервные волокна и сосуды, дентикли и петрификаты могут вызывать боли, расстройства микроциркуляции. Располагаясь в устье корневых каналов, дентикли нередко сужают и маскируют их.

8.7. РЕАКЦИЯ ПУЛЬПЫ НА ПОВРЕЖДАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Пульпа зуба, содержащая соединительную ткань, сосуды и нервы, способна отвечать на воздействие повреждающих факторов развитием защитных реакций. Повреждение пульпы может обуславливаться различными причинами: распространением кариозного процесса, температурными воздействиями, препарированием твердых тканей зуба для пломбирования, обтачиванием зуба с целью протезирования, диффузией химических веществ из пломбировочных материалов, непосредственным контактом с жидкостью, находящейся в полости рта, и содержащимися в ней микроорганизмами. Реакция пульпы отмечается даже при поверхностном кариесе зуба, когда повреждается лишь эмаль.

8.7.1. Воспаление пульпы (пульпит)

Индукция и прогрессирование воспалительного процесса в пульпе

Главным видом защитных реакций пульпы является воспалительный процесс — *пульпит*, направленный на устранение действия повреждающего фактора и восстановление ее структуры. В зависимости от выраженности повреждающего фактора и длительности его действия характер реакции пульпы может варьировать в широких пределах — от слабо выраженного воспаления до образования абсцесса и полного некроза ее ткани. При воспалении пульпы осуществляются разнообразные межклеточные взаимодействия и проявляются ее потенции к регенерации.

Уже на ранних стадиях кариеса на поступление в пульпу микробных антигенов чутко реагируют дендритные АПК, которые активно перемещаются, приближаясь к одонтобластам и сосудам и усиленно захватывая антигены. Их количество увеличивается вблизи тел одонтобластов в участках пульпы, соответствующих расположению затронутых патологическим процессом дентинных трубочек. Отростки дендритных АПК глубоко проникают в дентинные трубочки. В дальнейшем они смещаются в субодонтобластический слой.

Расположенные в зоне повреждения одонтобласты подвергаются дегенеративным изменениям и гибнут. Однако, по-видимому, погибают не все поврежденные клетки (или, по крайней мере, не сразу). Установлено, что одонтобласты благодаря наличию *образ-распознающих рецепторов* (TLR и NLR) способны реагировать на микробные молекулы, активируясь и продуцируя ряд цитокинов, регулирующих воспалительную реакцию. В частности, они секретируют противовоспалительный и стимулирующий дентиногенез фактор ТФР- β , а также усиливающий воспалительную реакцию (провоспалительный) цитокин ИЛ-8. Одновременно одонтобласты выделяют антимикробное вещество β -дефензин.

Одной из начальных защитных реакций в ответ на поступление микробных антигенов служит усиление оттока дентинной жидкости по трубочкам от пульпы, повышенное отложение в них иммуноглобулинов (IgG₁, IgA₁, IgA₂, IgM), происходящих из сыворотки крови). Ранним проявлением воспалительной реакции служит отек пульпы, возникающий вследствие увеличения проницаемости сосудов ее микроциркуляторного русла, в основном посткапиллярных венул. Из-за ограничения объема пульпы ригидными стенками пульпарной камеры отечная жидкость может сдавливать вены и лимфатические сосуды, нарушая отток жидкости из пульпы и тем самым приводя к развитию ее некроза. В расширенных сосудах отмечается краевое стояние лейкоцитов и тромбоцитов.

По мере прогрессирования кариозного процесса в пульпе увеличивается содержание гранулоцитов, а также лимфоцитов, макрофагов, дендритных АПК, тучных и плазматических клеток. Среди лимфоцитов появляются в большом числе В-клетки, которые превращаются в плазматические клетки, нарастает соотношение CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Повреждение нервных волокон, иннервирующих сосуды, вызывает еще большие расстройства кровообращения в пульпе. Наряду с дезорганизацией слоя одонтобластов и их частичной гибелью, отмечаются дистрофические

изменения и разрушение фибробластов, гистиоцитов и других клеток, деструкция коллагеновых волокон.

Для пульпита часто характерно изменение цвета зуба (который становится розовым или сероватым), что может служить важным диагностическим признаком, свидетельствующим о некрозе пульпы. Так, в зубах серого цвета в 50—82 % случаев имелись некроз пульпы и периапикальное воспаление, и лишь примерно в 25 % случаев некроз развивался в отсутствие видимых изменений цвета зуба.

Выраженность воспалительной реакции и характер репаративных процессов в значительной мере зависят от интенсивности и длительности воздействия повреждающего фактора. Определенную роль при этом играют возраст и реактивность индивидуума.

При массивном воздействии повреждающего фактора и/или развитии резких сосудистых расстройств быстро протекающие в пульпе дистрофические и деструктивные процессы приводят к ее гибели и не дают возможности для проявления ее способности к регенерации. Быстрое прогрессирование заболевания часто сочетается с формированием в пульпе кальцификатов, расположенных на расстоянии от пораженного участка дентина. Такие обызвествленные массы, проникающие в каналы корня, указывают на далеко зашедшую дегенерацию пульпы, поэтому, например, появление крупных кальцификатов в пульпе временных зубов обычно служит показанием к пульпэктомии или удалению зуба.

Реакция одонтобластов на повреждение

Умеренное по интенсивности и длительности воздействие повреждающего фактора (обычно на ограниченном участке пульпы), возможно, обусловит благоприятное течение воспалительного процесса. В этом случае раздражение одонтобластов, не вызывающее необратимых повреждений их тел и отростков (по крайней мере, у большинства клеток), приведет к их активации с формированием *реактивного третичного дентина* (см. главу 6, рис. 6.13).

Клиническое значение: *связь процесса образования реактивного третичного дентина с числом жизнеспособных одонтобластов.* В клинических условиях скорость образования реактивного третичного дентина зависит от количества одонтобластов, сохраняющих свою жизнеспособность. Установлено, что на число одонтобластов существенно влияет глубина препарирования полости в дентине: особенно резкое снижение происходит при толщине слоя «остаточного дентина» менее 0,5 мм. Это связывают как с исходным выраженным повреждением одонтобластов вследствие глубокого кариеса и во время препарирования полости в дентине, так и с последующим цитотоксическим влиянием пломбировочных материалов (особенно с учетом высокой проницаемости околопульпарного дентина — см. главу 6). Количество жизнеспособных одонтобластов снижается по мере нарастания размеров полости (вследствие действия указанных выше факторов), при протравливании стенки полости (из-за токсичности кислот и увеличения проницаемости дентина), наличии воспалительного процесса в пульпе, оно зависит от свойств используемых пломбировочных материалов.

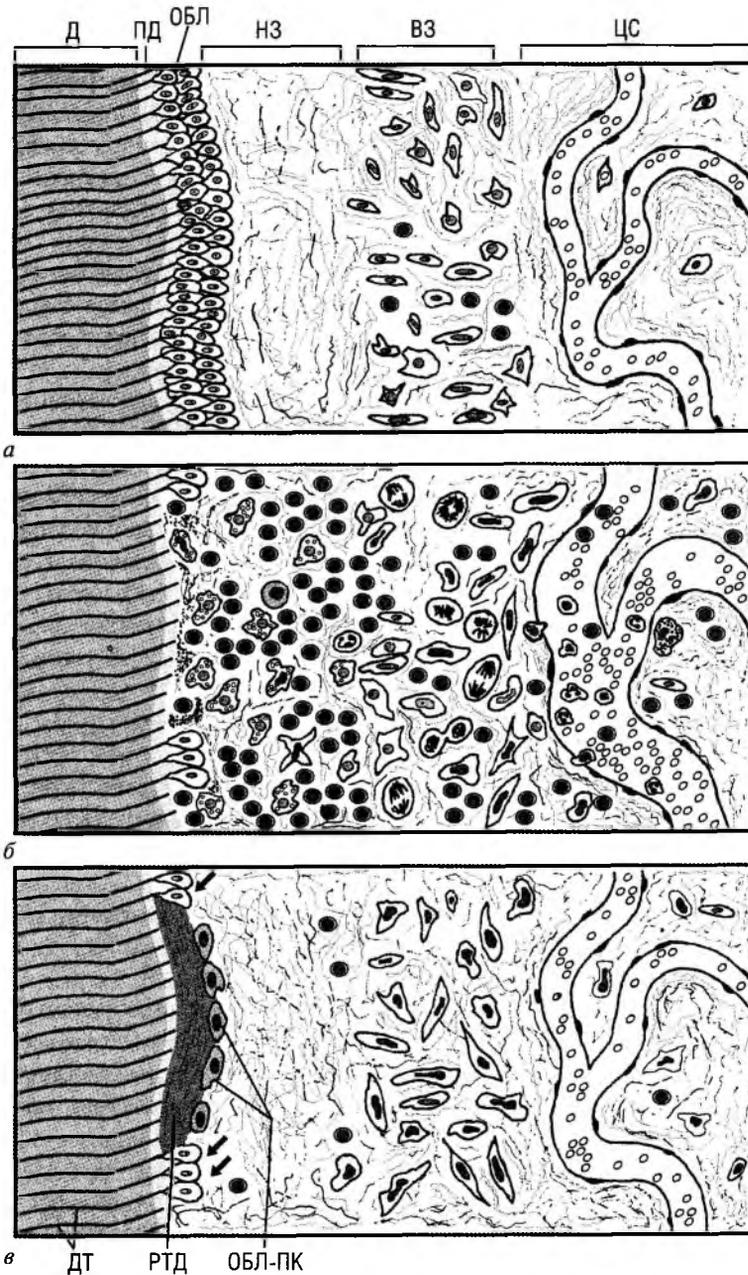


Рис. 8.8. Динамика клеточных и тканевых реакций пульпы в ответ на повреждение одонтобластов: *а* — тела одонтобластов в нормальных условиях прилежат к предентину, образуя периферический слой пульпы. Глубже располагаются наружная (бесклеточная) и внутренняя (богатая клетками) зона промежуточного слоя пульпы; *б* — в результате воздействия патогенного фактора значительная часть одонтобластов погибает, клетки воспалительного инфильтрата локализуются в бесклеточной зоне и среди одонтобластов.

Более выраженное повреждающее воздействие на дентин вызывает массивную гибель одонтобластов. Однако уже через несколько суток происходит дифференцировка новых одонтобластов (*заместительных одонтобластов*, или *одонтобластов второго поколения*) из малодифференцированных клеток-предшественников (стволовых/прогениторных клеток) взамен погибших. Новое поколение одонтобластов формирует слой *репаративного третичного дентина* (см. главу 6, рис. 6.13 и 8.8).

Прослежены начальная локализация и пути миграции стволовых/прогениторных клеток в пульпе зуба человека после повреждения дентина. Непосредственно после поступления сигнала о повреждении дентина в пульпу зуба в ней происходит активация пролиферации фибробластов и малодифференцированных клеток, расположенных вокруг сосудов. Эта реакция максимально выражена в участке пульпы вблизи зоны повреждения дентина и стихает по мере удаления от нее. После волны пролиферации прогениторных клеток (с максимумом на 4-е сутки) происходит их миграция на периферию пульпы в участок, соответствующий зоне повреждения дентина, где они дифференцируются в одонтобласты (или одонтобластоподобные клетки).

В обоих вариантах течения процесса его результатом явится формирование защитного слоя третичного дентина, который предохраняет пульпу от неблагоприятных воздействий факторов полости рта, обеспечивая ее жизнеспособность.

К факторам, которые влияют на активность секреции реактивного и репаративного третичного дентина, относят:

- 1) толщину слоя остаточного дентина, сохраняющегося после препарирования полости;
- 2) повреждение отростков одонтобластов;
- 3) повреждение структур, находящихся в дентинных трубочках;
- 4) повреждение нервных волокон;
- 5) выделение матриксом поврежденного дентина факторов роста.

Выраженность повреждения одонтобластов зависит от толщины остаточного слоя дентина, отделяющего дно полости (при кариесе или препарировании зуба) от пульпы. Показано, что с уменьшением толщины дентина число одонтобластов в зоне пульпы, расположенной под полостью, экспоненциально

В богатой клетками зоне — многочисленные митотически делящиеся малодифференцированные клетки; φ — малодифференцированные клетки; образовавшиеся в богатой клетками зоне промежуточного слоя, превращаются в заместительные одонтобласты (одонтобластоподобные клетки), которые мигрируют в периферический слой пульпы; замещающая погибшие одонтобласты. Новые одонтобласты образуют репаративный третичный дентин, не содержащий дентинных трубочек, отдельные сохранившиеся одонтобласты (стрелки) продолжают образовывать пронизанный трубочками (тубулярный) дентин. Д — дентин; ДТ — дентинные трубочки; ПД — предентин; ОБЛ — одонтобласты (тела клеток); НЗ — наружная (бесклеточная) зона промежуточного слоя (слой Вейля); ВЗ — внутренняя (богатая клетками) зона промежуточного слоя; ОБЛ-ПК — одонтобластоподобные клетки; РТД — репаративный третичный дентин; ЦС — центральный слой пульпы

уменьшается. По сравнению с нормальным зубом число одонтобластов снижается примерно на 14 % при толщине остаточного дентина 2,5–0,5 мм, на 34 % — при толщине дентина 0,5–0,01 мм и на 99 % в участках обнажения пульпы. Реакция клеток в субодонтобластическом слое выражена слабее — их число снижалось на 38 % при обнажении пульпы.

Разрушенные клетки и компоненты межклеточного вещества фагоцитируются макрофагами. Воспалительная реакция постепенно стихает, под влиянием цитокинов и факторов роста, выделяемых различными клетками, мелкие сосуды и веточки нервных волокон сначала разрастаются вокруг поврежденного участка, а в дальнейшем врастают в него. Ангиогенез, который обеспечивает процессы регенерации и заживления, регулируется полипептидными факторами роста, в частности теми, что освобождаются разрушающимся дентином и поступают в пульпу по дентинным трубочкам (см. главу 6).

Нервные волокна в области поражения первоначально частично подвергаются дегенеративным изменениям, однако в ходе регенерации тканей уже через 18–24 ч после повреждения возникает формирование новых тонких терминальных веточек нервных волокон, окружающих зону регенерации и врастающих в нее. Реакция разрастания нервных волокон связана, вероятно, с выделением факторов роста и достигает максимума спустя 3–4 сут, стихая через 6–7 сут. По некоторым данным, после повреждения периферических чувствительных нервных волокон в зоне пульпы зуба, прилежащей к области формирования репаративного дентина, происходит разрастание симпатических нервных волокон, которые подрастают к телам одонтобластов и воздействуют на чувствительные волокна (симпатическая модуляция болевой чувствительности).

Нейрогенное воспаление

Нервные волокна пульпы играют важную роль в нейровоспалительных реакциях и защитных механизмах пульпы при ее повреждении. Влияние нервных волокон может осуществляться двумя путями: 1) опосредованно через сосуды пульпы или 2) непосредственно.

При первом пути молекулярные сигналы, исходящие от симпатических нейронов, благодаря многочисленным нервным окончаниям на сосудах пульпы регулируют их тонус и проницаемость, способствуя мобилизации иммунокомпетентных клеток.

Непосредственное участие нервных волокон пульпы зуба связано со способностью выделяемых ими веществ принимать участие в воспалительных процессах, поддерживать или даже вызывать их (*нейрогенное воспаление*). Показано, что афферентные нервные волокна отвечают на воздействие бактериальных антигенов выделением нейропептидов в области окончаний. Последние в ходе воспалительной реакции могут разрастаться и ветвиться в участке поражения. Секретируемые нейропептиды, в свою очередь, мобилизуют и активируют иммунокомпетентные клетки благодаря присутствию на их плазмолемме рецепторов нейропептидов. Симпатические волокна угнетают выработку в пульпе провоспалительных цитокинов и активируют продукцию противовоспалительных цитокинов.

В настоящее время твердо установлена роль нескольких нейропептидов в заболеваниях пульпы: к ним относятся кальцитонин, ПСКГ, НПУ, ВР, ВИП. Некоторые из этих факторов включаются в состав дентина и освобождаются из него при повреждении.

Выделение этих молекул в области дентино-пульпарного комплекса связано с передачей ощущений зубной боли, однако некоторые из этих факторов способны стимулировать процессы репаративного дентиногенеза. Так, показано, что ВР, ПСКГ, ВИП и НПУ регулируют процессы ангиогенеза в пульпе, а ПСКГ и кальцитонин стимулируют выработку третичного дентина. Активное разрастание афферентных нервных волокон вокруг поврежденной области пульпы, вероятно, способствует распространению нейрогенных влияний на более значительную площадь.

При пульпите активируется деятельность фибробластов, в результате чего в зоне повреждения образуется большое число коллагеновых волокон, возникает локальный фиброз и рубцевание пульпы. Подробное изложение сведений о течении воспалительного процесса в пульпе и его вариантах выходит за рамки настоящего изложения и приведено в соответствующих разделах курса патологической анатомии.

При воспалении пульпы выделяется большое количество разнообразных клеточных медиаторов из различных источников: тканевых компонентов пульпы, мигрирующих клеток воспалительного инфильтрата, циркулирующей крови. Нейрогенные факторы взаимодействуют с другими медиаторами, например сенсорные нейропептиды индуцируют выделение гистамина. Симпатические волокна также разрастаются и ветвятся вокруг зоны воспаления. Их медиаторы способны тормозить выделение ПСКГ и тем самым угнетать воспалительную реакцию.

Медиаторы нейрогенного воспаления, такие как серотонин и простагландин, при пульпите воздействуют на нервные окончания, сенсibiliзируя их — индуцируя состояние их повышенной болевой чувствительности (*гипералгезии*), поэтому большинство людей в отсутствие воспаления пульпы не испытывают регулярных болевых ощущений, связанных с ее раздражением. Однако при пульпите сенсibiliзированные нервные окончания оказываются сверхчувствительными и усиленно отвечают на сравнительно слабые неспецифические раздражители резко выраженными болевыми реакциями. Более того, сенсibiliзированные нервные волокна выделяют нейропептиды, подобные ВР и ПСКГ. Локально нейропептиды вызывают выделение гистамина, который поддерживает воспалительный процесс, связанный с сосудистыми изменениями.

Наряду со своими вазоактивными эффектами, нейропептиды сенсibiliзируют нервные окончания пульпы к действию воспалительных факторов, таких как серотонин, брадикинин, гистамин, простагландины и лейкотриены. В свою очередь, тяжелые воспалительные процессы в пульпе, приводящие к ее некрозу, а также удаление пульпы приводят к дегенеративным изменениям в периферических отростках нейронов ганглия тройничного нерва и гибели самих нейронов.

Таблица 8.7. Гистологические критерии тяжести воспалительных реакций в пульпе зуба при повреждении дентина

Характер реакции	Гистологические признаки			
	клетки воспалительного инфильтрата	слой одонтобластов	сосудистая реакция	слой предентина
Отсутствие реакции	Отсутствуют или единичны вблизи поврежденных трубочек	Не изменен	Гиперемия и кровоизлияния отсутствуют	Равномерный, нормальной толщины
Слабо выраженная	Небольшое число клеток, преимущественно малых лимфоцитов, в бесклеточной зоне и вблизи поврежденных трубочек	Умеренные нарушения архитектуры, слабо выраженная инфильтрация, гибель отдельных клеток	Умеренно выраженная гиперемия, кровоизлияния отсутствуют	Незначительно уменьшен
Умеренно выраженная	Умеренное количество клеток, наряду с малыми лимфоцитами присутствуют нейтрофилы	Сохранен на основном протяжении, может быть частично разрушен вследствие кровоизлияния, инфильтрации нейтрофилами или мононуклеарными клетками из области поврежденных трубочек	Умеренно выраженная гиперемия, отдельные участки кровоизлияний	Уменьшен по толщине или отсутствует
Резко выраженная	Многочисленные гранулоциты и агранулоциты, скопления нейтрофилов формируют микроабсцессы	Разрушен локально вследствие формирования микроабсцессов и инфильтрации нейтрофилами из области поврежденных трубочек	Резко выраженная гиперемия в участках ткани, содержащих клеточные инфильтраты	Уменьшен по толщине или отсутствует

Тяжесть воспалительных реакций в пульпе

Тяжесть воспалительных реакций в пульпе оценивают в соответствии с принятыми в международной практике гистологическими критериями (табл. 8.7).

На основании анализа обширного экспериментального и клинического материала сформулированы важные изменения в принципиальном подходе к разработке методов регенерации пульпы. Все процедуры, проводимые для восстановления пульпы: препарирование полости, обнажение пульпы, введение в нее носителя, содержащего клетки или биоактивные молекулы, — неизбежно вызывают развитие воспалительной реакции. Вместе с тем традиционно считалось, что процесс регенерации ткани возможен только после разрешения воспаления. Однако современными исследованиями установлено, что начальное воспаление является обязательной предпосылкой к последующей регенерации ткани, которая не возникает в отсутствие воспаления.

8.7.2. Специфические реакции одонтобластов на раздражение пульпы

При раздражении пульпы, наряду с описанными выше изменениями одонтобластов, выявляются два особых вида характерных реакций этих клеток — проникновение их ядросодержащих частей в дентинные трубочки и вакуолизация их слоя.

Проникновение ядросодержащих частей одонтобластов в дентинные трубочки наблюдается уже через несколько минут с момента воздействия раздражающего фактора (в особенности при сухом препарировании) и может сохраняться до 3 нед. Ядра (точнее, ядросодержащие части) одонтобластов проникают в трубочки полностью или частично, в дальнейшем они вновь приобретают первоначальное положение. Однако многие одонтобласты при этом подвергаются необратимым изменениям и гибнут. Через 3 ч после повреждающего воздействия в области расположения одонтобластов со втянутыми в дентинные трубочки ядросодержащими частями появляются нейтрофильные гранулоциты, которые фагоцитируют распадающиеся клетки.

Причины перемещения ядросодержащих частей одонтобластов в дентинные трубочки остаются неясными. Это явление связывают с повышением давления в пульпе в результате ее раздражения или с перепадом давления между периферическим слоем пульпы и дентинной жидкостью. Предложены также гипотезы, объясняющие это перемещение испарением дентинной жидкости в периферических отделах трубочек вследствие повышения температуры при препарировании зуба или укорочением отростков одонтобластов в результате их повреждения.

Вакуолизация слоя одонтобластов проявляется возникновением крупных вакуолей в цитоплазме этих клеток и между ними. Увеличение объема межклеточных вакуолей вызывает деформацию и нарушение непрерывности слоя одонтобластов и гибель части этих клеток. Так как вакуолизация слоя одонтобластов часто встречается в клинически здоровых зубах, некоторые авторы считают ее физиологическим явлением. Высказывается также мнение о том, что она представляет собой артефакт, возникающий в ходе фиксации пульпы при подготовке зуба к гистологическому исследованию.

8.8. ПУТИ И МЕХАНИЗМЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВЕЩЕСТВ ПО ПУЛЬПЕ ЗУБА И ЗА ЕЕ ПРЕДЕЛЫ

Важное значение для понимания как гистофизиологии пульпы зуба, так и патогенеза возможных осложнений, возникающих после попадания в нее микробов, лекарственных веществ и пломбирочных материалов, имеет правильное представление о путях и механизмах распространения веществ по пульпе зуба и за ее пределы. Как показывают проведенные клинические наблюдения и экспериментальные исследования, различные вещества и частицы размером до нескольких микрометров способны очень быстро распространяться по пульпе. Установлено, например, что после введения в пульпу маркированных частиц спустя различные интервалы времени их можно обнаружить как в различных отделах самой пульпы, так и далеко за ее пределами.

Прослежены несколько путей, по которым происходит распространение веществ и частиц. Обнаружено, что они переносятся посредством кровеносных и лимфатических сосудов, через интерстициальные пространства в тканях и внутри фагоцитов. Описано проникновение частиц в капилляры и венулы пульпы, откуда происходит их попадание в системный кровоток. Проникая в лимфатические капилляры, частицы переносятся с током лимфы в регионарные лимфатические узлы, где они поглощаются макрофагами. Возможно также, что они оказывались в лимфе уже после фагоцитоза макрофагами в пределах клетки, поскольку часто бывают неспособными к их перевариванию. Частицы обнаруживаются также в межклеточных пространствах пульпы, которые, возможно, являются еще одним путем их распространения по пульпе и за ее пределы в периодонтальное пространство. Многочисленные частицы обнаруживаются в периодонтальной связке, прилежащей к коронке, а также в десне. Путем их распространения при этом служат ткани и/или лимфатические сосуды периапикального периодонта, и далее — десна, в которую они, как предполагают, попадают ретроградно по лимфатическим сосудам. Описано распространение частиц даже в альвеолярную кость, в пределах которой они обнаруживаются в костномозговых пространствах.

Динамика распространения частиц по пульпе и за ее пределы имеет определенные закономерности. В самые ранние сроки после попадания инородных частиц в пульпу большая их часть распространяется по самой пульпе внеклеточно (по интерстициальным пространствам межклеточного вещества) или захватываются макрофагами, далее частицы проникают в периодонт, десну и альвеолярную кость. Так, уже через 1 ч, хотя большая часть частиц все еще обнаруживается в области введения, многие из них уже проникают из нее в окружающие участки пульпы, в частности, обнаруживаются апикально, перемещаясь на расстоянии до половины длины корневого канала. Они часто концентрируются вокруг кровеносных сосудов.

Самое широкое рассеивание частиц по пульпе и прилежащим тканям отмечается спустя ближайшие 1–2 нед после их попадания в пульпу. В более поздние сроки пульпа, а также периодонтальная связка, десна и альвеолярная кость

в значительной мере начинают очищаться от частиц, которые удаляются преимущественно мигрирующими макрофагами и с током лимфы. Эти частицы постепенно переносятся в регионарные лимфатические узлы, в которых они захватываются макрофагами. В отдаленные сроки (через 1–2 мес) макрофаги лимфатических узлов накапливают все большее количество таких частиц. Макрофаги как в пульпе, так и в лимфатическом узле способны секвестрировать неперевариваемый материал в своей цитоплазме, где он может храниться в течение длительного времени. После разрушения таких клеток содержащиеся в них частицы выделяются в межклеточное вещество и захватываются другими макрофагами. Этим объясняют находки частиц пломбирочного материала внутри макрофагов пульпы и лимфатических узлов спустя длительные сроки после проведенного лечения.

Пульпа служит также областью очень быстрого распространения попадающих в нее антигенов. Показано, что помещение антигенов в пульпу вскоре вызывает сенсибилизацию ими всего организма. Эти сведения согласуются с данными о быстром попадании веществ из пульпы по лимфатическим сосудам в лимфатические узлы.

Контрольные вопросы

1. Назовите функции пульпы зуба.
2. Дайте характеристику клеток пульпы зуба.
3. Опишите структурно-функциональные свойства одонтобластов и их жизненный цикл.
4. Охарактеризуйте различные виды малодифференцированных и стволовых клеток пульпы зуба.
5. Назовите состав и распределение волокон и основного вещества в межклеточном веществе пульпы зуба.
6. Перечислите морфофункциональные особенности коронковой и корневой пульпы.
7. Опишите архитектонику пульпы зуба, приведите характеристику ее отдельных слоев.
8. Опишите структурно-функциональные особенности кровоснабжения пульпы зуба.
9. Дайте характеристику иннервации пульпы зуба, назовите нервные волокна, опосредующие болевую чувствительность пульпы.
10. Опишите особенности пульпы временных и постоянных зубов.
11. Дайте характеристику возрастных изменений пульпы зуба; опишите обызвествленные структуры в пульпе зуба.
12. Охарактеризуйте важнейшие реакции пульпы на повреждающие факторы.

СТРОЕНИЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕГО АППАРАТА ЗУБА

9.1. СОСТАВ И ФУНКЦИИ

Поддерживающий аппарат зуба, или *пародонт* (от греч. *para* — около и *odus*, *odontos* — зуб), — сложный морфофункциональный комплекс тканей, окружающих зуб и удерживающих его в альвеоле. Пародонт включает *цемент*, *периодонт*, *стенку зубной альвеолы* и *десну* (см. рис. 4.1). Он выполняет ряд функций:

- 1) *опорную и амортизирующую* — удерживает зуб в челюсти, распределяет жевательную нагрузку и регулирует давление при жевании;
- 2) *барьерную и защитную* — формирует барьер, препятствующий проникновению микроорганизмов и вредных веществ в область корня;
- 3) *трофическую* — обеспечивает питание цемента;
- 4) *связующую* — обуславливает связь между зубами в зубной дуге;
- 5) *рефлекторную* — благодаря наличию в периодонте большого количества чувствительных нервных окончаний.

Структурно-функциональные особенности цемента описаны в главе 7.

9.2. ПЕРИОДОНТ (ПЕРИОДОНТАЛЬНАЯ СВЯЗКА)

9.2.1. Общая характеристика строения и функции

Периодонт (от греч. *peri* — вокруг и *odus*, *odontos* — зуб) — сложно организованная соединительнотканная структура, расположенная в щелевидном пространстве между цементом и стенкой костной альвеолы, прикрепляющая корень зуба к поверхности альвеолы. Волокна периодонта в виде толстых *коллагеновых пучков* одним концом вплетаются в цемент, другим — в альвеолярный отросток, образуя несколько групп. Между пучками волокон имеются промежутки, заполненные рыхлой волокнистой соединительной (интерстициальной) тканью, содержащей сосуды и нервные волокна, здесь же располагаются *эпителиальные остатки (островки) Малассе* — фрагменты распавшегося гертвиговского эпителиального корневого влагалища (рис. 9.1), обеспечивающего формирование корня зуба (см. главу 15).

Периодонтальное пространство

Волокна периодонта натянуты в очень узкой щели, ограниченной корнем зуба и альвеолярным отростком челюсти, которая называется *периодонтальным пространством*. Ширина этого пространства составляет в среднем 0,2–0,3 мм (варьируя в пределах 0,15–0,4 мм) и неодинакова в различных его участках (минимальна в средней трети корня). Она сокращается при бездействии зуба и нарастает при избыточных окклюзионных нагрузках. Объем периодонтально-

го пространства, окружающего однокорневые зубы, равен 30–100 мм³, окружающего многокорневые зубы — 60–150 мм³. Примерно 60 % этого объема занимают толстые коллагеновые пучки, около 40 % — рыхлая волокнистая соединительная (интерстициальная) ткань.

Структурными компонентами периодонта являются его клетки и межклеточное вещество, которое образовано волокнами и основным аморфным веществом (табл. 9.1).

Функции периодонта:

- 1) *опорная* (удерживающая и амортизирующая) — удержание зуба в альеоле, распределение жевательной нагрузки посредством волокон, основного вещества и жидкости, связанной с ним, а также находящейся в сосудах;
- 2) *связующая* — обуславливает связь между зубами в зубной дуге;
- 3) *участие в прорезывании зубов* (см. главу 18);
- 4) *проприоцептивная* — благодаря наличию многочисленных сенсорных нервных окончаний. Механорецепторы, воспринимающие нагрузки, способствуют регуляции жевательных сил;
- 5) *трофическая* — обеспечивает питание и жизнеспособность цемента, частично (через добавочные каналы) — пульпы зуба;

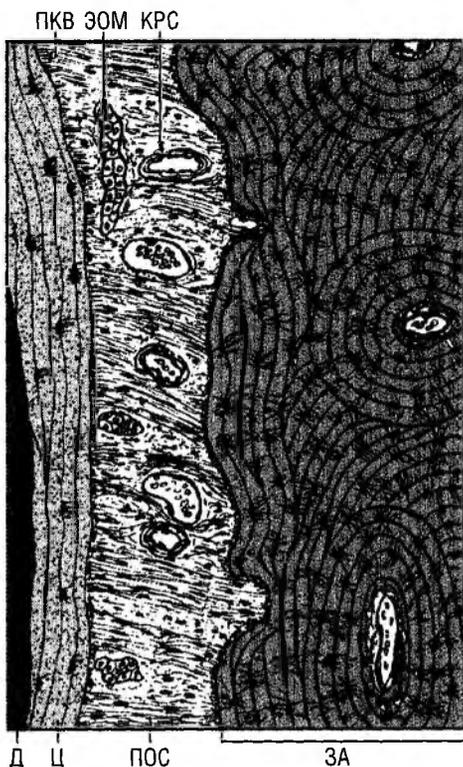


Рис. 9.1. Микроскопическое строение периодонтальной связки: Д — дентин; Ц — цемент; ЗА — зубная альвеола; ПОС — периодонтальная связка; ПКВ — пучки коллагеновых волокон; КРС — кровеносные сосуды; ЭОМ — эпителиальные остатки Малассе

Таблица 9.1. Относительный объем важнейших структурных компонентов периодонта

Структурные компоненты	Относительный объем, %
Клетки:	35–45
фибробласты	32–40
другие типы клеток	2–5
Межклеточное вещество:	45–60
коллагеновые волокна	40–55
окситалановые волокна	0,5
основное аморфное вещество	5–10
Кровеносные сосуды	7–10
Нервные волокна	1–2

- б) *гомеостатическая* — регуляция пролиферативной и функциональной активности клеток, процессов обновления коллагена, резорбции и репарации цемента, перестройки альвеолярной кости, т. е. всех механизмов, связанных с непрерывными структурно-функциональными изменениями зуба и его поддерживающего аппарата в условиях роста, выполнения жевательной функции и лечебных воздействий;
- 7) *репаративная* — участвует в восстановительных процессах путем образования цемента как при переломе корня зуба, так и при резорбции его поверхностных слоев. Обладает большим потенциалом собственного восстановления после повреждения. Благодаря особенностям репаративных процессов в периодонте, как правило, не происходит анкилозирования корня зуба;
- 8) *защитная* — препятствует повреждению и разрушению тканей, образующих периодонт, корень зуба и альвеолу, микроорганизмами и их продуктами. Обеспечивается преимущественно макрофагами, дендритными АПК и лейкоцитами. Избыточная активация этих клеток может, нарушая их координированное участие в защитных реакциях, стать причиной развития деструктивных процессов в тканях.

9.2.2. Клетки периодонта

Периодонт содержит многочисленную и разнообразную популяцию клеток, различающихся своим происхождением, строением, топографией и выполняемыми функциями. Эти клетки интегрированы в единую систему, в пределах которой их деятельность сбалансирована посредством взаимных локальных (паракринных и аутокринных) влияний, которые осуществляются цитокинами, факторами роста, а также воздействиями системных регуляторных факторов (нервных, эндокринных, иммунных). В периодонте наиболее многочисленны и разнообразны клетки соединительной ткани эктомезенхимного генеза — от наименее дифференцированных (стволовых/прогениторных) до зрелых. Поскольку периодонтальное пространство граничит с костной альвеолой и цементом зуба, в состав периодонта включаются клетки, участвующие в образовании этих тканей (остеобласты и цементобласты соответственно). Постоянным компонентом периодонта являются эпителиальные клетки остатков Малассе. Важную трофическую, регуляторную и защитную роль играют эндотелиальные клетки микрососудов, формирующих сплетение в пределах периодонтального пространства.

Фибробласты периодонта

Фибробласты — наиболее многочисленная клеточная группа периодонта. Они представляют собой отростчатые клетки со слабобазофильной цитоплазмой и крупным светлым ядром, лежащие вдоль коллагеновых волокон (рис. 9.2). Количество фибробластов, расположенных в периодонте между коллагеновыми пучками, необычно велико, их относительный объем достигает 32–40 %. Фибробласты в периодонте связаны друг с другом посредством многочисленных десмосом, щелевых и плотных соединений, образуя единую трехмерную сеть. На ультраструктурном уровне эти клетки характеризуются значительным

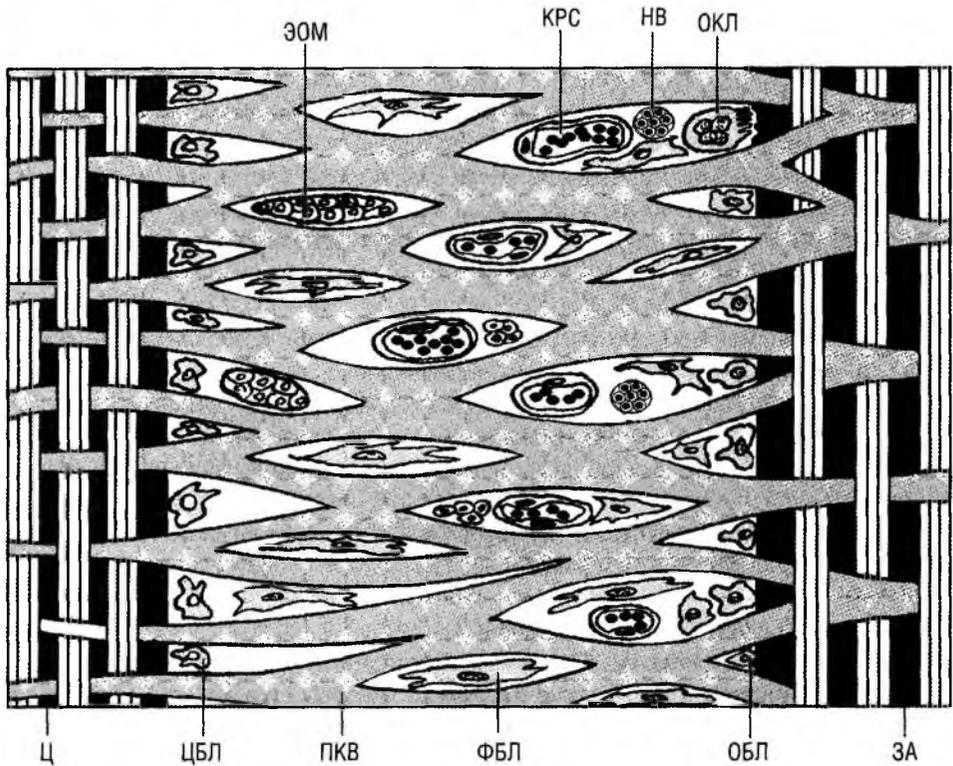


Рис. 9.2. Схема структурной организации периодонтальной связки: Ц — цемент; ЗА — зубная альвеола; ПКВ — пучки коллагеновых волокон; КРС — кровеносные сосуды; НВ — нервные волокна; ЭОМ — эпителиальные остатки Малассе; ОБЛ — остеобласты; ОКЛ — остеокласт; ФБЛ — фибробласт; ЦБЛ — цементобласт

развитием ГЭС и комплекса Гольджи, что соответствует их активной синтетической функции. Имеются многочисленные митохондрии, обильно представлены элементы цитоскелета, в особенности микрофиламенты, присутствие которых позволяет фибробластам периодонта при выполнении своей функции быстро изменять свою форму и осуществлять миграцию. Обнаружение во многих фибробластах лизосом, содержащих частично переваренные коллагеновые фибриллы, указывает на активную роль этих клеток в разрушении межклеточного вещества.

В физиологических условиях и при повреждении периодонта фибробласты постоянно замещаются благодаря дифференцировке периваскулярно расположенных клеток-предшественников, которые мигрируют в сторону кости или цемента. Часть фибробластов периодонта в ходе дифференцировки превращаются не в активно синтезирующие, а в сократимые клетки (*миофибробласты*), содержащие в цитоплазме значительное количество актиновых микрофиламентов. Такие клетки, как предполагают, могут играть существенную роль в прорезывании зубов (см. главу 18). Число фибробластов при старении снижается.

Остеобласты в периодонте

Остеобласты располагаются в периодонте по поверхности стенки костной альвеолы (см. рис. 9.2). В активном состоянии они могут формировать непрерывный клеточный слой и вырабатывать остеоид, осуществляя в дальнейшем его минерализацию. Как правило, на препаратах одновременно выявляются крупные высокие клетки, находящиеся в активном состоянии, и уплощенные остеобласты — в состоянии покоя. Такая картина, наряду с присутствием остеокластов, указывает на постоянную перестройку костной ткани альвеолы.

Цементобласты в периодонте

Цементобласты сосредоточены у края периодонта, обращенного к корню зуба (см. рис. 9.2). Это клетки варибельной (чаще кубической, иногда отростчатой) формы с базофильной цитоплазмой, содержащей умеренно развитый синтетический аппарат, и округлым ядром, в котором преобладает эухроматин. Они напоминают остеобласты и в период активного формирования цемента образуют непрерывный клеточный слой, вырабатывающий *цементоид*, или *прецемент* (необызвествленный органический матрикс цемента), который в дальнейшем подвергается минерализации.

Остеокласты и одонтокласты в периодонте

Остеокласты и *одонтокласты* — крупные многоядерные клетки гематогенного происхождения с мощно развитым лизосомальным аппаратом. Они располагаются в лакунах на поверхности кости и корня зуба, соответственно, разрушая твердые ткани. Одонтокласты часто описывают под названием цементокластов, однако первый термин предпочтительнее, поскольку эти клетки участвуют в разрушении не только цемента, но и дентина (а в некоторых случаях и эмали).

Присутствие остеокластов и одонтокластов свидетельствует о резорбции тканей. Однако так как цемент, в отличие от костной ткани, в норме не подвергается постоянной перестройке, то и одонтокласты, в отличие от остеокластов, не являются постоянными клеточными элементами периодонтальной связки и цемента. Они появляются лишь при резорбции корней временных зубов, при воздействии на корень избыточных сил в ходе ортодонтического перемещения зуба, а также при ряде патологических состояний, связанных с резорбтивными процессами в тканях корня.

Макрофаги, тучные клетки и лейкоциты в периодонте

Макрофаги, тучные клетки и лейкоциты (главным образом, эозинофильные гранулоциты, лимфоциты и моноциты) содержатся в небольших количествах, преимущественно в интерстициальной соединительной ткани периодонта. Они обеспечивают развитие и течение защитных реакций. Их содержание резко увеличивается при различных воспалительных процессах.

Малодифференцированные и стволовые клетки периодонта

Малодифференцированные клетки мезенхимного происхождения располагаются в периодонте в виде скоплений вблизи мелких кровеносных сосудов.

Они служат источником обновления клеток периодонта, однако остается неясным, существует ли общий предшественник для фибробластов, остеобластов и цементобластов или каждая линия клеток располагает своим собственным предшественником. Как показывают наблюдения за ходом дифференцировки *in vitro* и в экспериментальных условиях недавно выделенных стволовых клеток, находящихся в периодонте, они могут дать начало всем указанным типам клеток. Между тем, представленные сведения не снимают вопрос, насколько эти потенции развития реализуются данными клетками в нормальных условиях *in vivo*. Новообразование и дифференцировка клеток периодонта уравновешены их эмиграцией из связки и их гибелью путем апоптоза.

В последние годы выделены *стволовые клетки периодонтальной связки* (в англоязычной литературе: Periodontal Ligament Stem Cells — PDLSC), которые в культуре способны дифференцироваться в клетки — производные мезенхимы, включая фибробласты (активно вырабатывающие коллаген I типа), цементобласты, остеобласты и адипоциты.

В пределах периодонтальной связки располагаются также недавно описанные *прогениторные клетки зубного мешочка* (в англоязычной литературе: Dental Follicle Progenitor Cells — DFPC). Эти клетки выявляются еще в зубном мешочке при формировании зубного зачатка, однако они сохраняются в его производных и, в первую очередь, в периодонтальной связке спустя длительный срок после завершения развития зуба. Они необычны тем, что сохраняют маркеры эмбриональных клеток нервного гребня и способны в условиях *in vitro* и *in vivo* давать начало широкому спектру производных: цементобластам, остеобластам, различным клеткам соединительной ткани, а также гладким мышечным клеткам, волокнам поперечнополосатой скелетной мышечной ткани, нейронам и клеткам нейроглии.

С периодонтом связан также особый вид стволовых клеток — *стволовые клетки из апикального сосочка* (в англоязычной литературе: Stem Cells from Apical Papilla — SCAP). Эти клетки обнаруживаются в области верхушки растущего корня постоянного зуба человека. Они обладают высоким пролиферативным потенциалом (превышающим таковой у PDLSC) и способны дифференцироваться в одонтобласты, остеобласты, адипоциты. SCAP легкодоступны, поскольку их можно выделить из апикальной части корня длительно развивающегося третьего постоянного моляра.

Таким образом, периодонтальная связка человека содержит гетерогенную популяцию стволовых/прогениторных клеток, способных дифференцироваться в различные типы клеток пародонта и обеспечить его регенерацию. Предполагается также, что в периодонтальную связку способны мигрировать из альвеолярной кости прогениторные клетки эндоста.

Эпителиальные остатки Малассе

Эпителиальные остатки (островки) Малассе (см. рис. 9.1, 9.2, 9.3) образуются в период формирования корня зуба вследствие распада гертвиговского эпителиального корневого влагалища (см. главы 15 и 17).

Эпителиальные клетки изначально образуют плотную сеть, окружающую корень зуба на расстоянии 30–40 мкм, которая постепенно редуцируется.

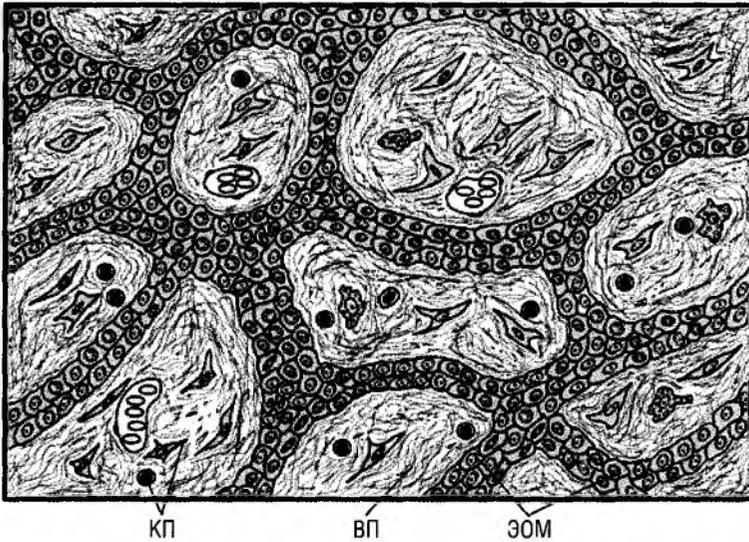


Рис. 9.3. Эпителиальные остатки Малассе (остатки эпителиального корневого влагалища), образующие сеть в периодонте (тангенциальный срез): ВП — волокна периодонта; КП — клетки периодонта; ЭОМ — эпителиальные остатки Малассе

В недавно прорезавшихся зубах эпителиальная ткань представляет собой перфорированные клеточные пласты, которые в дальнейшем приобретают вид сети эпителиальных тяжей. С возрастом петли сети становятся все более крупными, а тяжи истончаются. У взрослых сеть местами частично распадается, в одних участках сохраняя вид эпителиальных тяжей, в других — образуя изолированные островки (см. рис. 9.3). Эти структуры известны как *эпителиальные остатки Малассе*. Сначала они более многочисленны в апикальной части корня, а в более позднем возрасте — в шеечной (где они могут контактировать с эпителием прикрепления). Наибольшее количество эпителиальных остатков характерно для второго десятилетия жизни, в дальнейшем оно снижается; процессы распада сети эпителиальных тяжей протекают очень активно в возрасте от 10 до 30 лет. У людей старше 70 лет по сравнению с 20-летними содержание эпителиальных остатков уменьшается в 4 раза. Они выявляются в периодонте зубов всех групп обеих челюстей, наиболее часто моляров, особенно зубов мудрости.

На срезах остатки Малассе представляют собой небольшие окруженные базальной мембраной компактные скопления мелких клеток с относительно крупными ядрами (см. рис. 9.1 и 9.3). Эти клетки содержат гликоген, связаны межклеточными соединениями и по ультраструктуре напоминают базальные клетки многослойного эпителия.

По морфологическим признакам выделяют три типа эпителиальных остатков:

- 1) покоящиеся;
- 2) дегенерирующие;
- 3) пролиферирующие.

Описание остатков первого типа приведено выше. Остатки второго типа характеризуются мелкими размерами, присутствием темных клеток с пик-

нотическими ядрами, подвергающихся постепенному разрушению. Детрит в дальнейшем обызвествляется и образуются кальцификаты, которые могут служить центрами формирования цементиклей. Остаткам третьего типа свойственны крупные размеры, признаки высокой синтетической и пролиферативной активности образующих их клеток. С возрастом относительное содержание покоящихся и дегенерирующих остатков снижается, а пролиферирующих — возрастает. Высокая способность клеток остатков Малассе к делению многократно продемонстрирована при их культивировании *in vitro*. Этой особенностью, вероятно, объясняется тот факт, что, несмотря на дегенеративные процессы, эпителиальные остатки Малассе сохраняются в течение всей жизни индивидуума.

Функции эпителиальных остатков Малассе являются предметом активного изучения. Традиционные представления о них как о рудиментарных эмбриональных структурах, находящихся в пародонте взрослого человека в норме в состоянии покоя (которые отражены в их наименовании), уступили современным взглядам об активной роли этих тканевых образований. Установлено, что эпителиальные клетки остатков являются продуцентами и мишенями разнообразных цитокинов, факторов роста, адгезивных соединений, их рецепторов и других биологически активных молекул. Они активно взаимодействуют с разнообразными клетками пародонта — фибробластами, макрофагами, тучными клетками, лимфоцитами, гранулоцитами, эндотелиальными клетками, клетками Лангерганса, остеобластами и цементобластами. Воздействуя на эти клетки, эпителиальные остатки, по-видимому, участвуют в регуляции процессов регенерации периодонтальной связки и некоторых тканей зуба. Они секретируют также ряд ферментов и способны осуществлять фагоцитоз и переваривание коллагеновых фибрилл. Регулируя образование и резорбцию цемента, эпителиальные клетки остатков Малассе препятствуют образованию контактов между поверхностью корня зуба и костной альвеолой, приводящих к анкилозу, тем самым обеспечивая сохранение подвижности зуба и предотвращая резорбцию его корня.

Клиническое значение: роль клеток эпителиальных остатков Малассе в патологии. Эпителиальные остатки Малассе, разрастаясь под влиянием стимуляции цитокинами, факторами роста и раздражающими факторами, могут стать источником развития кист и злокачественных опухолей. В патологических условиях при нарушении гомеостаза тканей пародонта пролиферирующие эпителиальные остатки приобретают мощный деструктивный потенциал и способны вызывать глубокие разрушения соседних тканей. При хроническом воспалении в пародонте, окружающем верхушку зуба, в составе клеточных инфильтратов (периапикальных гранулем) в 90 % случаев обнаруживают разрастания эпителия.

Клетки эпителиальных остатков тесно контактируют с чувствительными нервными окончаниями, которые способствуют поддержанию их нормальной структуры и активности. Предполагается, что совместно с нервными волокнами они образуют комплексы, осуществляющие механорецепторную функцию в пародонте.

Клиническое значение: перспективы использования клеток эпителиальных остатков Малассе в тканевой инженерии. Клетки эпителиальных остатков Малассе являются единственными эпителиоцитами, происходящими из зубного зачатка, уцелевшими после завершения развития зуба и сохраняющимися во взрослом организме в течение всей жизни индивидуума в сравнительно малодифференцированном состоянии. Данным клеткам уделяется особое внимание при решении задач по воссозданию зуба человека методами тканевой инженерии, которые направлены на воспроизведение основных закономерностей его эмбрионального развития (см. главу 22). В частности, эти клетки нашли применение при конструировании аналога зубного зачатка путем рекомбинации с мезенхимным компонентом (в качестве которого использовали различные стволовые клетки мезенхимного генеза).

9.2.3. Межклеточное вещество периодонта

Волокна периодонта. Периодонт содержит *коллагеновые волокна*, формирующие толстые ориентированные пучки и образующие несколько основных групп, которые именуются *главными волокнами*. Пространства между ними (интерстиций) заполнены более тонкими ветвящимися коллагеновыми пучками, формирующими трехмерную сеть (рис. 9.4). Помимо коллагеновых волокон в периодонте имеется и сеть *окситалановых волокон*. Зрелые эластические волокна в периодонте человека отсутствуют, что, по мнению ряда авторов, связано с его быстрым обновлением. Обоснованность такого аргумента вызывает сомнения, поскольку эластические волокна обнаружены в пародонте многих животных, у которых он также характеризуется высокой скоростью обновления.

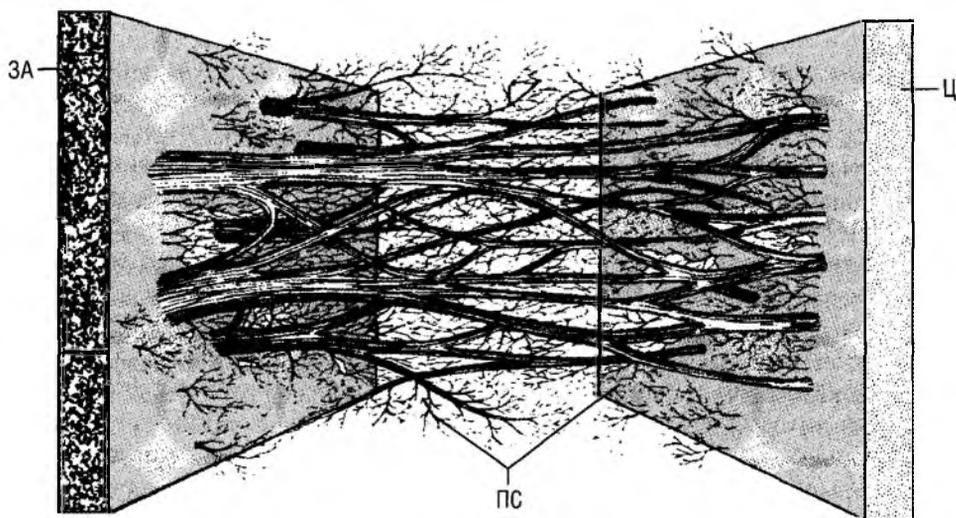


Рис. 9.4. Промежуточное сплетение коллагеновых волокон в периодонтальной связке (по J. M. Shackelford, 1971): Ц — цемент; ЗА — зубная альвеола; ПС — промежуточное сплетение коллагеновых волокон

Коллагеновые волокна состоят из пучков коллагеновых фибрилл (коллаген I типа) типичного строения. Особенность коллагеновых фибрилл периодонтальной связки состоит в том, что они имеют сравнительно небольшой диаметр (у человека в среднем около 55 нм, что в 2–4 раза меньше, чем в сухожилии), причем в течение жизни он снижается с 70 до 30 нм. Коллагеновые волокна характеризуются слегка волнообразным ходом, отчего способны несколько удлиняться при натяжении. Благодаря этому, несмотря на отсутствие у них эластичности, они могут обеспечивать ограниченные движения зуба.

Пучки коллагеновых волокон периодонта одним своим концом внедряются в цемент, другим — в кость зубной альвеолы (см. рис. 9.1, 9.2), причем их терминальные участки в обеих тканях называются *прободающими (шарпеевскими) волокнами*. Главные волокна периодонтальной связки в направлении от альвеолярной кости к цементу становятся более тонкими и многочисленными, поэтому и прободающие волокна в кости обычно имеют значительно большую толщину (10–20 мкм), чем в цементе (3–5 мкм) (см. рис. 9.4). Концы волокон в цементе частично минерализованы. Отдельные волокна сплетаются друг с другом, могут быть короче всего пучка.

По некоторым наблюдениям, пучки коллагеновых волокон периодонта представлены двумя составными частями, одна отходит от кости (альвеолярные волокна), другая — от цемента (зубные волокна). Волокна обеих частей переплетаются друг с другом примерно посередине периодонта, образуя *промежуточное сплетение* (см. рис. 9.4). Указанное строение согласуется с данными о развитии этих волокон из двух источников на ранних этапах прорезывания зуба (см. главу 17). Высказано предположение, что такое устройство периодонта обеспечивает оптимальные условия для его перестройки в соответствии с меняющимися статическими и динамическими нагрузками.

В зависимости от расположения участков прикрепления и направления хода все главные пучки коллагеновых волокон периодонта разделяют на несколько групп (рис. 9.5):

- 1) *волокна альвеолярного гребня* — связывают шечную поверхность зуба с гребнем альвеолярной кости и располагаются преимущественно в шечно-язычной плоскости;
- 2) *горизонтальные волокна* — располагаются глубже волокон альвеолярного гребня у входа в периодонтальное пространство. Они проходят горизонтально,

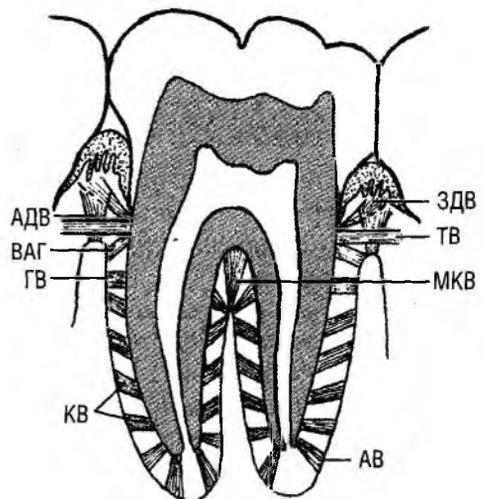


Рис. 9.5. Основные группы волокон периодонтальной связки: ВАГ — волокна альвеолярного гребня; ГВ — горизонтальные волокна; КВ — косые волокна; АВ — апикальные волокна; МКВ — межкорневые волокна; ТВ — транссептальные волокна; ЗДВ — зубодесневые волокна; АДВ — альвеолярно-десневые волокна

т. е. под прямым углом к поверхности корня зуба и альвеолярной кости. Горизонтальные волокна образуют так называемую *циркулярную (круговую) связку*, в состав которой включают также *транссептальные волокна*, связывающие соседние зубы, проходящие над вершиной альвеолярного отростка и окружающие волокна десневой связки (см. ниже);

- 3) *косые волокна* — численно преобладающая группа, занимает средние 2/3 периодонтального пространства. Волокна располагаются косо в венечной плоскости, связывая корень с альвеолярной костью. В направлении коронки они сливаются с горизонтальными волокнами, в направлении верхушки — с апикальными волокнами;
- 4) *апикальные волокна* — расходятся перпендикулярно от апикальной части корня ко дну альвеолы; одни из них идут горизонтально, другие — вертикально;
- 5) *межкорневые волокна* — в многокорневых зубах связывают корень в области бифуркации с гребнем межкорневой перегородки, к которому они направляются частично в горизонтальном, частично в вертикальном направлениях.

Указанное расположение волокон периодонта способствует тому, что силы, воздействующие на зуб, посредством волокон равномерно распределяются в виде тяги на альвеолярную кость.

С описанным выше связочным аппаратом единую морфофункциональную систему составляют пучки коллагеновых волокон, протягивающиеся от цемента зуба к собственной пластинке десны — *десневые волокна периодонтальной связки*, образующие в совокупности *десневую связку*. Эти волокна, которые прочно связывают десну (свободную и прикрепленную) с цементом, образуют несколько групп, именуемых (как и в периодонтальной связке) главными волокнами. Важнейшие группы этих волокон включают (рис. 9.6):

- 1) *зубодесневые (дентогингивальные) волокна* — наиболее многочисленные, связывают цемент шеечной части зуба с собственной пластинкой десны, как прикрепленной, так и свободной (проходя под дном десневой борозды);
- 2) *альвеолярно-десневые волокна* одним концом прикрепляются к альвеолярному гребню, от которого они расходятся веерообразно, проникая в собственную пластинку десны (прикрепленной и свободной);
- 3) *окружающие (круговые, циркулярные) волокна* — формируют поясok вокруг зуба на уровне его шейки (*круговую связку зуба*) и, переплетаясь с такими же и другими волокнами собственной пластинки свободной десны, способствуют ее более плотному прилеганию к поверхности зуба. Описывают также *полуциркулярные волокна*, которые прикрепляются к аппроксимальной поверхности зуба, обходят зуб в виде полукруга и прикрепляются к нему на противоположной стороне;
- 4) *зубнадкостничные (дентопериостальные) волокна* — отходят от цемента корня зуба выше альвеолярного гребня и прикрепляются к его надкостнице, а также к надкостнице вестибулярной и оральной поверхностей альвеолярной кости;

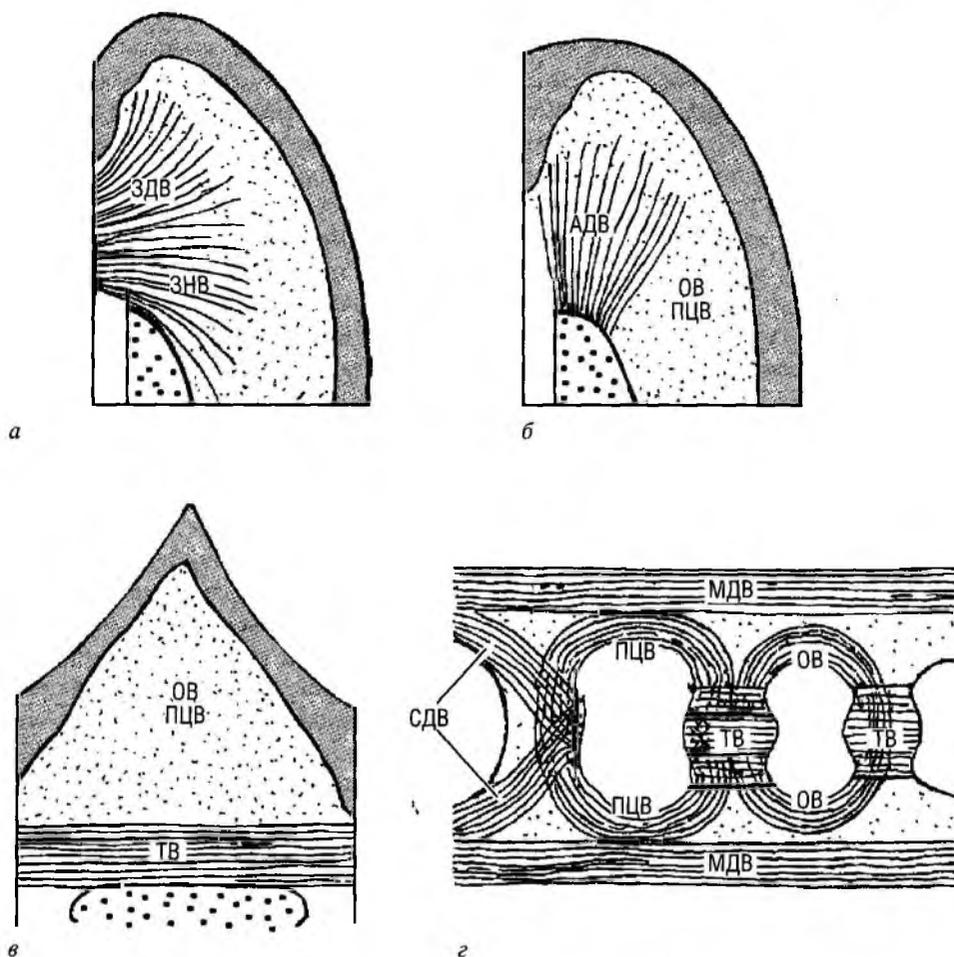


Рис. 9.6. Структурная организация десневой связки (десневых волокон периодонтальной связки). Волокна показаны на вертикальных срезах свободной и прикрепленной частей десны (а, б), межзубного сосочка (в) и горизонтальном срезе десны (г). ЗДВ — зубодесневые волокна; ЗНВ — зубнадкостничные волокна; АДВ — альвеолярно-десневые волокна; ОВ — окружающие (циркулярные) волокна; ПЦВ — полуциркулярные волокна; ТВ — транссептальные волокна; СДВ — сквозьдесневые (трансгингивальные) волокна; МДВ — междесневые (интергингивальные) волокна

5) *транссептальные волокна* — связывают цемент соседних зубов, проходя над альвеолярным гребнем апикальное глубокого края эпителия прикрепления. В совокупности волокна этой группы образуют систему межзубных связок, объединяющую зубы в пределах зубной дуги.

Наряду с упомянутыми волокнами некоторые авторы выделяют также *внутри- и сквозьдесневые (трансгингивальные) волокна*, которые прикрепляются к аппроксимальной поверхности зуба и веерообразно расходятся в направлении оральной или вестибулярной поверхностей, а также *междесневые (интергингивальные) волокна*, проходящие вдоль оральной и вестибулярной поверхностей зубной дуги.

Ретикулярные волокна образованы коллагеном III типа, имеют небольшой диаметр (0,1–2 мкм) и выявляются лишь при использовании специальных гистологических методов окрашивания тканей (наиболее часто — путем импрегнации солями серебра). В десне они распределены по всей ее соединительной ткани, однако наибольшая их концентрация отмечена в поверхностном слое собственной пластинки под эпителием десны, в стенках сосудов и вокруг них.

В периодонтальной связке содержание коллагена III типа составляет порядка 12–20 % общего количества коллагена. Ретикулярные волокна в ней также концентрируются вокруг мелких сосудов. Небольшое количество этих волокон распределено диффузно по всему межклеточному веществу периодонта в виде трехмерных сетей. Они образуют также «оболочку», окружающую пучки коллагеновых волокон. Значение ретикулярных волокон в структурно-функциональной организации периодонтальной связки четко не определено. Учитывая их незначительную прочность, их функция в качестве поддерживающих структур представляется маловероятной. Высказывается предположение о том, что в развивающейся периодонтальной связке эти волокна образуют особую сеть, которая способствует правильной ориентации формирующихся главных волокон и в дальнейшем сохраняется внутри связки.

Окситалановые волокна (незрелые эластические) образуют в периодонте пучки диаметром 0,5–1,0 мкм и длиной до нескольких миллиметров. Над гребнем альвеолярной кости они отходят от бесклеточного цемента и, веерообразно расходясь, протягиваются от одного зуба к другому, по-видимому, соединяя их между собой. В проксимальных 2/3 периодонтальной связки пучки этих волокон также отходят от бесклеточного цемента и протягиваются до сосудов, окружая их и прикрепляясь к их стенке, после чего направляются параллельно корню, располагаясь вблизи него или в центральной части периодонтального пространства. Проходя в апикальном направлении, они образуют вокруг корня трехмерную сеть, пронизывающую под прямым углом пучки коллагеновых волокон. В апикальной трети корня пучки окситалановых волокон отходят от клеточного цемента, также пронизывая коллагеновые волокна периодонтальной связки и отдавая более тонкие волокна к кровеносным сосудам.

Окситалановые волокна наиболее многочисленны в области шейки зуба. Они вплетаются в цемент, но, по-видимому, не прикрепляются к кости. Предполагается, что окситалановые волокна выполняют ряд функций:

- 1) поддерживают систему сосудов периодонтальной связки;
- 2) обратимо деформируясь, участвуют в регуляции кровотока в соответствии с функцией зуба;
- 3) направляют миграцию фибробластов в ходе прорезывания зубов;
- 4) в совокупности с коллагеновыми волокнами обеспечивают механические свойства периодонта. При ортодонтических воздействиях количество, длина и толщина этих волокон увеличиваются.

Основное (аморфное) вещество периодонта занимает существенную часть объема межклеточного пространства. Особенно значительные скопления основного вещества характерны для интерстициальных участков, заполненных рыхлой волокнистой соединительной тканью, содержащей сосуды и нервные волокна.

Основное вещество периодонта сходно с таковым в большинстве других соединительных тканей и содержит гликозаминогликаны (среди которых преобладает дерматансульфат) и гликопротеины. Оно представляет собой очень вязкий гидратированный гель и на 70 % образовано водой, благодаря чему оно способно играть существенную роль в амортизации нагрузок, воздействующих на зуб.

9.2.4. Кровеносные и лимфатические сосуды периодонта

Кровеносные сосуды периодонта обеспечивают его интенсивное кровоснабжение, соответствующее высокой активности обновления его клеточных и неклеточных компонентов. Основными источниками его кровоснабжения служат верхняя и нижняя *альвеолярные артерии*. Большая часть артериальной крови поступает в периодонт по артериолам (диаметром менее 100 мкм), которые проникают в нее из костномозговых пространств межзубной и межкорневой частей альвеолярного отростка через *костные отверстия (фолькмановские каналы)*, расположенные на разных уровнях альвеолы (рис. 9.7). В задних зубах число таких артериол выше, чем в передних, а в нижних — больше, чем в верхних.

Кровоснабжение осуществляется также *ветвями зубной артерии*, которые идут от периапикальной части связки в направлении десны, и *ветвями супрапериостальных артерий*, проходящими в слизистой оболочке, покрывающей альвеолярные отростки. Сосуды ориентированы параллельно длинной оси корня. От них отходят капилляры, образующие сплетение вокруг корня. Часть капилляров периодонта относится к *фенестрированным*, т. е. обладающим повышенной проницаемостью. Предполагают, что это связано с необходимостью обеспечения быстрого транспорта воды в гидрофильное основное вещество периодонта и из него для адаптации давления в периодонтальном пространстве к изменяющимся жевательным нагрузкам, воздействующим на зуб.

Вены, собирающие кровь из области периодонта, направляются к костным перегородкам, но не повторяют ход артерий. Между артериальными и венозными сосудами в периодонте имеются многочисленные анастомозы.

В клиническом отношении исключительно важную роль с точки зрения возможных путей распространения инфекции играет связь сосудов периодонта с пульпарными сосудами, проходящими через добавочные корневые отверстия.

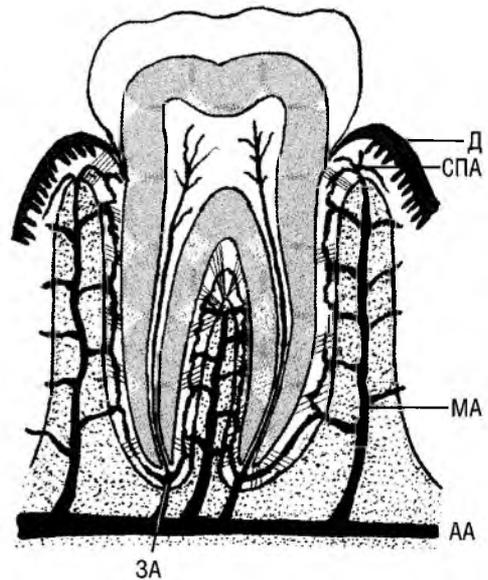


Рис. 9.7. Кровоснабжение периодонта: АА — альвеолярная артерия; ЗА — зубная артерия; СПА — супрапериостальная артерия; МА — межзубная артерия; Д — десна

Система лимфатических сосудов периодонта развита сравнительно слабо. Тонкостенные *лимфатические капилляры* слепо начинаются в рыхлой волокнистой соединительной ткани. Они продолжают в *собираательные лимфатические сосуды*, имеющие клапаны и идущие совместно с венами, часть из которых направляется к десне, а другие — перфорируют альвеолярную стенку.

9.2.5. Иннервация периодонта

Периодонт иннервирован как *афферентными*, так и *эфферентными* волокнами. Афферентные нервы подходят к периодонту из двух источников. Первым служат периферические ветви, отходящие от зубного нерва до его вхождения в апикальное отверстие. Эти волокна проходят в периодонте до десны. Вторым источником афферентных волокон — ветви нервов, проникающие в отверстия межзубной и межкорневой костных перегородок (*фолькмановские каналы*) и направляющиеся в сторону верхушки корня или коронки. Волокна из обоих источников смешиваются, образуя нервное сплетение в периодонтальном пространстве. Оно включает толстые пучки волокон, направляющиеся параллельно длинной оси корня, а также тонкие пучки, от которых отходят конечные веточки и отдельные волокна. Внутри периодонтальной связки нервные волокна в большинстве лежат вблизи стенки альвеолы. Цемент, по-видимому,

не иннервирован. Около половины афферентных волокон — безмиелиновые диаметром около 0,5 мкм; диаметр миелиновых волокон, относящихся преимущественно к типам Аδ и Аβ, варьирует в пределах от 5 мкм и менее до 16 мкм.

Нервные окончания являются преимущественно *механорецепторами* и *болевыми рецепторами (ноцицепторами)*. Они имеют вид извитых овальных инкапсулированных телец, пластинчатых, веретенообразных и листовидных структур или (наиболее часто) тонких древовидно ветвящихся свободных окончаний (рис. 9.8). Наибольшая концентрация нервных окончаний характерна для области верхушки корня, за исключением верхних резцов, у которых окончания распределены с одинаково высокой плотностью в апикальной и в прилежащей к коронке частях корня. Симпатические волокна, как правило, безмиелиновые, диаметром 0,2–1 мкм, образуют по своему ходу многочисленные варикозные расши-

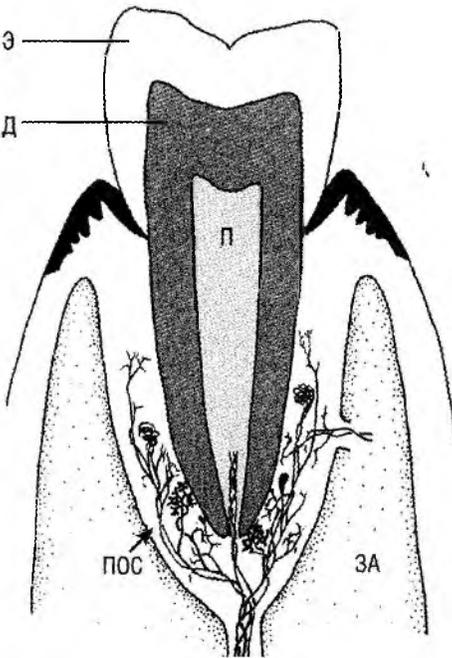


Рис. 9.8. Иннервация периодонта. Различные виды нервных окончаний в периодонте (по Т. Маеда и соавт., 1990, с изменениями): Э — эмаль; Д — дентин; П — пульпа зуба; ПОС — периодонтальная связка; ЗА — зубная альвеола

рения диаметром 0,5–2,0 мкм. Они формируют окончания в виде корзинок вокруг сосудов и, по-видимому, участвуют в регуляции регионарного кровотока. Парасимпатические волокна в периодонте не описаны. Некоторые нервные волокна образуют комплексы с клетками эпителиальных остатков Малассе, которые, по-видимому, играют роль механорецепторов. Аfferентная иннервация периодонта имеет большое значение в рефлекторной регуляции жевательных нагрузок.

9.2.6. Возрастные изменения периодонта

Периодонтальное пространство у детей — широкое, а периодонтальная связка содержит больше клеток (в частности фибробластов) и меньшее количество коллагеновых волокон, чем у взрослых. Сосудистая сеть сильно развита. На поверхности альвеолярной кости выявляются многочисленные остеобласты. Содержание основного аморфного вещества в периодонтальной связке повышено, оно сильно гидратировано. Благодаря этим признакам способность периодонтальной связки к перестройке и адаптации, например, под влиянием ортодонтических сил, у детей выражена максимально. Она особенно значительна для периодов активного роста.

У взрослого человека строение периодонтальной связки, несмотря на постоянную перестройку, характеризуется наибольшей стабильностью, что проявляется сравнительно высокой устойчивостью к различным внешним воздействиям. Последние вызывают реакцию компонентов связки, которые обычно выражены слабее и развиваются медленнее, чем в детском возрасте.

При старении периодонтальное пространство сужается, перестройка и обновление тканей пародонта происходят медленнее, чем в молодом возрасте, в них выявляется ряд дегенеративных изменений. Уменьшается содержание клеток периодонтальной связки всех типов, падает их пролиферативная и синтетическая активность, снижаются подвижность и чувствительность к хемотаксическим факторам. Усиливаются процессы апоптоза клеток. Одновременно снижается объем, занимаемый пучками главных волокон, границы которых становятся менее отчетливыми, и нарастает объем интерстициальных пространств. Происходит частичное замещение плотной волокнистой соединительной ткани рыхлой волокнистой и жировой. Поверхности костной альвеолы и цемента корня зуба, к которым прикрепляются главные волокна, становятся неровными, а распределение волокон приобретает выраженный неравномерный характер. Происходит ослабление кровоснабжения и уменьшение содержания нервных волокон.

Описанные изменения периодонтальной связки при старении предрасполагают к развитию периодонтита, который встречается чаще в пожилом и старческом возрасте по сравнению с молодым и зрелым. Более того, получены данные, которые показывают, что в пожилом возрасте воспалительная реакция на воздействие микробных факторов развивается быстрее и более активно и приводит к более выраженным деструктивным изменениям тканей пародонта, протекающим на фоне сниженной способности тканей к регенерации.

9.2.7. Регенерация и перестройка периодонта

Физиологическая регенерация периодонта

В периодонте постоянно происходят активные процессы физиологической регенерации, включающие замещение фибробластов и других клеток, а также обновление межклеточного вещества. Как отмечено выше, периодонтальная связка человека содержит гетерогенную популяцию мультипотентных стволовых клеток, которые могут дать начало различным типам клеток пародонта и, по-видимому, играют ключевую роль в их обновлении. В настоящее время разработаны процедуры выделения этих мультипотентных стволовых клеток из периодонта и их культивирования *in vitro* для дальнейшего использования в терапии заболеваний пародонта с помощью методов клеточной и тканевой инженерии (см. главу 22). Процесс замещения естественной убыли клеток новыми с возрастом замедляется.

Скорость обновления коллагена в периодонте в два раза выше, чем в десне, и в четыре — чем в коже. Коллаген синтезируется фибробластами, остеобластами и цементобластами, а его разрушение осуществляют фибробласты, макрофаги, остеокласты и одонтокласты. Образование коллагена в периодонте происходит более активно у поверхности кости, чем вблизи цемента. Высокая скорость обновления коллагена служит свидетельством важной роли непрерывной перестройки периодонта в постоянно протекающих процессах адаптации поддерживающего аппарата зуба к меняющимся нагрузкам. По этой же причине любые нарушения его синтеза быстро сказываются на состоянии периодонта. Так, в связи с необходимостью витамина С для обеспечения нормального процесса синтеза коллагена одним из первых симптомов его продолжительной недостаточности в пище (цинги) является поражение периодонта, приводящее к расшатыванию зубов. Активность обновления коллагена в периодонте с возрастом снижается. Основным фактором, контролирующим скорость обновления коллагена и упорядоченность его отложения в периодонте, служит нормальная жевательная нагрузка. Потеря этой нагрузки (например, при утрате зуба-антагониста) приводит к развитию атрофии периодонта с распадом и нарушением ориентации пучков коллагеновых волокон.

Репаративная регенерация периодонта

Повреждения периодонта (в результате воспалительного процесса или механической травмы, например, при неполном вывихе зуба) могут сопровождаться разрывами, перерастяжением или сдавлением части коллагеновых пучков на большем или меньшем протяжении, кровоизлияниями и некрозом ткани, резорбцией цемента. Прилежащая костная ткань также подвергается резорбции, периодонтальное пространство расширяется и зуб становится более подвижным. В дальнейшем поврежденные участки замещаются вследствие активных репаративных процессов в периодонте.

Степень нарушения поддерживающего аппарата зуба в значительной мере связана с топографией повреждения. Корни всех зубов имеют коническую форму, поэтому площадь поверхности прикрепления волокон периодонтальной связки уменьшается в апикальном направлении. Эта морфологическая особен-

ность клинически очень существенна, поскольку утрата прикрепления волокон на одинаковом протяжении корня в различных его участках функционально неравнозначна, поэтому происходящее при пародонтите разрушение волокон периодонтальной связки вблизи шейки зуба на сравнительно небольшом протяжении (несколько миллиметров) вызывает непропорционально большую (до 50 %) потерю площади поверхности, к которой в норме прикрепляются эти волокна, и выраженное нарушение деятельности поддерживающего аппарата зуба, проявляющееся его повышенной подвижностью и расшатыванием.

На очень высокую способность периодонта к репаративной регенерации указывают, например, случаи его структурного и функционального восстановления при реплантации зубов после их полного вывиха с выпадением зубов из альвеолы. При такой травме происходит полный разрыв связочного аппарата зуба, нарушается целостность кровеносных сосудов и нервов. В ходе регенерации образуются новые волокна периодонта, которые прикрепляются к поверхности альвеолы благодаря деятельности остеобластов, а к поверхности корня — за счет активности цементобластов. Исход регенерации зависит от типа клеток, которые будут заселять поверхность корня зуба. Восстановление нормального периодонта возможно только при ее заселении дифференцирующимися цементобластами.

Одним из возможных осложнений процесса регенерации периодонта после его травмирования или воспаления является развитие реакции с активацией остеобластов, которые прикрепляются к поверхности корня и образуют костную ткань, связывающую корень зуба со стенкой зубной альвеолы. Такое состояние носит название *анкилоза*, что означает неподвижность сустава (от греч. *ankylos* — изогнутый, кривой). В дальнейшем под влиянием нагрузок, передающихся с корня анкилозированного зуба на костную ткань альвеолы, она постоянно подвергается циклам резорбции и новообразования, причем корень зуба постепенно разрушается и замещается костной тканью. Поскольку корень анкилозированного временного зуба не растет, его коронка располагается глубже, чем у соседних зубов, и не участвует в окклюзии. Такой временный зуб может препятствовать нормальному прорезыванию постоянного.

Другим частым осложнением регенерации (например, после реплантации, особенно при задержке операции) является частичная наружная резорбция корня зуба, которая осуществляется многоядерными клетками типа остеокластов, активно дифференцирующимися из моноцитов в условиях воспаления. Эти клетки, именуемые *одонтокластами*, разрушают корень зуба снаружи (в отличие от внутренней резорбции, происходящей со стороны пульпы), вызывая деструкцию цемента и дентина.

Клиническое значение: *тканевые барьеры как препятствие регенерации периодонта.* При воспалительно-деструктивном заболевании тканей пародонта — пародонтите, обусловленном влиянием поддесневой микробной биопленки, происходит разрушение части гребня альвеолярной кости и прикрепленных к нему волокон периодонтальной связки, что при большом объеме поражений может приводить к расшатыванию и выпадению зуба. Неблагоприятное течение процесса регенерации включает формирование «длинного» эпителия прикрепления за счет его

разрастания по поверхности корня зуба в апикальном направлении и внедрения в область разрушенных волокон периодонта рыхлой волокнистой ткани десны, которая неспособна заменить их собой. Эти структуры создают своеобразный тканевый барьер, препятствующий полноценной регенерации поврежденных костной ткани и периодонта. Для преодоления такого неблагоприятного течения тканевых реакций разработан метод направленной тканевой регенерации, основанный на введении особых мембран, препятствующих росту эпителия и соединительной ткани (см. главу 22).

Патологические процессы в периапикальном периодонте

В участке периодонта, окружающем апикальное отверстие корня зуба, часто протекают патологические процессы. Наиболее типичными из них являются различные виды *периапикальных гранулем*, имеющие сложный гистогенез, поскольку в их формирование вовлекаются различные клетки и ткани. Периапикальные гранулемы развиваются при распространении воспалительного процесса из пульпы на область периодонта вокруг верхушки зуба. При этом апикальные пучки волокон периодонта замещаются компактным скоплением клеток хронического воспалительного инфильтрата (макрофагами, лимфоцитами, плазматическими клетками, в меньшей степени гранулоцитами), которое называется *простой периапикальной гранулемой*. Гранулема может содержать также и эпителиальные клетки в виде тяжей (*сложная, или эпителиальная, гранулема*). Источником эпителия в периапикальной части корня обычно считают остатки гертвиговского корневого влагалища (эпителиальные остатки Малассе), однако, по некоторым данным, им может служить, по крайней мере, в части случаев, разрастающийся эпителий десневой борозды (кармана). При распаде центрального участка сложной гранулемы в ней формируется полость, которую выстилает многослойный эпителий, активно пролиферирующий под действием цитокинов и факторов роста, выделяемых клетками воспалительного инфильтрата. При этом возникает *апикальная киста (кистогранулема)*, вокруг которой может происходить обширное разрушение костной ткани. Последнее обусловлено тем, что клетки апикальной кисты в значительных количествах выделяют простагландины и другие вещества, активирующие остеокласты в окружающей костной ткани.

Роль периодонта в ортодонтическом перемещении зубов

Периодонт играет исключительно важную роль в ортодонтическом перемещении зубов. При ортодонтическом лечении перемещение зуба осуществляется благодаря резорбции и новообразованию костной ткани, которые стимулируются адекватно регулируемым силами давления и натяжения. Эти силы передаются посредством периодонта, причем начальное сжатие связки на стороне сдавления завершается резорбцией кости, а на стороне натяжения происходит отложение новых слоев костной ткани.

В участке сдавления периодонта происходит пережатие сосудов его микроциркуляторного русла, в результате чего развивается некротический очаг, который описывается как зона гиалинизации, поскольку омертвевшие ткани в нем гистологически напоминают хрящевой матрикс. В прилежащих участках

периодонта и пульпы отмечается компенсаторная гиперемия. Некротические участки периодонта выделяют различные хемоаттрактанты, которые привлекают к ним клетки, образующие многоядерные гигантские макрофаги, активно фагоцитирующие фрагменты некротического периодонта, а также разрушающие костную ткань и цемент.

В области сдвигания выделяются провоспалительные цитокины, факторы роста и медиаторы, а также лизосомальные ферменты, которые обеспечивают резорбцию ткани — ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , RANKL (англ. Receptor Activator of Nuclear factor- κ B Ligand — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В), простагландины, кислая фосфатаза, катепсин В.

Важную роль в ортодонтическом перемещении зубов играют нервно-сосудистые механизмы, участвующие в развитии воспалительных реакций. Нейромедиаторы периодонтальной связки ПСКГ и ВР, выделяясь при воздействии ортодонтических сил, вызывают расширение сосудов и усиливают их проницаемость, что сопровождается пролиферацией эндотелия и фибробластов и выделением лейкоцитов из сосудов.

Участки натяжения периодонтальной связки не содержат клеток воспалительного инфильтрата и характеризуются остеобластической активностью. Однако при высоких механических нагрузках может происходить секреция провоспалительных цитокинов.

При ортодонтическом лечении периодонт не только опосредует силы, действующие на зуб, но и сам подвергается усиленной перестройке, которая регулируется характером локального воздействия сил. Соответственно, в отдельных участках периодонта происходит ускорение синтеза и/или резорбции коллагеновых волокон и других его компонентов. Так, приложение сил вызывает усиленный синтез коллагена, тропоэластина, фибронектина, протеогликанов, повышение активности МПМ (МПМ-2, -8, -9 и -13), а также их тканевых ингибиторов ТИМП 1–3. Однако гены, контролирующие выработку этих веществ, по-разному экспрессируются в участках растяжения и сдвигания.

При чрезмерных ортодонтических нагрузках в периодонте могут развиться патологические изменения, что обычно сопровождается замедлением или остановкой перемещения зуба.

9.3. АЛЬВЕОЛЯРНЫЕ ОТРОСТКИ

9.3.1. Общая характеристика строения и функции

Альвеолярным отростком называют часть верхней и нижней челюстей, отходящую от их тел и содержащую зубы, корни которых располагаются в отдельных ячейках — *альвеолах* зуба (от лат. *alveolus* — желобок, выемка, ячейка). Резкая граница между телом челюсти и ее альвеолярным отростком отсутствует. В формировании и поддержании нормальной структуры альвеолярных отростков ведущую роль играют зубы. Альвеолярный отросток появляется только после прорезывания зубов по мере удлинения их корней и почти полностью исчезает с их потерей, подвергаясь необратимой резорбции. При нарушении развития зубов — первичной, или врожденной, адентии (анодонтии) — альвеолярные отростки не формируются. Для поддержания нормальной структуры

альвеолярного отростка необходима постоянная функциональная стимуляция костной ткани посредством механических воздействий, передаваемых от зубов волокнами периодонтальной связки. В свою очередь, частичное разрушение альвеол зубов при пародонтите вызывает утрату участков прикрепления периодонтальной связки, нарушение деятельности поддерживающего аппарата зубов и в конечном итоге — их потерю.

Согласно современной анатомической терминологии принято считать, что альвеолярный отросток имеется только на верхней челюсти, на нижней же аналогичная структура обычно именуется *альвеолярной частью (pars alveolaris)*. Между тем, в морфологической и стоматологической литературе термин «альвеолярный отросток» традиционно используется применительно к обеим челюстям. Коронковый край альвеолярного отростка называется *альвеолярным гребнем (гребнем альвеолярной кости)*. Он окружает зуб, проходя параллельно цемента-эмалевому соединению и располагаясь примерно на 1–2 мм ниже (апикальнее) него. Альвеолярный гребень имеет закругленную форму в области передних зубов и уплощенную — в зоне расположения моляров.

Зубные альвеолы, или лунки, — отдельные ячейки альвеолярного отростка, в которых располагаются зубы. Костная ткань зубных альвеол характеризуется высокой лабильностью и ранимостью, быстро подвергается перестройке. Ее количество и строение варьируют у разных людей и зависят от действия разнообразных общих и, в особенности, локальных факторов. Зубные альвеолы отделены друг от друга костными *межалвеолярными перегородками*. Внутри альвеол многокорневых зубов имеются также внутренние *межкорневые перегородки*, которые отходят от дна альвеол. Глубина зубных альвеол несколько меньше длины корня зуба.

Функции альвеолярного отростка:

- 1) прочное удержание зубов в положении, оптимальном для жевания;
- 2) передача механического усилия, развивающегося благодаря сокращению жевательных мышц, с тела нижней челюсти;
- 3) адаптация структуры периодонтальной связки к различным нагрузкам;
- 4) участие в перемещении зубов для получения оптимальной окклюзии;
- 5) обеспечение кровоснабжения периодонтальной связки;
- 6) защита и сохранение зачатков временных и постоянных зубов;
- 7) регуляция последовательного прорезывания временных и постоянных зубов.

Костная ткань альвеолярных отростков имеет типичное строение и биохимический состав. Она состоит из клеток и обызвествленного межклеточного вещества (костного матрикса).

9.3.2. Клетки костной ткани зубной альвеолы

Клетки костной ткани альвеолярных отростков относятся к трем типам, характерным для костной ткани, и включают *остеобласты, остеоциты* и *остеокласты*. Хотя эти клетки образуют единую функциональную систему, гистогенетически они неоднородны. Остеокласты происходят из стволовой клетки крови, остальные клетки развиваются из остеогенной мезенхимы в закономерной последовательности: стволовые клетки костной ткани → остеогенные клетки-предшественники → остеобласты → остеоциты.

Остеобласты (от лат. *os* — кость и греч. *blastos* — росток) — клетки, образующие межклеточное вещество костной ткани (костный матрикс); окружаясь им и снижая синтетическую активность, они постепенно включаются в состав этой ткани в качестве остеоцитов.

Образование костного матрикса остеобластами протекает в два этапа: первоначально они синтезируют и секретируют *osteoid* — органическую основу костного матрикса, в дальнейшем обеспечивают его обызвествление, направляя в него потоки кальция и фосфора. Различают активную и неактивную формы остеобластов.

Активные остеобласты — клетки кубической или столбчатой формы, связанные тонкими отростками с остеогенными клетками-предшественниками, соседними остеобластами и остеоцитами. Их округлое ядро с 1–3 крупными ядрышками удалено от полюса, контактирующего с поверхностью костного матрикса. Цитоплазма характеризуется выраженной базофилией, содержит мощно развитый синтетический аппарат, большое число митохондрий, пузырьков. На поверхности клетки находятся многочисленные микроворсинки. Главными компонентами остеоида, вырабатываемого остеобластами, являются коллагены (на 90 % — коллаген I типа), ряд неколлагеновых белков — гликопротеины матрикса (остеонектин, костный сиалопротеин, остеокальцин, остеопонтин), протеогликаны и гликозаминогликаны (бигликан, декорин, гиалуриновая кислота). Остеобласты продуцируют также цитокины, различные факторы роста, КМБ, ферменты (щелочную фосфатазу, коллагеназу), фосфопротеины (фосфофирины). Примерная продолжительность жизни активного остеобласта составляет 3 мес.

Клиническое значение: *нарушение синтеза остеоида остеобластами. Нарушение синтеза остеоида остеобластами наблюдается при ряде заболеваний.* Так, выработка химически измененного коллагена остеоида (вследствие мутаций кодирующих его генов), вызывающая нарушение нормального процесса формирования костной ткани, обнаруживается при ряде врожденных заболеваний, проявляющихся ломкостью костей, например при различных формах несовершенного остеогенеза (лат. *osteogenesis imperfecta*), который может сочетаться с нарушением развития тканей зуба. Дефицит витамина С (цинга) у детей характеризуется нарушением формирования и роста костей вследствие дефекта синтеза коллагена и гликозаминогликанов. По этой же причине при цинге затрудняется заживление переломов костей. Авитаминоз С оказывает также пагубное влияние на обновление периодонтальной связки.

Минерализация образованного органического матрикса остеобластами осуществляется внеклеточно двумя основными механизмами.

1. Путем отложения кристаллов гидроксиапатита из перенасыщенной внеклеточной жидкости вдоль фибрилл коллагена. Секретируемые остеобластами неколлагеновые белки контролируют ход минерализации, они усиливают связывание минеральных веществ и регулируют рост кристаллов гидроксиапатита. Особую роль в процессах формирования начального ядра отложения кристаллов (*нуклеации*) играют некоторые протеогликаны, занимающие зоны зазоров

питательными веществами, координированно реагировать на регуляторные воздействия. Остеоцитарная сеть также связывает остеоциты с сосудистыми каналами, костномозговыми полостями и поверхностью кости. Совокупность пространств в костной ткани, включающая лакуны и каналцы, получила название *лакунарно-канальцевой системы* (сети). Эта сеть заполнена *интерстициальной жидкостью*, перемещения которой происходят под влиянием кровяного давления в сосудах и механических нагрузок на кость, способствуя транспорту различных веществ из крови в кость и их распределению в ней, а также воздействуя на остеоциты.

Функции остеоцитов. Несмотря на низкую (в сравнении с остеобластами) синтетическую активность, остеоциты играют главную роль в обеспечении нормального состояния костной ткани. Они определяют состояние костного матрикса и баланс Са и Р в организме, регулируют локальную активность остеобластов и остеокластов. При этом они в небольшом количестве вырабатывают компоненты матрикса и, по-видимому, способны к его ограниченному растворению. Остеоциты воспринимают механические напряжения, возникающие внутри костной ткани, и реагируют на сопровождающие их потоки жидкости внутри лакунарно-канальцевой системы и электрические потенциалы, выделяя ряд сигнальных молекул — простагландин E_2 , остеопротегерин (OPG), азота оксид (NO), RANKL, склеростин и др. Эти молекулы влияют на различные костные клетки, регулируя их дифференцировку и функциональную активность, тем самым запуская локальный процесс перестройки костной ткани, ограниченный мелким участком скелета. Остеоциты в сравнении и с остеобластами, и с остеокластами живут значительно дольше — продолжительность их жизни составляет многие месяцы.

Остеокласты (от лат. *os* — кость и греч. *klasis* — разрушение) — единственный тип клеток в организме, способных разрушать, или осуществлять *резорбцию* (лат. *resorptio* — рассасывание), костной ткани. Это — многоядерные гигантские подвижные клетки, образующиеся вследствие слияния мононуклеарных предшественников, происходящих из моноцитов. Разрушая костную ткань, остеокласты формируют и далее располагаются в образованных ими углублениях — *резорбционных (эрозионных) лакунах* (лакунах Хаушипа), поодиночке или небольшими группами. Один остеокласт способен разрушить объем костного матрикса равный тому, что образуется 100–1000 остеобластами. Так как резорбция кости сопровождается освобождением связанного с ее матриксом кальция, эти клетки играют важнейшую роль в поддержании кальциевого гомеостаза.

Остеокласты достигают крупных размеров (20–100 мкм) и содержат до 20–50 ядер (на отдельном срезе обычно видны только 6–10). Цитоплазма — ацидофильная, пенистая, с высоким содержанием лизосом, митохондрий, пузырьков. Маркерными ферментами этих клеток служат особая (тарtrat-нечувствительная) форма кислой фосфатазы, карбоангидраза и АТФаза. Другими важными маркерами этих клеток являются рецепторы кальцитонина и витронектина. Остеокласт — резко поляризованная клетка. В активном остеокласте участок его цитоплазмы, прилежащий к кости и не содержащий ядер и большинства органелл, образует многочисленные складки клеточной мембраны —

микроскладчатую кайму (гофрированный край). По периферии (на срезах — по обеим сторонам) гофрированного края имеется гладкая краевая светлая зона — зона плотного прикреплении его цитоплазмы к костному матриксу.

Механизм резорбции костной ткани остеокластом включает:

- 1) прикрепление к поверхности кости в участке резорбции, особенно плотное в области краевой светлой зоны;
- 2) растворение минерального компонента костного матрикса вследствие закисления содержимого резорбционной лакуны до pH 4,5 (осуществляется путем экзоцитоза пузырьков с кислым содержимым в области гофрированного края, а также благодаря действию протонных насосов);
- 3) разрушение органических компонентов матрикса лизосомальными ферментами, выделяемыми в лакуну;
- 4) удаление продуктов разрушения костной ткани из лакуны путем их утечки в области светлой зоны («разгерметизация» лакуны) или везикулярным транспортом через цитоплазму клетки.

Регуляция образования остеокластов (остеокластогенез) и их активности обеспечивается общими и местными факторами.

Общие факторы влияют на все остеокласты в различных участках костной ткани по всему организму. Они включают гормон околощитовидных желез (паратгормон), белок, родственный паратгормону (англ. Parathyroid Hormone related Protein — PTHrP), 1,25 гидроксивитамин D₃ и гормон щитовидной железы тироксин. Эти вещества активируют остеокласты и увеличивают их число, стимулируя слияние мононуклеарных предшественников. Напротив, гормон С-клеток щитовидной железы кальцитонин и женские половые гормоны (эстрогены) угнетают активность остеокластов. Кальцитонин связывается со специфическими рецепторами на поверхности остеокластов, а паратгормон, рецепторы которого на остеокластах отсутствуют, оказывает на них не прямое действие, опосредованное остеобластами.

Местные факторы вызывают активацию или угнетение остеокластов в ограниченных конкретных участках костной ткани. К ним относится ряд факторов роста и цитокинов. Наибольшее значение в активации остеокластогенеза и активности остеокластов имеют два важнейших цитокина — RANKL и КСФ-М (КСФ-1). Кофактором при остеокластогенезе является эндогенно вырабатываемый ТФР. КСФ-М вызывает привлечение остеокластов и их предшественников.

RANKL, выделяемый остеобластами, костномозговыми стромальными клетками, Т- и В-лимфоцитами, связывается с рецептором на клеточной поверхности остеокластов и их предшественников RANK (англ. receptor activator of nuclear factor κB — рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В), стимулируя пролиферацию и дифференцировку клеток, образующих остеокласты, усиливая их активность и ингибируя их апоптоз.

Гликопротеин OPG (остеопротегерин — буквально «защитник кости», от лат. *os* — кость и *protego* — защищаю), вырабатываемый различными типами клеток, включая остеобласты, стромальные клетки костного мозга и др., является растворимым рецептором-ловушкой RANKL, который, связывая RANKL, тормозит взаимодействие RANKL/RANK, угнетая мобилизацию, пролиферацию и активацию остеокластов. Полагают, что характер ремоделирования

костной ткани во многом определяется балансом между продукцией RANKL и OPG.

Многие кальцитропные гормоны и цитокины, включая витамин D₃, паратгормон, простагландин E₂ и ИЛ-11, стимулируют остеокластогенез (и, соответственно, оказывают катаболическое влияние на костную ткань) двойным механизмом, который включает угнетение выработки OPG и активацию продукции RANKL. Однако недавно установлено, что паратгормон при прерывистом введении в низких дозах, не влияющих на уровень кальция в крови, оказывает анаболическое действие на костную ткань. Главный механизм этого действия связан не столько с усилением остеобластогенеза, сколько с увеличением продолжительности жизни зрелых остеобластов путем угнетения их апоптоза. Эстрогены способствуют поддержанию нормальной массы костной ткани, ингибируя выработку RANKL и опосредованный RANKL остеокластогенез, усиливая продукцию OPG и активируя апоптоз остеокластов. Бактериальные ЛПС и некоторые провоспалительные цитокины (такие как ФНО- α и ИЛ-1) усиливают дифференцировку и функциональную активность остеокластов независимо от взаимодействия RANKL/RANK. Это влияние ЛПС на резорбцию костной ткани остеокластами опосредуется простагландинами. На деятельность остеокластов стимулирующее влияние оказывают простагландины, вырабатываемые макрофагами и остеобластами, а также ряд интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6). Продолжительность жизни остеокластов составляет в среднем около 2 нед.

9.3.3. Межклеточное вещество костной ткани зубной альвеолы

Межклеточное вещество (матрикс) костной ткани зубной альвеолы представляет собой своеобразный биологический композитный материал, содержащий наноразмерные минеральные частицы (кристаллы гидроксиапатита), белки и воду. Благодаря объединению этих компонентов в единую систему матрикс обладает твердостью, прочностью и резистентностью к переломам.

Костный матрикс биохимически образован органическими веществами (25–30 % массы), минеральной фазой (50–60 %) и водой (10–20 %) — см. главу 5. Органические компоненты костной ткани занимают 3/4 ее объема и на 90–95 % состоят из фибриллярного белка коллагена (главным образом, коллагена I типа). В некотором количестве присутствуют также и коллагены других типов (III, IV, V, XI, XIII), в особенности в участках расположения незрелой костной ткани или в зонах ее регенерации. Большая часть коллагенов вырабатывается локально клетками костной ткани — остеобластами, некоторая часть приходится на внедряющиеся в альвеолярную кость шарпеевские волокна, которые образуются вследствие секреторной деятельности фибробластов периодонтальной связки. Коллаген в альвеолярной костной ткани характеризуется очень быстрым обновлением — по данным радиоизотопного маркирования *in vivo*, период его полужизни составляет 6 сут, что значительно меньше, чем, например, в дерме (15 сут).

В состав органического компонента входят также неколлагеновые белки (протеогликаны, гликопротеины), липиды, органические кислоты и другие

вещества (в совокупности на них приходится около 5 % содержания органических веществ). Их основной функцией, по-видимому, является регуляция процесса минерализации. Исключительно важными недавно открытыми органическими компонентами костного матрикса являются биологически активные вещества — ТФР-β, ИФР-I и -II, КМБ, ТРФР, ФРФ и др. При разрушении костного матрикса эти факторы выделяются из него и, воздействуя на различные клетки (в первую очередь, на фибробласты, остеогенные клетки-предшественники, остеобласты), активируют процессы регенерации кости.

Главным неорганическим (минеральным) компонентом костной ткани являются фосфорные соли кальция в виде гидроксиапатита $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, на которые приходится 95 % минеральной фазы. Кристаллы гидроксиапатита располагаются как между коллагеновыми волокнами, так и внутри них. Они имеют вид игольчатых или тонких пластинчатых структур переменной длины шириной 50 нм и толщиной 8 нм.

9.3.4. Структурная организация альвеолярного отростка

В альвеолярном отростке выделяют две части: *собственно альвеолярную кость* и *поддерживающую альвеолярную кость* (рис. 9.9).

1. Собственно альвеолярная кость (стенка альвеолы) представляет собой тонкую (0,1–0,4 мм) костную пластинку, которая окружает корень зуба и служит местом прикрепления волокон периодонта. Она протягивается от альвеолярного гребня до дна альвеолы, по краям граничит и сливается с кортикальными пластинками альвеолярного отростка. Стенка альвеолы состоит из компактной пластинчатой костной ткани, в которой имеются *остеоны*, *интерстициальные* (вставочные) и *опоясывающие* (общие) *пластинки*. Опоясывающие пластинки нередко отсутствуют, в периапикальных участках тонкая стенка зубной альвеолы может не содержать остеонов, а состоять из пластинок, расположенных почти параллельно поверхности корня зуба. Стенка альвеолы пронизана большим количеством *прободающих* (*шарпеевских*) *волокон* периодонтальной связки, которые обуславливают ее исчерченность, обычно направленную под углом к оси корня зуба.

Противоположные, значительно более тонкие, концы пучков этих волокон погружены в цемент. Поддержание нормальной структуры собственно альвеолярной кости обеспечивается жевательными нагрузками, которые перераспределяются на нее благодаря натяжению волокон периодонтальной связки. Стенка зубной альвеолы в молодом возрасте гладкая, к ней равномерно прикреплены шарпеевские волокна периодонтальной связки. В пожилом возрасте она становится неровной, содержит многочисленные выемки и зазубрины; прикрепление шарпеевских волокон неравномерное.

При описании костной ткани, образующей стенки зубной альвеолы, нередко используют термин «*пучковая костная ткань*» (лат. *textus osseus fasciculatus*, англ. *bundle bone*, нем. *Bundelknochen*), рассматривая ее как особую разновидность пластинчатой костной ткани или как самостоятельный вид костной ткани. Этот термин обусловлен тем, что к стенке альвеолы прикрепляются, частично пронизывая ее, пучки волокон периодонтальной связки. Пучковая

кость обладает некоторыми особенностями по сравнению с обычной пластинчатой: в ней имеются тонкие костные пластинки, расположенные параллельно друг другу и поверхности корня, разделенные хорошо выраженными ростовыми линиями, она содержит меньше коллагеновых фибрилл и больше основного (цементирующего) вещества, в ней выше концентрация минеральных веществ, что проявляется ее высокой плотностью на рентгенограммах.

Пучковая кость может представлять собой единственный вариант костной ткани стенки альвеолы либо располагаться поверх обычной пластинчатой костной ткани. Она наиболее хорошо выражена в участках динамичной перестройки костной ткани, в частности при прорезывании зубов и их перемещении (например, на дистальной поверхности альвеол при физиологическом медиальном дрейфе зубов).

Поверхность собственно альвеолярной кости пронизана множеством отверстий, образованных *прободающими (фолькмановскими) каналами*, через которые в периодонтальное пространство из костномозговых пространств и в обратном направлении проникают кровеносные и лимфатические сосуды и нервы. По этой причине стенку альвеолы иногда называют *решетчатой*, или *ситовидной, пластинкой* (лат. *lamina cribriformis*, или *lamina cribrosa*). Рентгенологически она имеет вид *плотной пластинки* (лат. *lamina dura*), которая служит диагностически важным ориентиром. Утрата ее плотности указывает на разрушение (резорбцию) костной ткани и может явиться симптомом воспалительных изменений тканей пародонта.

2. Поддерживающая альвеолярная кость

включает:

- а) *компактную кость*, образующую наружную (щечную и губную) и внутреннюю (язычную и ротовую) стенки альвеолярного отростка, называемые также *кортикальными пластинками альвеолярного отростка*;
- б) *губчатую кость*, заполняющую пространства между стенками альвеолярного отростка и собственно альвеолярной костью.

Кортикальные пластинки альвеолярного отростка продолжают в соответствующие пластинки тела верхней и нижней челюсти. Они значительно тоньше

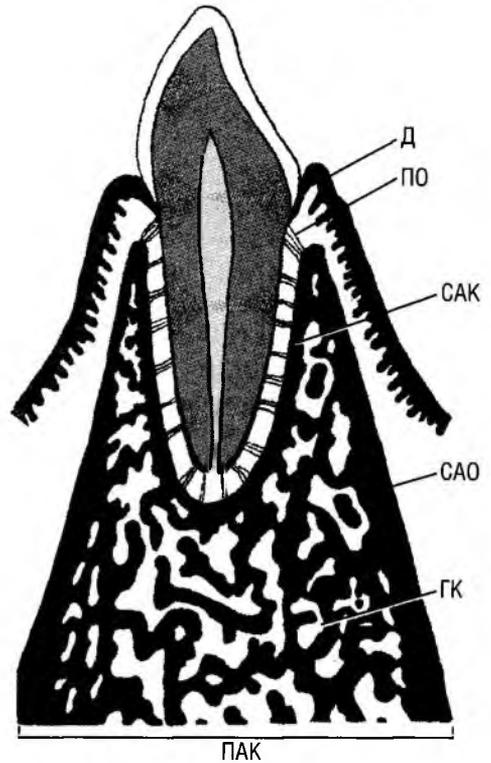


Рис. 9.9. Строение альвеолярного отростка: САК — собственно альвеолярная кость (стенка зубной альвеолы); ПАК — поддерживающая альвеолярная кость; САО — стенка альвеолярного отростка (кортикальная пластинка); ГК — губчатая кость; Д — десна; ПО — периодонт

в альвеолярном отростке верхней челюсти, чем нижней; наибольшей толщины они достигают в области нижних премоляров и моляров, в особенности на щечной поверхности. Кортикальные пластинки альвеолярного отростка образованы продольными пластинками и остеонами; в нижней челюсти окружающие пластинки из тела челюсти проникают в кортикальные пластинки. В передних отделах обеих челюстей поддерживающая кость обычно имеет очень малую толщину, губчатая кость отсутствует, поэтому кортикальная пластинка сливается с собственно альвеолярной костью.

Губчатая кость образована анастомозирующими трабекулами, распределение которых обычно соответствует направлению сил, воздействующих на альвеолу при жевательных движениях. Трабекулы распределяют силы, действующие на собственно альвеолярную кость, на кортикальные пластинки. В области боковых стенок альвеол они располагаются преимущественно горизонтально, у их дна имеют более вертикальный ход. Губчатая кость имеет более плотное строение вокруг зубов, подвергающихся большим жевательным нагрузкам. Число образующих ее трабекул варьирует в разных участках альвеолярного отростка, снижается с возрастом и в отсутствие функции зуба. Губчатая кость образует также межкорневые и межальвеолярные перегородки, которые содержат вертикальные питающие каналы, несущие нервы, кровеносные и лимфатические сосуды. Между костными трабекулами губчатой кости располагаются костномозговые пространства, заполненные у детей красным костным мозгом, а у взрослых — желтым костным мозгом. В этих пространствах находятся также остеогенные клетки. Участки красного костного мозга особенно хорошо выражены в губчатой кости верхней челюсти, где они могут сохраняться в течение всей жизни.

9.3.5. Структурные дефекты альвеолярного отростка

В здоровом пародонте уровень гребня альвеолярной кости располагается примерно на 1–2 мм апикальнее свободного края десны, который проходит вблизи цемента-эмалевого соединения. В тонкой стенке альвеолярного отростка, окружающего крупные корни зубов, нередко встречаются анатомические дефекты костной ткани, хронологически возникающие чаще всего, по-видимому, в ходе прорезывания зуба. Участки альвеолярного отростка, в которых костная ткань отсутствует, имеют различную протяженность и топографию. Они выявляются обычно по вестибулярной поверхности корня зуба, который покрыт резко истонченной стенкой альвеолы.

Выделяют два типа дефектов костной ткани альвеолярного отростка (рис. 9.10) — *щелевидные (дегисценции)* и *окончатые (фенестрации)*. По различным данным, эти дефекты обнаруживаются у 20–70 % людей. В связи с такой большой распространенностью щелевидных и окончатых дефектов их наличие в альвеолярной кости нередко рассматривают не как патологическое явление, а как нормальный анатомический вариант строения. Между тем, независимо от конкретного типа дефекта альвеолярного отростка, его присутствие означает исключение части стенки альвеолы из поддерживающего аппарата зуба, поскольку в области дефекта связь альвеолы с цементом корня посредством

периодонтальной связки отсутствует. Степень ослабления поддерживающего аппарата зависит от размеров и локализации дефекта. Дефекты стенки альвеолы предрасполагают также к рецессии десны и распространению инфекции.

Щелевидный дефект, или дегисценция, альвеолярного отростка (от лат. *dehiscere* — раскрываться, англ. *dehiscence* — раскрытие) определяется как участок обнажения корня зуба — его неполного окружения костной тканью альвеолы, который протягивается от альвеолярного гребня в апикальном направлении на различное расстояние (до половины длины корня, по некоторым классификациям — на расстояние не менее 4 мм), далее толщина костной пластинки существенно увеличивается (см. рис. 9.10). Дегисценции встречаются у человека сравнительно часто; поражаются (в порядке уменьшения частоты) следующие зубы: нижние клыки и премоляры, верхние клыки и первые моляры. Дегисценция часто сопровождается рецессией десны — смещением десневого края ниже уровня эмали-цементного соединения в апикальном направлении с обнажением цемента (см. главу 2).

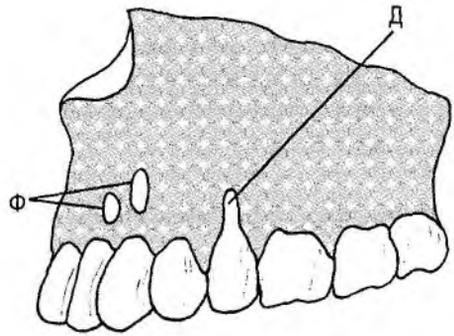


Рис. 9.10. Структурные дефекты альвеолярного отростка: Д — дегисценция (щелевидный дефект) альвеолярного отростка; Ф — фенестрация (окончатый дефект) альвеолярного отростка

Клиническое значение: дегисценции зубов верхней челюсти и верхнечелюстная пазуха. С практической точки зрения следует отметить, что в 40–50 % зубов верхней челюсти верхушка корня отделена от дна верхнечелюстной пазухи расстоянием всего в 0,1–1 мм. При этом примерно в 20 % моляров корни выступают в пазуху, а в 1–2 % из них в альвеолярной кости имеются участки дегисценции, т. е. корень, находящийся в верхнечелюстной пазухе, не полностью окружен костью. Воспалительный процесс в периапикальной области такого зуба может распространяться на верхнечелюстную пазуху, а удаление этого зуба создает прямую связь между пазухой и полостью рта.

Окончатый дефект, или фенестрация, альвеолярного отростка (от лат. *fenestratio* — образование отверстия, окна), как и дегисценция, представляет собой участок неполного окружения корня зуба костной тканью, который, однако, располагается ниже уровня интактного альвеолярного гребня. Он имеет вид «окна» в костной ткани альвеолы над корнем зуба (см. рис. 9.10). Размеры фенестраций варьируют в широких пределах, они встречаются по различным данным, в 2–3 раза чаще, чем дегисценции.

Клиническое значение: преобразование фенестраций в дегисценции. Клиническое значение может иметь процесс самопроизвольного или связанного с хирургическими вмешательствами преобразования фенестраций в дегисценции в результате

разрушения костной пластинки, отделяющей край фенестрации от гребня альвеолярной кости. Такое преобразование, в свою очередь, способно вызвать рецессию десны. Вследствие хирургических операций в результате повреждения тонких костных участков стенки альвеолы возможно возникновение новых фенестраций и дегисценций.

9.3.6. Регенерация и перестройка альвеолярного отростка

Физиологическая регенерация альвеолярного отростка

Общие закономерности физиологической регенерации альвеолярного отростка.

Костная ткань альвеолярного отростка, как и костная ткань других участков скелета, обладает высокой пластичностью и в течение всей жизни после окончания ее формирования (*моделирования*) находится в состоянии постоянной перестройки, или *ремоделирования*. Вопросы возрастной перестройки костной ткани альвеолярного отростка рассмотрены ниже в следующем разделе настоящей главы.

Перестройка (ремоделирование) костной ткани представляет собой циклический высокоупорядоченный процесс, включающий сбалансированную и скоординированную в пространстве и времени резорбцию кости остеокластами и ее новообразование остеобластами. Этот процесс осуществляется одновременно в многочисленных ограниченных зонах кости небольшими клеточными ассоциациями, которые известны как *базовые многоклеточные единицы*, *БМЕ* (в англоязычной литературе: Basic Multicellular Units, BMU), или *костные перестроечные единицы*, *КПЕ* (в англоязычной литературе: Bone Remodelling Units, BRU). Деятельность указанных клеточных единиц включает четыре этапа (фазы): 1) активацию; 2) резорбцию; 3) реверсию; 4) формирование.

Фаза активации характеризуется выходом клеток в зоне перестройки кости из состояния покоя, повышением их активности и дифференцировкой. Клетки, выстилающие кость (покоящиеся остеобласты), раздвигаются и обнажают поверхность костного матрикса, к которой мигрируют и прикрепляются предшественники остеокластов, далее сливающиеся друг с другом и дифференцирующиеся в зрелые многоядерные остеокласты.

Фаза резорбции (от лат. *resorptio* — рассасывание) характеризуется высокой активностью процессов разрушения костной ткани зрелыми остеокластами, которые образуют *резорбционные лакуны* (*Хаушипа*). Фаза резорбции завершается исчезновением остеокластов, которые, вероятно, погибают механизмом апоптоза.

Фаза реверсии (от лат. *reversio* — обратный ход) характеризуется переходом от процессов резорбции костной ткани к ее формированию. В течение этой фазы макрофаги, сменяющие остеокласты, откладывают на поверхности лакун особое цементирующее вещество, способствующее привлечению остеобластов. На гистологических препаратах фазе реверсии соответствует так называемая *линия реверсии* — особый низкоминерализованный слой матрикса, поверх которого начинается отложение нового межклеточного вещества.

Фаза формирования начинается с локальной дифференцировки остеобластов из их предшественников и их миграции в область резорбционной лакуны. Благодаря высокой синтетической и секреторной активности остеобластов лакуна постепенно заполняется межклеточным веществом — сначала необызвествленным (остеоидом), которое в дальнейшем подвергается минерализации. К концу фазы остеобласты утрачивают активность, 50–70 % из них погибают путем апоптоза, остальные уплощаются и превращаются в неактивные остеобласты (клетки, выстилающие кость).

Процессы непрерывной перестройки обеспечивают адаптацию костной ткани к меняющимся функциональным нагрузкам и происходят как в стенках зубной альвеолы, так и в поддерживающей кости альвеолярного отростка. Трабекулярная костная ткань обновляется со средней скоростью 28 % в год, кортикальная — 4 % в год, вся костная ткань — около 10 % в год.

Перестройка альвеолярного отростка при физиологическом перемещении зубов служит ярким примером адаптации костной ткани к меняющимся функциональным нагрузкам. В физиологических условиях после прорезывания зубов происходят два вида их перемещения: связанные со стиранием аппроксимальных (обращенных друг к другу) поверхностей и компенсирующие окклюзионное стирание.

При стирании аппроксимальных (контактирующих) поверхностей зубов они становятся менее выпуклыми, однако контакт между ними не нарушается, так как одновременно происходит истончение межзубных перегородок (рис. 9.11). Этот компенсаторный процесс известен под названием

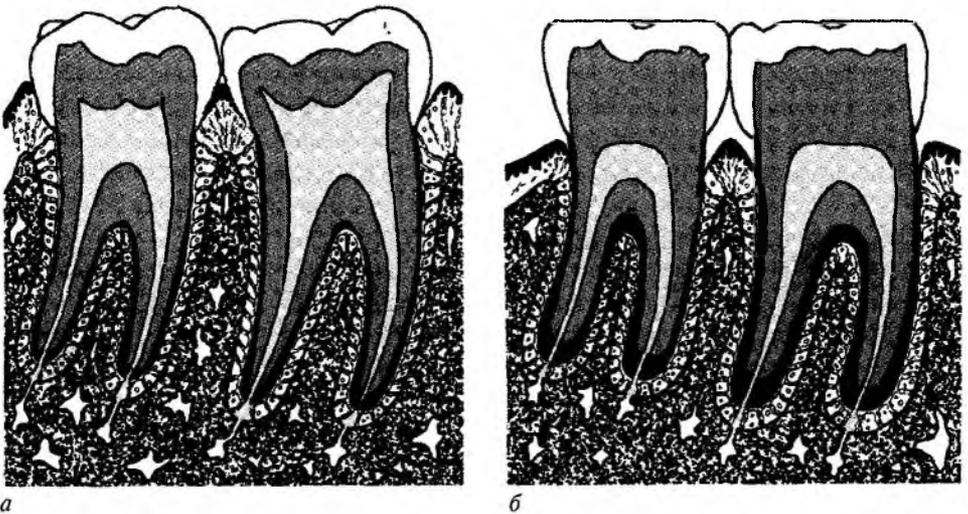


Рис. 9.11. Стирание аппроксимальных (контактирующих) поверхностей зубов и возрастные изменения периодонта: *а* — вид периодонта моляров вскоре после прорезывания; *б* — возрастные изменения зубов и периодонта: стирание окклюзионных и аппроксимальных поверхностей зубов, уменьшение объема полости зуба, сужение корневых каналов, истончение межзубной костной перегородки, отложение цемента, вертикальное смещение зубов и увеличение клинической коронки (по G.-H. Schumacher и соавт., 1990)

аппроксимального, или медиального (мезиального), смещения (дрейфа) зубов. Предполагают, что его движущими факторами являются окклюзионные силы (в частности их компонент, направленный кпереди), а также влияние транс-септальных волокон периодонтальной связки, сближающих зубы. Основным механизмом, обеспечивающим медиальное смещение, является перестройка стенки альвеолы. При этом на медиальной ее стороне (в направлении перемещения зуба) происходят сужение периодонтального пространства и последующая резорбция костной ткани. На латеральной стороне периодонтальное пространство расширяется, а на стенке альвеолы происходит отложение грубоволокнистой костной ткани, которая в дальнейшем замещается пластинчатой. В целом зубы сдвигаются по альвеолярному отростку, перемещаясь сквозь его костную ткань, которая подвергается непрерывной перестройке, рассасываясь в медиальном направлении — по ходу движения зубов — и откладываясь дистально, в результате чего ширина периодонтальной связки остается неизменной.

Стирание зуба компенсируется его постепенным выдвиганием из костной альвеолы. Это явление получило наименование *окклюзионного дрейфа (миграции) зубов.* Важным механизмом этого процесса служит отложение цемента в области верхушки корня. При этом, однако, осуществляется перестройка и стенки альвеолы, на дне которой и в области межкорневых перегородок происходит отложение костной ткани. Описанный процесс достигает особой интенсивности при потере функции зуба в связи с утратой антагониста. Губчатая кость, окружающая собственно альвеолярную кость, также подвергается постоянной перестройке в соответствии с действующей на нее нагрузкой. Так, вокруг альвеолы нефункционирующего зуба (после утраты его антагониста) она подвергается атрофии — костные трабекулы становятся тонкими, а их число снижается.

Перестройка альвеолярного отростка при ортодонтическом перемещении зубов

Ортодонтическое перемещение зубов достигается благодаря использованию специальных устройств, которые, механически воздействуя на зуб, посредством периодонтальной связки оказывают влияние на стенку альвеолы. В основе перемещения лежит резорбция костной ткани в области сдавления и ее новообразование в зоне натяжения (рис. 9.12).

Механические воздействия передаются с периодонта на стенку альвеолы, где они преобразуются в изменения активности клеток, вызывая изменения баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, транскрипционных факторов и метаболитов. Эти сигналы вызывают локальные сдвиги скорости дифференцировки остеобластов и остеокластов и их функциональной активности.

В участках сдавления периодонтальной связки и костной ткани альвеолярной стенки преобладает картина усиленной дифференцировки и активации остеокластов, обеспечивающих резорбцию костной ткани. Активации остеокластогенеза способствует секреция клетками периодонта RANKL, а его угнетение наступает под влиянием OPG. Остеокласты по завершении резорбции костной ткани подвергаются апоптозу.

Резорбцию костной ткани усиливают также нарастание остеолитической активности остеоцитов, что проявляется существенным увеличением раз-

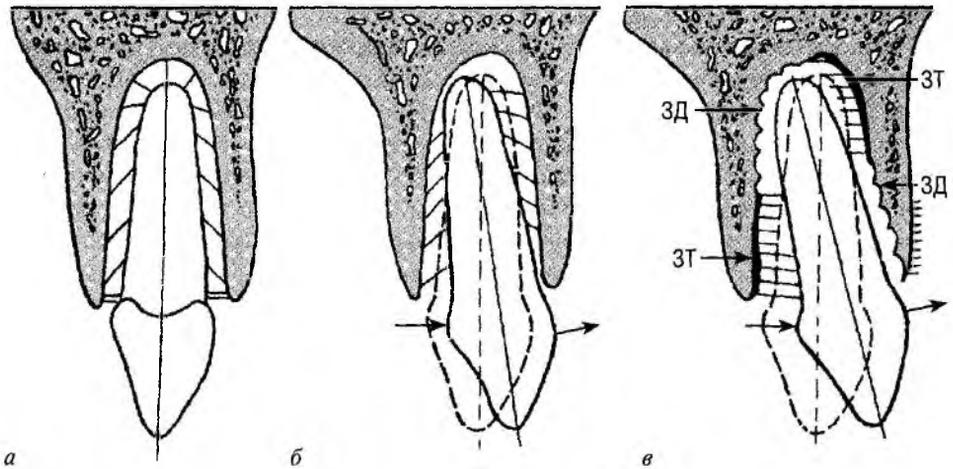


Рис. 9.12. Перестройка альвеолярного отростка при ортодонтическом горизонтальном перемещении зубов (стрелки указывают направление действия силы и перемещения зуба): *а* — нормальное положение зуба в альвеоле; *б* — наклонное положение зуба после воздействия силы; *в* — наклонно-вращательное перемещение зуба. В зонах давления происходит рассасывание костной стенки альвеолы; в зонах тяги — отложение кости (по Д. А. Калвелису, 1961, из Л. И. Фалина, 1963). ЗД — зоны давления; ЗТ — зоны тяги

меров остеоцитарных лакун. Однако в участках резорбции встречаются не только остеокласты на различных стадиях своего цикла, но и фибробласты, эндотелиальные клетки, малодифференцированные клетки, макрофаги с признаками активного фагоцитоза и (уже спустя несколько дней) — остеобласты, обладающие высокой функциональной активностью. Таким образом, в участке сдавления стенки альвеолы процессы резорбции костной ткани сочетаются с явлениями ее регенерации, что противоречит ранее существовавшему мнению, согласно которому регенерация резорбированной альвеолярной стенки начинается только после прекращения воздействия ортодонтических сил.

В участках натяжения периодонтальной связки механические напряжения, передающиеся на стенку альвеолы, вызывают усиленную дифференцировку остеобластов из их предшественников и активную выработку ими костного матрикса уже спустя 48–120 ч после начала ортодонтического воздействия. Главными остеоиндуктивными молекулами, вызывающими увеличение числа и усиление активности остеобластов, являются ТФР- β , КМБ, ЭФР, костный сиалопротеин.

Скорость ортодонтического перемещения зубов связана с регуляцией активности остеокластогенеза и поэтому зависит от локальной экспрессии таких регуляторных факторов, как OPG, RANKL и их баланса. Экспрессия RANKL наблюдается в остеобластах, фибробластах и остеокластах, располагающихся преимущественно в резорбционных лакунах зоны сдавления. Она усиливается в участках резорбции в первые дни после приложения ортодонтических нагрузок. Скорость ортодонтического перемещения зубов зависит также от ряда таких системных факторов, как гормоны. Так, эстрогены, андрогены

и кальцитонин, которые угнетают обновление костной ткани, тормозят и ортодонтическое перемещение зубов. Соответственно недостаточность эстрогенов облегчает и ускоряет ортодонтическое перемещение зубов вследствие ускорения обновления костной ткани. Этот же эффект характерен для тиреоидных гормонов и кортикостероидов. Скорость ортодонтического перемещения зубов увеличивается под влиянием простагландина E_2 вследствие усиленного образования остеокластов. Введение индометацина — ингибитора синтеза простагландина E_2 — угнетает образование остеокластов и резорбцию костной ткани альвеолы в области сдвояния, замедляя ортодонтическое перемещение зубов.

Чрезмерно большие силы, длительно воздействующие на зуб при его ортодонтическом перемещении, могут вызвать ряд неблагоприятных явлений: сдвояние периодонта с повреждением его волокон, нарушением его васкуляризации и повреждением сосудов, кровоснабжающих пульпу зуба, очаговой резорбцией корня.

Репаративная регенерация альвеолярного отростка

Костная ткань альвеолярного отростка обладает высокими потенциями к регенерации не только в физиологических условиях и при ортодонтических воздействиях, но и после повреждения. Типичным примером ее *репаративной регенерации* является восстановление костной ткани и перестройка участка зубной альвеолы после удаления зуба. Непосредственно вслед за удалением зуба полость альвеолы заполняется кровяным сгустком. При этом внутри альвеолы содержатся фрагменты эпителия прикрепления, поврежденные и разорванные десневые волокна, волокна периодонтальной связки, кровеносные сосуды и нервные волокна. Свободная десна, подвижная и не связанная с альвеолярной костью, погибает в сторону полости альвеолы, тем самым не только уменьшая размеры дефекта, но и способствуя защите тромба.

Воспалительная инфильтрация в области сгустка сменяется миграцией в альвеолу фибробластов и развитием в ней рыхлой волокнистой соединительной (грануляционной) ткани, которая обнаруживается уже спустя 1 нед после операции. В результате активной пролиферации и миграции эпителия под кровяной сгусток, которая начинается уже спустя 24 ч, а также его последующего роста по поверхности формирующейся грануляционной ткани целостность его покрова восстанавливается в течение 10–14 сут.

Важную роль играет образование новых кровеносных сосудов, которые, врастая в грануляционную ткань и формируя в ней развитые сети, обеспечивают оптимальные условия для последующей регенерации костной ткани. Началом последней служит миграция в альвеолу остеогенных клеток-предшественников вместе с растающими сосудами. Они дифференцируются в остеобласты, которые, начиная с 10-х суток, активно формируют грубоволокнистую костную ткань на дне и стенках альвеолы, постепенно заполняя ее объем. Этот объем, однако, меньше первоначального, поскольку одновременно с новообразованием костной ткани происходит частичная резорбция стенок альвеолы остеокластами, приводящая к уменьшению их высоты. В дальнейшем сформированная внутри альвеолы грубоволокнистая костная ткань постепенно замещается пластинчатой.

В результате описанных изменений через 10–12 нед завершается первая, *репаративная, фаза* тканевых изменений альвеолы и покрывающей ее слизистой оболочки после удаления зуба. Последующая *фаза реорганизации* протекает в течение многих месяцев и включает перестройку всех тканей, участвовавших в репаративных процессах (эпителия, волокнистой соединительной ткани, костной ткани), в соответствии с изменившимися условиями их функционирования.

Динамика регенерации и перестройки костной ткани альвеолы после удаления зуба более значительна на верхней челюсти, чем на нижней, она неодинакова также для альвеол разных зубов. Важную роль в процессах регенерации тканей в области зубной альвеолы после удаления зуба играет слюна, вероятно, благодаря содержащимся в ней факторам роста. При нарушении ее выработки заметно угнетается эпителизация раневого дефекта десны, усиливаются и длительнее продолжаются воспалительные явления, замедляются развитие грануляционной ткани и образование костной ткани, особенно в области гребня альвеолярной кости.

На процессы регенерации костной ткани зубной альвеолы существенное влияние оказывает возраст — по мере старения они протекают слабее и медленнее. У женщин регенерацию костной ткани существенно замедляет дефицит эстрогенов (например, после менопаузы).

После полного удаления зубов и ношения зубных протезов происходит общая атрофия (остаточных) альвеолярных отростков. Она особенно выражена в нижней челюсти, где этот процесс прогрессирует в 3–4 раза быстрее, чем в верхней челюсти. Различия между челюстями в активности редукции альвеолярных отростков становятся значимыми уже в течение первого года после утраты зубов; они нарастают на протяжении 5 лет и снижаются в дальнейшем. Вследствие этого высота нижней челюсти в течение 5-летнего периода после полной потери зубов уменьшается на 2–14 мм со скоростью 0,13–1,8 мм в год.

Клиническое значение: *связь структуры альвеолярных отростков с успехом протезирования и имплантации зубов.* Состояние костной ткани альвеолярного отростка играет важную роль при конструировании зубных имплантатов, штифтов, несъемных и съемных зубных протезов. Функциональные и косметические результаты протезирования зависят от количественных и качественных характеристик костной ткани, которая динамически перестраивается в ходе физиологических и патологических процессов. После удаления зуба соответствующий ему участок альвеолярного отростка быстро подвергается резорбции. Этот факт имеет существенное клиническое значение, поскольку происходящие при этом изменения костной ткани затрудняют установку внутрикостного зубного имплантата и влияют на конструкцию сменного протеза. Напротив, установка зубного имплантата в ранние сроки после удаления зуба до развития резорбции участка альвеолярного отростка предотвращает или резко замедляет ход его атрофии.

Тканевые и клеточные механизмы разрушения костной ткани зубных альвеол при пародонтите

Разрушение костной ткани зубных альвеол — характерный результат прогрессирующего течения хронического воспалительного заболевания пародонта —

пародонтита (см. последний раздел настоящей главы). Это тяжелое и обычно необратимое патологическое явление свидетельствует о глубоком угнетении процесса регенерации костной ткани. Оно сопровождается утратой функции поддерживающего аппарата зубов и служит наиболее распространенной причиной их потери у современного человека.

В основе разрушения костной ткани альвеолы лежат активация дифференцировки остеокластов (остеокластогенеза) и продолжительное усиление функции этих клеток. Указанные явления могут быть связаны с прямым активирующим влиянием ЛПС и других молекул пародонтопатогенных бактерий на остеокласты и их предшественники, независимым от взаимодействия RANKL-RANK. Однако для пародонтита типична активация остеокластов преимущественно в результате усиленной выработки RANKL, главным источником которого являются клетки воспалительного инфильтрата и, в первую очередь, активированные CD4⁺ Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные АПК. Эти клетки выделяют ряд цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ФНО- β), которые посредством механизмов, опосредованных М-КСФ и RANKL, стимулируют локальную остеокластическую резорбцию костной ткани.

Эти же цитокины в сочетании с микробными антигенами угнетают пролиферативную и синтетическую активность остеобластов, подавляя выработку ими коллагеновых и неколлагеновых белков, усиливают их гибель механизмами апоптоза. Таким образом, разрушение альвеолярной кости при пародонтите под влиянием антигенов микробной бляшки и вызванного ими воспалительного процесса обусловлено двумя механизмами: подавлением образования костной ткани остеобластами и стимуляцией ее разрушения остеокластами. Регенерация костной ткани альвеолы, частично разрушенной в результате пародонтита, может быть достигнута с использованием метода направленной тканевой регенерации (см. главу 22).

9.3.7. Возрастные изменения альвеолярного отростка

Изменения костной ткани альвеолярного отростка при росте. При прорезывании зубов происходят формирование и кардинальная перестройка альвеолярных отростков — их активный рост и развитие соотносятся с ростом зубов и изменениями их расположения. В процессе роста и увеличения размеров лица положение зубов меняется по мере их смещения кнаружи (в лицевом и/или щечном направлении). Рост корней зубов приводит к увеличению высоты альвеолярного отростка, которое компенсирует удлинение корней. Оба процесса, обусловленных ростом: прорезывание зубов и увеличение размеров лица — хотя и имеют различную природу, связаны с изменением расположения зубов и перестройкой компактной и губчатой костной ткани альвеолярного отростка. Так, увеличение высоты альвеолярного отростка, связанное с ростом корней зубов, служит примером процесса, в котором ведущую роль играют зубы. Действительно, в отсутствие зубов (при адентии) этот процесс не протекает. Развитие лица, включающее рост мышечка и тела нижней челюсти, а также увеличение размеров верхней челюсти, приводят к смещению зубов в лицевом направлении. Поскольку этот процесс не связан непосредственно с зубами,

нарушения развития лица могут сопровождаться неправильным положением зубов. Рост альвеолярных отростков происходит частично и вне связи с прорезыванием зубов, как часть общего роста лица.

Таким образом, в целом рост альвеолярного отростка осуществляется под направляющим влиянием факторов как связанных с зубами, так и действующих на ткани извне. Однако влияние каждого из этих факторов на указанный процесс разделить довольно трудно.

Возрастные изменения альвеолярного отростка при старении развиваются вследствие нарушения сбалансированной деятельности клеток, образующих костную ткань (снижение совокупной активности остеобластов) и резорбирующих ее (повышение совокупной активности остеокластов), что в конечном итоге приводит к уменьшению массы костной ткани. Одновременно в костной ткани альвеолярного отростка снижается число клеток, обеспечивающих поддержание ее нормальной жизнедеятельности, — *остеоцитов*, происходит редукция сети питающих структур (сосудистых каналов), а также системы распространения и распределения питательных веществ между остеócитами вследствие уменьшения числа, размеров и степени ветвления костных канальцев. Клеточные изменения костной ткани при старении в целом включают снижение активности остеобластогенеза, остеокластогенеза и продолжительности жизни остеócитов. На эти возрастные изменения у пожилых женщин накладываются сдвиги, обусловленные дефицитом половых гормонов (эстрогенов), которые характеризуются ускоренным обновлением костной ткани (повышенной активностью остеобластогенеза, остеокластогенеза при снижении апоптоза остеокластов) и выраженном дисбалансе разрушения и образования костной ткани.

Процессы метаболизма и структурных преобразований костной ткани в зубной альвеоле и скелете в целом тесно взаимосвязаны. При этом возрастные изменения в костной ткани альвеолярного отростка (как и во всем скелете) у женщин выражены сильнее, чем у мужчин, в особенности после наступления менопаузы (*постменопаузальный остеопороз*). Потеря костной ткани в области альвеолярных отростков челюстей отмечается у 90 % людей пожилого и старческого возраста, оказывая существенное влияние на качество их жизни, поскольку она сопряжена с ускоренным разрушением пародонта и утратой зубов.

С возрастом кортикальные пластинки челюстей становятся все более пористыми, причем этот процесс протекает активнее в области альвеолярных отростков по сравнению с телами челюстей. Края зубных альвеол становятся неровными, изъеденными, нарушаются связи костной ткани с волокнами периодонта. В наибольшей степени возрастные изменения проявляются в трабекулярной (поддерживающей) костной ткани альвеолы. Эта ткань, в норме имеющая структуру трехмерной трабекулярной сети, утрачивает свою целостность и становится прерывистой. Объем трабекулярной кости, толщина трабекул и их число при этом снижаются. Содержание красного костного мозга в межтрабекулярных пространствах уменьшается, а жировой ткани — увеличивается. Между тем, в ряде исследований подчеркивается, что возрастные преобразования трабекулярной кости альвеолярного отростка все же менее выражены, чем, например, в телах позвонков или шейке бедренной кости.

9.4. ЗУБОДЕСНЕВОЕ СОЕДИНЕНИЕ

9.4.1. Общая характеристика строения и функции

Зубодесневое соединение обеспечивает прочное прикрепление слизистой оболочки полости рта (десны) к поверхности твердой ткани зуба (эмали). Оно обладает уникальной структурно-функциональной организацией, поскольку прочно связывает разнородные биологические материалы — легко повреждаемую и постоянно обновляющуюся с высокой скоростью эпителиальную ткань со сравнительно инертной и необновляемой поверхностью зуба.

Зубодесневое соединение выполняет барьерную и многообразные защитные функции:

- 1) образует механический барьер, представленный эпителиальным пластом;
- 2) препятствует внедрению в периодонтальное пространство микроорганизмов, а также ограничивает проникновение в него микробных метаболитов, токсинов, антигенов и ферментов;
- 3) содержит ряд высокоактивных гуморальных и клеточных антимикробных механизмов.

Врожденные (неспецифические) и приобретенные (специфические) клеточные и тканевые защитные механизмы в области зубодесневого соединения

Врожденные защитные механизмы

- Эпителий:
 - механический барьер;
 - эпителиальные противомикробные вещества.
- Нейтрофильные гранулоциты:
 - фагоцитарные механизмы;
 - нефагоцитарные механизмы.
- Моноциты/макрофаги, тучные клетки.
- Фибробласты.
- Жидкость десневой борозды:
 - ток жидкости: удаление микробов и их метаболитов;
 - антимикробные факторы жидкости десневой борозды.

Приобретенные защитные механизмы

- Дендритные антигенпредставляющие клетки.
- Макрофаги.
- Лимфоциты:
 - Т-хелперы: T_{x1} и T_{x2} ;
 - Т-киллеры;
 - В-лимфоциты;
- Плазматические клетки (IgA, IgG).

Зубодесневое соединение состоит из двух основных структурных компонентов — *эпителиального* и расположенного под ним *соединительнотканного* (собственной пластинки).

9.4.2. Эпителий области зубодесневого соединения

Эпителиальный компонент зубодесневого соединения включает три специализированных отдела: эпителий десны, эпителий борозды и эпителий прикрепления (см. рис. 2.2, 9.13, а).

Эпителий десны, покрывающий ее обращенную в полость рта (оральную) поверхность — многослойный плоский ороговевающий, в него внедряются высокие соединительнотканые сосочки собственной пластинки слизистой оболочки (описан в главе 2).

Десневая борозда (щель) — узкое щелевидное пространство между зубом и десной, располагающееся от края свободной десны до эпителия прикрепления (см. рис. 2.2; 9.13, а). Глубина физиологической десневой борозды варьирует в пределах 0,5—3 мм, составляя, в среднем, 1,8 мм. При глубине борозды свыше 3 мм ее рассматривают как *патологическую*, при этом ее обычно называют *десневым карманом*. После прорезывания зуба с началом его функционирования дно десневой борозды, как правило, располагается на уровне эмали выше анатомической шейки (области цемента-эмалевого соединения), однако с возрастом оно постепенно смещается апикально, и в конечном итоге дно борозды может лежать на уровне цемента в области корня апикальнее этого соединения (рис. 9.14). В просвете борозды находится *жидкость десневой борозды*, которая

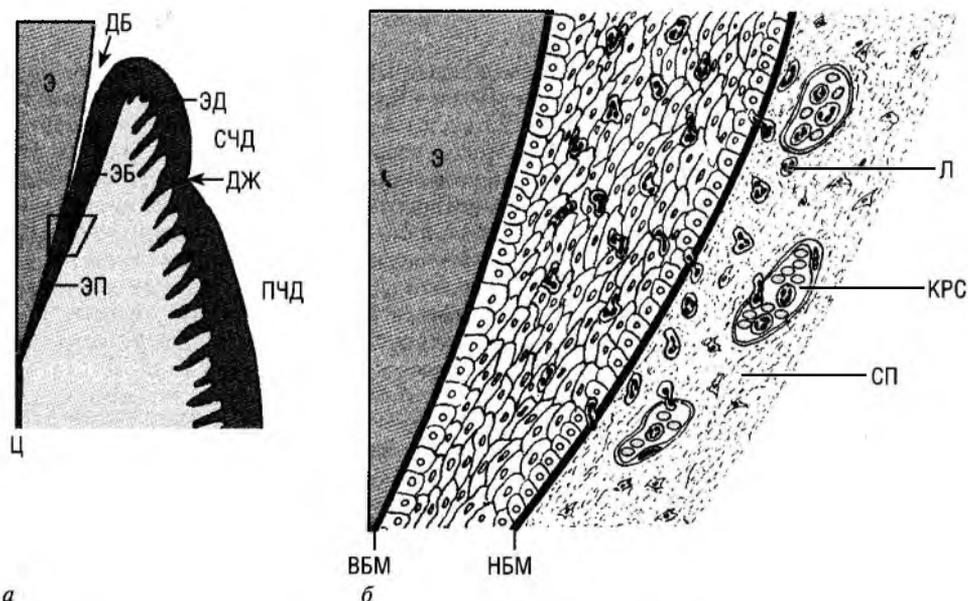


Рис. 9.13. Эпителий прикрепления. Миграция лейкоцитов из собственной пластинки слизистой оболочки десны в эпителий прикрепления: а — топография; б — микроскопическое строение участка, показанного на рис. а. Э — эмаль; Ц — цемент; ДБ — десневая борозда; ЭБ — эпителий борозды; ЭД — эпителий десны; ЭП — эпителий прикрепления; СЧД — свободная часть десны; ДЖ — десневой желобок; ПЧД — прикрепленная часть десны; СП — собственная пластинка; КРС — кровеносный сосуд; ВБМ — внутренняя базальная мембрана; НБМ — наружная базальная мембрана; Л — лейкоциты

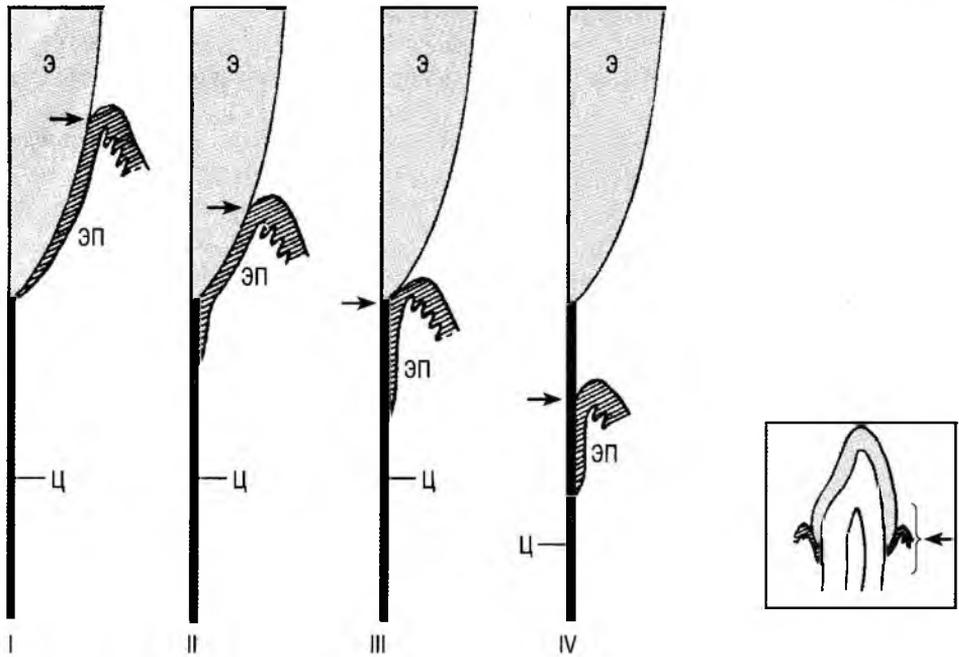


Рис. 9.14. Смещение области зубодесневого соединения с возрастом (пассивное прорезывание зуба). I стадия (во временных зубах и в постоянных в период от прорезывания постоянных зубов до 20–30-летнего возраста) — дно десневой борозды находится на уровне эмали; II стадия (до 40 лет и позже) — начало роста эпителия прикрепления вдоль поверхности цемента, смещение дна десневой борозды в сторону цемто-эмалевой границы; III стадия — переход области эпителия прикрепления с коронки на цемент; IV стадия — обнажение части корня, полное перемещение эпителия на поверхность цемента. На I и II стадиях анатомическая коронка больше клинической, на III они равны, а на IV анатомическая коронка меньше клинической. Часть авторов считают физиологическими все четыре стадии, другие — только две первых. Э — эмаль; Ц — цемент; ЭП — эпителий прикрепления. Положение дна десневой борозды отмечено стрелкой

выделяется через эпителий борозды из расположенных под ним сосудов. Она содержит десквамированные клетки эпителия борозды и прикрепления, а также мигрировавшие в борозду сквозь эпителий лейкоциты — преимущественно нейтрофильные гранулоциты.

Эпителий борозды образует латеральную стенку десневой борозды, у верхушки десневого сосочка он переходит в *эпителий десны*, а в направлении шейки зуба граничит с *эпителием прикрепления*. По строению эпителий борозды сходен с эпителием десны, однако тоньше его и в норме не ороговеивает (см. рис. 2.2). Его клетки имеют сравнительно небольшие размеры и содержат значительное количество тонофиламентов. На его дифференцировку, по-видимому, влияют снаружи — омывающая его жидкость десневой борозды, содержащая разнообразные биологически активные вещества, а изнутри — состояние подлежащей соединительной ткани, которая в области эпителия прикрепления всегда резко инфильтрирована лейкоцитами. Эпителий борозды, подобно эпителию оральной

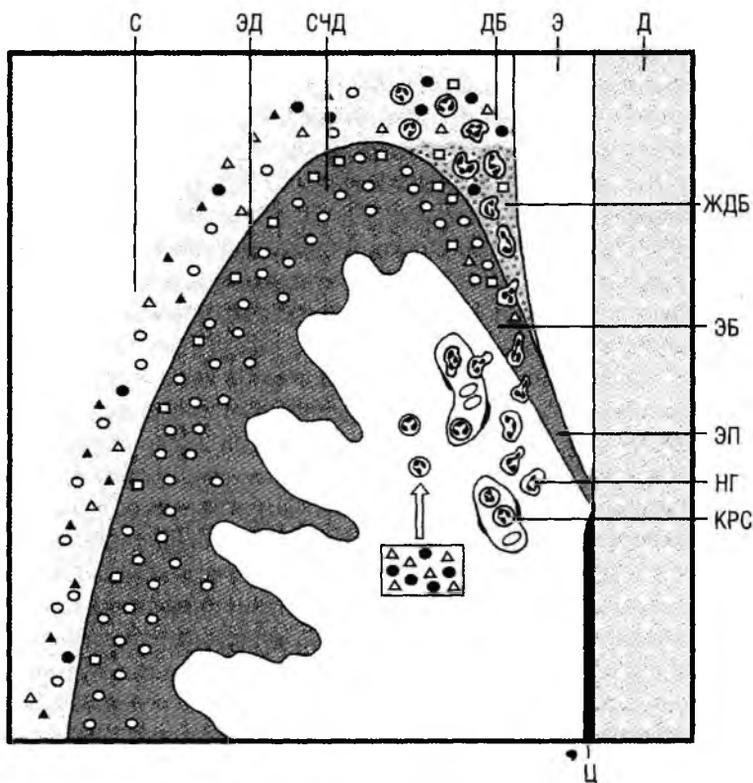


Рис. 9.15. Экспрессия различных антимикробных пептидов в области зубодесневого соединения. Нейтрофилы, содержащие α -дефензины и кателицидин LL-37, мигрируют через эпителий прикрепления в десневую борозду. Эпителий десны (оральная поверхность) и борозды экспрессирует β -дефензин-1 и β -дефензин-2, а также кальпротектин (поверхностные слои). Снаружи десна омывается слюной, в состав которой входят гистатины, LL-37, α - и β -дефензины, а также другие антимикробные пептиды (см. главу 3). Жидкость десневой борозды содержит дефензины, кальпротектин, лизоцим и другие антимикробные пептиды. α -Дефензины — темные кружки; β -дефензины — светлые кружки; гистатины — темные треугольники; кателицидин LL-37 — светлые треугольники; кальпротектин — светлые квадраты; Э — эмаль; Д — дентин; Ц — цемент; ДБ — десневая борозда; ЭБ — эпителий борозды; ЭД — эпителий десны; ЭП — эпителий прикрепления; СЧД — свободная часть десны; КРС — кровеносный сосуд; НГ — нейтрофильные гранулоциты; С — слюна; ЖДБ — жидкость десневой борозды

поверхности десны, вырабатывает ряд антимикробных пептидов, включая дефензины и кальпротектин и (местами) кателицидин LL-37 (рис. 9.15).

Граница между эпителием борозды и собственной пластинкой слизистой оболочки ровная (плоская), так как соединительнотканые сосочки здесь отсутствуют. В эпителии борозды в норме и при патологии в умеренном количестве присутствуют клетки Лангерганса. Как эпителий, так и подлежащая соединительная ткань инфильтрированы лейкоцитами — главным образом, нейтрофильными гранулоцитами, моноцитами и лимфоцитами, которые мигрируют из сосудов собственной пластинки в направлении просвета десневой

борозды. Однако количество внутриэпителиальных лейкоцитов здесь не столь велико, как в эпителии прикрепления.

Эпителий прикрепления — многослойный плоский неороговевающий, является продолжением эпителия борозды, выстилает ее дно и образуя вокруг зуба манжетку, прочно связанную с поверхностью эмали, покрытой первичной кутикулой (см. рис. 2.2; 9.13, б). Толщина пласта эпителия прикрепления в области дна десневой борозды составляет 15–30 слоев клеток, уменьшаясь в направлении шейки до 3–4. В апикальном направлении эпителий прикрепления связан с эпителиальными остатками Малассе, которые образуют сетевидную структуру вокруг корня зуба и близки эпителию прикрепления по ряду морфологических и функциональных характеристик.

Эпителий прикрепления занимает «стратегически важное» положение между десневой бороздой, содержащей многочисленные микроорганизмы, и тканями пародонта — мягкими (соединительную ткань десны, периодонтальной связки) и твердыми (цементом зуба и костной тканью зубной альвеолы), которые нуждаются в постоянной защите от воздействия этих микробов и их продуктов. Непрерывное воздействие на эпителий прикрепления микробных клеток и их продуктов указывает на исключительную важность его защитных свойств для поддержания как собственной целостности, так и нормального состояния окружающих тканей. Между тем, в отличие от других эпителиев, выполняющих защитную функцию, эпителий прикрепления сравнительно тонкий и лишен рогового слоя, вследствие чего он не представляет собой реальный физический барьер для микробов, их антигенов, токсинов и метаболитов. Более того, в отличие от эпителия десны, он не вырабатывает антимикробных белков дефензинов. Тем не менее, эпителий прикрепления благодаря своим особым свойствам адаптирован к воздействию неблагоприятной среды и в совокупности с неэпителиальными клетками, расположенными в его пласте, обладает мощными, хотя и достаточно лабильными, механизмами защиты от микроорганизмов и их продуктов.

Эпителий прикрепления необычен морфологически и функционально. Его базальные клетки кубической формы лежат на *наружной базальной мембране*, являющейся продолжением базальной мембраны эпителия борозды. Однако клетки других слоев, независимо от места их расположения в пласте, имеют уплощенную форму и ориентированы параллельно поверхности эмали.

Прикрепление десны к поверхности зуба обеспечивают клетки, наиболее удаленные от базального слоя эпителия прикрепления и топографически соответствующие его поверхностному слою. Эти особые эпителиоциты известны, как DAT-клетки (от англ. Directly Attached to the Tooth cells — клетки, непосредственно соединенные с зубом). DAT-клетки с помощью полудесмосом связаны со второй — *внутренней базальной мембраной*. Последняя отличается от обычных базальных мембран химическим составом (например, она не содержит коллагенов IV и VII типов), повышенной механической прочностью и некоторыми особенностями ультраструктурной организации. Внутренняя базальная мембрана образуется DAT-клетками и связана непосредственно с эмалью зуба или с первичной кутикулой, имеющей вид неминерализованного электронно-плотного сплошного слоя толщиной 0,5–1,0 мкм. DAT-клетки активно

делятся, поддерживая целостность зубодесневого соединения. Необходимой предпосылкой синтеза в них ДНК является их прикрепление к поверхности зуба. Это указывает на неспецифическое эпигенетическое влияние зуба на функциональный фенотип DAT-клеток.

Вследствие описанных взаимоотношений прилежащие к внутренней базальной мембране DAT-клетки эпителия прикрепления не подвергаются десквамации, что необычно для клеток, топографически соответствующих поверхностному слою многослойного эпителия. Вместо них десквамацию претерпевают лежащие под ними клетки, которые смещаются в сторону десневой борозды и в конечном итоге слущиваются в ее просвет. Клетки базального слоя перемещаются одновременно в направлении эмали и десневой борозды. Поверхность, с которой происходит десквамация эпителия прикрепления, крайне мала — примерно в 50 раз меньше, чем площадь поверхности делящихся клеток. Однако интенсивность десквамации эпителия прикрепления очень высока и в 50–100 раз превосходит таковую в эпителии борозды. Потеря клеток уравнивается их постоянным новообразованием в базальном слое эпителия и в слое DAT-клеток благодаря значительной митотической активности — самой высокой среди эпителиев, выстилающих полость рта. Скорость обновления эпителия прикрепления в физиологических условиях составляет у человека 4–10 сут. Высокая скорость обновления является одним из защитных антимикробных факторов этого эпителия. После его повреждения полное восстановление эпителиального пласта достигается в течение 5–10 сут. Эпителий прикрепления содержит также протеолитические ферменты, оказывающие антимикробное действие.

Для эпителия прикрепления характерна высокая активность апоптоза, которая выше, чем в эпителии борозды и оральной поверхности десны. Эту особенность связывают с действием трех, возможно, взаимосвязанных, факторов: 1) влиянием бактерий, присутствующих в зубной бляшке; 2) выработкой специфических внутриэпителиальных аутокринных и паракринных факторов и/или 3) влиянием паракринных факторов, которые вырабатываются клетками инфильтрата в подлежащей соединительной ткани. Активность апоптоза эпителия прикрепления возрастает (в сочетании со снижением его пролиферации) в участках воспаления.

Бактерии способны воздействовать на эпителий прикрепления как дистантно (своими молекулами: антигенами, токсинами и метаболитами), так и непосредственно, поскольку твердо установлена способность некоторых бактерий зубной бляшки проникать внутрь клеток этого эпителия. Бактериальные факторы вызывают угнетение метаболизма и повреждение клеток эпителия прикрепления, нарушение его структурной организации и гибель клеток. В частности, в совокупности с молекулами, выделяемыми клетками воспалительного инфильтрата, они индуцируют дегенеративные изменения DAT-клеток, приводя к нарушению их связи с поверхностью зуба и отделению эпителия прикрепления от эмали. В некоторых случаях такое отделение может стать следствием разрушения внутренней базальной мембраны эпителия прикрепления.

По своей ультраструктуре клетки эпителия прикрепления отличаются от эпителиоцитов остальной части десны. Они содержат более развитые ГЭС

и комплекс Гольджи, тогда как тонофиламенты занимают в них значительно меньший объем. Кератиновые промежуточные филаменты этих клеток биохимически отличаются от таковых в клетках эпителия десны и борозды, что свидетельствует о различиях дифференцировки этих эпителиев. Более того, для эпителия прикрепления характерен набор кератинов, вообще не свойственный многослойным эпителиям. Анализ поверхностных мембранных углеводов, служащих маркерным признаком уровня дифференцировки эпителиальных клеток, показывает, что в эпителии прикрепления имеется единственный их класс, который типичен для малодифференцированных клеток, например базальных клеток эпителия десны и борозды. Высказано предположение, что поддержание клеток эпителия прикрепления в относительно малодифференцированном состоянии (независимо от возраста) важно для сохранения их способности к образованию полудесмосом, обеспечивающих связь эпителия с поверхностью зуба.

Межклеточные промежутки в эпителии прикрепления расширены и занимают около 20 % его объема, а содержание десмосом, связывающих эпителиоциты, снижено в четыре раза по сравнению с таковым в эпителии борозды. Благодаря этим особенностям эпителии прикрепления обладает очень высокой проницаемостью, обеспечивающей транспорт веществ через него в обоих направлениях. Так, из слюны и с поверхности слизистой оболочки осуществляется массивное поступление антигенов в ткани внутренней среды, что, возможно, необходимо для адекватной стимуляции функции иммунной системы. В то же время многие вещества переносятся в обратном направлении — из крови, циркулирующей в сосудах собственной пластинки слизистой оболочки, в эпителий и далее — в просвет десневой борозды и слюну в составе так называемой *жидкости десневой борозды* (десневой жидкости).

В расширенных межклеточных пространствах эпителия постоянно выявляются многочисленные нейтрофильные гранулоциты и моноциты, которые мигрируют из соединительной ткани собственной пластинки десны в десневую борозду (см. рис. 9.13, б). Занимаемый ими в эпителии относительный объем в клинически здоровой десне может превышать 60 %. Их перемещение в эпителиальном пласте облегчено наличием расширенных межклеточных пространств и сниженным числом соединений между эпителиоцитами. Хотя нейтрофилы выполняют защитную антимикробную функцию, выделение ими протеолитических ферментов может повреждать эпителиоциты. В эпителии прикрепления отсутствуют меланоциты, клетки Лангерганса и Меркеля.

Таким образом, каждый из участков эпителия десны обладает уникальными особенностями и существенно отличается от соседних характером дифференцировки, строением и функциональными свойствами. Высказано предположение, что описанные выше особенности эпителия в каждом участке обусловлены неодинаковым влиянием на него клеток собственной пластинки десны, опосредованным цитокинами и факторами роста.

Клиническое значение: формирование «длинного» эпителия прикрепления при пародонтите и его связь с нарушением регенерации тканей пародонта. При пародонтите под влиянием метаболитов, выделяемых микроорганизмами, а также

цитокинов, секретируемых другими клетками в области зубодесневого соединения, происходит активация эпителия прикрепления. Она сопровождается его разрастанием в виде гребней в латеральном направлении и апикальной миграцией. Миграции способствует усиленное выделение активированным эпителием протеолитических ферментов (МПП), разрушающих окружающие ткани. Апикальная миграция завершается образованием «длинного» эпителия прикрепления, который выстилает дно десневого (пародонтального) кармана, сформировавшегося вследствие углубления и расширения десневой борозды. Глубина такого кармана может колебаться в пределах 4–12 мм, в зависимости от выраженности воспалительного процесса. Выделение активированными фибробластами и эпителиоцитами, клетками воспалительного инфильтрата, а также микроорганизмами протеолитических ферментов приводит к утрате части волокон периодонтальной связки, а обусловленная цитокинами усиленная дифференцировка и деятельность остеокластов — к разрушению гребня альвеолярной кости (рис. 9.16). Одновременно указанные факторы способствуют угнетению нормальной регенерации всех поврежденных тканей. Для нормализации процесса регенерации разработан метод направленной тканевой регенерации, основанный на использовании специальных мембран, препятствующих формированию «длинного» эпителия прикрепления, растущего по корню в апикальном направлении (см. главу 22).

9.4.3. Собственная пластинка слизистой оболочки в области зубодесневого соединения

Собственная пластинка слизистой оболочки в области зубодесневого соединения образована плотной и рыхлой волокнистой соединительной тканью. Плотная соединительная ткань располагается на уровне шейки зуба вокруг него в виде пояса круговых (циркулярных) пучков коллагеновых волокон, образующих так называемую *круговую связку зуба*. Переплетаясь с волокнами собственной пластинки свободной десны, эти пучки способствуют ее более плотному прилеганию к поверхности зуба.

Рыхлая волокнистая соединительная ткань собственной пластинки в области зубодесневого соединения характеризуется высоким содержанием мелких сосудов, являющихся ветвями расположенного здесь *десневого сплетения*. Сосудистая сеть собственной пластинки в области эпителия борозды представлена клубочками капилляров, которые сменяются плоской капиллярной сетью под эпителием прикрепления.

Активная миграция лейкоцитов из сосудов — уникальная особенность собственной пластинки слизистой оболочки в области зубодесневого соединения. Из просвета капилляров подэпителиальной сосудистой сети непрерывно выселяются гранулоциты (преимущественно нейтрофильные), моноциты и лимфоциты, которые через межклеточное вещество соединительной ткани двигаются в направлении эпителия (см. рис. 9.13, б; 9.15). Именно поэтому даже в нормальном состоянии собственная пластинка характеризуется выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Из собственной пластинки эти клетки далее проникают в эпителий прикрепления (отчасти и в эпителий борозды), где они перемещаются между эпителиоцитами и, в конечном итоге, выселяются в просвет десневой

борозды, откуда попадают в слюну. Интересно, что в собственной пластинке лимфоциты и моноциты численно преобладают над нейтрофилами, однако внутри эпителия последние составляют уже около половины лейкоцитов, а на поверхности эпителия и в жидкости десневой борозды на их долю приходится 95 % всех клеток. Таким образом, миграция нейтрофилов через эпителий прикрепления является направленной и избирательной.

Десна, в частности десневая борозда, служит главным источником лейкоцитов, содержащихся в слюне и превращающихся в *слюнные тельца*. Подсчитано, что в десневую борозду из кровеносного русла попадает около 1 % общего содержания нейтрофильных гранулоцитов крови. В десневой борозде эти клетки накапливаются в очень больших количествах, формируя особое образование с секреторными и фагоцитарными функциями — «*лейкоцитарный вал*» между зубной бляшкой и поверхностью эпителиев борозды и прикрепления. Такое уникальное образование, состоящее из многих тысяч лейкоцитов, вплотную прилежащих к эпителиальной выстилке, не имеет аналогов в организме здорового человека.

Число лейкоцитов, мигрирующих указанным путем в ротовую полость, в норме составляет, по одним оценкам, около 3000 в минуту, по другим оно на порядок выше. Большая часть (70–99 %) этих клеток в начальный период после миграции не только сохраняют жизнеспособность, но и обладают высокой функциональной активностью. При воспалительных заболеваниях пародонта число мигрирующих лейкоцитов может существенно увеличиваться, причем скорость этого процесса является надежным показателем тяжести процесса. В частности, при минимально выраженном гингивите нейтрофилы накапливаются в собственной пластинке и в эпителии прикрепления в концентрациях, которые в 10 и 100 раз выше, чем в крови.

Главными факторами, обуславливающими привлечение нейтрофилов в эпителий прикрепления и регулируемыми миграцию через него этих клеток в десневую борозду, служат экспрессия эпителиоцитами хемоаттрактанта нейтрофилов ИЛ-8 и выделение хемотаксических факторов бактериями, которые находятся в борозде. Вероятно, биологический смысл избирательного привлечения нейтрофилов и создания столь высокой концентрации этих клеток в данном участке десны состоит в том, чтобы препятствовать проникновению микроорганизмов в сравнительно тонкие и неороговевающие эпителии борозды и прикрепления, а также в подлежащие ткани в области, где максимально проявляется действие факторов агрессии бактериальной бляшки.

Нейтрофильные гранулоциты, взаимодействуя с другими защитными факторами, определяют особенности микробной экологии десневой борозды. Они активно уничтожают микроорганизмы посредством фагоцитарных и нефагоцитарных механизмов. Захватывая микроорганизмы, нейтрофилы предотвращают вызываемый ими апоптоз эпителиальных клеток. Одновременно они защищают ткани от вредного влияния микробных протеаз, которые могут непосредственно повреждать клетки хозяина, а также разрушать провоспалительные цитокины и другие молекулы, секретируемые клетками макроорганизма. Выделяя противомикробные вещества, нейтрофилы сдерживают рост и адгезию микробов. Однако микробы могут уклоняться от повреждения нейтро-

филами, или даже, в свою очередь, оказывать на них повреждающее влияние. Так, установлено, что некоторые пародонтопатогенные бактерии (например, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) способны избегать фагоцитоза нейтрофилами или сохранять жизнеспособность внутри их фагосом, а в части случаев после фагоцитоза вызывают быструю гибель нейтрофилов.

Клиническое значение: миграция нейтрофильных гранулоцитов через эпителий прикрепления как защитный механизм. Усиленную миграцию и активацию нейтрофильных гранулоцитов рассматривают как первую линию обороны против бактерий бляшки. Значение этого защитного механизма становится особенно очевидным в условиях развития нейтропении или дисфункции нейтрофилов, при которых, в отсутствие эффективного нейтрофильного защитного механизма, сдерживающего рост микробной популяции, все более многочисленные микробы внедряются в эпителий и подлежащую соединительную ткань, входя в соприкосновение с альвеолярной костной тканью, подвергающейся резорбции.

Описанный нейтрофильный защитный механизм может также нарушаться локально под действием микроорганизмов. Показано, что некоторые микробы, колонизирующие эпителий слизистой оболочки полости рта, например пародонтопатогенная бактерия *Porphyromonas gingivalis* (главный этиологический фактор пародонтита), обладают способностью угнетать трансэпителиальную миграцию нейтрофилов, тем самым препятствуя функционированию этого защитного механизма и обеспечивая свое выживание. Подавление миграции нейтрофилов достигается несколькими путями, в частности выделением бактериальных факторов, вызывающих снижение чувствительности нейтрофилов к хемотаксическим стимулам, подавление секреции эпителием хемоаттрактанта ИЛ-8 и непосредственное разрушение этой молекулы (микробные протеазы), а также нарушение рецепторного аппарата как эпителиоцитов, так и нейтрофилов, необходимого для их взаимодействия в процессе миграции последних.

Клиническое значение: потенциальное использование антимикробных пептидов для лечения заболеваний пародонта. Поскольку естественные антимикробные пептиды в области зубодесневого соединения являются важнейшим фактором сдерживания роста зубной бляшки, препятствующим развитию заболеваний пародонта, эти соединения (или их синтетические аналоги) рассматриваются как перспективные средства профилактики и лечения пародонтита. В настоящее время его терапия в значительной мере базируется на сочетании механического воздействия (удаление зубного камня) с применением антибиотиков, к которым у микробов быстро вырабатывается устойчивость. Преимуществами антимикробных пептидов являются широкий спектр активности против патогенных микроорганизмов, которые неспособны к выработке устойчивых форм. Проблемы при их применении связаны с чувствительностью пептидов к действию протеаз, посредством которых микробы противостоят действию антимикробных пептидов, поэтому при разработке синтетических аналогов этих пептидов ставится задача создания молекул, обладающих как значительной антимикробной активностью, так и высокой резистентностью к ферментной

деградации. Одно из перспективных новых направлений — использование методов генной инженерии для введения в слюнные железы генов, кодирующих антимикробные пептиды, с целью создания их высокой концентрации в слюне (см. главу 22).

9.4.4. Жидкость десневой борозды

Жидкость десневой борозды образуется вследствие пропотевания (транссудации) плазмы крови из сосудов собственной пластинки десны через эпителий в области зубодесневого прикрепления или (при патологии) через эпителий десневого кармана. Таким путем, например, из крови транспортируются электролиты, иммуноглобулины, компоненты комплемента, антибактериальные вещества. Антибиотики некоторых групп (в частности, тетрациклинового ряда) при этом не просто переносятся из крови, а накапливаются в десне в концентрациях, в 2–10 раз превышающих их уровни в сыворотке. Объем жидкости, постоянно выделяемой в просвет десневой борозды, в физиологических условиях ничтожно мал (0,5–2,4 мл/сут); он резко возрастает при воспалении вследствие нарастания внутритканевого (интерстициального) давления, а также повышения проницаемости сосудов в собственной пластинке. Так, например, при пародонтите он увеличивается в 10 раз и более по сравнению с выделяемым десневой бороздой здорового зуба.

В норме жидкость десневой борозды по своему составу сравнима, но не полностью сходна с сывороткой крови; ее рН варьирует в пределах 7,5–8,7. Она содержит белки (включая иммуноглобулины, компоненты системы комплемента, альбумин, трансферрин, фибриноген, цитокины, хемокины, ферменты) и электролиты. В ней присутствуют клеточные элементы — различные виды лейкоцитов, макрофаги и эпителиальные клетки. В среднем более 90 % от общего числа лейкоцитов в жидкости десневой борозды взрослых составляют нейтрофильные гранулоциты, 5–10 % приходятся на мононуклеарные клетки. Среди последних В-лимфоциты составляют 60 %, Т-лимфоциты — 20–30 %, моноциты/макрофаги — 10–15 %. Примерно 80 % нейтрофильных гранулоцитов в десневой борозде обладают высокой функциональной активностью, способностью фагоцитировать и уничтожать микроорганизмы. Покидая десневую борозду и попадая в слюну, нейтрофилы быстро дегенерируют и погибают. При пародонтите концентрации этих клеток в жидкости десневой борозды увеличены в 10–15 раз. Постоянным клеточным элементом жидкости десневой борозды являются десквамированные (слущенные) эпителиальные клетки (эпителия прикрепления и эпителия борозды).

Поскольку ткани десневой борозды тесно контактируют с микробными биопленками, в них постоянно поступают различные бактериальные антигены, а также могут проникать и сами бактериальные клетки. Эти ткани защищены жидкостью десневой борозды, которая вымывает микробы и их продукты из борозды. В ней содержатся, наряду с активно фагоцитирующими клетками, высокие концентрации растворимых специфических и неспецифических антимикробных соединений различного происхождения. Часть этих молекул является продуктами нейтрофильных гранулоцитов, другие поступают в нее из крови или продуцируются клетками, расположенными в собственной пластинке (табл. 9.3).

Таблица 9.3. Важнейшие антимикробные соединения в жидкости десневой борозды и их клеточные источники

Антимикробные вещества	Основной клеточный источник
Дефензины	Нейтрофильные гранулоциты, эпителий борозды
Катионные белки	Нейтрофильные гранулоциты, макрофаги
Лизоцим	Нейтрофильные гранулоциты, макрофаги
Кальпротектин	Моноциты, нейтрофильные гранулоциты, эпителий борозды
Лактоферрин	Нейтрофильные гранулоциты, макрофаги
Миелопероксидаза	Нейтрофильные гранулоциты
Компоненты системы комплемента	Клетки печени (плазма крови), макрофаги, фибробласты
Иммуноглобулины (IgA, IgG и IgM)	В-лимфоциты, плазматические клетки

Клиническое значение: *диагностическое исследование жидкости десневой борозды.* При воспалении в жидкости десневой борозды в значительном количестве содержатся различные медиаторы воспаления, ферменты и другие биологически активные вещества, а также продукты ферментного разрушения тканей. Анализ содержания указанных веществ, а также подсчет количества клеток и определение их состава могут иметь существенное клиническое значение для диагностики характера, стадии и активности патологического процесса. Источниками большинства из этих веществ — биомаркеров состояния пародонта — служат клетки воспалительного инфильтрата, накапливающиеся в десне и периодонтальном пространстве, которые частично обнаруживаются и в жидкости десневой борозды. Часть продуктов, выявляемых в жидкости десневой борозды (эндотоксины, амины, бугтират, различные ферменты и их ингибиторы — такие как трипсиноподобные протеазы и коллагеназы), могут иметь микробное происхождение. Количественные показатели, характеризующие состав жидкости десневой борозды, могут использоваться также для определения эффективности лечебных мероприятий при воспалительных заболеваниях пародонта и для контроля гигиенического состояния полости рта.

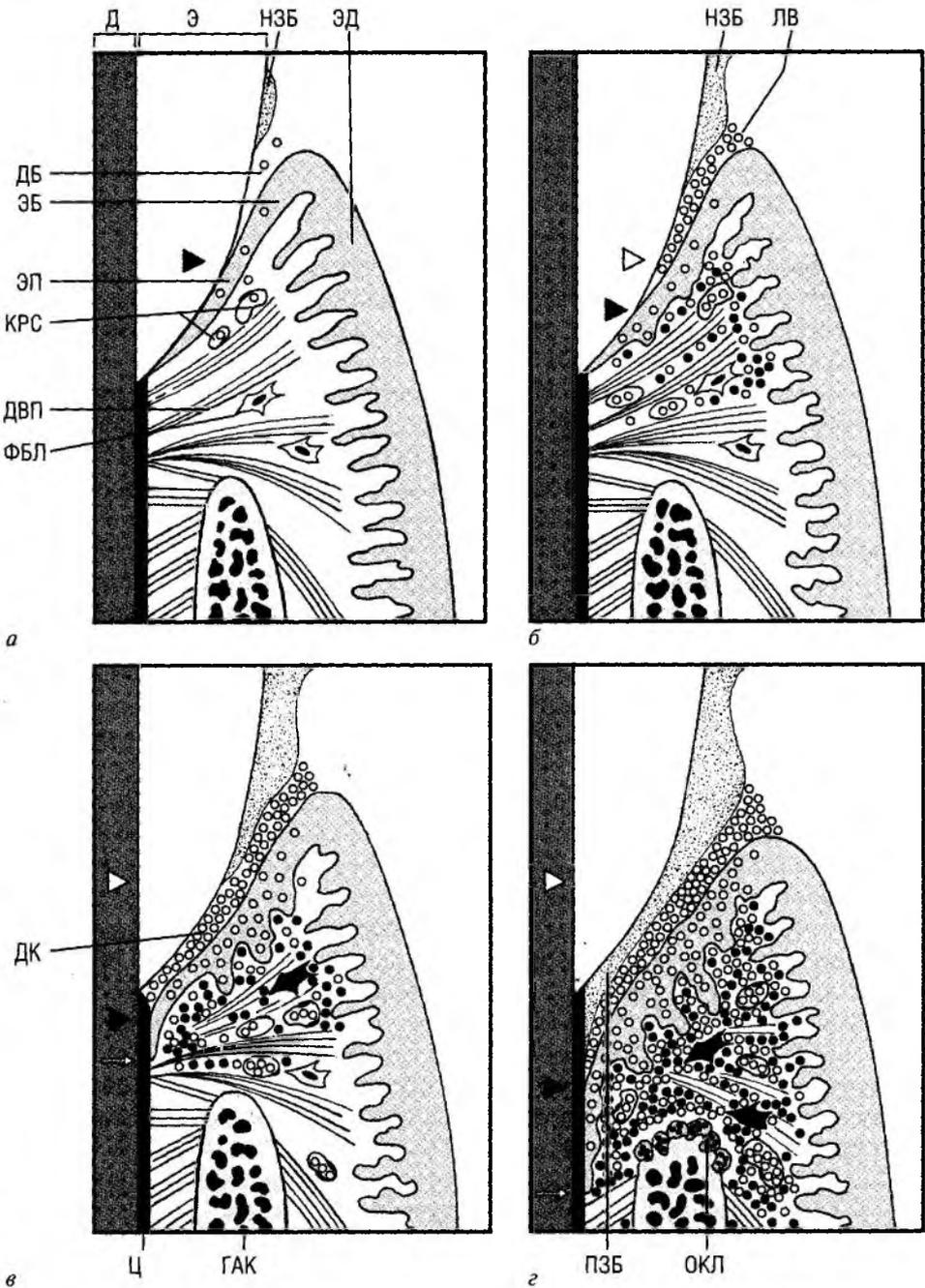
9.4.5. Возрастные изменения области зубодесневого соединения

При старении эпителий оральной поверхности десны подвергается усиленному ороговению. Скорость обновления эпителия прикрепления снижается. В цитоплазме его клеток уменьшается содержание органелл, которые частично претерпевают дегенеративные изменения. Связь эпителия с эмалью ослабевает, изменяется состояние его базальной мембраны и полудесмосом, часто происходит смещение эпителия прикрепления — его апикальная миграция, сочетающаяся с рецессией десны. В собственной пластинке уменьшается содержание десневых фибробластов, снижается их синтетическая активность. Одновременно отмечаются воспалительные явления, соединительная ткань инфильтрирована лейкоцитами, макрофагами.

9.5. КЛЕТочНЫЕ И ТКАНЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Поверхность зуба колонизирована микробами, образующими на ней зубную бляшку — сложно организованную биопленку (см. главу 5). Этой колонизации способствует отсутствие на зубной поверхности защитных антимикробных механизмов, свойственных остальной части полости рта, выстланных эпителием слизистой оболочки, таких как, например, десквамация, выработка эндогенных антимикробных веществ, способность к индукции клеточных реакций. Тем не менее, в полости рта все же имеется ряд механизмов, препятствующих колонизации поверхности зубов. Они включают ток слюны, очищающей эмаль и содержащей антимикробные молекулы, удаление микробов при пережевывании пищи, с питьем, при выполнении гигиенических процедур. Эти механизмы могут воздействовать на микроорганизмы наддесневой бляшки, однако они малоэффективны в отношении бактерий, образующих поддесневую бляшку, поскольку она располагается в условиях уникального микроокружения десневой борозды, существенно отличающегося от среды в полости рта. Поддесневая бляшка и остатки пищи, попадающие в десневую борозду, не могут быть удалены обычными гигиеническими процедурами, например чисткой зубов. На жизнедеятельность бактерий поддесневой бляшки существенное влияние могут оказывать только антимикробные вещества, входящие в состав жидкости десневой борозды, а также мигрирующие в просвет борозды лейкоциты.

Рис. 9.16. Структурно-функциональные основы развития пародонтита: *а* — *здоровая десна* характеризуется нормальным эпителием прикрепления и минимальной глубиной десневой борозды (уровень дна отмечен темным треугольником). Отдельные нейтрофильные гранулоциты (светлые кружки) мигрируют через эпителий прикрепления в направлении дна десневой борозды. Собственная пластинка содержит систему толстых пучков десневых коллагеновых волокон периодонта. Объем зубной бляшки невелик; *б* — *ранние стадии гингивита* сочетаются с увеличением объема зубной бляшки. Нейтрофильные гранулоциты, мигрирующие через эпителий прикрепления, образуют «лейкоцитарный вал», заполняющий умеренно углубленную десневую борозду (новое положение ее дна отмечено темным треугольником, прежний уровень — светлым треугольником). Под эпителием прикрепления — лейкоцитарный инфильтрат из лимфоцитов (темные кружки) и нейтрофильных гранулоцитов (светлые кружки); *в* — *активный гингивит* протекает на фоне усиленного накопления зубной бляшки и образования десневого кармана вследствие углубления и расширения десневой борозды. Происходит формирование эпителием прикрепления (кармана) латеральных гребней и его миграция в апикальном направлении — образование «длинного» эпителия прикрепления. Соединительнотканное соединение сохранено. Характерны: расширение кровеносных сосудов, усиление воспалительной инфильтрации тканей десны, повреждение фибробластов. Дно десневого кармана показано темной стрелкой, исходный уровень дна десневой борозды — светлой стрелкой; *г* — *пародонтит* характеризуется прогрессирующим разрушением соединительнотканного соединения, гибелью фибробластов и резорбцией гребня альвеолярной кости остеокластами. Происходят апикальная миграция и латеральное разрастание эпителия прикрепления, преобразовавшегося в эпителий десневого кармана (апикальный край эпителия отмечен стрелкой). Дно десневого кармана показано темным треугольником, исходный уровень — светлым треугольником). В фазу обострения бактерии внедряются в ткани зубодесневого соединения, вокруг них формируются микро- или макроабсцессы.



Ц — цемент; Д — дентин; Э — эмаль; ГАК — гребень альвеолярной кости; ДВП — десневые волокна периодонта; КРС — кровеносные сосуды; ФБЛ — фибробласты; ОКЛ — остеокласты; ДБ — десневая борозда; ДК — десневой карман; ЛВ — лейкоцитарный вал; ЭД — эпителий десны; ЭБ — эпителий борозды; ЭП — эпителий прикрепления; НЗБ — наддесневая зубная бляшка; ПЗБ — поддесневая зубная бляшка

Бактерии в поддесневой зубной бляшке (как и в наддесневой) сравнительно резистентны к антибиотикам, фагоцитозу и бактерицидным соединениям. Воздействуя на ткани десны непосредственно и своими метаболитами, они инициируют повреждение эпителия и подлежащей соединительной ткани десны, вызывая в ней обратимый воспалительный процесс — *гингивит*, который не сопровождается разрушением структур поддерживающего аппарата зуба (рис. 9.16). Гингивит может излечиться самостоятельно, при этом структура десны в области зубодесневого соединения полностью вернется к норме. Однако при неблагоприятных условиях воспаление будет прогрессировать, охватывая и повреждая все новые ткани пародонта, поэтому гингивит рассматривают как наиболее раннюю стадию воспалительно-деструктивного заболевания пародонта — *пародонтита*.

Развитие и течение пародонтита характеризуются взаимообусловленными преобразованиями как зубной бляшки, так и тканей пародонта. Так, рост микробной бляшки приводит к изменениям ее микроокружения, влияющим на селекцию в ней микроорганизмов. Одной из причин возникающих изменений является усиленная выработка жидкости десневой борозды в ответ на микробные раздражители. Эта жидкость, наряду с антимикробными факторами, содержит высокие концентрации питательных веществ. В результате описанного процесса непатогенные, преимущественно грамположительные, бактерии бляшки постепенно замещаются пародонтопатогенными микробами — анаэробными протеолитическими грамотрицательными палочками и спирохетами, способными внедряться в ткани и выделять ряд биоактивных молекул, воздействующих на эпителий, фибробласты и иммунокомпетентные клетки.

Длительное повреждение эпителия прикрепления и борозды пародонтопатогенными микроорганизмами и их продуктами обуславливает его разрастание с образованием вытянутых эпителиальных гребней, обращенных в сторону собственной пластинки. Эпителий прикрепления, поддерживая целостность эпителиального барьера, мигрирует по корню зуба в апикальном направлении, формируя «*длинный*» эпителий прикрепления. При этом постепенно происходит преобразование физиологической узкой десневой борозды в патологический расширенный и глубокий десневой карман. Последний заполнен растущей поддесневой бляшкой, содержащей от 10^7 до 10^9 различных микробных клеток, и нейтрофильными гранулоцитами, образующими «лейкоцитарный вал» между зубной бляшкой и поверхностью эпителиев борозды и прикрепления (см. рис. 9.16).

В собственной пластинке десны в области эпителия борозды и эпителия прикрепления при этом прогрессивно усиливается лейкоцитарная инфильтрация (преимущественно нейтрофилами и лимфоцитами), увеличивается проницаемость сосудов и расширяется их просвет. Фибробласты подвергаются дегенерации, происходит разрушение коллагена. Постепенно в инфильтрате начинают преобладать лимфоциты и плазматические клетки.

Описанные процессы предрасполагают к проникновению бактерий и их продуктов в периодонтальное пространство, что вызывает в нем хронический воспалительный процесс — *периодонтит*. Его следствием является на-

растающее необратимое разрушение тканей периодонта, не компенсируемое репаративными процессами. Поскольку микробные метаболиты нарушают нормальную регуляцию воспалительных и иммунных процессов в десне и периодонте, возникающие повреждения в значительной степени обусловлены деятельностью активированных собственных клеток периодонта и воспалительного инфильтрата.

При прогрессировании периодонтита воспалительный процесс затрагивает не только собственно периодонт, но распространяется на цемент, альвеолярный отросток и десну, охватывая, таким образом, весь комплекс тканей поддерживающего аппарата зуба (пародонт). Возникающее воспалительно-деструктивное заболевание пародонта (*пародонтит*) обуславливает протекающее с различной скоростью (в зависимости от формы заболевания) разрушение волокон периодонта, резорбцию альвеолярного отростка, повреждение цемента (см. рис. 9.16), завершаясь, в конечном итоге, расшатыванием и выпадением зубов.

Установлены характерные ассоциации микробов, обуславливающие определенные формы заболевания, различные по своей тяжести и длительности течения. На ход этого заболевания существенное влияние оказывают генетические факторы, определяющие выраженность различных клеточных реакций, чувствительность тканей к повреждению и их способность к регенерации. Развитию и тяжелому течению пародонтита способствует курение, которое ускоряет образование зубной бляшки и отложение зубного камня, угнетает функции нейтрофилов, лимфоцитов и фибробластов, тормозит регенерацию тканей, уменьшает кровоснабжение области зубодесневого соединения и периодонта.

Пародонтит — заболевание органов полости рта, которое чрезвычайно распространено во всех странах (занимая второе место после кариеса). Он поражает половину детского населения и почти все взрослое население мира. Вместе с кариесом пародонтит является главной причиной потери зубов у людей различного возраста. При лечении пародонтита вслед за устранением инфекционного процесса проводятся различные мероприятия, направленные на восстановление целостности поддерживающего аппарата зуба. Такие воздействия включают введение веществ, стимулирующих образование костной ткани альвеолы и регенерацию периодонта.

Клиническое значение: *связь пародонтита с соматическими (системными) заболеваниями организма.* В последние годы все большее внимание привлекает действие микробов, колонизирующих эпителий десны, поверхность зуба и вызывающих пародонтит, на весь организм человека (системный эффект пародонтопатогенных микроорганизмов). В ряде исследований получены убедительные сведения, которые позволяют с высокой степенью вероятности утверждать, что инфекции полости рта, в особенности пародонтит, способствуют развитию или даже, возможно, являются причинными факторами некоторых системных заболеваний человека. К последним относят атеросклероз сосудов сердца и мозга, инфаркт миокарда, инсульт, инфекционный эндокардит, бактериальную пневмонию, преждевременные роды, сахарный диабет. Эти заболевания связывают

с повреждением тканей и органов в результате: 1) непосредственного патогенного действия микроорганизмов, распространяющихся с током крови из пародонта (что подтверждается, например, обнаружением пародонтопатогенных бактерий в атеросклеротических бляшках), и 2) всасывания и циркуляции в крови микробных продуктов — экзо- и эндотоксинов, растворимых антигенов и т. п., а также провоспалительных факторов (цитокинов, факторов роста, простагландинов, лейкотриенов и др.), которые образуются в значительном количестве в пораженном инфекцией пародонте.

Контрольные вопросы

1. Дайте характеристику состава и функции поддерживающего аппарата зуба.
2. Опишите общий план строения и функции периодонта.
3. Дайте характеристику клеток периодонта.
4. Опишите строение, функцию и клиническое значение эпителиальных остатков Малассе.
5. Охарактеризуйте структурно-функциональную организацию межклеточного вещества периодонта, укажите на направление хода главных пучков коллагеновых волокон.
6. Опишите кровоснабжение и иннервацию периодонта.
7. Дайте характеристику возрастным изменениям периодонта.
8. Опишите закономерности физиологической и репаративной регенерации периодонта, роль периодонта в ортодонтическом перемещении зубов.
9. Дайте характеристику структурной организации и функций альвеолярного отростка.
10. Опишите строение, функцию клеток альвеолярного отростка и механизмы регуляции их деятельности.
11. Опишите закономерности физиологической и репаративной регенерации альвеолярного отростка, его перестройки при ортодонтическом перемещении зубов и при старении.
12. Охарактеризуйте строение, функции и защитные механизмы зубодесневое соединения.
13. Дайте характеристику эпителиев борозды и прикрепления.
14. Назовите химический и клеточный состав жидкости десневой борозды и оцените диагностическое значение его изменений.
15. Охарактеризуйте важнейшие клеточные и тканевые механизмы развития заболеваний пародонта.

СТРОЕНИЕ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА И ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ

10.1. ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОЙ СУСТАВ

10.1.1. Общая характеристика и функции

Височно-нижнечелюстной сустав (лат. *articulatio temporomandibularis*) представляет собой парное подвижное синовиальное соединение нижней челюсти с височной костью. За исключением суставов между слуховыми косточками, он является единственным истинным суставом, связывающим кости головы. Этот сустав участвует в пережевывании и проглатывании пищи, речи, зевании, мимических движениях. В нем различные по характеру движения (скольжение, вращение) могут совершаться по горизонтальной, вертикальной и сагиттальной осям. Благодаря этому сустав обеспечивает:

- 1) опускание и поднятие нижней челюсти (открывание и закрывание рта);
- 2) смещение нижней челюсти вперед (выдвижение) и назад (возвращение в исходное положение);
- 3) боковые движения челюсти (вправо и влево).

Парные нижнечелюстные суставы образуют единую кинематическую систему, поскольку обе суставные головки нижней челюсти функционируют одновременно при пережевывании пищи, разговоре, зевании. Между тем, возможны одновременные движения в каждом суставе в различных направлениях.

Височно-нижнечелюстной сустав подвергается значительным механическим нагрузкам — при откусывании они достигают нескольких сотен ньютонов. При оценке общего объема нагрузок, приходящихся на этот сустав, следует учитывать, что они воздействуют на него непрерывно в течение всей жизни человека, регулярно повторяясь с высокой частотой — этот сустав нередко считают самым подвижным в организме. Измерения показали, что движения в височно-нижнечелюстном суставе происходят до 2000 раз в течение 1 сут. Большое значение для функции сустава имеет сохранность зубных рядов.

Височно-нижнечелюстной сустав по строению считается одним из самых сложных синовиальных соединений человеческого тела, по анатомической классификации его обычно относят к блоковидным суставам с вращательно-скользящими движениями. Этот сустав сочетает в себе общие характерные признаки всех синовиальных соединений с рядом специфических особенностей.

Как и в других суставах, костные элементы височно-нижнечелюстного сустава удерживаются посредством *связок* и окружены плотной соединительно-тканной *суставной капсулой (сумкой)*, охватывающей их концы в виде муфты. Для достижения минимального трения суставные поверхности костей покрыты гладким *суставным хрящом* и смачиваются *синовиальной жидкостью*, заполняющей

суставную полость. Выработка синовиальной жидкости осуществляется клетками внутреннего слоя суставной капсулы.

Необычные черты этого сустава:

- 1) суставные поверхности сочленяющихся костей *не конгруэнтны*, т. е. геометрически не соответствуют друг другу; это обеспечивает достаточную степень свободы движений в суставе, но снижает его прочность;
- 2) неконгруэнтность поверхностей компенсируется благодаря наличию между ними *суставного диска*;
- 3) суставной диск разгораживает полость сустава на два обособленных отдела (верхний и нижний);
- 4) хрящ, покрывающий суставные поверхности, не гиалиновый (как в большинстве суставов), а волокнистый;
- 5) одна кость (нижняя челюсть) образует два одинаковых парных сустава, благодаря чему движение в одном из них сопровождается движением в другом.

Состояние височно-нижнечелюстного сустава — важный фактор, определяющий форму и функцию всей нижней челюсти. Более того, заболевание, травма или деформация, затрагивающие один или оба височно-нижнечелюстных сустава, могут, в зависимости от возраста пациента и степени нарушения, оказать пагубное влияние на рост и симметрию нижней части лица. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава часто может приводить к изменениям речи, функций глотания и жевания. Нормальная деятельность этого сустава обеспечивается гармоническим взаимодействием его структурных компонентов.

Основные структурные компоненты височно-нижнечелюстного сустава:

- 1) суставные поверхности сочленяющихся костей, покрытые суставным хрящом;
- 2) суставной диск;
- 3) суставная капсула, окружающая область сустава (концы костей) в виде муфты и ограничивающая суставную полость.

К вспомогательным образованиям суставов относят связки, окружающие и укрепляющие суставную капсулу.

10.1.2. Суставные поверхности сочленяющихся костей

Костные структуры височно-нижнечелюстного сустава представлены (рис. 10.1):

- 1) *нижнечелюстной суставной ямкой* — задней вогнутой частью суставной поверхности височной кости, имеющей вид овального вдавления в чешуйчатой части этой кости кпереди от наружного слухового отверстия;
- 2) *суставным бугорком* — передней выпуклой частью суставной поверхности височной кости, лежащей фронтально от суставной ямки;
- 3) *головкой нижней челюсти* (которая располагается в суставной ямке).

Нижнечелюстная суставная ямка. Крыша ямки образована тонким слоем компактной кости. Глубина суставной ямки зависит от высоты суставного бугорка и наклона его задней поверхности. Она варьирует у разных людей, составляя в среднем 6–9 мм. Суставная поверхность занимает только передний

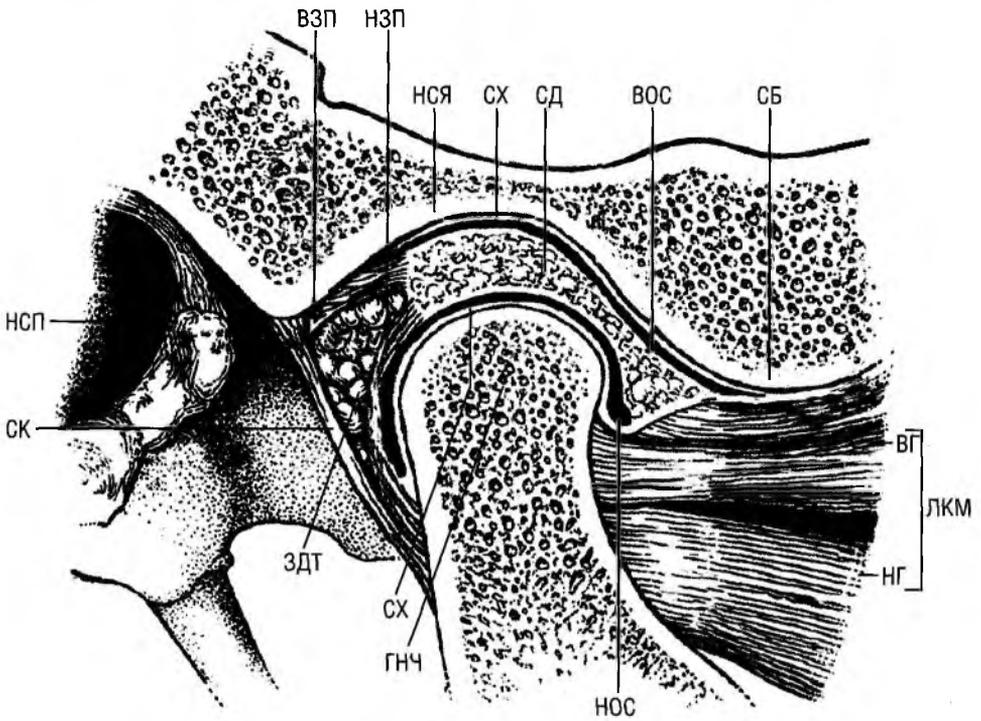


Рис. 10.1. Строение височно-нижнечелюстного сустава (в сагиттальной плоскости): НСЯ — нижнечелюстная суставная ямка; СБ — суставной бугорок; ГНЧ — головка нижней челюсти; СХ — суставной хрящ; СД — суставной диск; ВОС — верхний отдел сустава (верхняя суставная щель); НОС — нижний отдел сустава (нижняя суставная щель); ВЗП — верхняя задисковая пластинка; НЗП — нижняя задисковая пластинка; ЗДТ — задисковая ткань; СК — суставная капсула; ЛКМ — латеральная крыловидная мышца: верхняя головка (ВГ), нижняя головка (НГ); НСП — наружный слуховой проход

отдел ямки, который окружен капсулой сустава и поэтому носит название внутрикапсулярной части. Задняя (внекапсулярная) часть нижнечелюстной ямки находится за пределами суставной сумки, границей между этими частями служит каменисто-барабанная щель. Суставная поверхность нижнечелюстной ямки продолжается на суставной бугорок вплоть до его переднего отдела.

Суставной бугорок располагается непосредственно кпереди и параллельно суставной ямке, он представляет собой валик, выпуклый в сагиттальном направлении и слегка вогнутый — во фронтальном. Основу бугорка образует губчатая кость, на его поверхности располагается слой компактной кости. Высота бугорка зависит от возраста и зубной окклюзии — он достигает наибольшего развития в среднем возрасте при наличии интактных зубных рядов и уменьшается по мере старения и потери зубов.

Головка нижней челюсти также имеет вид валика на конце суставного отростка нижней челюсти с поперечным размером около 1 см и шириной (переднезадним размером) 0,5 см. По своей сложной геометрической форме она приближается к трехосевому эллипсоиду. Выпуклые передняя и верхняя

поверхности головки являются суставными; их общая площадь составляет порядка 200 мм², что примерно в 2 раза меньше поверхности суставной ямки. Костные структуры в височно-нижнечелюстном суставе, как и в других суставах, покрыты суставным хрящом, который здесь, однако, имеет ряд особенностей.

10.1.3. Суставной хрящ

Общая характеристика и функции суставного хряща

Суставной хрящ, покрывающий сочленяющиеся поверхности височно-нижнечелюстного сустава, — волокнистый. Он образует тонкий (около 100 мкм) слой на поверхности суставной ямки спереди от каменисто-барабанной щели и, утолщаясь, продолжается в аналогичный хрящ суставного бугорка. Такой же хрящ в виде равномерного слоя толщиной около 300–400 мкм покрывает передневерхнюю часть головки нижней челюсти. Питательные вещества поступают в суставной хрящ из синовиальной жидкости (главный источник) и частично из сосудов субхондральной зоны. Питанию хряща способствует его пористость и способность при сдавлении всасывать вещества из синовиальной жидкости. Суставной хрящ обладает гладкостью, которая облегчает скольжение суставных поверхностей, а благодаря его упругости происходит амортизация толчков. Суставной хрящ прочно прикреплен к кости посредством коллагеновых волокон.

Функции суставного хряща:

- 1) создание гладкой суставной поверхности, способствующей минимальному трению при скольжении сочленяющихся структур, выделение смазочных веществ;
- 2) поглощение ударных нагрузок;
- 3) распределение давления на подлежащие костные структуры;
- 4) обеспечение роста нижней челюсти в пре- и постнатальном периодах (для хряща головки нижней челюсти) — см. главу 11.

Для выполнения указанных функций суставной хрящ должен обладать способностью противостоять действию биомеханических сил, преодолевать значительные компрессионные нагрузки и сдвигающие усилия, воздействующие на него при движениях в суставе, иметь высокие прочность и износостойчивость. Более того, характерной биологической особенностью этого хряща является его способность к адаптивной перестройке в ответ на такие внешние воздействия, как изменения прикуса, механических нагрузок и положения нижней челюсти. Отмеченные механические и биологические свойства суставного хряща обеспечиваются особенностями его гистологического строения.

Гистологическое строение суставного хряща

Гистологически суставной хрящ состоит из хрящевых клеток — *хондроцитов* и преобладающего по объему межклеточного вещества — *хрящевого матрикса*. Основной функцией хондроцитов является выработка и поддержание нормального состояния хрящевого матрикса, а также замещение непрерывно изнашивающегося матрикса новым.

Хондроциты являются единственным клеточным типом в суставном хряще височно-нижнечелюстного сустава человека, несмотря на свою важную роль, они занимают в нем лишь очень малую часть — около 1 % объема.

Строение хондроцитов. В различных зонах хряща хондроциты имеют неодинаковую форму, которая варьирует от уплощенной в наружных слоях до округлой в глубоких. Уплощенные клетки поверхностного слоя с учетом преимущественной выработки ими коллагена I типа нередко описывают как фибробласты или фиброциты. Хондроциты располагаются в ячейках — *лакунах*, разделенных широкими промежутками хрящевого матрикса. В глубоких участках лакуна может вмещать несколько хондроцитов (чаще всего два) — *изогенную группу*. Цитоплазма хондроцитов содержит развитые ГЭС и комплекс Гольджи, многочисленные митохондрии, что указывает на синтетическую активность этих клеток. В ней присутствует также хорошо выраженный цитоскелет, встречаются гранулы гликогена, липидные капли. В некоторых хондроцитах обнаруживаются короткие единичные реснички, проникающие в матрикс. Предполагается, что такие реснички играют роль сенсорных структур, воспринимающих механические напряжения внутри хрящевого матрикса.

Секреторные продукты хондроцитов. Хондроциты синтезируют разнообразные структурные молекулы матрикса, включая коллагены, протеогликаны и неколлагеновые структурные белки. Они продуцируют также регуляторные молекулы (факторы роста, цитокины), ферменты, разрушающие компоненты матрикса и участвующие в его обновлении, смазывающие вещества, выделяемые на суставную поверхность, антимикробные факторы. На активность выработки всех молекул хондроцитами существенное влияние оказывают механические нагрузки, которые передаются на эти клетки благодаря их связи с компонентами матрикса.

Описана продукция хондроцитами волокнистого хряща всех видов фибриллярных коллагенов (типы I, II, III, V и XI), коллагенов, ассоциированных с фибриллами (типы IX и XII), и образующих сети коллагенов (типы VI и X). Протеогликаны включают крупные молекулы, образующие агрегаты (агрекан и верзикан) и мелкие богатые лейцином молекулы (декорин, бигликан, люмикан, фибромодулин). Из неколлагеновых белков наиболее изучен тенасцин-С.

Важными секреторными продуктами хондроцитов служат МПМ, агриканаза и другие ферменты, разрушающие компоненты хрящевого матрикса и способствующие его перестройке и обновлению. Установлено, что активность выработки хондроцитами литических ферментов зависит от механических нагрузок на хрящ, которые в существенной мере обусловлены свойствами пищевых продуктов. Так, при употреблении мягкой пищи экспрессия МПМ возрастает, что может увеличивать ранимость хряща. С возрастом экспрессия некоторых МПМ снижается.

Анаболические цитокины (например, ИФР-I и ТФР-β) усиливают синтез матрикса хондроцитами. Напротив, катаболические цитокины (например, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α) стимулируют выработку ими протеаз, которые участвуют в разрушении матрикса.

Гиалуриновая кислота (гиалуронан) синтезируется хондроцитами необычным образом, минуя ГЭС и комплекс Гольджи, поскольку ферменты, обеспечивающие

ее биосинтез (синтазы гиалуроната, или HAS-протеины), находятся в плазмолемме клеток. Образующийся полимер гиалуроново́й кислоты попадает непосредственно в межклеточное пространство.

Обеспечивая обновление хрящевого матрикса, хондроциты синтезируют его компоненты в строго определенных пропорциях, после чего образованные ими макромолекулы проходят «сборку» и включаются в высокоорганизованную трехмерную сеть. Поддержание физиологического состояния хрящевого матрикса предполагает непрерывное замещение разрушенных молекул новыми и, возможно, его адекватную перестройку при адаптации к меняющимся нагрузкам. Для выполнения этих задач хондроциты должны обладать способностью воспринимать изменения состава матрикса, возникшие в результате деградации его определенных макромолекул, а также определять потребность в перестройке матрикса, обусловленную изменениями механических нагрузок.

Хондроциты являются механо-, хемо- и электрочувствительными клетками, реагирующими на давление, растяжение, деформацию, потоки жидкости и распространяющиеся электрические потенциалы усилением или снижением активности определенных групп генов. Реагируя на механические сигналы, хондроциты взаимодействуют с окружающей их средой посредством многообразных ассоциированных с плазмолеммой рецепторов, которые связывают как растворимые факторы (цитокины и факторы роста), так и нерастворимые лиганды (белки матрикса). К первой группе относятся рецепторы интерлейкинов, факторов роста (ИФР, ФРФ), КМБ, родственного паратгормону белка (PTHrP). Рецепторы второй группы обеспечивают взаимодействие между хондроцитами и окружающим их трехмерным матриксом, объединяя их в единую живую морфофункциональную систему. К ним относятся интегриновые рецепторы хондроцитов, связывающиеся с коллагеном ($\alpha_2\beta_1$) и фибронектином ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$), анкорин СII (аннексин V), взаимодействующий с коллагенами, и CD44 — трансмембранный рецептор гиалуроново́й кислоты, связанный с цитоскелетом. Благодаря CD44 поверхность хондроцита удерживает макромолекулярные комплексы, содержащие молекулы гиалуроново́й кислоты (гиалуроната) и агрекана. Внутриклеточные молекулярные механизмы и пути, воспринимающие и передающие механические сигналы, влияют на рост, дифференцировку клеток и поддержание гомеостаза в суставном хряще.

Хондроциты контролируют состав матрикса суставного хряща благодаря своей способности реагировать на аутокринные и паракринные анаболические и катаболические сигналы. Синтетическая активность хондроцитов стимулируется ИФР-I, который усиливает выработку ими агрекана и коллагена II и I типов. Одновременно ИФР-I угнетает базальное и стимулированное цитокинами разрушение протеогликанов хряща. По некоторым данным, ИФР-I, продуцируемый в самом хряще, играет в физиологии хряща не меньшую роль, чем уровни циркулирующего ИФР-II. Из катаболических цитокинов наибольшее значение имеют ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . ИЛ-1 не только индуцирует резорбцию суставного хряща, но и угнетает синтез компонентов его матрикса — агрекана и коллагена.

Хондроциты поверхностного слоя хряща совместно с клетками суставной капсулы (синовиоцитами) вырабатывают *лубрицин* — муциноподобный гли-

копротеин с высокой молекулярной массой, который обладает смазывающими и антиадгезивными свойствами. В отличие от других компонентов хрящевого матрикса, лубрицин не остается в его составе, а выделяется на поверхность хряща.

Хондроциты суставного хряща в норме вырабатывают ряд антимикробных соединений: β_1 -дефензин человека, лактоферрин, лизоцим и катионный антимикробный пептид 37 (CAP-37). При воспалении в хондроцитах индуцируется экспрессия β_2 -дефензина человека. Эти данные свидетельствуют о существовании ранее неизвестного защитного антимикробного механизма в суставах человека.

Питание хондроцитов суставного хряща у взрослого происходит почти исключительно за счет синовиальной жидкости. Для того чтобы попасть в эти клетки, молекулы питательных веществ преодолевают диффузионный барьер, образованный хрящевым матриксом. Этот барьер ограничивает проникновение молекул в зависимости не только от их массы, но также от их электрического заряда и пространственной конфигурации. Кислород очень слабо проникает в матрикс, поэтому основные метаболические реакции хондроцитов осуществляются за счет анаэробных (гликолитических) процессов энергообеспечения. Вероятно, по этой причине интенсивность обменных процессов в ткани суставного хряща в целом сравнительно невелика, что связывают как с низким уровнем энергетического обеспечения, так и с малочисленностью хондроцитов.

Хрящевой матрикс представляет собой сложно организованный трехмерный волокнистый каркас (рис. 10.2), состоящий из коллагеновых волокон и фибрилл, неколлагеновых белков, агрегатов протеогликанов, небольшого количества липидов и связанный с большим объемом воды. Обезвоженный суставной хрящ на 60 % состоит из коллагена, на 25–30 % из протеогликанов и на 10–15 % — из гликопротеинов, неколлагеновых белков и липидов.

Большая прочность и устойчивость к нагрузкам хрящевого матрикса обеспечивается молекулярным и пространственным взаимодействием его основных компонентов — коллагенов, агрегатов протеогликанов и воды. Коллагеновая сеть обеспечивает механическую прочность хряща, в частности его прочность на разрыв. Протеогликаны и неколлагеновые белки взаимодействуют с коллагеновой сетью и включаются внутрь нее, связывая воду. Некоторые неколлагеновые белки способствуют организации и стабилизации трехмерной сети матрикса, другие обеспечивают связь хондроцитов с макромолекулами матрикса.

Коллагены хрящевого матрикса представлены в височно-нижнечелюстном суставе, главным образом, коллагенами I и II типов, образующими волокна и фибриллы, а также небольшим количеством коллагенов III, V, IX, XI и XII типов. Содержание коллагена максимально в периферической зоне хряща, обращенной в полость сустава, где, в отличие от хрящей других суставов (образованных гиалиновым хрящом), в матриксе преобладает коллаген I типа. В небольшом количестве в этой зоне находится и коллаген III типа. Более глубокие зоны характеризуются присутствием, наряду с коллагеном I типа, коллагена II типа. Наиболее высокие концентрации коллагена II типа характерны для матрикса, непосредственно окружающего хондроциты. Здесь же обнаруживаются коллаген V типа и фибронектин.

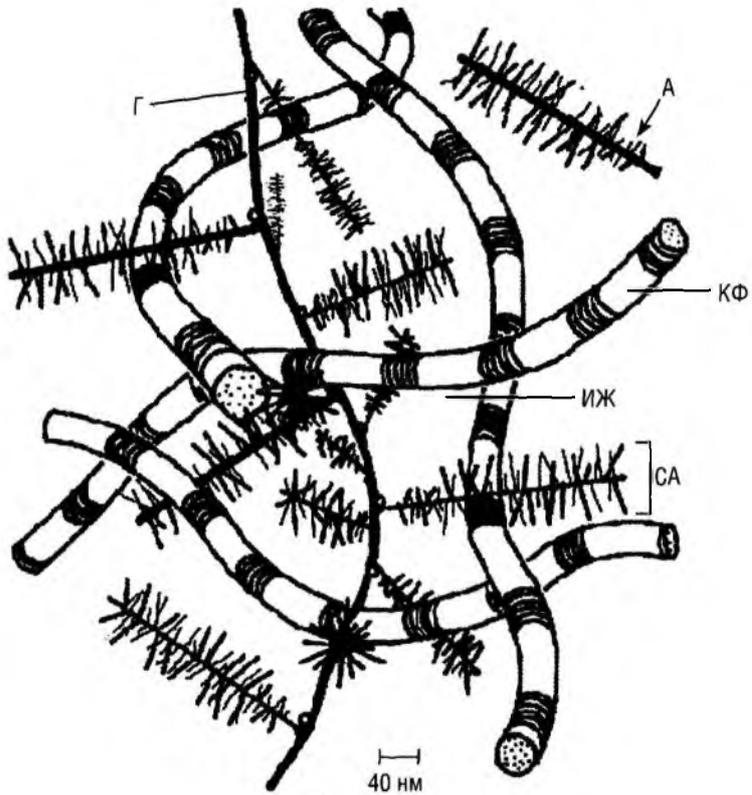


Рис. 10.2. Молекулярная организация хрящевого матрикса. Хрящевой матрикс представляет собой сложно организованную трехмерную волокнистую структуру, состоящую, главным образом, из волокон и фибрилл коллагена I и II типов, взаимодействующих с агрегатами протеогликанов (преимущественно агрекана). Матрикс насыщен большим количеством воды, связанной большей частью с гликозаминогликанами, входящими в состав протеогликанов. КФ — коллагеновая фибрилла; Г — гиалуронан; А — агрекан; СА — связанный агрекан; ИЖ — интерстициальная жидкость

Протеогликаны хрящевого матрикса. В суставном хряще височно-нижнечелюстного сустава присутствуют такие протеогликаны, как верзикан и декорин, однако основным протеогликаном является агрекан, образующий крупные макромолекулы — агрегаты. В отличие от коллагенов, содержание протеогликанов в периферической зоне суставного хряща, обращенной в полость сустава, невелико и увеличивается в направлении середины хряща, поэтому агрекан сосредоточен преимущественно в зонах зрелого и гипертрофированного хряща. Гидратированные протеогликаны являются главным компонентом хряща, обуславливающим устойчивость хряща к компрессионным нагрузкам. Их присутствие обеспечивает высокое осмотическое давление, препятствующее сдавливанию хряща. Протеогликаны состоят из осевого белка, с которым связаны гликозаминогликаны. Из последних главными являются гиалуроновая кислота, хондройтинсульфат и кератансульфат. Гиалуроновая кислота обеспечивает вязкость, целостность и гомеостаз хряща, она присутствует также и в си-

новиальной жидкости, определяя ее смазывающие свойства. Протеогликаны связывают интерстициальную жидкость, причем объем одного из основных гликозаминогликанов, входящих в их состав (хондроитинсульфата), в гидратированном состоянии увеличивается в 30–50 раз по сравнению с сухой массой. Поскольку протеогликаны погружены в коллагеновый матрикс и взаимодействуют с его элементами, этот каркас препятствует дальнейшему связыванию воды (и увеличению объема), в результате чего внутри хряща создается определенное давление.

Вода в хрящевом матриксе является самым весомым компонентом как матрикса, так и всего суставного хряща (на нее приходится до 75–80 % его влажной массы). Лишь небольшой объем воды в хряще находится внутриклеточно, большая же ее часть располагается именно в хрящевом матриксе. Непосредственно с коллагеновыми фибриллами связаны около 30 % воды, основная ее масса связана с гликозаминогликанами, входящими в состав протеогликанов, и занимает пространства между коллагеновыми фибриллами. Распределение воды (интерстициальной жидкости) в матриксе суставного хряща неравномерно. Она концентрируется около суставной поверхности (здесь матрикс на 80 % состоит из воды), по мере углубления внутрь хряща доля воды снижается до 65 %. Вода содержит разнообразные мобильные катионы, которые существенно влияют на механические и физико-химические свойства хряща. Вода играет первостепенную роль в сохранении жизнеспособности лишённого кровеносных сосудов суставного хряща, поскольку она опосредует транспорт газов, питательных веществ и продуктов обмена между хондроцитами и синовиальной жидкостью. При воздействии давления на хрящ до 70 % его воды (а вместе с ней и растворенные в воде вещества) приходят в движение, перемещаясь внутри хрящевого матрикса. Это имеет большое значение для обеспечения механических свойств (упругости) хряща и для смазывания его поверхности.

Обновление хрящевого матрикса. Вследствие сравнительно низкой метаболической активности хондроцитов и их относительной малочисленности в суставном хряще обновление его компонентов протекает очень медленно. Как и в других зрелых хрящах взрослого человека, полное обновление протеогликанов в хрящах височно-нижнечелюстного сустава занимает многие месяцы, а коллагенов — происходит еще медленнее. Главный коллаген хряща (коллаген II типа) обладает большей устойчивостью по сравнению с другими фибриллярными коллагенами, что связано с развитой системой внутри- и межмолекулярных поперечных химических связей. По этой причине он подвергается разрушению лишь некоторыми металлопротеиназами матрикса. Наибольшей активностью в отношении коллагена II типа обладает МПМ-3 (коллагеназа-3). Малые протеогликаны, которые стабилизируют сеть коллагеновых волокон, довольно резистентны к действию МПМ. Разрушение агрекана происходит под действием агрекеназ и завершается лизосомальными гликозидазами.

Архитектоника хряща височно-нижнечелюстного сустава

Структурная организация хряща височно-нижнечелюстного сустава характеризуется наличием нескольких взаимосвязанных слоев (зон), каждая

из которых необходима для обеспечения хряща способностью оптимально преодолевать физиологические нагрузки. По своей архитектонике этот хрящ несколько отличается от большинства суставных хрящей, образованных, как правило, гиалиновой хрящевой тканью. Единого общепринятого наименования слоев этого хряща не существует, поэтому количество выделяемых слоев и их названия в различных источниках существенно различаются. Наиболее часто в волокнистом суставном хряще височно-нижнечелюстного сустава выделяют следующие слои, именуемые зонами (в направлении снаружи вглубь):

- 1) *волокнистую (фиброзную), или суставную, зону;*
- 2) *пролиферативную зону;*
- 3) *зону зрелого хряща;*
- 4) *зону гипертрофированного хряща;*
- 5) *зону обызвествленного хряща (рис. 10.3).*

В некоторых источниках две предпоследние зоны описывают как единую *волокнисто-хрящевую зону (зону волокнистого хряща)*. В каждой из зон суставного хряща имеются характерные особенности хондроцитов и хрящевой матрикса. Клетки различных зон обладают неодинаковой формой, размерами, ультраструктурой, пространственной ориентацией, уровнем и маркерами дифференцировки, экспрессией генов, характером секретируемых молекул и скоростью их выработки.

1. Волокнистая (фиброзная), или суставная, зона — наружная, занимает примерно 10 % толщины суставного хряща, содержит немногочисленные плоские клетки, между которыми расположены толстые пучки коллагеновых волокон. В этой зоне по сравнению с другими зонами хряща максимально содержание коллагена и минимально — протеогликанов. Она обладает гладкой поверхностью, необходимой для взаимного скольжения сочленяющихся структур; характеризуется наибольшей прочностью, ограничивает проникновение молекул из синовиальной жидкости внутрь суставного хряща, первая подвергается возрастным изменениям и дегенеративным преобразованиям при остеоартрите.

Клетки — хондроциты — в этой зоне имеют уплощенную (дисковидную) форму. Из-за нее их нередко называют в литературе фибробластами и даже фиброцитами. Это связано также с тем, что главным синтетическим продуктом хондроцитов этой зоны служит коллаген I типа, что, безусловно, сближает их с фибробластами. Однако они вырабатывают также протеогликаны, гиалуроновую кислоту, лубрицин и белок (протеогликан) поверхностной зоны (протеогликан-4).

Уникальная особенность этого слоя хряща — наличие в нем недавно открытой особой популяции клеток с признаками *незрелых* или *прогениторных* (экспрессия маркеров Stro-1, Notch-1, CD105 и CD166). Выделение и культивирование этих клеток показало, что они обладают *мультипотентными* свойствами: в определенных условиях они способны дифференцироваться не только в хондробласты, но и в остеобласты и жировые клетки. В связи с обнаружением прогениторных клеток предполагается, что наружная волокнистая зона является резервуаром камбиальных элементов суставного хряща. Из этой зоны такие клетки могут мигрировать в более глубоко лежащие зоны, восполняя естественную убыль хондроцитов, и превращаться в клетки, синтезирующие хрящевой матрикс.

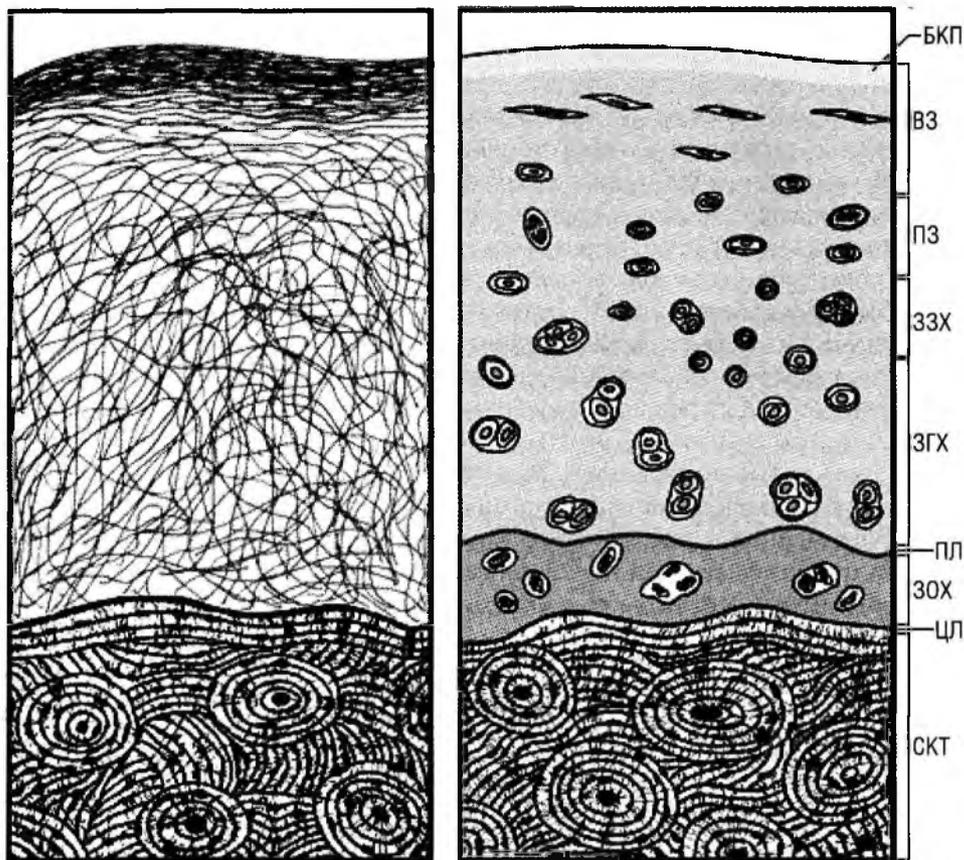


Рис. 10.3. Архитектоника хряща височно-нижнечелюстного сустава. На рисунке представлены слои (зоны) зрелого суставного хряща головки нижней челюсти. Слева показаны пространственное распределение и ориентация коллагеновых волокон, справа — особенности клеток и межклеточного вещества. ВЗ — волокнистая (фиброзная) зона; БКП — бесклеточная пластинка; ПЗ — пролиферативная зона; ЗЗХ — зона зрелого хряща; ЗГХ — зона гипертрофированного хряща; ПЛ — пограничная линия; ЗОХ — зона обызвествленного хряща; ЦЛ — цементирующая линия; СКТ — субхондральная костная ткань

Между клетками волокнистой зоны находятся преобладающие по занимаемому ими объему (до 85 %) толстые пучки коллагеновых волокон (коллаген I типа), лежащие параллельно (тангенциально), местами под острым углом к поверхности сустава. Описаны также немногочисленные эластические волокна. В целом отмеченное расположение коллагеновых волокон способствует максимальной устойчивости хряща к механическим напряжениям при сдвиге и сдавлении.

Наиболее периферический *поверхностный слой*, или *бесклеточная пластинка*, — светлый, оксифильный, гомогенно окрашенный слой толщиной 1–3 мкм, обращенный в полость сустава. Благодаря его оптическим свойствам этот слой нередко именуют также *lamina splendens* (от лат. *lamina* — пластинка

и *splendens* — яркая). Гистологически он представлен плотно упакованными, переплетенными между собой коллагеновыми фибриллами, которые лежат параллельно поверхности хряща или под острым углом к ней. Поверхностный слой имеет особое значение для сохранения механических свойств (прочности и износоустойчивости) всего суставного хряща: его повреждение приводит к ускоренному стиранию хряща, резкому снижению его прочности вследствие прогрессирующего выделения протеогликанов в синовиальную среду. При избыточных механических нагрузках может происходить полный или частичный отрыв поверхностного слоя от остальной части суставного хряща.

2. Проллиферативная зона — сравнительно тонкая, сужается с возрастом (и практически исчезает с формированием сустава). Она содержит митотически делящиеся хондроциты (особенно многочисленные во время роста хряща), разбросанные по ней диффузно и не образующие клеточных колонок (в отличие от гиалинового суставного хряща). Хондроциты в этой зоне более многочисленны, чем в волокнистой зоне. Они играют роль клеток-предшественников для клеточных элементов как поверхностной волокнистой зоны, так и глубже расположенных слоев хряща. Между тем, в нормальном суставном хряще взрослого человека делящиеся клетки встречаются редко. С учетом обнаружения прогениторных клеток в волокнистой зоне здесь, вероятно, располагаются клетки амплифицирующей популяции. В матриксе присутствуют фибриллы коллагена I и II типа, протеогликаны.

3. Зона зрелого хряща содержит хондроциты округлой или овальной формы, частично расположенные в виде мелких изогенных групп. Матрикс, наряду с коллагеном I типа, содержит значительное количество коллагена II типа и протеогликанов. В матриксе преобладают произвольно ориентированные пересекающиеся волокна и радиально лежащие коллагеновые пучки. Коллагеновые волокна ориентированы преимущественно под углом к суставной поверхности, приближаясь к ней *в виде дуг*, в глубокой части зоны они располагаются *радиально* — перпендикулярно суставной поверхности. Описанное строение матрикса данной зоны соответствует характеру влияющих на нее механических нагрузок. В отличие от наружной волокнистой зоны, на которую воздействуют, главным образом, касательные напряжения (срезающие усилия), зона зрелого хряща подвергается преимущественному действию давления (компрессионных сил).

4. Зона гипертрофированного хряща является продолжением вглубь хряща зоны зрелого хряща. Вместе эти зоны по толщине составляют основную часть суставного хряща и часто именуется *волокнисто-хрящевой зоной*. Хондроциты в данной зоне крупные (их объем увеличен в несколько раз), овальной формы, частично образуют мелкие изогенные группы. Матрикс имеет ту же структурную организацию, что в предыдущей зоне, однако относительное содержание территориального матрикса увеличено. Коллагеновые волокна ориентированы преимущественно радиально. Эта зона, как и следующая, содержит, наряду с коллагенами I и II типов, коллаген X типа. Выработка последнего считается признаком завершения клетками программы хондрогенеза. Коллаген X типа обладает свойствами кальций-связывающего белка, поэтому его выработка способствует обызвествлению хрящевого матрикса. Гипертрофированные

хондроциты экспрессируют также мощный ангиогенный фактор ФРСЭ, по-видимому, необходимый для процесса энхондрального окостенения в растущей головке: вместе с кровеносными сосудами, врастающими в обызвествленный хрящ, в область фронта минерализации проникают остеопрогениторные клетки.

5. Зона обызвествленного хряща — узкий слой видоизмененной хрящевой ткани, который располагается между зоной гипертрофированного хряща и *субхондральной костной тканью*. Главная функция этой зоны хряща — обеспечение прочной механической связи между суставным хрящом и подлежащей костной тканью. Границей между зоной гипертрофированного хряща и зоной обызвествленного хряща, прикрепленной к субхондральной костной ткани, служит узкая плотная волнообразная базофильная *пограничная линия* (в англоязычной литературе часто называется *tide mark* — «линия прилива») толщиной около 10 мкм, соответствующая фронту минерализации. В пределах пограничной линии концентрации кальция в матриксе повышены. Ее толщина и волнистость значительно выражены в наиболее нагруженных участках хряща. Зона обызвествленного хряща продолжается до кортикальной костной пластинки; границей между ними служит *цементирующая линия*, которая соответствует *остеохондральному соединению*.

В участках обызвествления хрящевого матрикса обнаруживаются мелкие покрытые мембраной *матричные пузырьки*, которые отделяются от цитоплазмы гипертрофированных хондроцитов. Пузырьки содержат кислую фосфатазу и АТФазу. На ранних стадиях минерализации внутри и на поверхности матричных пузырьков обнаруживаются мельчайшие кристаллы гидроксиапатита. Пузырьки обладают способностью связывать и концентрировать кальций, что приводит к преципитации кристаллов гидроксиапатита в непосредственной близости к ним. По мере того, как скопления кристаллов сливаются между собой, хрящ становится твердым и хрупким. При обызвествлении хряща хондроциты погибают, матрикс претерпевает дегенеративные изменения. Плотность расположения хондроцитов в несколько раз ниже, чем в предшествующей зоне. Матрикс зоны обызвествленного хряща содержит рыхло расположенные пучки сравнительно тонких коллагеновых волокон, ориентированных в основном параллельно поверхности суставной ямки.

Субхондральная костная ткань образована пластинкой компактной кости и подлежащими трабекулами губчатой кости. Компактная костная пластинка нижнечелюстной ямки — сравнительно тонкая (около 110 мкм). Она состоит из тонкого слоя компактной кости, под которым находится губчатое костное вещество, представленное костными балками (трабекулярными пакетами), расположенными преимущественно перпендикулярно ее поверхности. Пространства между балками содержат красный костный мозг и кровеносные сосуды. Сходное строение имеет кортикальная пластинка головки нижней челюсти (толщиной около 65 мкм), также окруженная костными балками губчатой кости. Субхондральная костная ткань содержит кровеносные сосуды, которые чередуются с васкулярными зонами. На поверхности кости, обращенной к хрящу, встречаются выступы, внутри которых содержатся петли капилляров, что, возможно, способствует транспорту веществ в хрящ из костной ткани.

Слой смазывающих веществ на поверхности суставного хряща. К поверхности суставного хряща прочно прикреплен пограничный слой смазывающих веществ, который состоит из сети молекул лубрицина и гиалуроновой кислоты, объединенных поперечными химическими связями. Этот слой обеспечивает функцию пограничного механизма смазки в суставе: он сводит к минимуму изнашивание сочленяющихся поверхностей, на которые воздействуют силы трения и сдвигающие усилия.

Лубрицин — муцинозный гликопротеин с высокой молекулярной массой, который вырабатывается хондроцитами поверхностного слоя (волокнистой зоны) хряща, обращенного в сустав, и синовиоцитами. Он обладает смазывающими и антиадгезивными свойствами. Последние препятствуют прилипанию клеток к поверхности суставного хряща. Лубрицин содержится также в синовиальной жидкости, образуя «резервуар» смазочного вещества, способного связываться с соприкасающимися суставными поверхностями. Нарушение регуляции обмена лубрицина под влиянием повышенных концентраций цитокинов при заболеваниях суставов может привести к недостаточной смазке их сочленяющихся поверхностей и потере их нормальной функции.

10.1.4. Суставной диск

Общая характеристика и функции суставного диска

Характерной особенностью височно-нижнечелюстного сустава, отличающей его от большинства суставов человеческого организма, является наличие между его суставными поверхностями внутрисуставного хряща — *суставного диска*. Суставной диск — это плотная пластинка волокнистого хряща, которая расположена горизонтально между двумя костными образованиями — *нижнечелюстной суставной ямкой*, продолжающейся на *суставной бугорок височной кости*, и *головкой суставного отростка нижней челюсти (головкой нижней челюсти)*. Диск представляет собой динамичную структуру, которая постоянно деформируется под воздействием жевательных нагрузок. Его свойства исключительно важны для нормальной деятельности височно-нижнечелюстного сустава. Считается, что долговечность структур всего этого сустава в наибольшей степени определяется именно физическим состоянием диска. Диск способен плавно перемещаться вдоль суставного бугорка совместно с головкой нижней челюсти, которая одновременно под ним вращается.

Суставной диск разделяет внутреннее пространство височно-нижнечелюстного сустава на два несообщающихся между собой отдела («этажа») — *верхний (височно-дисковый)* и *нижний (мышечно-дисковый)*, называемые также *верхней* и *нижней суставными щелями*. В верхнем, более крупном, отделе, содержащем около 1,2–1,5 мл синовиальной жидкости, с верхней поверхностью суставного диска сочленяется суставная поверхность височной кости (суставная ямка и суставной бугорок). В нижнем отделе, который содержит 0,5–0,9 мл жидкости, с нижней поверхностью суставного диска взаимодействует головка нижней челюсти (см. рис. 10.1). Разделение полости височно-нижнечелюстного сустава с помощью суставного диска на два самостоятельных отдела считают важным условием обеспечения разнообразия движений нижней челюсти.

В верхнем отделе сустава осуществляются скользящие движения верхней поверхности диска по заднему скату и вершине суставного бугорка височной кости. При этом суставной диск смещается совместно с головкой нижней челюсти в виде единого подвижного комплекса. В нижнем отделе сустава головка нижней челюсти производит шарнирные движения (вокруг горизонтальной оси) между нижней поверхностью диска и суставной поверхностью головки. В этом случае подвижным элементом является только головка нижней челюсти. Помимо указанных видов движения в суставе возможно также вращение головки нижней челюсти вокруг вертикальной оси и ее смещение в аксиальной плоскости.

Диск имеет форму округлой двояковогнутой овальной пластинки (с тонкой центральной частью и более толстой периферической), длинная ось которой располагается поперечно. Верхняя поверхность диска имеет седловидную форму, которая соответствует форме суставной ямки и суставного бугорка височной кости. Нижняя поверхность — вогнутая в соответствии с выпуклостью головки нижней челюсти. Спереди диск несколько тоньше (около 2 мм), чем сзади (3 мм), в центре его толщина составляет примерно 1 мм. В своей латеральной части диск также тоньше, чем в медиальной, что соответствует более широкому пространству между головкой нижней челюсти и ямкой в медиальном направлении. По своему краю диск сращен на всем протяжении с суставной сумкой.

Медиальный и латеральный края диска прочно прикреплены к полюсам головки нижней челюсти посредством *дисковых связок*, которые состоят из пучков коллагеновых волокон, препятствующих смещению диска относительно головки нижней челюсти при ее движении впереди и кзади. Эти связки позволяют диску вращаться вперед и назад на суставной поверхности головки. Они содержат питающие хрящ кровеносные сосуды и нервные волокна, благодаря которым воспринимается информация о положении и смещении сустава. Здесь же, по-видимому, располагаются болевые нервные окончания (ноцицепторы) — при перерастяжении волокон связки возникают болевые ощущения.

Суставные поверхности диска, головки нижней челюсти и суставной ямки — очень гладкие, что сводит к минимуму трение при движениях в суставе. Синовиальная жидкость, смазывая эти поверхности, способствует еще большему уменьшению трения (новые данные о молекулярных механизмах смазки представлены ниже). Как и в других суставах, коэффициент трения между сочленяющимися поверхностями составляет около 0,001 (для сравнения, этот показатель при взаимном скольжении двух полированных тефлоновых поверхностей равен 0,04, т. е. выше в 40 раз!).

Функции суставного диска выполняются благодаря особенностям его макро- и микроскопического строения, преимущественно своеобразию макромолекулярной организации его матрикса. К важнейшим функциям диска относят:

- *распределение нагрузок* — он распределяет и тем самым снижает механические нагрузки (растяжения, сдвиги, сжатия), приходящиеся на костные суставные поверхности;
- *обеспечение конгруэнтности* — он компенсирует несоответствие формы сочленяющихся костных структур и обеспечивает конгруэнтность суставных

поверхностей височно-нижнечелюстного сустава, что увеличивает объем и разнообразие движений в этом суставе. Если неконгруэнтные суставные поверхности вступили бы в непосредственное взаимодействие друг с другом, то, поскольку площадь их контакта очень мала, возникали бы очень высокие максимальные нагрузки и трение. Присутствие суставного диска в сочетании с суставным хрящом предотвращают эти пиковые нагрузки, поскольку благодаря деформации они способны адаптировать свою форму к форме костных суставных поверхностей;

- *координация и стабилизация движения головок нижней челюсти* — достигаются синхронностью их перемещения с суставными дисками благодаря особенностям прикрепления дисков и их связи с верхней головкой латеральной крыловидной мышцы;
- *амортизация* — благодаря своей упругости (способности к обратимой деформации) суставной диск смягчает толчки и сотрясения, препятствуя избыточному давлению на подлежащие суставные поверхности, частично эта функция связана с его способностью к поглощению и выделению синовиальной жидкости;
- *разделение полости височно-нижнечелюстного сустава* на две изолированные полости (отдела) с самостоятельными синовиальными оболочками; в каждом из отделов движения сочленяющихся поверхностей обладают характерными особенностями;
- *смазывание сочленяющихся поверхностей* обеспечивается смачивающим, или «плачущим», механизмом и обуславливает снижение трения между ними.

Гистологическое строение суставного диска

Суставной диск височно-нижнечелюстного сустава гистологически образован пластинкой волокнистого хряща. В его состав входят клетки (хондроциты) и образуемое ими межклеточное вещество (матрикс). Механические свойства диска определяются особенностями матрикса.

Клетки (хондроциты) диска более многочисленны у новорожденных, с возрастом их число уменьшается. Форма клеток и содержащих их лакун варьирует от уплощенной, или веретенообразной, до округлой. Уплощенные клетки именуют фибробластоподобными, они составляют 70 % всех клеток диска и особенно доминируют на его периферии; в окружающем их матриксе преобладает коллаген I типа. Округлые клетки называют хондроцитоподобными, на них приходится 30 % клеток диска. Они лежат преимущественно в его глубоких отделах и окружены матриксом, в котором имеются высокие концентрации коллагена II типа и гликозаминогликанов, окрашивающихся альциановым синим и толуидиновым синим, что характерно для хрящевого матрикса. Ядро хондроцитов обоих типов — светлое, в цитоплазме на ультраструктурном уровне выявляются умеренно развитая ГЭС, значительное количество промежуточных филаментов. Хондроциты диска отвечают на действие ИФР-I, ТРФР, оФРФ, ТФР-β усилением пролиферации и синтеза компонентов матрикса.

Хондроциты, расположенные вблизи поверхности диска, синтезируют хондропротектор — гликопротеин *лубрицин*, который вместе с гиалуроновой кислотой образует тонкий слой на поверхности диска (аналогичный такому же

слою на поверхности суставного хряща). Лубрицин играет роль смазки и обеспечивает минимальный уровень трения между суставным диском и суставным хрящом.

Матрикс суставного диска состоит из макромолекул (15–35 %) и тканевой воды (65–85 %). Он образован волокнами и основным аморфным веществом.

Коллагеновые волокна, в основном образованные коллагеном I типа, составляют около 80–96 % сухой массы суставного диска и в центральной (тонкой) его части располагаются преимущественно в переднезаднем направлении. Коллагеновые фибриллы, образующие коллагеновые волокна, тонкие (диаметром около 45 нм), что характерно для соединительных тканей, подвергающихся сдавлению. Они тоньше в центре диска, чем на его периферии. Пучки коллагеновых волокон имеют извитой ход, в особенности в передних участках диска, что рассматривают как адаптацию структуры диска к высоким деформирующим нагрузкам. В более толстых передней и задней частях суставного диска коллагеновые волокна проходят также поперечно медиолатерально и в верхненижнем направлении. На периферии диска волокна располагаются по окружности. Помимо волокон, образованных коллагеном I типа, в составе матрикса диска присутствуют фибриллы коллагена II и III типов, в небольшом количестве — VI, IX и XII типов. Коллагеновые волокна обеспечивают высокую прочность ткани диска на разрыв.

Эластические волокна довольно многочисленны у новорожденных и распределены по всему диску, у взрослых же они расположены преимущественно в периферической части диска и практически отсутствуют в его центральных отделах. Их больше в верхней части диска, чем в нижней, максимальная концентрация характерна для *бидаминарной зоны*, в частности ее верхней части, где она выше, чем в самом диске. Они располагаются вдоль коллагеновых волокон диска, между ними и параллельно им. Толщина эластических волокон составляет около 0,5 мкм, в совокупности они занимают в межклеточном веществе, по разным источникам, от 0,4 до 3–7 % его объема.

Основное аморфное вещество составляет около 5–10 % сухой массы, однако в живой ткани оно занимает значительно больший объем благодаря присутствию высокогидрофильных молекул гликозаминогликанов, входящих в состав протеогликанов. Главными гликозаминогликанами матрикса суставного диска являются *хондроитинсульфат* (порядка 2/3) и *дерматансульфат* с добавлением небольшого количества гепарансульфата и гиалуриновой кислоты (1/3). Основным протеогликаном матрикса диска является агрекан. Из других протеогликанов в диске отмечена экспрессия декорина, бигликана, фибромодулина и люмикана. Гидратированные протеогликаны обеспечивают высокую прочность ткани диска при сдавлении.

Топографические особенности строения отдельных участков диска

На основании структурных особенностей выделяют переднюю и заднюю части диска.

Передняя часть диска — пластинчатая, бессосудистая, очень плотная, содержит уплощенные хондроциты и большое количество тесно переплетенных коллагеновых волокон; она отделяет верхний отдел сустава от нижнего. Своей

верхней частью диск прикрепляется к переднему краю суставного бугорка, а нижней — к передней поверхности головки нижней челюсти. Между этими участками в диск внедряются волокна латеральной крыловидной мышцы.

Задняя часть диска — более рыхлая, она соединяется с задним участком капсулы сустава. В ней находятся хондроциты округлой формы, нередко парами, окруженные базофильным матриксом. В этой части диска выявляются несколько пучков мышечных волокон из верхней головки латеральной крыловидной мышцы, которые проходят к месту своего прикрепления в передней части диска. Задняя часть суставного диска с помощью *задней связки* прикрепляется к капсуле сустава и к надкостнице шейки головки нижней челюсти.

Кровоснабжение и иннервация суставного диска

Большая часть диска не содержит кровеносных сосудов и получает питание за счет диффузии веществ из синовиальной жидкости. В центральной части диска, подвергающейся максимальным нагрузкам и деформации, кровоснабжение и иннервация отсутствуют. Благодаря этому в данной части диска при постоянно повторяющемся ее сдавлении движущейся головкой нижней челюсти не происходит передавливания сосудов или раздражения нервных окончаний. При повреждении эта часть диска обладает слабой способностью к регенерации.

Сосуды имеются лишь на самой периферии диска, они особенно развиты сзади в задисковом пространстве, где образуется венозное сплетение. Когда сухожилие латеральной крыловидной мышцы тянет диск кпереди при открывании рта, кровь устремляется в это сплетение, заполняя пространство за смещающейся головкой. При этом объем задисковой ткани возрастает в 4–5 раз.

Нервные волокна проникают в диск из окружающей его соединительной ткани капсулы. Они относятся к соматической и автономной нервной системе. Последние, вероятно, участвуют в регуляции сосудистого тонуса. Пучки нервных волокон имеют в диске волнообразный ход, что служит защитным механизмом, препятствующим перерастяжению волокон при натяжении ткани диска во время нормальных движений нижней челюсти.

В периферических отделах диска, а также в задисковом пространстве, как и в капсуле сустава, наряду с сосудами, содержатся многочисленные миелиновые и безмиелиновые нервные волокна, многие из которых связаны с сосудами. Здесь же располагаются и разнообразные инкапсулированные нервные окончания — механорецепторы (тельца Руффини, Фатера–Пачини, сухожильные органы Гольджи). Свободные нервные окончания, вероятно, являются болевыми рецепторами, стимуляция которых может явиться источником болевых ощущений при некоторых дисфункциях сустава (например, при сдавлении задней части диска вследствие смещения головки нижней челюсти). Наличие разнообразных нервных волокон на периферии суставного диска свидетельствует о том, что состояние диска и всего сустава в целом контролируется ЦНС, которая регулирует деятельность жевательных мышц.

10.1.5. Суставная капсула

Общая характеристика и функции суставной капсулы височно-нижнечелюстного сустава

Суставная капсула (сумка) височно-нижнечелюстного сустава — его соединительнотканная оболочка, которая выполняет следующие функции:

- 1) герметично охватывает сустав;
- 2) ограничивает снаружи полость сустава;
- 3) защищает сустав;
- 4) обеспечивает стабильность сустава, ограничивая в нем движения;
- 5) создает внутрисуставную среду, обеспечивающую ослабление трения суставных поверхностей, питание суставных хрящей и удаление продуктов их метаболизма.

Несмотря на свою прочность, капсула височно-нижнечелюстного сустава все же допускает движение нижней челюсти в довольно широких пределах. Она в виде манжетки прикрепляется к сочленяющимся костям по краю их суставных поверхностей или же рядом с ними. В целом по форме капсула сходна с конусом, своим широким основанием обращенным кверху — к височной кости. Снизу она прикреплена к шейке нижней челюсти, поэтому сзади часть нижней челюсти располагается интракапсулярно. С капсулой сустава тесно связана латеральная (височно-нижнечелюстная) связка, часть пучков которой непосредственно вплетаются в капсулу.

Капсула височно-нижнечелюстного сустава отличается неравномерной толщиной (0,4–1,7 мм) — лишь сбоку и сзади она имеет вид самостоятельного образования благодаря большей толщине, а спереди и с внутренней стороны она настолько тонкая, что ее с грудом можно отделить от связок сустава. Эта особенность капсулы сказывается на работе сустава: наибольшая его подвижность отмечается именно кпереди (там, где капсула имеет наименьшую толщину). Большая толщина капсулы сзади также противодействует тяге наружной крыловидной мышцы, смещающей диск и суставную головку кпереди. Суставная капсула височно-нижнечелюстного сустава по всей окружности сращена с суставным диском, поэтому суставная полость оказывается разделенной на два отдела (этажа), изолированных друг от друга.

Гистологическое строение суставной капсулы височно-нижнечелюстного сустава

Гистологически капсула височно-нижнечелюстного сустава состоит из двух слоев — наружного *фиброзного (волокнуистого) слоя (фиброзной мембраны)* и внутреннего *синовиального слоя (синовиальной мембраны)* (рис. 10.4).

Фиброзный (волокнуистый) слой образован двумя слоями плотной волокнистой соединительной ткани (наружным продольным и внутренним циркулярным); внутри этих слоев и между ними располагаются кровеносные сосуды. Фиброзный слой укреплен внесуставными связками, которые местами утолщены и располагаются в местах наибольшей нагрузки. Связки обычно тесно сращены с капсулой, от которой отделяются с трудом.

Синовильный слой (от греч. *syn* — вместе и лат. *ovum* — яйцо; название возникло из-за внешнего сходства внутрисуставной жидкости с яичным белком)

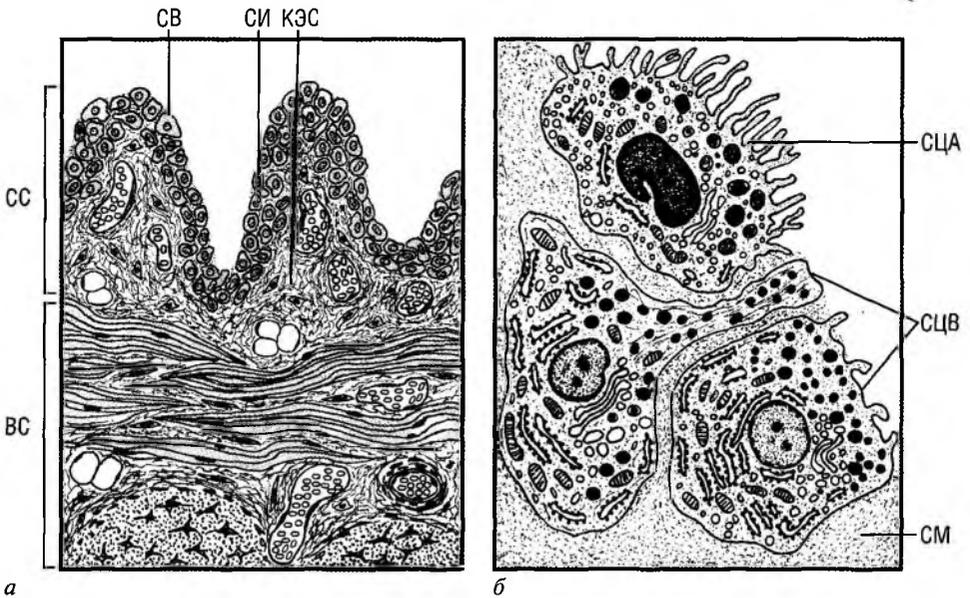


Рис. 10.4. Строение капсулы (сумки) височно-нижнечелюстного сустава: *а* — общий вид, *б* — синовиальные клетки. ВС — волокнистый (фиброзный) слой; СС — синовиальный слой; СВ — синовиальная ворсинка; КЭС — коллагеново-эластический слой (субинтима); СИ — синовиальная интима; СМ — синовиальный матрикс; СЦА — синовиоцит А (фагоцитирующая синовиальная клетка); СЦВ — синовиоцит В (секреторная синовиальная клетка)

выстилает изнутри всю капсулу височно-нижнечелюстного сустава — как верхний, так и нижний его отделы, за исключением суставных поверхностей, без резкой гистологической границы оканчиваясь по краям суставных хрящей. Он обеспечивает выработку *синовиальной жидкости*, заполняющей оба отдела полости сустава. Форма синовиального слоя меняется при работе сустава. Наибольшую площадь этот слой занимает на верхней и нижней поверхностях за диском, где он образует *синовиальные складки* и *синовиальные ворсинки*, которые расправляются при перемещении головки нижней челюсти и диска.

В состав синовиального слоя входят:

- 1) *синовиальная интима* — выстилка, которая непосредственно контактирует с внутренней средой сустава;
- 2) *коллагеново-эластический слой* (субинтима) — подсиновиальная соединительная ткань, связывающая синовиальную выстилку с волокнистым слоем капсулы сустава. Этот слой обеспечивает механическую опору для интимы, а также ее питание и всасывание продуктов ее метаболизма. Коллагеново-эластический слой представлен клетками (фибробластами, макрофагами, тучными клетками, лимфоцитами, дендритными АПК), а также коллагеновыми и эластическими волокнами, имеющими в этих слоях различную ориентацию. Он содержит густую сеть мелких кровеносных сосудов (сосудистое сплетение), которые осуществляют питание не

только самой синовиальной оболочки, но и суставных хрящей. Здесь же располагаются лимфатические капилляры, собирающие лимфу в коллекторы суставной капсулы.

Синовиальная интима обращена в полость сустава и обычно имеет гладкий и блестящий вид. Она состоит из нескольких (до 4) слоев *синовиальных клеток* (*синовиоцитов*), расположенных в виде несплошных эпителиоидных пластов, в которых между клетками лежат компоненты межклеточного вещества (разрозненные соединительнотканые волокна и преобладающее по объему основное аморфное вещество), встречаются также отдельные жировые клетки. Местами клетки синовиальной интимы не образуют непрерывного слоя, в таких участках с просветом сустава может контактировать ее матрикс.

Синовиальные складки и синовиальные ворсинки. В задней части сустава на его свободной поверхности обнаруживаются богатые сосудами соединительнотканые структуры, образованные синовиальным слоем (синовиальной интимой и субинтимой) и выступающие в полость сустава — *синовиальные складки*. Складки заполняют свободные пространства полости сустава, уменьшая ее, способствуя усилению сцепления сочленяющихся поверхностей и тем самым увеличивая объем движений. Синовиальный слой образует также небольшие выпячивания — *синовиальные ворсинки*, основа которых состоит из рыхлой волокнистой или жировой ткани. При движении кпереди головки нижней челюсти задисковая ткань натягивается и синовиальные складки сглаживаются.

Синовиальный слой обладает богатым кровоснабжением. Он получает питание из обширного сосудистого сплетения, расположенного под синовиальной интимой, откуда петли капилляров (часто фенестрированных) проникают между синовиоцитами.

Из синовиального слоя в синовиальные складки и периферические участки суставного хряща проходят нервные волокна, которые образуют окончания, воспринимающие боль, температуру, тактильные стимулы и глубокое давление. В периферических участках хряща обнаруживаются только свободные болевые нервные окончания.

Синовиальные клетки (синовиоциты) — специализированные клетки соединительной ткани, образующие синовиальную интиму. Они имеют вытянутую или полигональную форму; характеризуются очень высокой активностью обменных процессов и выраженной способностью к регенерации после повреждения. Синовиальные клетки подразделяются на два типа: А- и В-клетки (см. рис. 10.4, б).

Фагоцитирующие синовиальные клетки, или синовиоциты А, — удлиненные макрофагоподобные клетки с овальным, сравнительно плотным ядром, многочисленными митохондриями, умеренно развитым синтетическим аппаратом, высоким содержанием лизосом, фагосом, пиноцитозных пузырьков. На их поверхности имеются многочисленные ветвящиеся микроворсинки. Функция этих клеток связана с поглощением (резорбцией) компонентов синовиальной жидкости, в частности тканевого и клеточного детрита, продуктов метаболизма самих синовиальных клеток, а также хондроцитов суставных хрящей и диска. Показано также, что синовиоциты А синтезируют и выделяют антимикробные соединения — лизоцим, лактоферрин и секреторную фосфолипазу А₂.

Секреторные синовиальные клетки, или синовиоциты В, — полигональные или отростчатые фибробластоподобные клетки с круглым, относительно светлым ядром с несколькими ядрышками, многочисленными митохондриями, хорошо развитым синтетическим аппаратом и плотными секреторными гранулами. Эти клетки образуют компоненты окружающего их матрикса и секретируют ряд веществ (протеогликаны, гиалуроновую кислоту, поверхностно-активные фосфолипиды, муцин, лубрицин, ферменты, цитокины и факторы роста) в синовиальную жидкость, которая смачивает суставные поверхности, играя роль смазки, и обеспечивает питание суставных хрящей. Синовиоциты также синтезируют в небольших количествах азота оксид (NO) благодаря наличию в них фермента NOS, причем его выработка усиливается при патологических процессах в суставе, возрастая пропорционально их тяжести. Синтез гиалуроновой кислоты синовиоцитами регулируется ИЛ-1 β , ФНО- α , ТФР- β , ИФН- γ и другими цитокинами и факторами роста. Наряду с двумя указанными типами клеток в синовиальной интиме могут встречаться клетки, обладающие признаками как А-, так и В-синовиоцитов.

10.1.6. Синовиальная жидкость

Общая характеристика и функции синовиальной жидкости

Синовиальная жидкость представляет собой жидкую среду сустава, обеспечивающую его нормальную функцию и играющую ключевую роль в создании смазки подвижных суставных поверхностей и питании ряда тканей сустава. Синовиальная жидкость образует тонкий (около 50 мкм) слой на поверхности суставных хрящей и частично проникает в их глубину, заполняя пространства внутри хряща, создавая резерв синовиальной жидкости. Глубокому проникновению синовиальной жидкости в ткани височно-нижнечелюстного сустава способствует давление, оказываемое на нее в результате взаимодействия суставных поверхностей.

Функции синовиальной жидкости:

- *смазывающая* — синовиальная жидкость смазывает соприкасающиеся суставные поверхности (уменьшает трение при движениях, увеличивает скольжение);
- *связующая* — синовиальная жидкость обеспечивает сцепление суставных поверхностей, их удержание относительно друг друга;
- *амортизирующая* — синовиальная жидкость смягчает нагрузки на суставные поверхности при ударах; она обладает уникальной способностью увеличивать свою вязкость под воздействием давления с последующим ее снижением;
- *трофическая* — синовиальная жидкость служит транспортной средой, переносящей питательные вещества (например, глюкозу) в лишенные сосудов ткани сустава (среднюю, тонкую, часть суставного диска и суставные хрящи); внутрисуставная кортикальная костная пластинка также частично получает питание из синовиальной жидкости;
- *обменная* — синовиальная жидкость участвует в обмене веществ тканей сустава, удалении из него продуктов метаболизма и клеточного распада;

- *защитная* — синовиальная жидкость защищает ткани сустава от повреждения благодаря присутствию в ней иммунокомпетентных клеток, активно фагоцитирующих макрофагов и (в зависимости от состояния сустава) про- и противовоспалительных цитокинов;
- *регенераторная* — синовиальная жидкость содержит факторы роста, которые способствуют регенерации поврежденных тканей сустава;
- *антиферментная* — содержит вещества, блокирующие активность ферментов, способных повредить суставные хрящи;
- *осмотическая* — играет роль среды, регулирующей осмотические процессы в системе сустав/кровеносные сосуды.

Смазывающая функция синовиальной жидкости обеспечивается двумя основными взаимно дополняющими (синергическими) молекулярными механизмами: пограничным и смачивающим («плачущим»).

Пограничный смазывающий механизм функционирует, когда суставные поверхности покрыты или пропитаны тонким слоем макромолекулярной смазки, разделяющим соприкасающиеся поверхности и обеспечивающим их легкое скольжение при низком коэффициенте трения. В качестве основного молекулярного звена такого механизма выступает особый гликопротеин лубрицин, образующий монослой, связанный с каждой из взаимодействующих поверхностей. Пограничный механизм предотвращает трение и изнашивание суставного хряща, являясь главным механизмом его смазки в движущемся суставе, однако он утрачивает свои защитные свойства при высоких нагрузках.

Модификацией описанного выше механизма является так называемая *усиленная смазка* (в оригинальной англоязычной терминологии — *boosted lubrication*). Согласно этой модели поверхность хряща имеет неровности, которые сглаживаются благодаря созданию на ней слоя концентрированной гиалуроновой кислоты, обладающей свойствами вязкого геля и обеспечивающей смазку при нагрузке на хрящ. Этот слой образуется вследствие того, что низкомолекулярные соединения при нагрузке под давлением перемешаются вглубь хрящевого матрикса, тогда как высокомолекулярные (например, гиалуроновая кислота) имеют слишком большие размеры и остаются на поверхности соприкасающихся частей, концентрируясь на них в результате утечки низкомолекулярных веществ.

Смачивающий, или выжимающий, механизм (в англоязычной литературе часто образно называемый «плачущим» — *weeping mechanism*) связан со способностью суставной поверхности впитывать некоторое количество синовиальной жидкости. При воздействии на нее давления (компрессионной нагрузке) хрящ выделяет этот небольшой объем жидкости на свою поверхность («плачет»). Такая синовиальная жидкость в виде тонкой защитной пленки действует как смазка между суставными поверхностями, причем толщина пленки зависит от величины нагрузки. После прекращения воздействия нагрузки синовиальная жидкость возвращается внутрь хрящевой пластинки. Описанный механизм способствует снижению трения в подвергающемся давлению, но неподвижном суставе. Поскольку объем выделяющейся жидкости невелик и ограничен, этот механизм обеспечивает лишь сравнительно небольшое снижение трения. Продолжительное воздействие давления на поверхность сустава может вызвать

истощение описанного механизма смазки. Этот механизм нарушается также при некоторых патологических состояниях, что приводит к быстрой деструкции хряща.

Смешанные механизмы смазки суставных поверхностей сочетают оба упомянутых выше механизма, каждый из которых может иметь преимущественное значение при конкретных нагрузках. Так, быстрые движения в суставе в отсутствие большой нагрузки обеспечиваются, главным образом, пограничным механизмом, а при высоких нагрузках и низких скоростях большее значение имеет смачивающий механизм.

Механизмы образования, резорбции синовиальной жидкости и ее биохимический состав

Синовиальная жидкость при температуре тела имеет вид прозрачной вязкой желтоватой несвертывающейся жидкости, которая при комнатной температуре приобретает желеобразную консистенцию. Она имеет многокомпонентный состав, отражающий ее сложное происхождение.

Механизмы образования синовиальной жидкости:

- 1) трансудация (ультрафильтрация) плазмы крови из фенестрированных капилляров, лежащих под синовиальной выстилкой;
- 2) синтез молекул синовиальной тканию;
- 3) образование продуктов катаболизма тканевыми структурами сустава, например молекул, возникающих при распаде протеогликанов и коллагена стирающегося хряща. К жидкости примешивается также детрит разрушающихся синовиоцитов, которые отделяются от синовиальной выстилки.

Поскольку синовиальная выстилка не является эпителиальным образованием и не содержит базальной мембраны, между синовиальной оболочкой и синовиальной жидкостью, заполняющей полость сустава, какие-либо барьерные структуры отсутствуют. Перенос веществ в синовиальную жидкость осуществляется преимущественно механизмом пассивной диффузии. Электролиты и мелкие молекулы присутствуют в ней в тех же концентрациях, что и в плазме крови. Концентрация белков в синовиальной жидкости, однако, ниже, чем в плазме крови, поскольку транспорт белковых молекул в нее осуществляется избирательно: белки с низкой молекулярной массой переносятся свободно, а с высокой массой — практически не проникают. При воспалении вследствие повышения сосудистой проницаемости концентрация белков в синовиальной жидкости увеличивается, что, в особенности, касается белков с высокой молекулярной массой.

Главное различие между синовиальной жидкостью и другими тканевыми жидкостями — производными плазмы крови — высокое содержание в ней гиалуроновой кислоты, которая придает жидкости вязко-эластические и реологические характеристики, обеспечивающие ей свойства высокоэффективной суставной смазки. Поскольку одна из функций гиалуроновой кислоты — удержание воды, ее концентрация в синовиальной жидкости является основным фактором, определяющим ее объем. Источником гиалуроновой кислоты считают как клетки синовиальной интимы, так и фибробласты подлежащей субинтимальной соединительной ткани.

В синовиальной жидкости содержатся ферменты (кислая и щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа и др.), концентрации которых зависят от состояния сустава. Часть ферментов переносится в жидкость из плазмы крови, другим (локальным) источником ферментов являются клетки синовиальной оболочки, макрофаги. В состав синовиальной жидкости входят регуляторные пептиды, в частности интерлейкины и факторы роста (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ТФР- β , ФНО- α), содержание которых резко нарастает при воспалительных процессах. Их источником служат клетки синовиальной оболочки, макрофаги и лимфоциты.

Уровни pH синовиальной жидкости варьируют от 7,0 до 7,8 — они снижаются после нагрузки и возвращаются к более высоким значениям в покое. Компоненты синовиальной жидкости всасываются в кровь и лимфу. Интенсивность всасывания варьирует в зависимости от величины молекул, а также от количества введенного вещества, уровня пассивных и активных движений в суставе, внутрисуставного давления, состояния сосудистой системы организма, нервных и гуморальных регуляторных воздействий. Из сустава в кровеносное русло в норме не проникают белки, грубодисперсные коллоиды, взвеси, клеточные элементы. Их удаление частично обеспечивается лимфатическими сосудами синовиальной оболочки и облегчается при движениях сустава. Лимфатические капилляры переносят в лимфатическое русло воду и белковые молекулы из полости сустава и тканей синовиальной оболочки, при этом скорость лимфосорбции белков (в отличие от их ультрафильтрации) не зависит от их молекулярной массы. Макромолекулярные компоненты, включая гиалуроновую кислоту и протеогликаны, удаляются лимфатической системой очень медленно. Различные взвеси и клетки в нормальных условиях в лимфатическое русло не попадают, но могут оказаться в нем при значительном повышении внутрисуставного давления. Их удаление возможно также после предварительного лизиса.

Скорость обновления синовиальной жидкости и ее компонентов в суставе довольно высока. Так, в нормальных условиях для белковых компонентов она составляет около 1 ч, однако она существенно ниже для гиалуроновой кислоты.

Клиническое значение: *изменения физико-химических свойств и биохимического состава синовиальной жидкости при старении и заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава.* В височно-нижнечелюстных суставах, пораженных остеоартритом, а также при их возрастных изменениях вязкость синовиальной жидкости снижена вследствие уменьшения как концентрации, так и молекулярной массы гиалуроновой кислоты (в течение жизни ее молекулярная масса снижается с 2000 килодальтон в раннем детстве до 300 килодальтон в старости). В результате этих изменений вязко-эластических свойств синовиальной жидкости увеличивается трение соприкасающихся поверхностей. Это в конечном итоге приводит к нарушению функции сустава, которое сопровождается разрушением суставных поверхностей, вызывающим сильную боль и ограничение подвижности нижней челюсти. При воспалительно-деструктивных заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава (таких как остеоартрит) синовиальная жидкость содержит резко повышенные концентрации провоспалительных цитокинов и факторов

роста (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ТФР- β , ФНО- α), а также С-реактивного белка и МПМ. Их содержание и соотношение отражают активность протекающих в тканях сустава патологических процессов и тенденцию к их прогрессированию (обострению) или стиханию.

Клеточные элементы синовиальной жидкости

Клеточные элементы синовиальной жидкости появляются в ней в результате: 1) миграции лейкоцитов из капилляров подсиновиальной соединительной ткани и 2) отделения в жидкость клеток синовиальной интимы (синовиоцитов).

Их концентрация в синовиальной жидкости здорового височно-нижнечелюстного сустава невелика и обычно варьирует от 0 до 200 кл./мм³. Наряду с интактными клетками часто присутствуют разрушающиеся элементы. Наиболее многочисленными клетками жидкости являются лимфоциты, причем обнаруживаются как В-, так и Т-лимфоциты. Присутствуют также моноциты, нейтрофилы, макрофаги, а также синовиоциты. Главной функцией лимфоцитов, моноцитов и макрофагов синовиальной жидкости является контроль ее состава и удаление из нее детрита, возникающего в ходе нормальной деятельности сустава.

Недавно из синовиальной жидкости височно-нижнечелюстного сустава выделена особая популяция малодифференцированных клеток, которые по своим характеристикам сходны с ССККМ. Показана способность этих клеток дифференцироваться в различные типы клеток, включая остеобласты, хондроциты и адипоциты. Предполагается, что указанные клетки участвуют в регенерации тканей височно-нижнечелюстного сустава при его поражениях (артритах). Их рассматривают также в качестве возможных кандидатов для разработки новых терапевтических подходов, основанных на клеточных технологиях, которые, возможно, найдут применение для восстановления целостности скелетных тканей.

Клиническое значение: исследование клеточного состава синовиальной жидкости в диагностике заболеваний височно-нижнечелюстного сустава. Изменения клеточного состава синовиальной жидкости могут иметь диагностическое значение при заболеваниях суставов, благодаря чему ее цитологическое исследование получило широкое распространение, обычно в сочетании с биохимическим анализом. При необходимости исследование синовиальной жидкости дополняют гистологическим изучением биоптата синовиальной оболочки. При заболеваниях изменяются как концентрация клеток, так и соотношения между отдельными их видами. В частности, при остром и хроническом артрите в синовиальной жидкости увеличивается (иногда очень резко) содержание лейкоцитов. При концентрации до 500 кл./мм³ поражение сустава обычно рассматривают как невоспалительное. Концентрацию, превышающую 1500 кл./мм³, считают признаком воспалительного поражения сустава. При диагностике особое внимание обращают на относительное содержание нейтрофилов: если оно превышает 50 %, такое состояние оценивают как воспалительную артропатию, при их содержании до 50 % обычно ставят диагноз дегенеративного невоспалительного процесса. В случаях тяжелых воспалительных поражений суставов концентрация лейкоцитов в синовиальной жидкости может достигать очень высоких значений (до 50–75 тыс./мм³), часто при резком преобладании (65–85 %) нейтрофильных гранулоцитов; одновременно

снижаются уровни pH. При этом синовиальная жидкость, наряду с лейкоцитами и синовиоцитами, может содержать хондроциты, а при разрушении субхондральной кости — также остеобласты и остеокласты. Диагностическое значение при морфологическом анализе синовиальной жидкости патологически измененных суставов может иметь обнаружение в ней тканевого и клеточного детрита, различных кристаллов.

10.1.7. Связки височно-нижнечелюстного сустава

Для нормальной деятельности височно-нижнечелюстного сустава особое значение имеют укрепляющие его связки, которые позволяют диску смещаться относительно вращающейся суставной головки. Вместе с тем связки, благодаря прочности и малой растяжимости образующих их коллагеновых волокон, играют роль пассивных ограничивающих устройств, оказывающих тормозящее и направляющее действие и уменьшающих объем движений. Выделяют *переднюю связку, латеральную и медиальную связки, а также заднюю связку (биламинарная зона, задисковая подушка)*.

Передняя связка — сухожилие головки латеральной крыловидной мышцы, участвующей в открывании рта, смещении нижней челюсти вперед и в стороны. Она вплетается в передний полюс диска и обеспечивает синхронное смещение головки нижней челюсти и диска.

Латеральная (височно-нижнечелюстная) связка (*lig. laterale*, или *lig. temporomandibulare*) тесно связана с капсулой сустава, в которую непосредственно вплетается часть ее пучков. Она начинается от основания скулового отростка и направляется к наружной и задней поверхностям шейки нижней челюсти. Эта связка ограничивает движения диска и головки нижней челюсти, препятствуя избыточному открыванию рта, заднему смещению головки и травмированию задисковых тканей.

Медиальная связка (*lig. mediale*) начинается от внутреннего края суставной поверхности и основания ости клиновидной кости, проходит вдоль вентральной поверхности капсулы височно-нижнечелюстного сустава и прикрепляется на задневнутренней поверхности шейки суставного отростка.

Задняя связка (задисковая ткань, задисковая «подушка»), или **биламинарная зона**, — задняя зона прикрепления суставного диска. Это — трапециевидная структура, образованная волокнистой соединительной тканью, своей расширенной частью прикрепленная к капсуле сустава, а суженной — к задней поверхности диска. Она богато васкуляризована и иннервирована, ограничена сверху и снизу *задисковыми пластинками* (ламинами) — двумя плотными слоями волокон, разделенными прослойкой рыхлой соединительной ткани (рис. 10.5, см. рис. 10.1).

Верхняя задисковая пластинка представлена соединительной тканью с высоким содержанием эластических волокон, которые, как предполагается, способствуют сохранению нормальных пространственных соотношений диска и головки нижней челюсти при смещении челюсти назад. Более того, эта ткань заполняет пустую суставную ямку при выдвигании вперед головки нижней челюсти; она же содействует возвращению диска в суставную ямку при закрытии рта. Движение головки нижней челюсти вниз и вперед по выпуклости

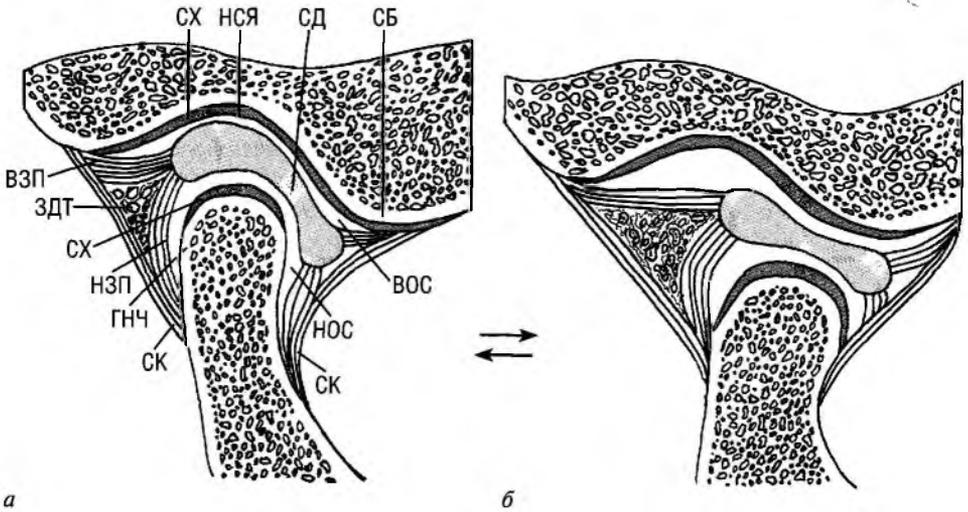


Рис. 10.5. Изменение положения связок височно-нижнечелюстного сустава, суставного хряща и объема задискового пространства при открывании рта (разрез сустава в сагиттальной плоскости): *а* — положение при закрытом рте; *б* — положение при открытом рте. НСЯ — нижнечелюстная суставная ямка; СБ — суставной бугорок; ГНЧ — головка нижней челюсти; СХ — суставной хрящ; СД — суставной диск; ВОС — верхний отдел сустава (верхняя суставная щель); НОС — нижний отдел сустава (нижняя суставная щель); ВЗП — верхняя задисковая пластинка; НЗП — нижняя задисковая пластинка; ЗДТ — задисковая ткань (биламнарная зона); СК — суставная капсула

суставного бугорка при открывании рта и выдвигении нижней челюсти всегда сопровождается смещением суставного диска вследствие их конгруэнтности, прикрепления диска к полюсам головки нижней челюсти и тяги верхних волокон латеральной крыловидной мышцы. Однако верхняя задисковая пластинка, прикрепляя заднюю часть диска к костной барабанной пластинке (части височной кости, которая образует дно и переднюю стенку наружного слухового канала), при полном открывании рта (например, при зевании), натягиваясь, тормозит движение диска, препятствуя его чрезмерному смещению кпереди. При этом головка нижней челюсти в норме продолжает движение до переднего полюса диска, устанавливаясь в области верхушки суставного бугорка при максимальном открывании рта. При смыкании челюстей, которое сопровождается смещением головки нижней челюсти назад, верхняя задисковая пластинка благодаря тяге эластических волокон играет роль ретрактора диска, способствуя его возвращению в исходное положение. При этом она действует как антагонист верхней головки латеральной крыловидной мышцы, выдвигающей головку нижней челюсти и диск кпереди при открывании рта, поэтому структурно-функциональные изменения верхней задисковой пластинки, например нарушения ее эластичности, могут привести к утрате ее способности стабилизировать положение диска относительно головки нижней челюсти. Последняя будет смещаться за задний полюс диска, опережая его движения и сдавливая нервы и сосуды. Результатом этого явится переднее смещение диска относительно головки нижней челюсти, приводящее к дисфункции сустава.

Нижняя задисковая пластинка располагается по нижней границе задисковой ткани (подушки) и содержит мало эластических волокон; она состоит преимущественно из коллагеновых волокон, которые огибают сзади головку нижней челюсти и сливаются с капсулой сустава, прикрепляя заднюю часть диска к заднему краю суставной поверхности головки (шейке) нижней челюсти на самом низком уровне суставного пространства. Нижняя задисковая пластинка предотвращает избыточное вращение диска над головкой нижней челюсти.

Собственно задисковая ткань — богатая сосудами и нервами зона, которая находится между верхней и нижней пластинками биламинарной зоны сзади суставного диска. Она состоит из волокнистой соединительной ткани и содержит обширное сосудистое сплетение, образованное кровеносными сосудами разнообразного калибра — большими венозными синусами (лакунами), мелкими толстостенными артериями и артериолами, а также капиллярами. В адвентиции многих сосудов, помимо рыхлой волокнистой ткани, располагаются многочисленные жировые клетки. Кровенаполнение сосудов, в особенности венозных синусов, меняется в соответствии с движениями нижней челюсти. Так, при закрытом рте задисковая ткань имеет сравнительно небольшой объем. При открывании рта, когда головка нижней челюсти вместе с диском смещается кпереди, венозные синусы расширяются и заполняются кровью, причем биламинарная зона увеличивается в объеме, тем самым частично заполняя освобожденное головкой пространство. По мере возвращения головки нижней челюсти с диском в исходное состояние, когда компоненты сустава принимают положение, соответствующее закрытому рту, биламинарная зона сжимается, заметно уменьшаясь в объеме, поскольку кровь оттекает из ее синусов, которые при этом спадаются.

Таким образом, при движениях нижней челюсти тканевой объем и кровенаполнение биламинарной зоны, играющей роль своеобразного физиологического насоса, циклически меняются, влияя на активность кровоснабжения задисковых тканей и питания волокнистого хряща. Вероятно также, что благодаря своей губчатой структуре она может играть роль механизма, поглощающего удары, или буфера, препятствующего избыточному сдавлению мягких тканей (включая нервные волокна) между головкой нижней челюсти и задней стенкой суставной ямки при закрывании рта. Предполагается также, что задисковая ткань может играть роль поглотителя звуков, которые возникают в суставе при движении нижней челюсти. Травма задисковой «подушки» вызывает нарушение питания и дегенерацию тканей сустава.

Помимо указанных образований, на работу сустава оказывают влияние еще две добавочные (вспомогательные) связки, не вплетающиеся в капсулу: *шило-нижнечелюстная связка (lig. stylomandibulare)* и *клиновидно-нижнечелюстная связка (lig. sphenomandibulare)*. Первая прикрепляется к шиловидному отростку и к задней границе ветви нижней челюсти, она препятствует избыточному выдвиганию нижней челюсти. Вторая связка протягивается между остью клиновидной кости и небольшим выпячиванием на медиальной части ветви нижней челюсти — язычком. Она не оказывает существенного влияния на движения нижней челюсти.

10.1.8. Кровоснабжение и иннервация височно-нижнечелюстного сустава

Кровоснабжение височно-нижнечелюстного сустава осуществляется ветвями внутренней челюстной артерии, глубокой ушной, задней ушной, передней барабанной артерией, средней артерией твердой мозговой оболочки, крыловидной артерией. Сосуды по периферии суставного диска образует сеть («корону»), окружающую центральную бессосудистую зону. Сосудистая сеть более выражена в задней части диска по сравнению с передней. Из капсулы сустава сосуды через надкостницу суставной головки проникают в ее наружные слои. Коллатерали между артериальными сосудами, питающими сустав, развиты слабо, поэтому облитерация отдельных из них может привести к нарушению кровоснабжения различных компонентов сустава и способствовать развитию дистрофических процессов в его тканях. Головка нижней челюсти снабжается артериальной кровью через свои костномозговые пространства от нижнеальвеолярной артерии и питающих сосудов, которые направляются непосредственно в головку спереди и сзади.

Венозные сосуды в суставе образуют сплетение, располагающееся в виде трех слоев: поверх суставной капсулы, внутри ее фиброзного слоя и внутри синовиальной оболочки. Вены сустава широко анастомозируют с венами среднего уха, наружного слухового прохода, слуховой трубы, а также с крыловидным венозным сплетением. Венозная кровь от соответствующих сплетений височно-нижнечелюстного сустава собирается суставными венами и направляется в заднюю лицевую вену, при этом в венозное сплетение капсулы сустава собирается также кровь от наружного и среднего уха. Эта особенность венозного оттока имеет большое клиническое значение, поскольку при патологии сустава могут возникать сосудистые нарушения в барабанной полости.

Благодаря обилию кровеносных сосудов височно-нижнечелюстной сустав тесно связан со всем организмом и быстро получает все вещества, необходимые для синтетических процессов. Вместе с тем сустав обладает очень высокой чувствительностью к расстройствам кровоснабжения, разнообразным нарушениям обмена и интоксикациям, которые пагубно отражаются на его состоянии.

Иннервация височно-нижнечелюстного сустава осуществляется ветвями тройничного нерва, глубоким височным и лицевым нервами, симпатическим сплетением поверхностной височной артерии, задним глубоким височным и латеральным крыловидным нервами. В суставе, а также связанных с ним связках и мышцах присутствуют разнообразные инкапсулированные нервные окончания, необходимые для рефлекторной регуляции жевания и обуславливающие проприоцептивную чувствительность, — нервно-мышечные веретена, сухожильные органы, или нервно-сухожильные веретена (Гольджи), пластинчатые тельца (Фатера–Пачини), чувствительные тельца (Руффини). Выявляются также многочисленные свободные нервные окончания, ответственные за болевую чувствительность.

10.1.9. Возрастные изменения структурных компонентов и тканей височно-нижнечелюстного сустава

Возрастные изменения после рождения, в детском и юношеском возрасте

Большая часть основных морфологических преобразований, связанных с ростом височно-нижнечелюстного сустава, завершается в течение первого десятилетия жизни.

Головка нижней челюсти у новорожденного образована костной тканью, которая покрыта сравнительно толстым, васкуляризованным вторичным хрящом, клетки которого характеризуются высокой пролиферативной активностью. В ходе постнатального развития головка растет в заднем, верхнем и латеральном направлениях, сохраняя свое положение и постоянно взаимодействуя с височным компонентом сустава. К 6 годам головка приобретает овальную форму. Ее рост происходит за счет высокой митотической активности малодифференцированных клеток хряща, образующих новые хондробласты. Последние, постепенно превращаясь в хондроциты, формируют новый хрящевой матрикс, который подвергается обызвествлению и в последующем замещается костной тканью. Хрящевые клетки в суставном хряще не образуют колонок (в отличие от аналогичных клеток при развитии длинных костей), а распределены в хрящевой ткани развивающейся головки нижней челюсти неупорядоченно. К 6 мес в хряще происходит существенное снижение числа и размеров сосудистых каналов — проникающих в него васкуляризованных соединительнотканых тяжей, усиленно питающих активно растущий хрящ. Они дольше всего сохраняются в области медиальной и задней поверхностей головки — там, где рост происходит наиболее активно. Сосудистые каналы все еще обнаруживаются в ростовом хряще в течение первых 2 лет, к 3 годам они обычно полностью исчезают. Субхондральное образование кортикальной костной ткани по периферии головки нижней челюсти начинается в возрасте 12–14 лет. Этот слой становится плотным, минерализованным и непрерывным у молодых людей (возраст 21–22 года). В 16–17 лет ростовой хрящ становится тоньше, под ним продолжает формироваться слой кортикальной костной ткани.

Височный компонент. Суставной бугорок у новорожденного имеет вид небольшого возвышения, он формируется в результате сочетания энхондрального и интрамембранозного окостенения. Рост суставной поверхности височной кости характеризуется увеличением области за суставной ямкой и суставного бугорка, который обнаруживается примерно в 8-месячном возрасте. Рост суставной ямки и суставного бугорка продолжается в течение всего периода смешанного прикуса. В это время проявляется характерная для височного компонента S-образная форма, хотя, по некоторым данным, изменения его формы происходят уже в течение первых 2–3 лет жизни. К 6–7 годам суставной бугорок в высоту достигает 5–6 мм. Гистологически к этому времени он построен из компактной костной ткани и содержит остеоны.

Суставной диск при рождении плоский и тонкий, особенно в центральной части. Коллагеновые пучки имеют различное направление, становясь параллельными вблизи суставной поверхности. Между ними выявляются скопления клеток, напоминающих фибробласты. По краям диска коллагеновые волокна переходят в суставную капсулу; в этом участке встречаются кровеносные сосуды и скопления жировых клеток. Кровеносные сосуды многочисленны по краям диска, к центру как их количество, так и калибр постепенно уменьшаются. Диск приобретает свою характерную (S-образную) форму лишь с развитием суставного бугорка. В возрасте 12–14 лет суставной диск уже хорошо дифференцирован; в его состав входят три зоны: передняя, более крупная задняя (биламнарная зона) и промежуточная зона. В возрасте 20–29 лет чаще полость

суставной ямки заполнена задней частью диска, а также более рыхлой тканью его биламинарной зоны.

Возрастные изменения при старении

При старении отмечаются выраженные возрастные изменения височно-нижнечелюстного сустава, связанные с изнашиванием его тканей, которые способны приводить к нарушениям его деятельности.

Суставной хрящ с возрастом изменяет свой внешний вид, объем, химический состав, свойства и строение. У молодых людей поверхность хряща гладкая, блестящая и упругая. По мере старения он становится тверже, теряет прозрачность, приобретает желтоватый оттенок. Поддержание нормального состояния хрящевого матрикса зависит от присутствия адекватного количества функционально полноценных клеток, которые способны вырабатывать необходимые количества компонентов матрикса и смазывающих веществ. Связанные со старением уменьшение содержания хондроцитов, снижение или утрата ими нормальной функциональной активности приводят к нарушению тканевого гомеостаза и развитию тканевой недостаточности.

Хондроциты в суставном хряще становятся более малочисленными, начиная с 5–6-го десятилетия жизни, что сопровождается снижением его адаптивных свойств. В некоторых участках хряща содержание хондроцитов может уменьшаться на 50 % в период от 20 до 90 лет. Это явление, по-видимому, связано как с их гибелью, так и с угнетением пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников. Многочисленные дегенерирующие и гибнущие хондроциты встречаются преимущественно в глубоких зонах хряща; количество таких клеток прогрессивно нарастает при старении. Для гибнущих хондроцитов характерны накопление цитоплазматических филаментов, расширение или вакуолизация цистерн ГЭС, набухание митохондрий с дезорганизацией крист, вакуолизация цитоплазмы. Наблюдаемые изменения часто более сходны с некротическими, нежели с апоптозными. Погибшие хондроциты и их фрагменты длительно сохраняются в хрящевом матриксе и способны преципитировать кальций, способствуя обызвествлению матрикса.

При старении снижается синтез коллагена, гликозаминогликанов, протеогликанов хондроцитами. С возрастом хондроциты становятся менее чувствительными к пролиферативным и анаболическим эффектам факторов роста, что приводит к нарушению баланса анаболических и катаболических процессов. Стареющие хондроциты вырабатывают больше МПМ, функция их митохондрий нарушена, аутофагия угнетена, подавлены механизмы антиокислительной защиты.

Хрящевой матрикс. Начальные проявления возрастных изменений отмечаются в наиболее наружной зоне суставного хряща: его первоначально гладкая поверхность постепенно становится все более шероховатой вследствие возникновения многочисленных поверхностных дефектов, щелей и участков разволокнения матрикса. Наружный слой, представленный плотно переплетенными коллагеновыми волокнами, лежащими параллельно поверхности хряща или под острым углом к ней, практически полностью исчезает, а сохранившиеся волокна часто располагаются перпендикулярно поверхности хряща. В целом

при старении содержание коллагеновых волокон в матриксе снижается, а основного аморфного вещества — возрастает. Поверхностная зона наиболее чувствительна и к механическим повреждениям.

С возрастом меняется и матрикс более глубоких слоев, нарушается его упорядоченная организация, он становится более рыхлым, снижается содержание коллагена, увеличивается относительный объем основного аморфного вещества. Выявляются гигантские коллагеновые фибриллы диаметром 180–200 нм. Содержание углеводных компонентов в коллагене II типа при старении снижается в 20 раз, что нарушает механические свойства хрящевой ткани. С возрастом изменяется химический состав протеогликанов (увеличение содержания кератансульфата и снижение — хондроитинсульфата), в результате чего их гидрофильность уменьшается на 10–15 %, затрудняя диффузию веществ внутри хрящевого матрикса и ограничивая активность синтеза матрикса хондроцитами. Содержание воды в матриксе при старении снижено. При старении в хрящевом матриксе могут откладываться кальцийсодержащие кристаллы (главным образом, пирофосфата кальция и основного фосфата кальция), что связано с усиленной выработкой этих солей стареющими хондроцитами. В зоне обызвествленного хряща в матриксе отмечено повышенное количество минеральных узелков.

В целом, возрастные преобразования строения и функции суставного хряща проявляются изменениями как хондроцитов, так и хрящевого матрикса, которые, вероятно, усугубляют друг друга. В частности, измененный матрикс способствует нарушению нормального клеточного микроокружения, усиливая действие механического стресса на клетки, тогда как утрата и дисфункция клеток приводят к сниженному и дефектному синтезу компонентов матрикса при их усиленном разрушении. Описанные возрастные изменения суставного хряща отражают ухудшение его механических свойств, нарушение адаптивных и регенераторных способностей и предрасполагают к развитию патологических состояний, в первую очередь остеоартрита.

Суставной диск в пожилом возрасте изменяет форму: его утолщения сглаживаются, и он приобретает вид плоской фиброзной пластины. В диске могут возникать участки истончения и перфорации (обнаруживаются примерно в 60 %), которые обычно локализуются в его латеральной части, испытывающей наибольшие механические нагрузки. Часто возникают бесклеточные участки и зоны разрывов. При старении суставного диска в нем снижается содержание эластических волокон и прогрессивно нарастает уровень кальция. В глубоких участках диска в матриксе могут встречаться небольшие участки обызвествления, содержащие кристаллы гидроксиапатита. Последние обнаруживаются и внутри лакун, содержащих дегенеративно измененные хондроциты. При патологических изменениях хряща обызвествленные участки могут достигать значительных размеров. Из глубины суставного диска они могут распространяться на его поверхность, приобретая неправильную форму и включая дегенеративно измененные или некротические хондроциты.

Синовиальная оболочка. При старении синовиальные складки фиброзируются, стенки кровеносных сосудов утолщаются — эти изменения приводят к уменьшению образования синовиальной жидкости и снижению ее смазывающей

функции. Изменения соединительнотканых компонентов сустава (капсулы и диска) могут приводить к нарушению его функций у людей пожилого возраста, в частности уменьшению растяжимости и ограничению движений в суставе.

10.1.10. Клеточные и тканевые механизмы развития заболеваний височно-нижнечелюстного сустава

Височно-нижнечелюстной сустав, подобно другим суставам человеческого организма, нередко подвергается патологическим изменениям в результате воспалительных, инфекционных заболеваний, травм и опухолевых процессов. Согласно современным эпидемиологическим данным, число больных с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава неуклонно увеличивается, чему способствует его функционирование при повышенных нагрузках (в результате потери боковых зубов, одностороннего жевания и т. п.), а также первичные морфологические изменения его тканей вследствие общих заболеваний (ревматизм, обменные, эндокринные нарушения). Наиболее распространенным поражением височно-нижнечелюстного сустава, сочетающимся с нарушениями жевательного аппарата, служит так называемый *синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (синдром височно-нижнечелюстного сустава)*.

Синдром дисфункции височно-нижнечелюстного сустава

Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (синдром височно-нижнечелюстного сустава) — широко распространенное заболевание, признаки которого отмечаются, по данным разных авторов, у 40–75 % взрослого населения в различных странах мира. Оно проявляется болью в суставе и мышцах при жевании, болезненностью при его пальпации, шумом (щелчками) при движении челюсти, ее ограниченной подвижностью и отклонением в сторону при открывании и закрывании рта, головной болью и болью в области наружного слухового прохода. Наиболее часто поражаются люди в возрасте 20–50 лет. Соотношение между женщинами и мужчинами среди пациентов, по разным данным, колеблется от 3 : 1 до 9 : 1. Тяжелые проявления (боль и ограниченная подвижность), требующие активной терапии, отмечаются только у 5–15 %, преимущественно у более молодых людей (20–40 лет), особенно часто у женщин. Однако за медицинской помощью обращается лишь приблизительно пятая часть таких пациентов, а примерно у 40 % симптомы исчезают самопроизвольно.

Этиология синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава — многофакторная. Она связана с сочетанием разнообразных внутренних биологических и внешних факторов, которые определяют развитие и/или прогрессирование заболевания. К ним относятся генетические особенности, возраст, пол, наличие высоких нагрузок на сустав, его травм, состояние окклюзии (сохранность зубных рядов, ошибки в ортопедическом или ортодонтическом лечении, нарушения прикуса), наличие и выраженность парафункций (бруксизм, стискивание зубов, кусание различных предметов), эмоциональный стресс и др.

Наиболее характерные патологические проявления синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава — изменения суставного диска (встре-

чаются у 70 % пациентов) и остеоартрит (т. е. разрушение суставного хряща, которое в конечном итоге приводит к поражению субхондральной кости). Дегенеративные изменения височно-нижнечелюстного сустава обычно начинаются в суставном диске, затем распространяются на суставной бугорок и в конечном итоге охватывают головку нижней челюсти. Помимо общей закономерности — большей физиологической механической нагрузки на латеральную часть сустава, величина сил, воздействующих на сустав конкретного человека, зависит от сохранности зубных рядов. В этом отношении главную роль поддерживающих элементов играют моляры и премоляры.

Патогенез синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава обусловлен, вероятно, тремя механизмами, определяющими возникновение дегенеративных изменений его тканей:

- 1) прямым механическим воздействием на ткани;
- 2) повреждением тканей вследствие гипоксии и реперфузии (возобновления тока крови);
- 3) развитием нейрогенного воспаления.

Все указанные механизмы в конечном итоге приводят к усилению синтеза и активации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ТФР- β , ФНО- α), эндотелина-1, усилению катаболизма арахидоновой кислоты и выработке простагландинов и лейкотриенов, а также синтезу ферментов, вызывающих разрушение матрикса тканей сустава (коллагеназ, стромелизинов, желатиназ).

Под влиянием избыточных, длительных или часто повторяющихся механических нагрузок в участках контакта тканей различных структур височно-нижнечелюстного сустава (суставного хряща и диска, связок, костной ткани) возникают повреждения клеток, которые приводят к выделению ими свободных реактивных метаболитов кислорода (например, супероксидных и гидроксильных анионов), разрушающих ткани и усугубляющих первичные повреждения. Циклы нагрузка—покой обуславливают чередование гипоксии и реперфузии тканей, причем усиленный кровоток при реперфузии служит дополнительным источником образования реактивных метаболитов кислорода. Последние вызывают деполимеризацию гиалуроновой кислоты, что нарушает смазывание суставных поверхностей и усиливает их повреждение. Помимо этого, деформация хрящевого матрикса препятствует транспорту питательных веществ в клетки суставного хряща и удалению из них продуктов обмена. Воспалительные изменения в синовиальной оболочке с выработкой многочисленных провоспалительных цитокинов приводят к повышению их концентрации в синовиальной жидкости, еще более усиливая дегенеративные изменения тканей сустава. Повышенное давление внутри сустава угнетает кровоток в капиллярах суставных тканей, вызывая нарушение их питания и тканевую гипоксию. Возникающие устойчивые внутрисуставные биохимические изменения поддерживают дегенеративные и воспалительные изменения тканей сустава, способствуя прогрессированию патологического процесса.

Нейрогенный компонент синдрома обусловлен действием нейропептидов (таких как ВР, ПСКГ, ВИП), выделяемых из активированных периферических нервных терминалей в тканях сустава. Данные нейропептиды

способны усилить воспалительные реакции, увеличивая синтез провоспалительных цитокинов и катаболизм арахидоновой кислоты. Этому способствует очень развитая сеть содержащих нейропептиды терминалей в височно-нижнечелюстном суставе, которые наиболее многочисленны в переднем отделе капсулы и задисковой ткани. Более того, концентрация указанных нейропептидов в синовиальной жидкости височно-нижнечелюстного сустава много выше, чем в жидкости других суставов.

Смещение диска височно-нижнечелюстного сустава

В норме беспрепятственность и плавность движений в височно-нижнечелюстном суставе обуславливаются синхронным перемещением головок нижней челюсти и суставных дисков. Этому способствуют описанные выше особенности прикрепления суставного диска, его связь с верхней головкой латеральной крыловидной мышцы. В физиологических условиях во всех фазах движения в суставе между головкой нижней челюсти и суставной поверхностью височной кости постоянно располагается более тонкая центральная часть диска. В некоторых условиях, однако, возникают изменения нормального взаимного расположения головки нижней челюсти и суставного диска.

Наиболее распространенным патологическим явлением, которое приводит к нарушению работы височно-нижнечелюстного сустава, препятствуя свободным скользящим и вращательным движениям головки нижней челюсти, служит *переднее смещение (дислокация) суставного диска* (рис. 10.6). Согласно данным обследований, у 30 % взрослых женщин и 20 % мужчин диск располагается не на головке нижней челюсти, а впереди от нее. Такое смещение может быть временным или постоянным. Переднему смещению суставного диска способствуют увеличение трения между суставными поверхностями, травма, функциональная перегрузка, потеря прочной связи диска с головкой нижней челюсти в участках прикрепления, растяжение связок биламинарной зоны, повышенный тонус верхней головки латеральной крыловидной мышцы. При переднем смещении обнаружено выделение высоких концентраций цитокинов и факторов роста (ИЛ-1 β , ФНО- α , ТФР- β) синовиоцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками.

Последствием переднего смещения диска является его деформация, неспособность выполнять амортизирующую функцию по отношению к суставным поверхностям, которые становятся уязвимыми для повреждения. Длительно существующее смещение суставного диска часто служит причиной развития дегенеративно-дистрофических процессов в височно-нижнечелюстном суставе, в частности его остеоартроза. Переднее смещение суставного диска сопровождается изменениями тканей биламинарной зоны с уменьшением содержания эластических и разрастанием коллагеновых волокон, утолщением стенок артерий, снижением кровотока.

Остеоартрит височно-нижнечелюстного сустава

Остеоартрит височно-нижнечелюстного сустава — распространенное дегенеративное заболевание, этиология которого тесно связана с нарушением целостности суставного диска, поскольку его смещение, повреждение или удаление

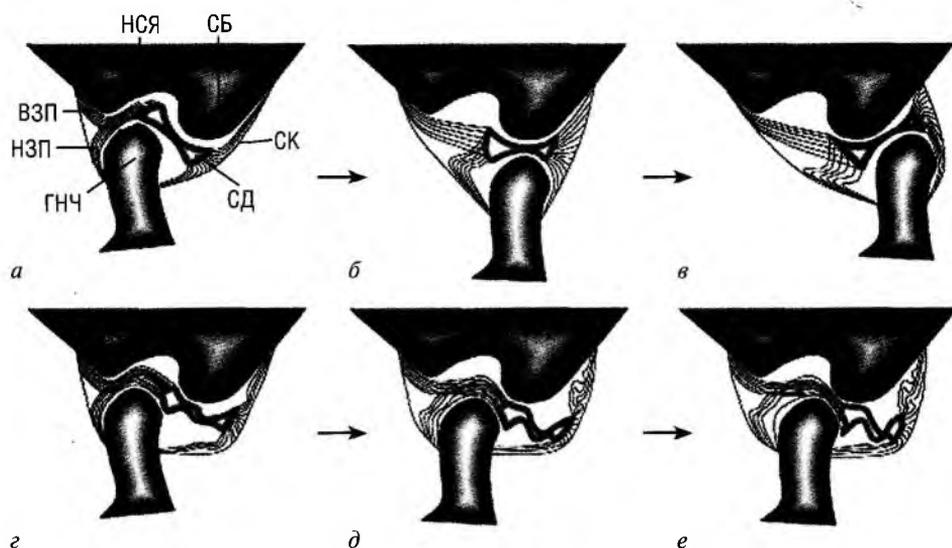


Рис. 10.6. Переднее смещение диска височно-нижнечелюстного сустава. Положение компонентов сустава при закрытом, частично и широко открытом рте у здорового человека (*а, б, в*) и у больного с передним смещением диска височно-нижнечелюстного сустава (*г, д, е*). У здорового человека суставной диск плавно скользит по суставным поверхностям между височной костью и головкой нижней челюсти. Головка нижней челюсти одновременно вращается и смещается кпереди. Суставной диск сохраняет контакт с головкой нижней челюсти и суставным бугорком. При выраженном смещении диск височно-нижнечелюстного сустава препятствует движению головки нижней челюсти. НСЯ — нижнечелюстная суставная ямка; СБ — суставной бугорок; ГНЧ — головка нижней челюсти; СД — суставной диск; ВЗП — верхняя задисковая пластинка; НЗП — нижняя задисковая пластинка; СК — суставная капсула

неизбежно приводят к развитию остеоартрита. Это обусловлено тем, что суставной диск перераспределяет нагрузки, приходящиеся на различные компоненты сустава, и участвует в его смазке. Разрушение диска связывают с механическим изнашиванием и биологическими катаболическими реакциями в ответ на избыточные нагрузки.

При остеоартрите нарушается деятельность хондроцитов суставного хряща и суставного диска и подавляется способность хряща к регенерации. Механические воздействия вызывают повреждения хряща вследствие нарушения взаимодействий между хондроцитами и матриксом. Первоначальное усиление гидратации матрикса с увеличением экспрессии протеогликанов, коллагена, а также компенсаторное усиление пролиферации хондроцитов сменяются их гибелью и дегенеративными изменениями матрикса. Эти явления наиболее активны в поверхностном и промежуточном слоях суставного хряща, где нарушается синтез новых компонентов матрикса, а уже имеющиеся компоненты разрушаются в результате дисбаланса между нарастающей активностью ферментов (металлопротеиназ матрикса), индуцированных катаболическими цитокинами (такими как ИЛ-1 β и ФНО- α), и сниженной активностью их ингибиторов.

Развитие дегенеративных изменений в суставе связано с тем, что поврежденные хондроциты и синовиоциты секреторируют высокие концентрации провоспалительных факторов (например, ИЛ-1 β , ФНО- α), которые выявляются в синовиальной жидкости. Активированные Т-лимфоциты продуцируют цитокины, включая ИЛ-15, что также приводит к развитию воспалительной реакции. Макрофаги выделяют ИЛ-1 β , который стимулирует выработку простагландинов и коллагеназы клетками соединительной ткани. Воздействуя на лимфоциты синовиального слоя и хондроциты суставного хряща, он вызывает активацию выработки ферментов (например, МПМ), реактивных метаболитов кислорода, угнетение секреции ингибиторов ферментов и подавление продукции протеогликанов и коллагена II типа. В результате описанных изменений происходит разрушение матрикса хряща — развивается воспалительное заболевание сустава — артрит. Первым разрушается коллаген II типа, позднее подвергается перевариванию агрекан. Одновременно под влиянием провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α подавляется выработка хондропротективного гликопротеина лубрицина хондроцитами и синовиоцитами. Снижение содержания лубрицина на поверхности суставного хряща приводит к дальнейшему усилению его травмирования.

Описанные дегенеративные процессы вызывают истончение суставного хряща и даже его полное исчезновение, в результате чего происходит обнажение суставных костных поверхностей субхондрального слоя. Усиленное (в отсутствие суставного хряща и смазки) трение костных поверхностей вызывает их разрастание и образование костных выростов (*остеофитов*), нередко отламывающихся и попадающих в полость сустава в виде костных «суставных мышей», которые еще более нарушают его функцию и могут вызвать резкие болевые ощущения.

Инфекционный артрит височно-нижнечелюстного сустава

Височно-нижнечелюстной сустав может поражаться несколькими формами воспалительного заболевания — *артрита*. Наиболее часто он возникает вследствие распространения инфекции на сустав с зуба, околоушной железы, нижней челюсти (при остеомиелите) или уха. Ревматоидный артрит височно-нижнечелюстного сустава встречается достаточно редко, обычно он развивается после поражения других суставов. Заболевание характеризуется нарушением подвижности нижней челюсти, болезненными ощущениями в области сустава, появлением суставного шума, нарушением жевательной и речевой функций.

Суставной хрящ при инфекционном артрите утрачивает свои эластические свойства, подвергается эрозии, в нем появляются вертикальные трещины, которые могут распространяться на субхондральную кость. Суставной диск также подвергается дистрофическим изменениям, растрескиванию и обызвествлению.

Анкилоз височно-нижнечелюстного сустава

Анкилоз височно-нижнечелюстного сустава — тяжелое нарушение его структуры и функции, вызывающее полное или частичное ограничение движений нижней челюсти. Он развивается длительно вследствие медленно текущего дегенеративного или инфекционного процесса в суставе, однако

может возникнуть сравнительно быстро в результате травмы. Причиной анкилоза является прогрессирующее разрушение суставного диска, уплощение суставной ямки, утолщение головки, полное или частичное сращение суставных поверхностей, деформация, сжатие капсулы сустава и исчезновение его полости. Анкилоз может быть обусловлен разрастанием внутри сустава волокнистой соединительной ткани (*фиброзный анкилоз*), которая впоследствии может замещаться костной (*костный анкилоз*). В некоторых случаях анкилоз возникает вследствие сдавления сустава снаружи волокнистой соединительной или костной тканью, разрастающейся в результате воспалительного инфекционного процесса.

Развитие анкилоза височно-нижнечелюстного сустава в детском возрасте обуславливает недоразвитие нижней челюсти (микрогению), задержку прорезывания постоянных зубов, деформацию сустава и лицевого скелета. У пациентов с анкилозом височно-нижнечелюстного сустава имеются нарушения прикуса, дикции, жевательных функций с атрофией жевательных мышц, нарушения дыхания, сна, затруднено лечение зубов, невозможно применение интубационного наркоза. Затруднение пережевывания пищи приводит к развитию гингивита, быстрому отложению зубного камня, тяжелому пародонтиту, множественному поражению зубов кариесом и их смещению.

10.2. ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ МЫШЦЫ

10.2.1. Общая характеристика, топография и функции

Деятельность височно-нижнечелюстного сустава осуществляется благодаря гармоническому сокращению и расслаблению окружающих его мышц, поэтому наряду с другими компонентами эти мышцы рассматривают как важную интегральную часть *комплекса височно-нижнечелюстного сустава*. Хотя в сложном процессе жевания принимают участие многочисленные мышцы головы и шеи, однако термин «собственно жевательные мышцы» используется применительно к четырем парным мышцам: 1) *жевательной*, 2) *височной*, 3) *медиальной крыловидной* и 4) *латеральной крыловидной*. Сокращения этих мышц обеспечивают непосредственные движения в височно-нижнечелюстном суставе. Благодаря деятельности этих мышц происходит открывание и закрывание рта, выдвижение нижней челюсти вперед и ее возвращение в исходное положение, осуществляются боковые движения нижней челюсти. Для обеспечения всего многообразия этих движений требуются различные мышцы. В целом жевательные мышцы подразделяются на *отводящие (открывающие рот)* и *приводящие (закрывающие рот)*. Височная, жевательная и медиальная крыловидная мышцы являются приводящими, а латеральные крыловидные мышцы — главными отводящими мышцами. Мышцы, производящие выдвижение нижней челюсти впереди (*протрузоры*), альтернативно обеспечивают также смещение ее в стороны (латеральное движение).

Все эти мышцы, помимо участия в собственно жевании, важны для речи и глотания. Они иннервируются ветвями нижнечелюстного нерва и функционируют

как единый комплекс, в котором деформация или укорочение одной мышцы неизбежно приводят к изменениям остальных. С деятельностью жевательных мышц тесно связана функция *двубрюшной мышцы*.

1. Жевательная мышца (лат. *musculus masseter*) — главная и самая сильная из группы жевательных мышц, начинается от скуловой дуги в виде двух частей (поверхностной и глубокой) и прикрепляется к наружной поверхности ветви нижней челюсти в области ее жевательной бугристости и угла. При сокращении волокон этой мышцы нижняя челюсть поднимается и происходит смыкание зубов. Поверхностная часть этой мышцы способствует выдвиганию кпереди нижней челюсти.

2. Височная мышца (лат. *musculus temporalis*) имеет веерообразное строение и заполняет височную ямку. Она начинается от височной поверхности лобной кости, большого крыла клиновидной кости и чешуйчатой части височной кости, спускается в виде вертикальных и косых пучков и формирует сухожилие, которое прикрепляется к венечному отростку и переднему краю ветви нижней челюсти. Сокращение всех пучков мышцы поднимает опущенную нижнюю челюсть и способствует смыканию зубов. При сокращении задних пучков выдвигнутая вперед нижняя челюсть смещается назад.

3. Медиальная крыловидная мышца (лат. *musculus pterigoideus medialis*) начинается от крыловидного отростка основной кости, направляется вниз и кнаружи, прикрепляется на внутренней поверхности угла нижней челюсти. При сокращении волокон этой мышцы нижняя челюсть поднимается (синергизм с жевательной мышцей) и смещается в сторону. Сокращение мышцы с одной стороны сдвигает нижнюю челюсть в противоположную сторону.

4. Латеральная крыловидная мышца (лат. *musculus pterigoideus lateralis*) состоит из двух частей, которые начинаются от крыловидной кости (верхнечелюстной поверхности большого крыла и наружной поверхности угла пластинки крыловидного отростка) и прикрепляются к шейке нижней челюсти и (частично) к суставной ямке височно-нижнечелюстного сустава. Эта мышца оказывает большое влияние на характер движений головки нижней челюсти и суставного диска. Ее напряжение обеспечивает усилие, которое фиксирует положение диска относительно головки нижней челюсти и удерживает ее в тонкой центральной зоне суставного диска. Сокращение латеральной крыловидной мышцы выдвигает нижнюю челюсть кпереди и в сторону. При одновременном сокращении этих мышц справа и слева нижняя челюсть сдвигается кпереди; при сокращении мышцы только с одной стороны она смещается в противоположную сторону.

Двубрюшная мышца (лат. *musculus digastricus*) — небольшая парная мышца, расположенная под нижней челюстью. Она состоит из двух разделенных сухожилием частей (брюшек), которые прикрепляются к подъязычной кости. Переднее брюшко начинается в подбородочной области нижней челюсти, заднее — отходит от сосцевидного отростка височной кости. Сокращение двубрюшной мышцы вызывает опускание нижней челюсти (открытие рта). Опусканию челюсти способствуют ее собственный вес, а также сокращение других мышц дна полости рта (подбородочно-подъязычной и челюстно-подъязычной).

10.2.2. Типы мышечных волокон в жевательных мышцах

Средний диаметр мышечных волокон в жевательных мышцах характеризуется внутри- и межмышечной вариабельностью. Так, средний диаметр волокон в жевательной мышце составляет 37,5 мкм, в височной мышце — 36,1 мкм, в медиальной крыловидной — 37,7 мкм. В целом, однако, диаметр волокон в указанных мышцах существенно ниже, чем в большинстве скелетных мышц (например, в двуглавой мышце плеча он равен 70,3 мкм).

Типы мышечных волокон в жевательных мышцах, как и в других мышцах, оценивают с использованием ряда общепринятых гистохимических или иммуногистохимических характеристик, отражающих их функциональные особенности. В качестве гистохимических критериев используют сравнительную оценку активности ряда ферментов (СДГ, АТФ, ЛДГ и др.). Иммуногистохимическая идентификация основана на выявлении экспрессии определенных изоформ тяжелой цепи миозина. По указанным свойствам жевательные мышцы существенно отличаются как от мышц конечностей, так и от мышц лица. Они обладают также и выраженными индивидуальными особенностями. Более того, обнаружены значимые различия состава волокон в отдельных участках каждой из жевательных мышц.

Жевательная мышца во всех участках содержит количественно преобладающие волокна I типа (красные, медленные, тонические, устойчивые к утомлению, с небольшой силой сокращения, окислительные), среднее содержание которых равно 63 % (с колебаниями от 62 до 72 %). Имеются также необычно тонкие волокна IIВ типа (белые, гликолитические, быстрые, легко утомляющиеся, с большой силой сокращения). В некоторых участках мышцы их доля достигает 43 %. Быстрые, устойчивые к утомлению, с большой силой сокращения, окислительно-гликолитические волокна типа IIА (промежуточные) составляют 1,2–28 %. Некоторая часть волокон (около 9 %) относятся к особому промежуточному типу (IIС). Встречаются также волокна с характеристиками, промежуточными между волокнами типов IIА и IIВ, которые обозначают как волокна типа IIАВ.

Височная мышца характеризуется различиями состава волокон в отдельных участках: в глубокой части преобладают волокна I типа (81 %), в поверхностной на них приходится 39–47 %. Волокна IIВ типа в глубокой части составляют около 10 %, в поверхностной — 44–57 %. Волокна типа IIА встречаются редко.

Медиальная крыловидная мышца содержит 64 % волокон I типа в передней части и 44 % — в задней. Волокна IIВ типа в этих частях мышцы составляют 27 и 45 %, волокна типа IIС — около 10 % общей популяции.

Латеральная крыловидная мышца также характеризуется численным преобладанием медленных, устойчивых к утомлению мышечных волокон (I типа), содержание которых достигает в среднем 70 %. Однако распределение волокон в двух головках мышцы неравномерно — в нижней преобладают волокна I типа, а в верхней — волокна IIВ типа.

Двубрюшная мышца отличается от жевательных мышц составом своих волокон и их распределением, которые более напоминают соответствующие параметры мышц конечностей. Волокна типов I, IIА и IIВ присутствуют в одинаковых пропорциях по всей мышце; волокна промежуточного типа единичны.

Мышечные волокна каждого типа в этой мышце имеют сходную толщину (несколько большую в переднем брюшке, чем в заднем).

Структурно-функциональные особенности мышечных волокон в жевательных мышцах. Для жевательных (поднимающих нижнюю челюсть) мышц человека характерна эволюционно развившаяся у ранних млекопитающих специфическая «жевательная» форма миозина с особенностями строения легкой и тяжелой цепей, обеспечивающая максимальную мышечную силу. Присутствуют также другие изоформы миозина, например фетальная и альфа-сердечная. При этом в одном мышечном волокне жевательных мышц могут одновременно экспрессироваться несколько (до 8) изоформ миозина, образующих уникальные комбинации, отсутствующие в других мышцах.

Преобладание волокон I типа в жевательных мышцах говорит о том, что эти мышцы в целом относятся к «медленным» и сравнительно устойчивы к утомлению, благодаря чему они могут поддерживать нижнюю челюсть в течение длительного периода времени. Волокна I типа преобладают в жевательных мышцах не только по количеству, но и по занимаемому ими объему, который в среднем во всех мышцах составляет 60–90 %, за исключением задней части медиальной крыловидной мышцы (52 %) и задней части поверхностного отдела височной мышцы. Присутствие существенного количества волокон IIВ типа (43–45 %) в задней части медиальной крыловидной мышцы и задней части поверхностного отдела жевательной мышцы указывает на возможность создания ими значительных мышечных усилий в области моляров. Описана положительная корреляция между диаметром волокон IIВ типа и максимальной силой при откусывании. Височная мышца в поверхностной части также содержит около 50 % волокон IIВ типа, что указывает на ее способность к быстрым движениям и развитию значительных усилий. Для нормальных жевательных мышц характерно расположение волокон одного типа в виде скоплений — такая картина группировки одноименных волокон в мышцах конечностей или туловища рассматривается как патологическая, свидетельствующая о реиннервации после денервации.

Таким образом, в целом, с учетом промежуточных мышечных волокон, жевательные мышцы человека обладают непрерывным спектром разнообразных функциональных свойств, которые, вероятно, необходимы для пережевывания пищи. В жевательных мышцах, в отличие от скелетных мышц, волокна IIВ типа имеют не больший, а меньший диаметр, чем волокна I типа (хотя и те и другие сравнительно тонкие). Относительно крупные мышечные волокна I типа являются отражением выполняемых ими длительных утомительных нагрузок. С другой стороны, редукция диаметра волокон IIВ типа, возможно, возникла как функциональная адаптация жевательных мышц у современного человека. Диаметр этих волокон увеличивается при их тренировке и снижается при низкой активности, обусловленной пережевыванием мягкой и измельченной пищи, не требующим значительных усилий. Выраженные индивидуальные особенности волокон у отдельных людей, по-видимому, в значительной степени связаны с генетическими факторами.

Жевательные мышцы характеризуются интенсивным кровоснабжением. Плотность расположения капилляров в них значительно выше, чем в мышцах конечностей, она максимальна в жевательной мышце (*m. masseter*).

10.2.3. Влияние свойств пищи на состояние жевательных мышц

Закрепленные эволюционным развитием структурно-функциональные характеристики жевательных мышц у конкретных видов соответствуют воздействующим на них жевательным нагрузкам. Влияние особенностей рациона на свойства жевательных мышц хорошо изучено при их сравнительном исследовании у животных с различным характером питания. Так, установлено, что у травоядных (корова, овца, лошадь, обезьяна) присутствуют только медленные устойчивые к утомлению волокна I типа. У мелких млекопитающих (мышь, крыса) волокна I типа составляют до 25 % общего числа, остальные представлены преимущественно волокнами типа IIА и небольшим числом волокон типа IIВ. У хищных животных (кошка, собака, хорек, лиса) жевательные мышцы содержат от 0 до 50 % волокон I типа, остальные относятся к типу IIМ («сверхбыстрые» волокна II жевательного типа).

Наряду с медленными эволюционными сдвигами изменения характера питания могут оказывать и сравнительно быстрое влияние на свойства жевательных мышц у конкретного индивидуума. В экспериментальных условиях показано, что продолжительное употребление мягкой пищи, не требующей активного пережевывания, приводит к снижению диаметра волокон как I, так и II типов в мышцах, поднимающих челюсть, и волокон II типа в мышцах, опускающих челюсть. Указанные изменения сопровождаются сдвигами экспрессии различных изоформ тяжелых цепей миозина. Одновременно с изменениями сократительного аппарата в волокнах уменьшается содержание митохондрий.

Как и функция всего височно-нижнечелюстного сустава, деятельность жевательных мышц зависит от сохранности зубных рядов и нормальной окклюзии. Стабильная окклюзия с хорошим контактом зубов обеспечивает максимальную поддержку мышц, тогда как неудовлетворительная окклюзия может вызвать нарушение деятельности жевательных мышц и в конечном итоге привести к повреждению тканей собственно сустава. Нестабильность окклюзии обуславливает нарастание нагрузки на сустав и вызывает дегенеративные изменения его компонентов.

10.2.4. Возрастные изменения жевательных мышц

Возрастные изменения жевательных мышц по ряду показателей отличаются от явлений, обусловленных старением скелетных мышц конечностей или туловища. В целом, старение всех мышц связано со снижением уровня анаболических гормонов (гормон роста и тиреоидные гормоны), уменьшением активности мышц, скорости синтеза сократительных белков, мышечной силы, диаметра мышечных волокон и перераспределением их типов.

Размеры жевательных мышц при старении уменьшаются, в первую очередь, вследствие снижения диаметра образующих их волокон. Однако в жевательной мышце пожилых людей обнаружено сочетание атрофии волокон с существенным снижением содержания волокон I типа при увеличении доли волокон II типа и промежуточных. В отличие от этих изменений, в мышцах конечностей (например, в двуглавой мышце плеча) при старении доля и размеры

волокон I типа не меняются, но уменьшается относительное содержание волокон IIВ типа. Морфологические изменения жевательных мышц сочетаются с ухудшением их функциональных характеристик. Различия возрастных изменений между мышцами конечностей и жевательными мышцами, вероятно, отражают особенности их генетической регуляции, функциональной активности, влияния нервной и эндокринной систем.

Контрольные вопросы

1. Назовите основные структурные компоненты височно-нижнечелюстного сустава и опишите их функции.
2. Опишите гистологическое строение суставного хряща, особенности его клеток, состав и структурную организацию межклеточного вещества.
3. Опишите архитектуру суставного хряща височно-нижнечелюстного сустава, назовите особенности строения его слоев.
4. Охарактеризуйте форму, гистологическое строение и функции суставного диска.
5. Опишите гистологическое строение и функции суставной капсулы височно-нижнечелюстного сустава.
6. Дайте характеристику структурным и функциональным особенностям синовиальных клеток.
7. Назовите функции, химический и клеточный состав синовиальной жидкости и оцените диагностическое значение его изменений.
8. Опишите связки височно-нижнечелюстного сустава, строение и роль задисковой ткани.
9. Охарактеризуйте возрастные изменения структурных компонентов и тканей височно-нижнечелюстного сустава.
10. Дайте характеристику строения, топографии и функции жевательных мышц, связанных с височно-нижнечелюстным суставом.

Часть II

ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА

РАЗВИТИЕ ЛИЦА И ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛОСТИ РТА

11.1. РАННИЙ МОРФОГЕНЕЗ ЛИЦА И ПОЛОСТИ РТА

Лицо — передняя часть головы человека, которая сверху ограничена линией лба (волосистого покрова), снизу — подбородком, углами и нижним краем нижней челюсти, с боков — краями ветвей нижней челюсти и ушными раковинами. Расположенная на лице ротовая щель является началом пищеварительного тракта, а носовые отверстия обеспечивают поступление воздуха в воздухоносные пути. На лице расположены органы чувств — орган зрения (глаза), слуха (уши), обоняния (нос). Лицо играет исключительную роль в общении людей благодаря участию как в речи и ее восприятии, так и разнообразной мимике, отражающей эмоциональные состояния человека.

Лицо является наиболее индивидуальной, уникальной частью тела, главной характеристикой внешности каждого человека — именно на основании его целостного восприятия люди узнают друг друга и производится идентификация конкретной личности. Хотя в мире не найдется и двух людей с одинаковыми лицами, в основе развития лица каждого человека лежат процессы, которые сходны не только у разных людей, но и у многих животных.

Лицо образуется в результате сложного взаимодействия определенных структур головы эмбриона. Основные отделы лица наиболее активно формируются с 4-й по 8-ю недели жизни, когда длина тела эмбриона растет с 3–5 до 30 мм. К 10-й неделе внутриутробного развития (длина тела 60 мм) лицо уже приобретает отчетливо выраженные человеческие черты. В то время когда развиваются важнейшие части лица, образующие их эмбриональные структуры, обладают повышенной чувствительностью к некоторым повреждающим факторам, которые способны вызвать возникновение морфологических аномалий и пороков развития лица. Такие факторы называют *тератогенными* (от греч. *teratos* — чудовище, урод, и *genus* — рождающий), а время повышенной чувствительности к их действию — *критическим периодом развития лица*. Тератогенные факторы могут иметь разнообразную природу: физическую (облучение, перегревание), химическую (воздействие разных веществ, включая лекарственные препараты) и биологическую (например, вирусную). Значительная часть врожденных аномалий лица связана с влиянием генетических факторов. Развитие лица и полости рта связано с образованием у эмбриона ротовой ямки и окружающих ее структур, происходящих из жаберного аппарата.

11.1.1. Ротовая ямка (бухта) и жаберный аппарат

Зачаток пищеварительного тракта у эмбриона человека в конце 1-го месяца внутриутробного развития (длина эмбриона 3–5 мм, а его головной части —

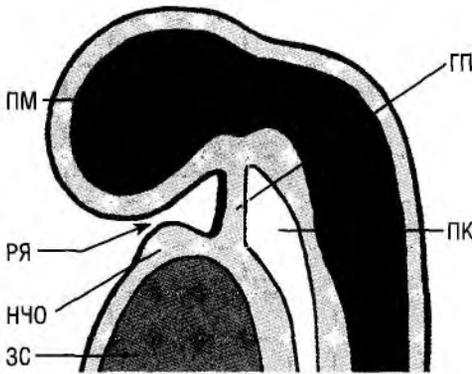


Рис. 11.1. Сакиттальный разрез головы эмбриона человека на 4-й неделе развития: ПМ — передний мозг; РЯ — ротовая ямка (бухта); ПК — передняя кишка; ГП — глоточная (ротовая) перепонка; НЧО — нижнечелюстной отросток; ЗС — закладка сердца

ткам, которые образуют лицо. Стенка кишки вместе с дном ротовой ямки образуют *глоточную*, или *ротовую, перепонку* (см. рис. 11.1). В результате прорыва глоточной перепонки (примерно на 26–27-е сутки развития) возникает сообщение между ротовой ямкой и полостью кишки и образуется *первичная полость рта*.

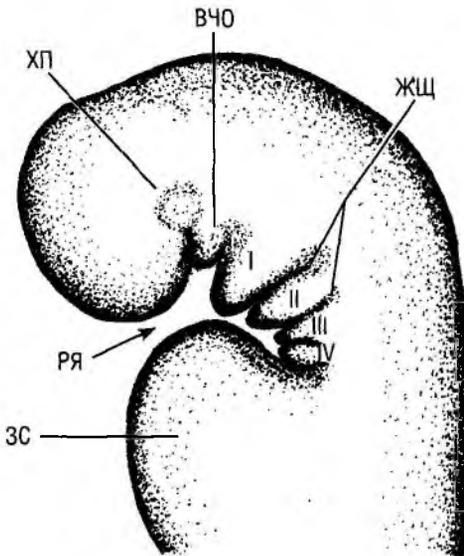


Рис. 11.2. Внешний вид головной части 5-недельного эмбриона человека (жаберные дуги обозначены римскими цифрами): ВЧО — верхнечелюстной отросток; ЖЩ — жаберные щели; РЯ — ротовая ямка; ЗС — закладка сердца; ХП — хрусталиковая плакода

около 0,5 мм) представляет собой первичную кишечную трубку, замкнутую с обоих концов и сообщающуюся в своей средней части с полостью желточного мешка. В краниальном конце кишечная трубка вплотную, без промежуточного слоя мезенхимы, прилегает к эктодерме, которая впячивается в направлении первичной кишки в виде *ротовой ямки*, или *бухты (stomodeum)* (рис. 11.1). Непосредственно над этой ямкой располагается передний мозг, который в данный период активно растет, выпячиваясь кпереди, в результате чего удлиняется и ямка. Ротовая ямка в дальнейшем даст начало полости рта, а структуры, окружающие ее, —

Происхождение эпителия полости рта является предметом дискуссии. По мнению одних эмбриологов, полость рта выстлана эпителием переднего отдела кишечной трубки, который образован материалом *прехордальной пластинки* и имеет начальную эктодермальную детерминацию, т. е. выстлан эпителием эпидермального типа (по Н. Г. Хлопину).

Другие исследователи считают, что весь эпителий полости рта, будучи производным ротовой ямки, происходит из эктодермы. Наконец, высказывается мнение, что передний отдел кишки, как и остальные, выстлан эпителием энтеродермального типа.

Развитие лица и полости рта теснейшим образом связано с *жаберными дугами*. В своем начальном расширенном отделе (*первичной глотке*) передняя кишка у 4-недельного эмбриона человека образует четыре парных выпячивания — *жаберных*,

или *глоточных, кармана*, между которыми располагаются утолщения стенки глотки — *жаберные дуги* (рис. 11.2). Пятая жаберная дуга у человека не развивается, а шестая, рудиментарная, расположенная наиболее каудально, сливается с четвертой. Основную массу жаберных дуг образует разрастающаяся мезенхима, которая имеет двойное происхождение. Центральная часть каждой дуги состоит из мезенхимы, которая происходит из мезодермы, ее окружает *эктомезенхима* (мезенхима, возникающая в результате миграции клеток из краниального отдела нервного гребня). Эктомезенхима жаберных дуг участвует в формировании волокнистой соединительной, костной, хрящевой и нервной тканей, а также ряда тканей зуба. В частности, ее производными являются *нижнечелюстной (меккелев) хрящ* и костная ткань верхней и нижней челюсти, *рейхерт хрящ* подъязычной (II) дуги (рис. 11.3), костная ткань лобно-носового отростка, дентин, пульпа и цемент зуба, периодонт, нейроны и глия черепно-мозговых нервов.

Все жаберные дуги построены по единому плану. Снаружи они покрыты кожной эктодермой, изнутри выстланы эпителием первичной глотки; в дальнейшем каждая дуга содержит артерию, нерв, хрящевой и мышечный компоненты

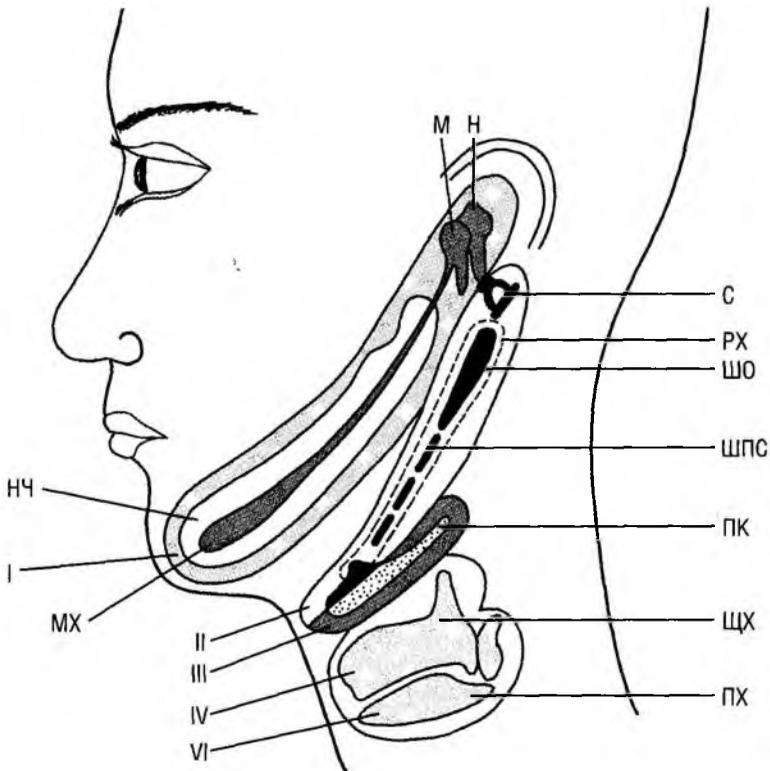


Рис. 11.3. Скелетные образования — производные жаберных дуг (жаберные дуги обозначены римскими цифрами): МХ — меккелев хрящ; НЧ — нижняя челюсть; М — молоточек; Н — наковальня; С — стремечко; РХ — рейхерт хрящ (показан пунктиром); ШПС — шилоподъязычная связка; ШО — шиловидный отросток; ПК — подъязычная кость; ЩХ — щитовидный хрящ; ПХ — перстневидный хрящ

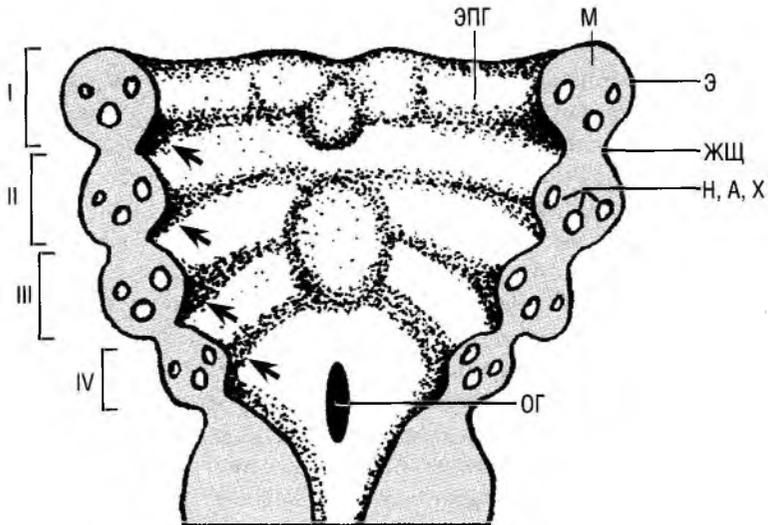


Рис. 11.4. Разрез глотки эмбриона человека на 5-й неделе развития (жаберные дуги обозначены римскими цифрами; жаберные карманы показаны стрелками): ЭПГ — эпителий первичной глотки; Э — эктодерма; ЖЩ — жаберные щели; М — мезенхима; Н, А, Х — нерв, артерия, хрящ; ОГ — отверстие гортани

Таблица 11.1. Производные жаберных дуг и связанные с ними нервы

Жаберная дуга	Нерв	Мышцы	Скелетные структуры
I (мандибулярная)	Тройничный (V)	Жевательные мышцы, переднее брюшко двубрюшной мышцы, мышца, напрягающая нёбную занавеску, и мышца, напрягающая барабанную перепонку	Меккелев хрящ (исчезает), наковальня, молоточек, верхняя и нижняя челюсти, клиновидно-нижнечелюстная связка
II (подъязычная, или гиоидная*)	Лицевой (VII)	Мимические мышцы лица, заднее брюшко двубрюшной мышцы, верхние шейные мышцы, челюстно-подъязычная мышца	Рейхертов хрящ** (исчезает), стремечко, шиловидный отросток височной кости, малые рожки и верхняя часть тела подъязычной кости, шилоподъязычная связка
III	Языкоглоточный (IX)	Шилоглоточная, шилоподъязычная, стременная мышцы	Большие рожки и верхняя часть тела подъязычной кости
IV	Блуждающий (X)	Перстнещитовидная мышца, мышцы гортани	Гиалиновые и эластические хрящи гортани

Примечания. * Гиоидный (буквально дугообразный) — относящийся к подъязычному аппарату.
 ** Рейхертов хрящ — хрящ, развивающийся из передней части второй (подъязычной) жаберной дуги; его верхняя часть принимает участие в образовании шиловидного отростка височной кости, средняя, окруженная соединительной тканью, образует шилоподъязычную связку, а из нижней части развиваются малые рожки подъязычной кости.

(рис. 11.4, табл. 11.1). Жаберные дуги отделяются снаружи друг от друга узкими вдавлениями эктодермы — *жаберными щелями*. Каждой жаберной щели изнутри соответствует свой жаберный карман. Первая, вторая и третья жаберные дуги играют важную роль в развитии лица, полости рта и языка (табл. 11.1).

11.1.2. Развитие лица и формирование первичной полости рта

Наибольшее значение в развитии лица, которое протекает, главным образом, между 4-й и 8–10-й неделями внутриутробной жизни, имеет первая жаберная дуга. Лицо образуется в результате роста и слияния зачатков (*лицевых отростков*), которые представляют собой скопления мезенхимы в виде бугорков, покрытых тонким слоем эпидермиса, развивающегося из кожной эктодермы. Эти отростки образуются к концу 1-го месяца внутриутробного развития. Первая жаберная дуга, расщепляясь, дает начало парным *верхнечелюстным (максиллярным)* и *нижнечелюстным (мандибулярным)* отросткам, которые происходят из ее краниальной и каудальной частей соответственно.

Между верхнечелюстными отростками располагается непарный *лобный (лобно-носовой) отросток*, основная масса которого представлена мезенхимой, лежащей поверх быстро растущих лобных долей переднего мозга. Указанные пять отростков (два парных и один непарный) ограничивают вход в *ротовую ямку* (рис. 11.5, а) — латерально (верхнечелюстные отростки), сверху (лобный отросток) и снизу (нижнечелюстные отростки).

В латеральных отделах лобного отростка образуются углубления, окруженные валиками, — *носовые, или обонятельные, ямки* (будущие ноздри). Эти ямки разделяют лобный отросток на 1) *медиальный и латеральный носовые отростки* и 2) *собственно лобный отросток*, лежащий центрально (рис. 11.5, б). Углубление носовых ямок приводит к тому, что их слепые концы достигают крыши первичной ротовой полости и устанавливают сообщение с ней путем образования первичных хоан.

Верхнечелюстные отростки растут в медиальном направлении и приближаются к латеральным и медиальным носовым отросткам, отделяясь от них бороздками. В дальнейшем верхнечелюстные отростки срастаются друг с другом и последовательно с латеральными и медиальными носовыми отростками, которые также сливаются друг с другом (рис. 11.5, в). Это приводит к формированию закладки верхней челюсти и верхней губы. Средняя часть верхней челюсти, несущая резцы, и средний отдел верхней губы (*губной, или подносовой, желобок*) образуются из материала медиальных носовых отростков, которые образуют участок, именуемый *первичным нёбом* (рис. 11.5, г и 11.8). Материал этих отростков дает также начало наружному носу и носовой перегородке. Между срастающимися медиальными частями верхнечелюстных отростков и латеральными носовыми отростками имеется неглубокая *глазо-носовая бороздка*, которая проходит от медиального края развивающегося глаза в ротовую бухту. По линии этой бороздки происходит формирование утолщенного тяжа эктодермы, который в дальнейшем погружается в мезенхиму и приобретает просвет — таким образом формируется *слезно-носовой канал*, по которому слезы стекают в полость носа.

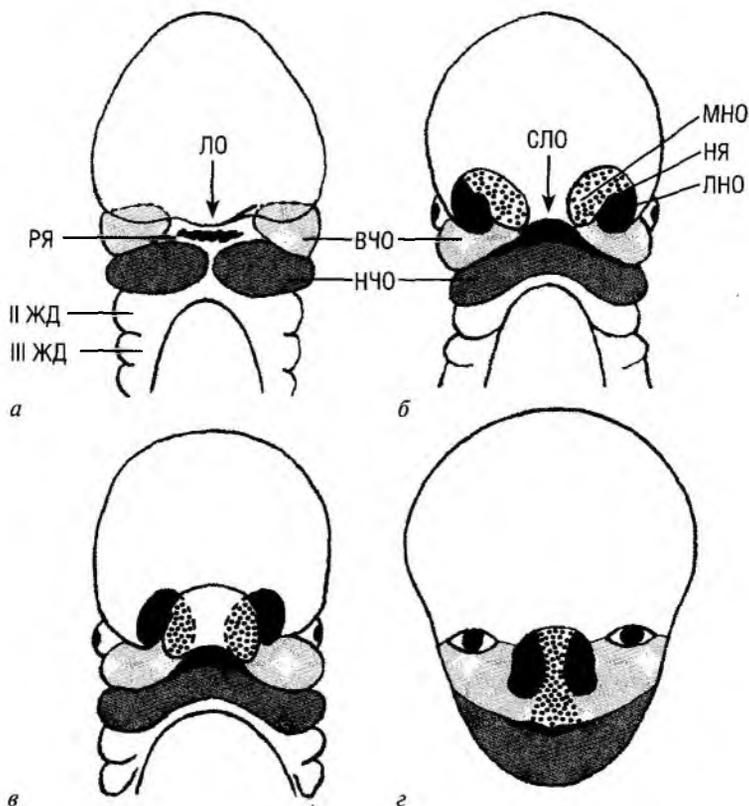


Рис. 11.5. Развитие лица у эмбриона человека: *а* — 4-недельный эмбрион: обнаруживаются парные верхнечелюстные и нижнечелюстные отростки и непарный лобный отросток. В ротовой ямке видна прорывающаяся ротовая перепонка; *б* — 5-недельный эмбрион: слияние нижнечелюстных отростков; формирование медиального и латерального носовых отростков; *в* — эмбрион на 5,5–6-й неделе развития: слияние верхнечелюстных отростков с латеральными и медиальными носовыми отростками; *г* — 10-недельный эмбрион: завершение формирования основных отделов лица. ВЧО — верхнечелюстной отросток; НЧО — нижнечелюстной отросток; ЛО — лобный отросток; СЛО — собственно лобный отросток; РЯ — ротовая ямка; НЯ — носовая ямка; ЖД — жаберная дуга; МНО — медиальный носовой отросток; ЛНО — латеральный носовой отросток

Срастающиеся друг с другом у 6-недельного эмбриона парные нижнечелюстные отростки дают начало закладке нижней челюсти и нижней губы. Область сращения нижнечелюстных отростков хорошо выявляется у некоторых людей в виде ямки на подбородке. Наличие такой ямки в действительности указывает на очень слабо выраженную форму врожденного порока развития — неполного слияния нижнечелюстных отростков. При более тяжелых формах этого дефекта имеется расщелина по средней линии нижней челюсти, продолжающаяся на нижнюю губу.

Нижнечелюстные и верхнечелюстные отростки срастаются друг с другом в области углов рта, тем самым определяя его размеры. Нарушение этого про-

песса может приводить к ряду дефектов. Одновременно с формированием челюсти зачатки глаз, лежащие первоначально по бокам головы, перемещаются кпереди, занимая положение на передней поверхности лица. Вскоре после этого в формирующиеся поверхностные структуры лица внедряются мезодермальные клетки первой и второй жаберной дуг. Эти клетки формируют жевательные и мимические мышцы лица. В результате указанных процессов в течение 2-го месяца происходит формирование внешних очертаний лица эмбриона, который начинает постепенно походить на лицо человека.

Окончательное развитие лица во внутриутробном периоде происходит после 10-й недели вплоть до рождения. Оно протекает достаточно медленно и включает преимущественно изменения пропорций и относительного расположения отдельных составных частей лица. В раннем плодном периоде нос уплощен, а нижняя челюсть недоразвита. Лицо в это время растет преимущественно в сагиттальной плоскости. По мере увеличения размеров головного мозга формируется выдающийся кпереди лоб, глаза смещаются медиально, а ушные раковины сдвигаются вверх. В пренатальном периоде лицо в целом имеет небольшие размеры по отношению к голове. Это связано: 1) со слабым развитием верхней и нижней челюстей, 2) с непрорезавшимися временными зубами и 3) с мелкими полостью носа и верхнечелюстными пазухами.

11.2. РАЗВИТИЕ ЧЕЛЮСТЕЙ

Как верхняя, так и нижняя челюсти развиваются из материала первой жаберной дуги, причем нижняя челюсть формируется в пределах мандибулярного отростка, а верхняя — максиллярного.

11.2.1. Развитие нижней челюсти

По мере слияния нижнечелюстных отростков друг с другом в их мезенхиме происходят процессы дифференцировки с образованием крупной сплошной палочковидной пластинки гиалинового хряща, который называется *нижнечелюстным (мандибулярным)*, или *меккелевым, хрящом* (см. рис. 11.3 и 11.6). Этот хрящ является производным первой жаберной дуги и формируется примерно на 6-й неделе внутриутробного развития. Он окружен рыхлым скоплением клеток и волокон и простирается от области развивающегося уха до участка слияния нижнечелюстных отростков. По средней линии хрящи каждой из сторон встречаются, но не срастаются друг с другом — между ними сохраняется прослойка мезенхимы.

У низших позвоночных меккелев хрящ образует нижнюю челюсть, однако у человека он хотя и находится в тесных пространственных взаимоотношениях с развивающейся нижней челюстью, но непосредственно не участвует в ее формировании. Высказывается мнение, что он служит временной (про-визорной) опорной и, возможно, направляющей структурой, вокруг которой происходит развитие костной ткани нижней челюсти. На 6–7-й неделе на переднелатеральной поверхности меккелева хряща в его средней трети (в области разделения нижнего альвеолярного нерва на резцовую ветвь и подбородочный

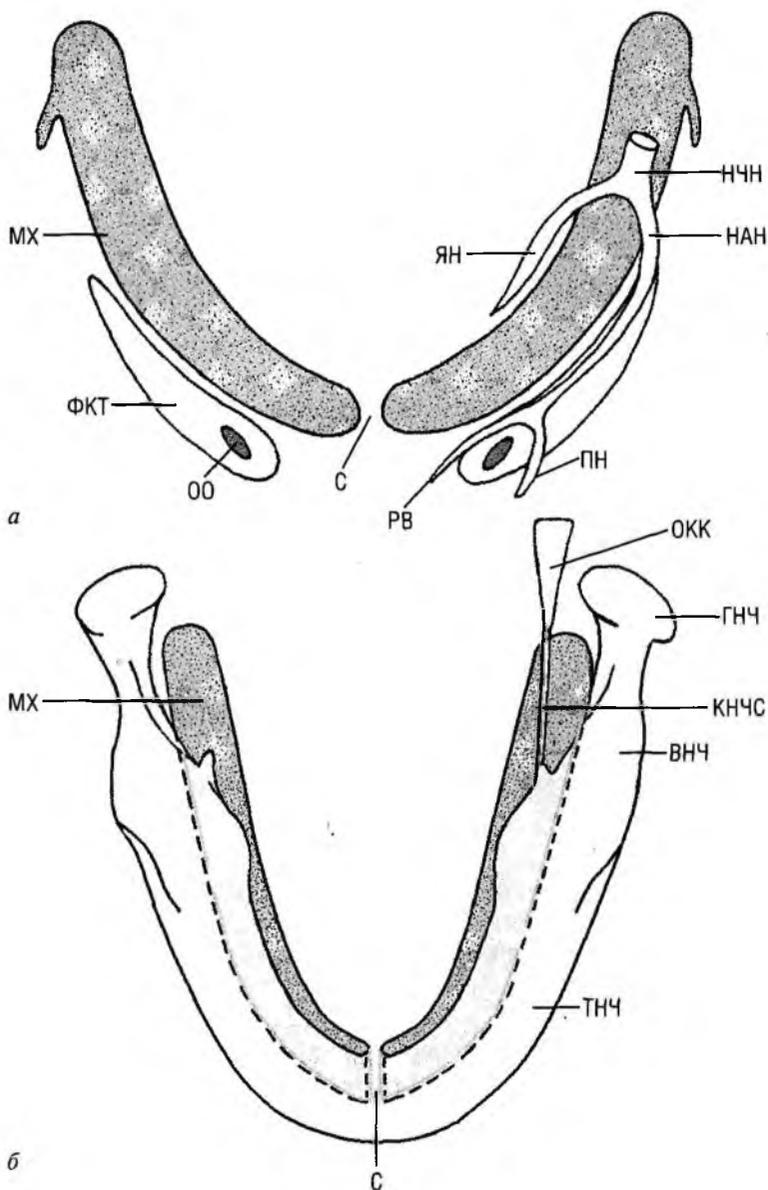


Рис. 11.6. Развитие нижней челюсти: *а* — ранняя стадия (начало формирования костной ткани): в мезенхиме нижнечелюстных отростков (производных I жаберной дуги) эмбриона на 6-й неделе формируются парные пластинки гиалинового хряща палочковидной формы — меккелевы хрящи, которые разделены промежутком — симфизом. У 7-недельного эмбриона на переднелатеральной поверхности каждого меккелева хряща в окружающей мезенхиме формируется остеогенный островок, откуда окостенение быстро распространяется кпереди и кзади; *б* — тело сформированной нижней челюсти располагается латеральнее меккелева хряща, который разрушается к 21-й неделе и замещается костной тканью. Половины тела нижней челюсти сливаются спереди друг с другом в течение первого года жизни. Надхрящница части меккелева хряща дает начало клиновидно-

нерв) формируется уплотнение мезенхимы. На 7-й неделе в области этого уплотнения выявляются *остеогенные островки* (центры окостенения), и быстро начинается интрамембранозное развитие костной ткани (на месте мезенхимы/эмбриональной соединительной ткани), которое распространяется кпереди до средней линии и кзади. Развивающаяся кость окружает нервы и сопровождающие их сосуды, лежащие вдоль меккелева хряща, образуя для них внутрикостные каналы.

Дальнейшее формирование костной ткани приводит к образованию костной пластины, расположенной по латеральному краю меккелева хряща, которая соответствует будущему телу нижней челюсти. Эта пластина протягивается кпереди до средней линии, где она близко подходит к аналогичной костной пластине, сформированной на противоположной стороне. Однако эти две костные пластины остаются разделенными прослойкой волокнистого хряща, которая образует так называемый *нижнечелюстной симфиз*. Одновременно формируются медиальная и латеральная костные пластинки альвеолярного отростка, которые охватывают развивающиеся зубные зачатки.

Ветвь нижней челюсти развивается вследствие быстрого распространения формирующейся костной ткани кзади в направлении мезенхимы первой жаберной дуги; при этом происходит отклонение формирующейся кости от хода меккелева хряща в латеральном направлении. Таким образом, к 10-й неделе формируется нижняя челюсть путем развития костной ткани из остеогенных островков мезенхимы без непосредственного прямого участия меккелева хряща.

В дальнейшем большая часть меккелева хряща подвергается дегенеративным изменениям, разрушается и рассасывается к 21-й неделе, замещаясь костной тканью. Его наиболее задний отдел (барабанная часть) принимает участие в развитии среднего уха — из него образуются слуховые косточки — молоточек и наковальня (см. рис. 11.3). Надхрящница в средних отделах меккелева хряща дает начало клиновидно-нижнечелюстной связке (см. рис. 11.6).

В самых передних отделах вблизи нижнечелюстного симфиза фрагменты меккелева хряща в виде мелких узелков могут сохраняться вплоть до рождения. У новорожденного нижняя челюсть состоит из двух симметричных половин, связанных между собой волокнистым хрящом в области нижнечелюстного симфиза. Их слияние в единую кость происходит в конце первого года жизни, что связывают с увеличением нагрузки на челюсть, однако начало этого процесса отмечается уже в первые месяцы после рождения. Слияние половин нижней челюсти в ходе развития или его отсутствие — результат процесса эволюции и зависит от уровня нагрузок и характера движений при жевании. У тех видов

нижнечелюстной связке. Ветвь нижней челюсти развивается путем распространения костной ткани кзади. МХ — меккелев хрящ; С — симфиз; НЧН — нижнечелюстной нерв; ЯН — язвочный нерв; НАН — нижний альвеолярный нерв; РВ — резцовая ветвь; ПН — подбородочный нерв; ОО — остеогенный островок (первичный центр окостенения); ФКТ — формирующаяся костная ткань (тела нижней челюсти); КНЧС — клиновидно-нижнечелюстная связка (образуется из надхрящницы меккелева хряща); ОКК — ость клиновидной кости; ТНЧ — тело нижней челюсти; ВНЧ — ветвь нижней челюсти; ГНЧ — головка нижней челюсти

млекопитающих животных, у которых слияния двух половин нижней челюсти вообще не происходит, возможны относительно независимые движения каждой из них. Преимуществом слияния, которое имеется, например у высших приматов, считают достижение большей прочности и жесткости кости в ущерб ее подвижности.

Между 12-й и 14-й неделями в растущей нижней челюсти развиваются три вторичных хряща. Самым крупным и важным из них является хрящ, который образует основу будущей головки нижней челюсти. В результате пролиферации и последующего окостенения этот хрящ служит важным центром роста нижней челюсти, который функционирует вплоть до 20-го года жизни. Из двух других провизорных вторичных хрящей один связан с вечноым отростком, другой располагается в области нижнечелюстного симфиза.

Рост нижней челюсти происходит в результате перестройки костной ткани. Увеличение высоты тела нижней челюсти связано преимущественно с формированием альвеолярного отростка, хотя частично костная ткань образуется и в области нижнего края челюсти. Удлинение нижней челюсти достигается отложением костной ткани на задней поверхности ее ветвей при компенсаторной резорбции на передней поверхности ветвей. Одновременно происходит новообразование кости на задней поверхности вечноного отростка в сочетании с резорбцией на передней поверхности головки нижней челюсти. Рост нижней челюсти в ширину осуществляется в результате образования и отложения кости на ее наружной поверхности при резорбции — на внутренней. Роль хряща головки нижней челюсти в ее росте трактуется неоднозначно. Согласно одним представлениям, непрерывная пролиферация клеток этого хряща ответственна за увеличение как длины нижней челюсти, так и высоты ее ветви. По другим взглядам, пролиферация клеток хряща — не причина роста челюсти, а реакция на него.

11.2.2. Развитие верхней челюсти

Развитие верхней челюсти, как и нижней, происходит путем интрамембранозного остеогенеза. В верхнечелюстных отростках мезенхимные клетки вследствие дифференцировки превращаются в остеобласты, которые образуют костную ткань верхней челюсти. Первичный центр окостенения появляется на 8-й неделе внутриутробного развития вблизи области развивающегося временного клыка. Из первичного центра окостенение распространяется кзади, ниже глазной впадины, кпереди в область будущих резцов и вверх к лобному отростку.

Из верхней челюсти окостенение постепенно распространяется и на нёбные отростки, в результате чего формируется твердое нёбо. Как и в нижней, в верхней челюсти происходит образование костных пластин (медиальной и латеральной) альвеолярного отростка (части), которые охватывают развивающиеся зубные зачатки. Рост верхней челюсти в высоту (как и нижней) происходит благодаря формированию альвеолярной части.

Дальнейший рост верхней челюсти осуществляется путем перестройки костной ткани (ее отложению на поверхности, которое сочетается с резорбцией) при одновременном росте кости в области швов. Последний возможен

вследствие роста соседних структур — глазных яблок, хрящевой носовой перегородки и жировой ткани орбиты. Главной действующей физической силой, которая смещает (толкает) верхнюю челюсть вперед и вниз, считают растущий хрящ носовой перегородки (*«теория носовой перегородки»*). За счет этого по всем швам верхней челюсти распространяется напряжение, которое способствует одновременному росту костей в области швов. Предполагается также, что рост кости и хряща определяется их функциональными взаимодействиями со связанной с ними совокупностью мягких тканей, следовательно, источником смещающего усилия верхней челюсти может быть матрикс окружающих ее мягких тканей (*«теория функционального матрикса»*). Таким образом, в целом рост верхней челюсти не является изолированным процессом, а происходит в сочетании с развитием глазницы, полостей носа и рта. Верхнечелюстная пазуха начинает развиваться на 12-й неделе в виде выпячивания боковой стенки среднего носового прохода.

В табл. 11.2 приведены сведения об участии различных лицевых отростков в развитии отдельных структур полости рта и лица у зародыша человека.

Таблица 11.2. Лицевые отростки и образуемые ими структуры полости рта и лица

Лицевые отростки	Части полости рта и лица
1. Собственно лобный отросток	Лобная кость. Лобная часть лица
2. Медиальный носовой отросток	Подносовой (губной) желобок. Уздечка верхней губы. Переносица и перегородка носа. Первичное нёбо
3. Латеральный носовой отросток	Латеральный носовой хрящ. Края и крылья носа. Носовая и слезная кости. Нижняя часть щеки
4. Верхнечелюстной отросток	Верхняя челюсть, включая ее альвеолярный отросток. Верхняя губа (кроме желобка). Верхняя часть щеки. Твердое нёбо. Скуловая кость и часть височной кости
5. Нижнечелюстной отросток	Нижняя челюсть, включая ее альвеолярную часть. Нижняя губа. Нижняя часть щеки
6. Ротовая ямка	Передняя часть мягкого нёба. Твердое нёбо. Десна. Зубы

У новорожденного верхняя челюсть содержит зачатки временных зубов, которые располагаются близко ко дну глазницы. Рядом с ними лежат нервы и кровеносные сосуды — ветви глазничного нерва и сосудов. Альвеолярная и глазничная поверхности верхней челюсти постепенно разделяются губчатой костью, которая в дальнейшем резорбируется по мере увеличения верхнечелюстной пазухи.

11.3. РАЗВИТИЕ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

В ранние сроки внутриутробного развития (начиная с 9-й недели) плод уже способен открывать рот за счет наличия примитивного подвижного соединения между нижней челюстью и основанием черепа. Нижняя челюсть на этом этапе представлена меккелевым хрящом и его производными — ушными косточками (молоточком и наковальной), которые в дальнейшем войдут в состав среднего уха. Такое соединение, похожее на височно-нижнечелюстной сустав рептилий, известно как *первичный височно-нижнечелюстной сустав*; оно функционирует вплоть до 4-го месяца внутриутробной жизни.

Закладка и формирование основных компонентов дефинитивного височно-нижнечелюстного сустава происходят с 7–8-й по 12-ю неделю внутриутробного периода — позднее, чем в большинстве суставов человеческого организма. Поскольку любой фактор, который в этот период негативно влияет на процессы дифференцировки и роста, способен воздействовать на формирование височно-нижнечелюстного сустава, указанный промежуток является для данного сустава «критическим периодом развития». Однако дифференцировка и перестройка структур височно-нижнечелюстного сустава не завершаются полностью в отмеченный период, а продолжают и в значительно более поздние сроки. Процесс развития этого сустава обладает рядом особенностей. В частности, в отличие от других синовиальных соединений, которые образуются внутри единого скопления мезенхимных клеток (бластемы), височно-нижнечелюстной сустав формируется из двух разделенных широким промежутком скоплений (бластема головки и височная бластема), которые растут по направлению друг к другу. Закладка и начало развития компонентов сустава и связанных с ним структур протекают в следующем хронологическом порядке: головка нижней челюсти → височный компонент сустава → суставной диск → капсула сустава → связки сустава → жевательные мышцы.

В развитии височно-нижнечелюстного сустава человека, в соответствии с современными уточненными данными, принято выделять три стадии:

- 1) стадию закладки (бластемная);
- 2) стадию образования полостей (кавитации);
- 3) стадию созревания тканей сустава.

1. Стадия закладки, или бластемная (от греч. *blastema* — росток, потомок), соответствует 7–8-й неделе эмбрионального развития. В это время из уплотненных участков мезенхимы начинают формироваться основные компоненты сустава. Первым в области будущего височно-нижнечелюстного сустава над мембранозной костной тканью формирующейся ветви нижней челюсти появляется лежащее отдельно от нее скопление клеток мезенхимы (*бластема головки*). Почти одновременно формируется бластема скулового отростка чешуйчатой части височной кости (*височная бластема*). Бластема головки и височная бластема разделены широким слоем рыхло лежащих клеток мезенхимы. На 8-й неделе начинается образование костной ткани на месте мезенхимы/эмбриональной соединительной ткани (интрамембранозное окостенение) в области скулового отростка чешуйчатой части височной кости. Окостенение ветви нижней челюсти достигает основания будущей головки. Краниолатеральнее

будущей головки образуется скопление мезенхимы, которое формирует закладку суставного диска. Из другого скопления мезенхимы образуется закладка капсулы сустава, которая протягивается от чешуйчатой части височной кости к закладкам диска и головки.

2. *Стадия образования полостей (кавитации)* протекает между 9-й и 11-й неделями. Она характеризуется образованием *нижней полости сустава* (9–10-я неделя) и хондрогенезом в головке нижней челюсти. В задней части сустава происходит интрамембранозное окостенение скулового отростка чешуйчатой части височной кости (височного компонента сустава). На 11-й неделе начинается формирование *верхней полости* сустава между височным компонентом и скоплением мезенхимы, которое в дальнейшем даст начало суставному диску. Верхние пучки латеральной крыловидной мышцы прикрепляются к суставному диску и к головке нижней челюсти, а нижние пучки — к головке нижней челюсти.

3. *Стадия созревания тканей сустава* начинается после 12-й недели. Она характеризуется продолжением прикрепления мышечных пучков латеральной крыловидной, височной и жевательной мышц к различным компонентам сустава (головке нижней челюсти и отделам суставного диска). Одновременно протекают сочетанные процессы гистогенеза и дифференцировки тканей в отдельных структурных компонентах сустава.

Головка нижней челюсти. В результате процесса хондрогенеза, который начался еще на 9–10-й неделе, в области края ветви нижней челюсти между 12-й и 14-й неделями из мезенхимы развивается хрящ, который образует основу ее будущей головки. Поскольку он не является частью первичного хрящевого скелета (образованного хрящевыми моделями длинных костей), его называют *вторичным хрящом*. На 15-й неделе вся головка состоит из вторичного хряща, который активно растет и с 17-й недели подвергается энхондральному окостенению. В результате головка становится в основном костной, а хрящ остается лишь на ее поверхности, приобретая с 21-й недели типичную слоистую структуру. Таким образом, суставной хрящ в дальнейшем не только выполняет свою механическую функцию, но и одновременно играет роль пролиферативной зоны, обеспечивающей рост нижней челюсти до конца второго десятилетия жизни. Его глубокие отделы непрерывно подвергаются обызвествлению и разрушаются многоядерными клетками типа остеокластов (хондрокластами). Мигрирующие в такие участки (или дифференцирующиеся в них из предшественников) активные остеобласты откладывают матрикс грубоволокнистой костной ткани. В конечном итоге эта зона подвергается перестройке с ее замещением зрелой костью. По мере дальнейшего роста хряща в сочетании с энхондральным окостенением головка удлиняется, а ветвь нижней челюсти становится выше.

Пролиферация, секреторная активность и гибель хондроцитов головки являются, по-видимому, генетически запрограммированными процессами, однако на них могут оказывать влияние факторы микроокружения. Генетическая программа развития запускается по мере дифференцировки клеток мезенхимы в хондроциты, которые в последующем, созревая, приобретают терминальный фенотип гипертрофированных клеток, вслед за чем происходит дегенерация

хряща с гибелью хондроцитов и его замещение формирующейся энхондральной костной тканью. Хондроциты суставного хряща не образуют колонок (свойственных эпифизарным хрящам длинных костей), поэтому рост хряща возможен в разных направлениях.

В качестве центра роста нижней челюсти хрящ головки представляет собой аналог метаэпифизарной хрящевой пластинки роста длинных костей конечностей. Однако хрящ головки и метаэпифизарная пластинка различаются:

- 1) по онтогенезу, потому что пластинка построена из первичного хряща (относящегося к первичному хрящевому скелету), а хрящ головки является вторичным;
- 2) по морфологической организации хондроцитов;
- 3) по реакции на биомеханические напряжения и гуморальные факторы;
- 4) по характеру пролиферации и дифференцировки хондроцитов.

В суставном хряще головки нижней челюсти в ходе внутриутробного развития формируются необычные структуры: на 13-й неделе в его наружную часть вырастают тяжи мезенхимы с кровеносными сосудами, которые образуют внутри хряща так называемые *сосудистые каналы*. Предполагается, что эти нехарактерные для хряща сосудистые структуры способствуют его усиленному питанию, что определяет быстрый рост нижней челюсти, необходимый для того, чтобы обеспечить место для развития и прорезывания временных зубов. Уменьшение и постепенная редукция этих каналов отмечаются лишь постнатально.

Височный компонент. Вогнутая поверхность суставной ямки начинает формироваться после 12-й недели. На 15-й неделе в этом участке образуется тонкая мембранозная кость; окостенение быстро прогрессирует между 17-й и 33-й неделями. Губчатая кость после 31-й недели становится существенно толще и плотнее. На 21-й неделе в ее межтрабекулярных пространствах появляются очаги миелоидного кроветворения, объем которых особенно резко возрастает после 39-й недели. Фиброзный хрящ, покрывающий суставную поверхность височного компонента, развивается медленнее, чем суставной хрящ головки нижней челюсти и суставной диск. Он мало меняется в течение 15–24-й недели, однако к рождению его толщина удваивается (за счет активного роста после 25-й недели).

Суставной диск, закладка которого образовалась на 10–11-й неделе вследствие пролиферации и конденсации клеток мезенхимы между хрящом головки нижней челюсти и развивающейся височной костью, начинает активно дифференцироваться на 12-й неделе. У 15-недельного плода он имеет рыхлое строение и состоит преимущественно из немногочисленных клеток и тонких коллагеновых волокон. С этого времени и до рождения его толщина увеличивается в 5–6 раз, а плотность его ткани в течение плодного периода существенно возрастает. К 20-й неделе он приобретает структуру волокнистого хряща. С 21-й недели до рождения в заднем и переднем отделах диска нарастает содержание эластических волокон.

Суставная капсула впервые выявляется на 9–11-й неделе пренатального развития в виде участка конденсации мезенхимы, дающего начало волокнистой соединительной ткани, окружающей область будущего сустава. В последующие недели капсула утолщается и дифференцируется, на 17-й неделе в ней стано-

вится различным синовиальный слой, который полностью формируется после 26-й недели.

В целом, учитывая ход созревания тканей сустава, в особенности суставного диска, а также связанных с ним мышц, предполагается, что движения в этом суставе, обеспечивающие перемещение нижней челюсти, осуществляются, начиная с 24-й недели внутриутробного развития. Жевательные мышцы, связанные с височно-нижнечелюстным суставом, развиваются из материала первой жаберной дуги, поэтому они получают иннервацию от нижнечелюстной ветви тройничного нерва.

11.4. РАЗВИТИЕ НЁБА И РАЗДЕЛЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ПОЛОСТИ РТА НА ОКОНЧАТЕЛЬНУЮ ПОЛОСТЬ РТА И ПОЛОСТЬ НОСА

От краев верхнечелюстных отростков на 6–7-й неделе каудально отрастают пластинчатые выступы — *нёбные отростки* (*латеральные нёбные отростки*), которые, в дальнейшем сливаясь, подразделяют *первичную ротовую полость* на нижний этаж — *конечную полость рта* и верхний этаж — *полость носа* (рис. 11.7). Небольшая средняя часть нёба спереди треугольной формы (*первичное нёбо*, или *медиальный нёбный отросток*) образуется из материала сросшихся средних носовых отростков. Большая часть нёба, называемая *вторичным нёбом*, формируется в конце 2-го месяца в результате слияния между собой нёбных отростков (рис. 11.8).

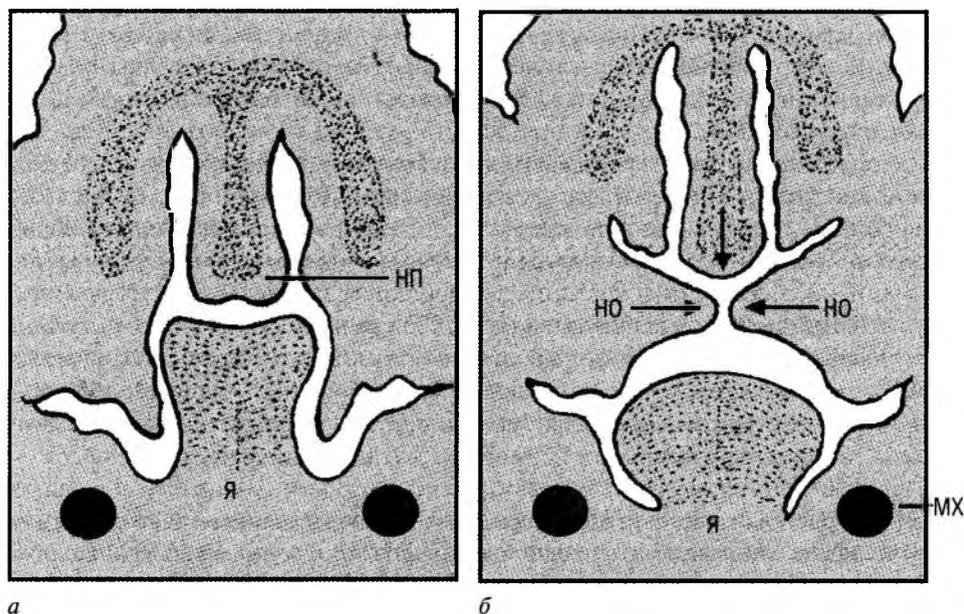


Рис. 11.7. Развитие нёба; отделение полости рта от полости носа: *а* — эмбрион на 6-й неделе развития; *б* — эмбрион на 8-й неделе развития. НО — нёбный отросток; НП — носовая перегородка; Я — язык; МХ — меккелев хрящ

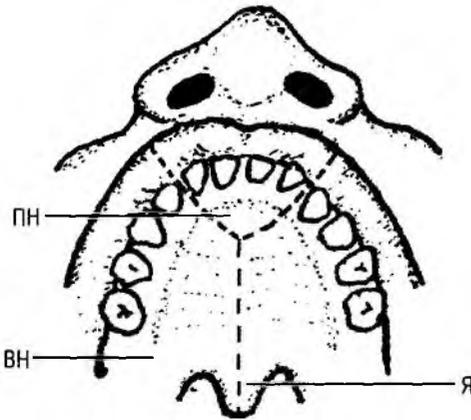


Рис. 11.8. Различия в источниках развития некоторых участков нёба, верхней челюсти и губы. Зона, соответствующая первичному нёбу, средней части верхней губы и верхней челюсти, развивается из материала медиальных носовых отростков. Вторичное нёбо, включая твердое нёбо, мягкое нёбо и язычок, развивается из материала срастающихся нёбных отростков. ПН — первичное нёбо; ВН — вторичное нёбо; Я — язычок

скается, уплощается и расширяется, занимая пространство, в котором ранее находились вертикально ориентированные нёбные отростки. Предполагается, что изменения конфигурации нёбных отростков и языка взаимосвязаны и взаимообусловлены.

Далее нёбные отростки сближаются и срастаются друг с другом по средней линии, а в краниальных участках — с первичным нёбом (см. рис. 11.7 и 11.8). Установлено, что у эмбрионов мужского пола изменение положения нёбных отростков и их слияние начинаются на несколько дней раньше, чем у эмбрионов женского пола (этим частично объясняют связанные с полом различия частоты возникновения расщелины нёба). По средней линии участку слияния вторичного и первичного нёба в дальнейшем будет соответствовать так называемое *резцовое отверстие* и окружающее его утолщение слизистой оболочки (*резцовый сосочек*), а зоне слияния боковых нёбных отростков — нёбный шов, идущий посередине вторичного нёба в переднезаднем направлении.

Процесс слияния краев и срастания нёбных отростков занимает несколько недель: он распространяется от их передних участков к задним и завершается на 9–10-й неделе слиянием материала мягкого нёба. Исключительно важную роль в процессах сближения и последующего слияния нёбных отростков играют некоторые факторы роста — ЭФР, ТФР- α и ТФР- β , ФРФ, ТРФР и их рецепторы. Наибольшее значение из них имеет ТФР- β , который активно экспрессируется клетками отростков. Недостаточность этого фактора может явиться одной из причин несращения отростков и возникновения расщелин нёба.

Первоначально нёбные отростки направлены наклонно вниз, располагаясь по бокам языка, который на этой стадии имеет значительную высоту и почти целиком заполняет первичную ротовую (носоротовую) полость. В дальнейшем, на 7–8-й неделе язык смещается вниз, а края нёбных отростков поднимаются вверх к средней линии, принимая горизонтальное положение и приобретая сходство с полками. Описанный процесс, известный как «подъем» нёбных отростков, занимает всего несколько часов. Механизмы этого явления до конца неясны, наиболее вероятными считают резкое нарастание тургора внутри нёбных отростков вследствие активной выработки мезенхимными клетками богатого гиалуроновой кислотой гидрофильного матрикса, а также сократимость самих клеток отростков. Одновременно с подъемом нёбных отростков язык опу-

Эпителий, покрывающий края сближающихся нёбных отростков, сначала резко утолщается, и на его поверхности формируется слой высокоадгезивных гликопротеинов. Одновременно на плазмолемме эпителиальных клеток усиленно экспрессируются белки десмосом. Два сближившихся эпителиальных слоя сливаются благодаря адгезивным взаимодействиям с образованием единого эпителиального пласта (эпителий медиального края) в области будущего нёбного шва. Однако вскоре после этого эпителиальный пласт разрушается вследствие апоптоза его клеток, а также их миграции на ротовую и носовую поверхности нёбных отростков. Разрушенный эпителий замещается мезенхимой, окончательно объединяющей нёбные отростки. В дальнейшем мезенхима нёбных отростков даст начало нёбной кости. Аналогичный процесс происходит в области срастания нёбных отростков с первичным нёбом. Тем не менее, полной гибели эпителия в зоне слияния отростков все же не происходит — комплексы его клеток частично погружаются в развивающуюся соединительную ткань и могут сохраняться в ней у взрослого в виде округлых компактных скоплений — *эпителиальных жемчужин (Эпштейна)*. Последние представляют собой слоистые тельца диаметром 50–650 мкм, обращенные снаружки базальной мембраной и базальным слоем, а внутрь — роговым слоем. Эпителиальные скопления в области нёбного шва у 65–85 % новорожденных превращаются в заполненные жидкостью кистозные пузырьки беловато-желтоватого цвета диаметром 1–3 мм, которые не требуют лечения и, вскрываясь, исчезают самопроизвольно в течение первых недель после рождения. Нёбный шов, расположенный по средней линии в зоне слияния нёбных отростков, первоначально довольно глубокий, постепенно становится менее заметным благодаря разрастанию расположенных под ним тканей.

Срастаясь между собой в результате описанного процесса, два латеральных и медиальный нёбные отростки перегородывают первичную полость рта, разделяя ее на конечную полость рта и полость носа. На поверхности нёбных отростков, обращенной в полость рта, эпителий становится многослойным плоским, со стороны полости носа — многорядным реснитчатым. Механизмы, определяющие различный характер дифференцировки первоначально идентичного эпителия и вызывающие его исчезновение в области слияния отростков, остаются невыясненными.

Одновременно со слиянием нёбных отростков по средней линии вниз в направлении от крыши полости носа к нёбным отросткам растет носовая перегородка (см. рис. 11.7). Она встречается с нёбными отростками и срастается с ними (10-я неделя), разделяя полость носа на две половины.

Во всем первичном нёбе и в краниальной части вторичного нёба в дальнейшем (начиная с 12-й недели; по некоторым данным, уже с 8-й недели) будет развиваться костная ткань — эти отделы нёба превратятся в твердое нёбо. Каудальная часть вторичного нёба сохранит характер мягкого образования и превратится в мягкое нёбо и язычок. В эти участки мигрируют мышечные клетки, преимущественно из области первой жаберной дуги. Из материала медиальных носовых отростков, как указывалось выше, образуется не только первичное нёбо, но также средняя часть верхней челюсти, несущая резцы, и средний отдел верхней губы.

11.5. РАЗВИТИЕ ЯЗЫКА

Развитие языка начинается на 4-й неделе в результате пролиферации мезенхимы на дне первичной ротовой полости, образованном вентральными отделами всех жаберных дуг (рис. 11.9). Однако относительный вклад каждой из них со временем меняется. В участке между первой и второй жаберными дугами из материала первой дуги по средней линии образуется *непарный язычный бугорок (tuberculum impar)*. Из этого бугорка в дальнейшем формируется небольшая часть спинки языка треугольной формы, расположенная кпереди от *слепого отверстия языка* (места начальной закладки щитовидной железы).

Латерально и кпереди от непарного бугорка из материала первой дуги образуются два *боковых язычных бугорка*. Они очень быстро растут, удлиняются и, сливаясь друг с другом, дают начало телу языка и его кончику. Они срастаются также с материалом непарного бугорка, охватывая его. Линия соединения обеих боковых частей языка прослеживается по его дорсальной поверхности в виде продольного желобка — *срединной борозды языка*. В теле языка этой бороздке соответствует соединительнотканная перегородка, разделяющая орган на две симметричные части.

Корень языка образуется из утолщения, возникающего кзади от непарного бугорка и слепого отверстия из мезенхимы в области соединения второй и третьей жаберных дуг — так называемой *скобы (scopula)*, а также примыкающего к ней *нижнежаберного (гипобранхиального) выпячивания*, лежащего на границе третьей и четвертой дуг. Между скобой и непарным бугорком располагается устье *щитовидно-язычного протока (ductus thyreoglossus)*, которому у взрослого соответствует слепое отверстие языка. Скоба растет кпереди над второй жаберной дугой до слияния с разрастающимися боковыми бугорками и непарным бугорком. По завершении развития языка границей между его телом и корнем служит *терминальная (пограничная) борозда языка* — V-образная линия, вершиной направленная дорсально, по которой располагаются желобоватые сосочки (см. рис. 11.9).

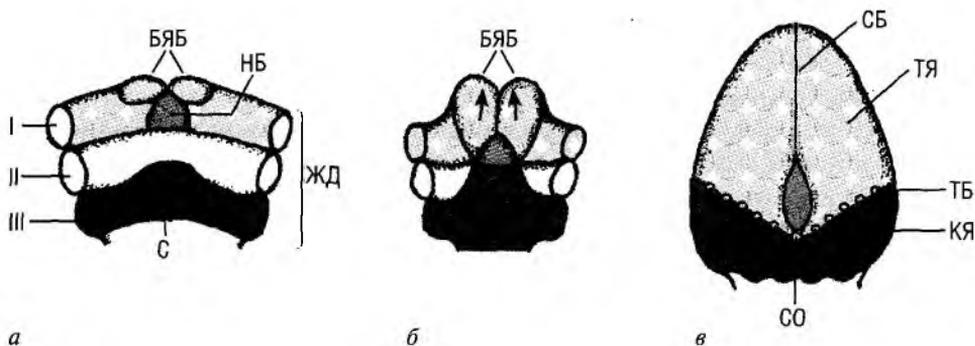


Рис. 11.9. Развитие языка: *а* — 4-я неделя внутриутробного развития; *б* — 5-я неделя внутриутробного развития; *в* — сформированный язык. ЖД — жаберные дуги; БЯБ — боковые язычные бугорки; НБ — непарный бугорок; С — скоба; СБ — срединная бороздка; ТБ — терминальная бороздка; ТЯ — тело языка; КЯ — корень языка; СО — слепое отверстие. Римскими цифрами обозначены жаберные дуги

Язык растет в длину и ширину, причем место его прикрепления смещается к дну полости рта. Благодаря образованию глубоких желобков, проникающих под передний и боковые отделы языка, он постепенно обособляется от дна полости рта, вследствие чего тело и кончик языка приобретают подвижность. Мышцы языка развиваются из *миотомов затылочных сомитов*, клетки которых на 5–7-й неделе внутриутробного развития мигрируют кпереди в область языка. Они полностью завершают свое развитие до рождения, опережая жевательные мышцы (источником которых являются сомитомеры), не заканчивающие развитие к моменту рождения. Сложное происхождение языка находит отражение в неодинаковом характере иннервации его отдельных частей.

Язычная миндалина закладывается на 9-й неделе внутриутробной жизни вследствие миграции лимфоцитов в область корня развивающегося языка. На ранних стадиях развития она имеет вид инфильтрированного лимфоцитами участка слизистой оболочки. На 10–15-й неделе происходит погружение слизистой оболочки вглубь развивающихся язычных фолликулов с последующим образованием крипт. Параллельно отмечается увеличение размеров фолликулов. Формирование макро- и микроскопической структуры язычной миндалины завершается в основном к 4-му месяцу, вокруг каждого язычного фолликула образуется плотная соединительнотканная капсула. Посткапиллярные вены с высоким эндотелием появляются в язычной миндалине на 15-й неделе развития.

11.6. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЛИЦА И ПОЛОСТИ РТА

Поскольку развитие лица и полости рта представляет собой сложный многоэтапный процесс, регулируемый многочисленными факторами, неизбежны его нарушения — возникают врожденные пороки развития лица, которые являются весьма распространенной аномалией новорожденных. В их число входят как тяжелые пороки, несовместимые с жизнью, так и более мелкие, которые можно корректировать путем хирургического вмешательства. Наиболее выраженные аномалии возникают на ранних этапах развития лица (4–8-я неделя); нарушения, развивающиеся в более поздние сроки, обычно не приводят к столь тяжелым порокам.

При анализе клинических случаев врожденных пороков с точки зрения эмбриональных процессов следует помнить, что лобный (лобно-носовой) отросток и развивающиеся из него ткани по своему происхождению отличаются от производных первой жаберной дуги: нижнечелюстного и верхнечелюстного отростков — и развивающихся из них тканей. Аномалии развития, как правило, возникают в результате нарушений, проявляющихся в области либо лобного отростка, либо нижнечелюстного и верхнечелюстного отростков; лишь очень редко оказываются затронутыми обе зоны.

Как описано выше, лицо развивается в результате срастания и слияния материала различных отростков. В действительности, однако, полного объединения

отростков не происходит — в области их слияния мезенхима одного отростка отделяется от мезенхимы другого бороздкой — зоной, содержащей уменьшенное количество клеток. В ходе развития эти бороздки сглаживаются, благодаря чему формируется окончательная конфигурация лица. В связи с формированием лица и полости рта из различных сливающихся друг с другом структур возможно возникновение ряда челюстно-лицевых аномалий, причина которых кроется в нарушении процессов нормального слияния отростков. При этом возникают *расщелины лица* различной протяженности, которые могут продолжаться на органы полости рта (рис. 11.10). Такие расщелины могут возникать в области глаза, верхней губы, переднего отдела верхней челюсти, твердого и мягкого нёба, нижней челюсти. В литературе описано более 300 вариантов подобных аномалий. Они могут быть односторонними или двусторонними, изолированными или сочетанными, сквозными (проходят через альвеолярный отросток) и несквозными. Скрытая расщелина возникает в том случае, если несращение тканей ограничивается мышечным слоем, при этом область дефекта имеет вид западения кожи или слизистой оболочки. Среди пороков развития наиболее распространенными являются *расщелины губы и нёба*.

Врожденная расщелина губы — так называемая заячья губа (1 : 700—1000 новорожденных) несколько чаще встречается у мальчиков. Она возникает вследствие

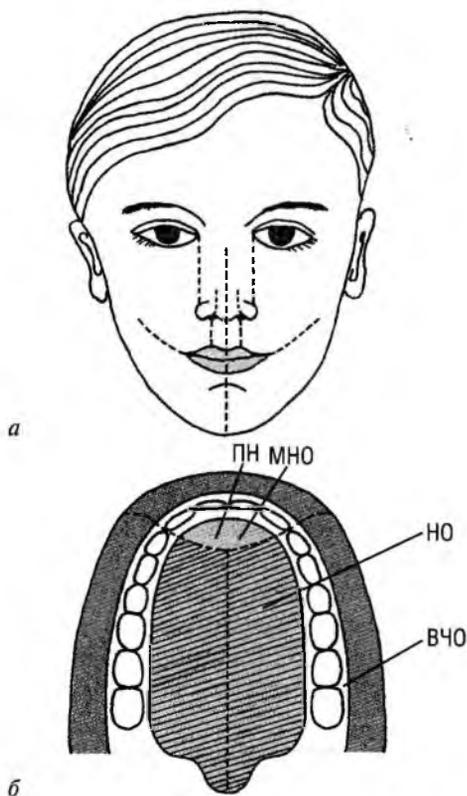


Рис. 11.10. Врожденные расщелины лица (а) и полости рта (б). Пунктирными линиями отмечена возможная локализация расщелин: а — участки между линиями соответствуют структурам, образованным в результате слияния эмбриональных отростков; б — вид на твердое и мягкое нёбо снизу. Участок в области передних зубов соответствует первичному нёбу, которое образуется преимущественно двумя медиальными носовыми отростками. Заштрихованная часть (спереди — твердое нёбо, сзади — мягкое) формируется двумя нёбными отростками, сливающимися по средней линии. Расщелины могут формироваться при нарушении слияния медиальных носовых и нёбных отростков или двух нёбных отростков. НО — нёбный отросток; ВЧО — верхнечелюстной отросток; МНО — медиальный носовой отросток; ПН — первичное нёбо (область слияния двух МНО)

нарушения срастания среднего носового отростка с верхнечелюстным. «Заячья губа» обычно бывает односторонней (80 % всех расщелин губы), реже — двусторонней. Еще реже эта аномалия сочетается с зияющей *глазо-носовой щелью*.

Врожденная расщелина твердого и мягкого нёба («волчья пасть») может иметь различную протяженность и возникает при несрастении нёбных отростков. Это нарушение регистрируется реже, чем расщелина губы, — с частотой 1 : 2000—2500 новорожденных, у девочек встречается в 4 раза чаще, чем у мальчиков.

Срединное расщепление губы — дефект, который возникает в результате нарушения слияния медиальных носовых отростков. Указанные пороки развития вызывают у ребенка нарушения питания и дыхания и требуют хирургического лечения.

Глазо-носовая щель — косая расщелина лица — врожденный порок развития вследствие нарушения слияния латерального носового отростка с медиальной частью верхнечелюстного отростка. При этом временная эмбриональная структура — глазо-носовая бороздка (в ходе нормального развития участвующая в формировании слезно-носового канала) сохраняется и углубляется, что и приводит к образованию данного порока.

Возникновение расщелин лица и органов полости рта, по-видимому, связано с действием многих факторов. Наиболее подробно изучены самые распространенные пороки развития этой области — расщелины нёба и расщелины губы. Установлена сильная связь этих пороков с наследственными факторами — на это, например, указывает их неодинаковая распространенность в различных этнических группах: они сравнительно часто встречаются у представителей восточных народов (китайцев, японцев), со средней частотой — у европейцев, в несколько раз реже — у африканцев. Эти пороки чаще развиваются при некоторых хромосомных аномалиях и генетических нарушениях, описано их возникновение под действием тератогенных препаратов, инфекционных заболеваний, облучения, гормонов. К установленным вредным факторам, способствующим развитию расщелин нёба и губы у плода, относятся: курение и гипоксия матери, некоторые лекарственные препараты (например, фенитоин), недостаточность некоторых витаминов (фолиевой кислоты, витамина С). Скорее всего, указанные пороки возникают в результате взаимодействия неблагоприятных генетических факторов с влиянием внешней среды. *Критический период* действия вредных факторов, вызывающих пороки развития челюстно-лицевой области, соответствует времени наибольшей активности процессов формирования структур лица (4—8-я неделя).

Механизмы образования расщелин области лица и нёба неодинаковы. Расщелины губы и передних отделов верхней челюсти возникают вследствие нарушения развития первичного нёба эмбриона. Часто при возникновении таких расщелин нёбные отростки оказываются не в состоянии войти в соприкосновение при переходе в горизонтальное положение. При этом к расщелине первичного нёба присоединяются расщелины вторичного. Расщелины тканей лица обычно развиваются из-за дефектов мезенхимы области лица, которые обусловлены нарушениями миграции клеток нервного гребня или пролиферации клеток

мезенхимы. При развитии расщелины нёба в отсутствие расщелин лица механизмы отличаются от указанных. Они включают:

- 1) нарушение слияния нёбных отростков вследствие недостаточного роста или отсутствия их перехода в горизонтальное положение;
- 2) неспособность нёбных отростков слиться друг с другом после установления контакта из-за отсутствия разрушения эпителия;
- 3) разъединение после первичного слияния;
- 4) дефектное слияние мезенхимы отростков.

Лечение расщелин нёба, губ и лица — оперативное. Характер вмешательства, его объем, техника и сроки определяются видом дефекта, его протяженностью, глубиной. Применяют различные виды пластических операций с трансплантацией участков слизистой оболочки, костной и мышечной ткани, искусственных материалов, свободной пересадкой кожи, использованием филатовского стебля и других приемов.

Помимо формирования расщелин в области сращения различных отростков, образующих лицо и полость рта, в этих участках могут возникать врожденные кисты, которые представляют собой выстланные эпителием полости, обычно содержащие жидкость.

Макростомия (от греч. *makros* — большой и *stoma* — рот), или *поперечная расщелина лица*, возникает вследствие несращения верхнечелюстных и нижнечелюстных отростков в их латеральных участках, что приводит к формированию необычно широкой ротовой щели (см. рис. 11.10). *Микростомия* (от греч. *mikros* — маленький и *stoma* — рот) — узкая ротовая щель, является результатом избыточного сращения латеральных зон верхнечелюстных и нижнечелюстных отростков. В редких случаях чрезмерно активное сращение отростков приводит к *астомии* — врожденному отсутствию ротового отверстия.

Нарушение нормального развития языка вызывает возникновение ряда врожденных аномалий этого органа. Наиболее частой из них (1 : 300 новорожденных) является *укорочение уздечки языка* (или ее прикрепление вблизи кончика языка), вследствие которого кончик языка фиксирован к дну полости рта и имеется нарушение его подвижности — *анкилоглоссия* (от греч. *ankylos* — кривой и *glossa* — язык). Анкилоглоссия в 4 раза чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, она затрудняет глотание, нарушает грудное вскармливание, нормальную речь, нередко связана с различными генетическими синдромами. Этот дефект обуславливается неполным разрушением эпителиальных клеток, которые в ходе развития языка врастают в подлежащую мезенхиму, а в дальнейшем дегенерируют, образуя желобок вокруг языка (в норме они должны сохраняться только в области уздечки).

Характерным пороком развития языка является *расщепление кончика языка* вследствие неполного слияния боковых бугорков. Иногда по этой же причине на поверхности языка имеется глубокая щель (*расщепленный язык*). Описано формирование *добавочного языка* из материала неправильно развивающегося непарного бугорка. Случай полного отсутствия развития языка — *аглоссии* (от греч. *a* — отрицание и *glossa* — язык) встречаются крайне редко. Более характерно непропорциональное окружающим тканям развитие языка, которое

приводит к формированию чрезмерно большого или маленького языка. Эти аномалии носят название *макроглоссии* (от греч. *makros* — большой и *glossa* — язык) и *микроглоссии* (от греч. *mikros* — маленький и *glossa* — язык) соответственно. Макроглоссия встречается чаще, чем микроглоссия, и нередко связана с генетическими нарушениями, например синдромом Дауна, акромегалией, мукополисахаридозом, врожденным гипотиреозом и диабетом. *Язычная щитовидная железа* — порок развития, обусловленный полным или частичным нарушением миграции закладки щитовидной железы из места ее образования (область слепого отверстия языка) к месту своей нормальной локализации на уровне щитовидного хряща. Встречается в 4 раза чаще у женщин, чем у мужчин, симптоматика вариабельна, зависит от объема ткани и проявляется чаще всего при половом созревании, беременности или после наступления менопаузы в виде нарушения дыхания, глотания или фонации. У пациентов с таким пороком корень языка содержит ткань щитовидной железы (в 70 % случаев — всю целиком).

11.7. НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Нарушения развития височно-нижнечелюстного сустава встречаются сравнительно редко. Описаны случаи аплазии и гипоплазии головки нижней челюсти, как односторонней, так и двусторонней. Такие аномалии могут сочетаться с другими анатомическими пороками развития — отсутствием или патологически сформированным наружным ухом или недоразвитой нижней челюстью. Описано формирование расщепленной или двойной головки (одно- или двусторонней), головки в форме сердца с центрально расположенным вдавлением при различных изменениях формы суставной ямки. В ходе развития в результате гиперплазии может сформироваться также увеличенная в размерах головка нижней челюсти (нормальной или измененной формы — конической, сферической, удлинненной) с асимметрией нижней челюсти. Недоразвитие или неправильное формирование головки нижней челюсти может быть врожденным или возникнуть в постнатальном периоде вследствие токсического воздействия некоторых веществ, нарушающих нормальное пренатальное и постнатальное развитие головки. Причиной таких аномалий могут быть также инфекции, неполноценное питание, травмы или гормональные нарушения.

Контрольные вопросы

1. Опишите строение и развитие зачатка пищеварительного тракта у эмбриона человека в конце 1-го месяца внутриутробного развития, механизм образования первичной полости рта.
2. Охарактеризуйте строение жаберных дуг у эмбриона и их роль в развитии лица, полости рта и языка.
3. Назовите различные отростки, образующиеся из материала первой жаберной дуги, которые обеспечивают развитие лица человека.

4. Опишите ход развития лица в результате взаимодействия лицевых отростков.
5. Назовите сроки начала и завершения развития основных структур лица во внутриутробном периоде.
6. Опишите эмбриональные источники и ход развития верхней и нижней челюсти.
7. Опишите процесс развития первичного и дефинитивного височно-нижнечелюстного сустава.
8. Опишите процесс развития нёба (палатогенез) и разделение первичной полости рта на окончательную полость рта и полость носа.
9. Назовите эмбриональные источники языка и опишите процесс его развития.
10. Дайте характеристику механизмов образования врожденных пороков развития лица и полости рта.

РАЗВИТИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

12.1. РАЗВИТИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Первичная полость рта образуется вследствие слияния ротовой ямки с передней кишкой после прорыва глоточной перепонки, который происходит у эмбриона примерно на 26–27-е сутки жизни.

Эпителий слизистой оболочки полости рта развивается из двух источников. Точная граница между эпителиями различного происхождения не определена, однако принято считать, что эпителий преддверия рта имеет *эктодермальное* происхождение, а эпителий собственно ротовой полости, по мнению многих исследователей, происходит из *выстилки передней кишки* (см. главу 11). Первоначально эпителий, выстилающий полость рта, — однослойный, однако уже на 5–6-й неделе он превращается в двухслойный, который становится многослойным на 10–12-й неделе.

В эпителии слизистой оболочки разных отделов полости рта, который в дальнейшем превратится в ороговевающий и неороговевающий, возникают различия в экспрессии кератинов. Морфологические особенности эпителиев слизистых оболочек выстилающего и жевательного типов начинают выявляться с 10–12-й недели. В эпителии слизистой оболочки жевательного типа базальные клетки становятся выше, а граница между ним и подлежащей дифференцирующейся соединительной тканью из ровной превращается в волнообразную. Между 13-й и 20-й неделями пласт эпителия приобретает большую толщину и в нем появляются начальные признаки подразделения на слои. Образование гранул кератогиалина позволяет разграничить зернистый и шиповатый слои. Клетки поверхностного слоя эпителия подвергаются паракератозу в течение всего периода до прорезывания зубов. Лишь после этого в эпителии слизистой оболочки жевательного типа выявляются признаки ортокератоза.

Эпителий языка в раннем эмбриональном развитии — сначала однослойный, потом многослойный. К концу эмбрионального периода он двухслойный (включает базальный слой и поверхностный). Третий слой появляется между ними в начале плодного периода и хорошо заметен у 10-недельных плодов. Специализация эпителия языка отмечается примерно на 7–8-й неделе, когда впервые выявляются желобоватые сосочки, а позднее (по некоторым данным, практически одновременно) — грибовидные. В этих сосочках вскоре развиваются вкусовые луковицы. В указанный период передние 2/3 языка имеют сравнительно гладкую поверхность без отчетливых признаков формирования сосочков. Листовидные и нитевидные сосочки появляются последними — на 10-й неделе. Кончики нитевидных сосочков начинают ороговеть на 23-й неделе.

Собственная пластинка слизистой оболочки полости рта развивается из эктомезенхимы. Первоначально в ней преобладает межклеточное вещество, в котором разбросаны немногочисленные мелкие отростчатые клетки. В дальнейшем она претерпевает процессы дифференцировки, которые сочетаются с указанными выше изменениями эпителия. На 6–8-й неделе в развивающейся соединительной ткани появляются ретикулярные волокна; на 8–12-й неделе — коллагеновые волокна и капилляры. Эластические волокна обнаруживаются лишь между 17-й и 20-й неделями. Различия в строении собственной пластинки в отдельных участках слизистой оболочки намечаются уже с 6–8-й недели: в тех ее отделах, которые превратятся в слизистую оболочку жевательного типа, отмечаются скопления клеток и усиленное образование коллагеновых волокон.

Подслизистая основа формируется не под всеми участками слизистой оболочки полости рта (см. главы 1 и 2). Она развивается из тех же эмбриональных источников, что и собственная пластинка слизистой оболочки, причем процессы дифференцировки и созревания ее соединительной ткани протекают сходным образом. В подслизистой основе происходит развитие лимфоидных образований и концевых отделов большей части малых слюнных желез.

Пороки развития слизистой оболочки полости рта

Слизистая оболочка полости рта поражается рядом врожденных и генетически обусловленных заболеваний, которые характеризуются различиями типа наследования и тяжести клинических проявлений. Они часто сочетаются с поражением других слизистых оболочек, кожи и внутренних органов, выступая в роли оральных проявлений различных синдромов. Так, *врожденный буллезный эпидермолиз (врожденная пузырчатка)*, относящийся к синдрому эктодермальной дисплазии, выражается в появлении на коже и слизистой оболочке полости рта пузырей вследствие спонтанного нарушения целостности эпителиального пласта или его связи с базальной мембраной (см. главу 1). На месте вскрывшихся пузырей остаются эрозированные поверхности. При рецидивирующем течении заболевания развиваются рубцовые деформации слизистой оболочки, укорочение уздечки языка, атрофия сосочков языка.

Пороки слизистой оболочки полости рта с возникновением тканевых дефектов неизбежно сопровождают такие врожденные аномалии развития лица и полости рта, как *расщелины губы и нёба*, обусловленные наследственными факторами и нарушениями внутриутробного развития. К порокам развития относят *врожденные кисты слизистой оболочки*, которые иногда формируются из эпителия в области слияния отростков, образующих лицо и полость рта. Описаны врожденные пороки губ в виде их недоразвития или полного отсутствия — *ахейлии* (от греч. *a* — отрицание и *cheilos* — губа), укорочения или сращения, а также гипертрофии с образованием складки слизистой оболочки («двойная губа»).

Наследственный доброкачественный интраэпителиальный дискератоз характеризуется поражениями слизистой оболочки полости рта и конъюнктивы в виде белых твердых приподнятых бляшек. В эпителии отмечаются гипер- и паракератоз, вакуолизация клеток, нарушение межклеточных соединений,

появление оксифильных клеток. При *рото-лице-пальцевом (орофацио-дигитальном) синдроме* (встречается только у девочек, плоды мужского пола погибают) имеется комбинация нескольких пороков развития: гиперплазия уздечки языка, верхней и нижней губы сочетается с изменениями структуры языка, расщелинами нёба и верхней губы, аномалиями зубов и челюсти, пороками развития лица, аномалиями пальцев рук и ног, умственной отсталостью. К порокам развития слизистой оболочки полости рта относят различные *невусы* (от лат. *naevus* — родимое пятно) — доброкачественные резко очерченные пигментированные поражения (сосудистые, пигментные). Они встречаются значительно реже, чем в коже, часто служат проявлениями специфических синдромов.

Белый губчатый невус — врожденное заболевание слизистой оболочки полости рта, которая приобретает серовато-белый цвет и структуру «губки». Связан с дефектом гена, кодирующего кератина 4 и 13. Гистологически выявляются паракератоз, утолщение эпителия с удлинением гребешков, отек и дегенеративные изменения клеток шиповатого слоя.

12.2. РАЗВИТИЕ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Эмбриональное развитие как больших, так и малых слюнных желез в целом протекает однотипно и включает аналогичные стадии. Эмбриональным источником паренхимы желез является эпителий, выстилающий слизистую оболочку полости рта. Этот эпителий вырастает в подлежащую мезенхиму, которая в дальнейшем формирует строму желез, включающую капсулу и прослойки соединительной ткани, а также кровеносные сосуды. Мезенхима, взаимодействующая с эпителием при формировании слюнных желез, происходит из нервного гребня (эктомезенхима).

В ходе морфогенеза желез принято различать 6 стадий:

- 1) образование эпителиальных закладок (почек) желез;
- 2) рост эпителиальных тяжей;
- 3) ветвление эпителиальных тяжей;
- 4) формирование железистых долек;
- 5) канализация эпителиальных тяжей;
- 6) цитодифференцировка (рис. 12.1).

Конечной стадией является завершение образования сложной трубчато-альвеолярной структуры желез, содержащих разнообразные клетки.

Образование закладок (почек) слюнных желез происходит в результате пролиферации эпителия полости рта в определенных участках и формирования им локализованных эпителиальных утолщений (почек), которые вырастают в подлежащий участок конденсированной эктомеzenхимы. Эти почки имеют вид двойного слоя кубических прогениторных клеток. Указанные изменения эпителия обусловлены индуктивными сигналами, поступающими в него со стороны мезенхимы (эпителиально-мезенхимными взаимодействиями), которые и в дальнейшем будут регулировать и направлять развитие различных компонентов желез.

Первыми на 5–6-й неделе обнаруживаются закладки околоушных желез, которые располагаются у краев ротовой ямки, на 6–7-й неделе в области дна

полости рта начинают формироваться закладки поднижнечелюстных слюнных желез, на 8-й неделе — подъязычных желез. Развитие малых слюнных желез начинается на 3-м месяце (по некоторым сведениям, первые их закладки появляются уже на 9–10-й неделе). Таким образом, закладки больших слюнных желез, как и всех важнейших органов, формируются в течение эмбрионального периода, тогда как малые железы начинают развиваться лишь в начале плодного периода.

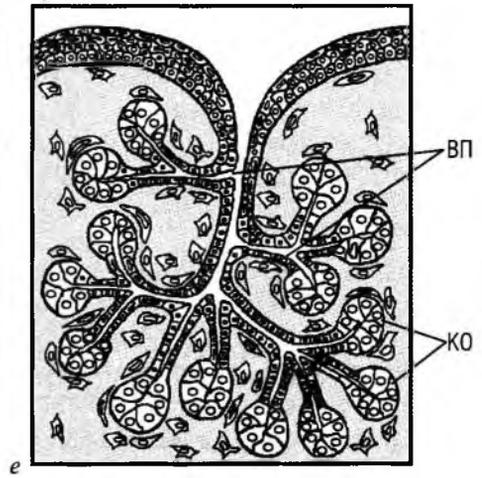
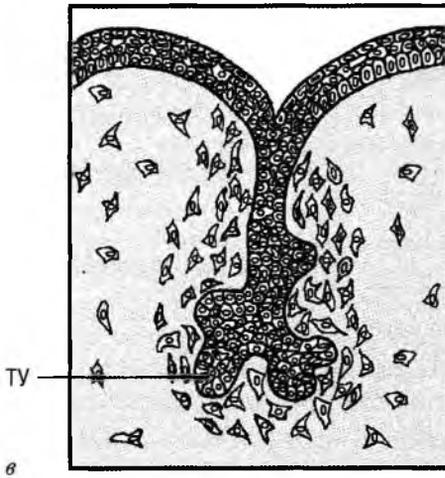
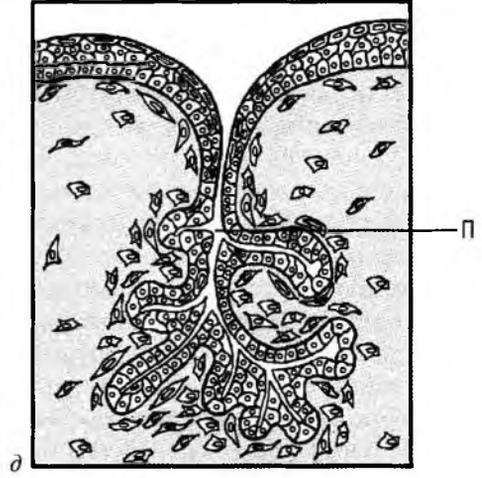
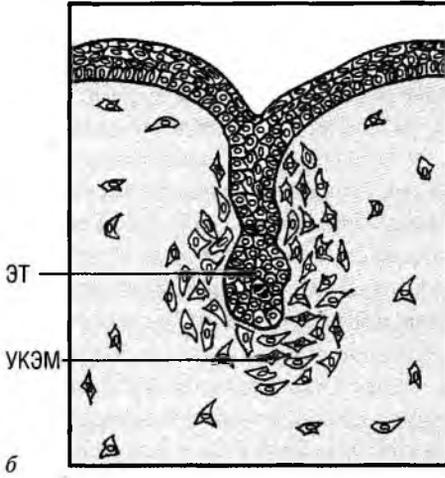
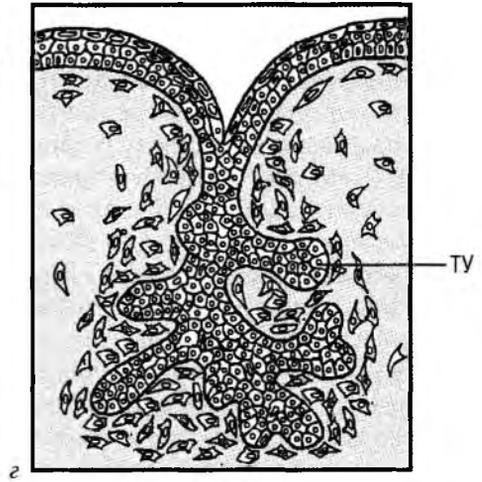
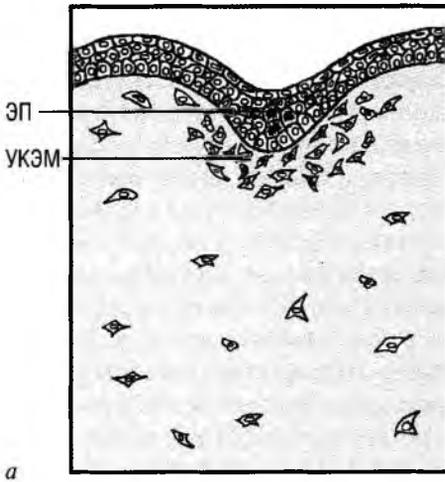
Формирование и рост эпителиальных тяжей — следствие разрастания эпителиальных почек и образования солидных удлиненных скоплений эпителиальных клеток (*эпителиальных тяжей*), все глубже погружающихся в подлежащую мезенхиму. Тяжи отделены от окружающей их мезенхимы непрерывной базальной мембраной, которая образуется эпителием, а сама мезенхима, прилегающая к эпителиальным тяжам, заметно конденсируется.

Ветвление эпителиальных тяжей происходит на фоне быстрой пролиферации образующих их клеток. Процесс ветвления тяжей происходит под регулирующим влиянием межклеточного вещества, окружающего эпителиальные клетки, в частности он связан с локальными преобразованиями базальной мембраны эпителия, баланса синтеза коллагеновых белков различных типов (I, III, IV) и их разрушения вокруг тяжей. Коллаген III типа накапливается в участках формирующегося ветвления, а коллагены I и IV типов необходимы для сохранения устойчивости образовавшейся эпителиальной ветви. Одновременно происходят изменения цитоскелета эпителиоцитов. Эти процессы контролируются факторами роста (например, ЭФР и ФРФ). На дистальных частях разрастающихся и ветвящихся тяжей происходит образование *терминальных утолщений* (будущих концевых отделов).

Формирование железистых долек сочетается с продолжающимися процессами интенсивного *роста* и *ветвления* эпителиальных тяжей. Ветвящиеся тяжи с терминальными утолщениями приобретают вид древовидных структур. При этом характер, степень и темп ветвления отличаются индивидуальными особенностями в каждой конкретной развивающейся слюнной железе. Вокруг ветвей эпителиальных тяжей в формирующихся будущих железистых дольках происходит дифференцировка мезенхимы, которая дает начало соединительной ткани, образующей прослойку между дольками.

Канализация эпителиальных тяжей (появление в них просвета) происходит вследствие гибели одних клеток внутри сплошных эпителиальных тяжей и перегруппировки других с формированием новой системы межклеточных соединений. Этот процесс происходит во всех трех больших слюнных железах к 6-му месяцу внутриутробного развития. Просвет сначала появляется в будущем главном выводном протоке и его ветвях, позднее — в концевых отделах.

Рис. 12.1. Последовательные стадии развития слюнных желез: *а* — образование эпителиальных закладок (почек) желез; *б* — рост эпителиальных тяжей; *в* — ветвление эпителиальных тяжей; *г* — формирование железистых долек; *д* — канализация эпителиальных тяжей; *е* — цитодифференцировка. ЭП — эпителиальная почка; ЭТ — эпителиальный тяж; ТУ — терминальное утолщение; П — просвет (внутри растущих, ветвящихся и дифференцирующихся эпителиальных тяжей); КО — концевые отделы; ВП — выводные протоки; УКЭМ — участок конденсации эктомезенхимы



На этой стадии развития продолжают процессы активного ветвления протоков желез и формирования соединительнотканых прослоек.

Цитодифференцировка является процессом, завершающим развитие слюнных желез, в ходе которого сравнительно однородные клетки эпителиальных тяжей превращаются в специализированные клеточные элементы концевых отделов и разных частей выводных протоков, приобретающие характерные маркеры. Часть закладки, ближайшая к выстилке полости рта, дает начало *общему выводному протоку* желез, более удаленные участки — *системе выводных протоков и концевым отделам*, образующим железистые доли. Митотическая активность клеток, ранее равномерно распределенная по всему протяжению эпителиальных тяжей, смещается в область терминальных утолщений, где в результате усиленной пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток формируются *концевые отделы*, связанные с системой разветвленных выводных протоков (рис. 12.1). Созревание различных типов железистых клеток (сероцитов, мукоцитов) концевых отделов происходит неодновременно и включает последовательное развитие синтетического аппарата, формирования и накопления секреторных гранул. Процесс цитодифференцировки происходит под регулирующим влиянием межклеточного вещества, окружающего эпителиальные клетки, а также факторов роста (например, ЭФР и ФРФ).

Дифференцировка клеток концевых отделов и выводных протоков (рис. 12.2) продолжается в течение всего внутриутробного периода (особенно активно в последние 2 мес) и не полностью завершается к рождению. Вместе с тем на поздних стадиях внутриутробного развития желез (33–40-я неделя) концевые отделы и протоки в большинстве уже сходны с таковыми у взрослых. Нередко развитие слюнных желез во внутриутробном периоде, в особенности малых, сопровождается формированием добавочных (часто — рудиментарных) желез, которые в дальнейшем регрессируют.

Активный рост и дифференцировка секреторного эпителия слюнных желез и желез целиком как органических структур продолжают в течение примерно 2 лет после рождения — до тех пор, пока не осуществится полный переход



Рис. 12.2. Основные направления дифференцировки клеток терминальных утолщений развивающихся слюнных желез

ребенка к питанию твердой пищей и не возникнет устойчивая стимуляция секреторной активности под влиянием жевательной деятельности. Процесс постнатального развития слюнных желез включает созревание механизма сопряжения стимул—секреция, который связывает рецепторы на плазмолемме с внутриклеточными путями передачи сигнала, регулирующего секрецию железистых клеток. Одновременно происходит формирование связей между клетками желез и волокнами автономной нервной системы — главного регулятора деятельности слюнных желез.

Миоэпителиальные клетки впервые обнаруживаются по периферии терминальных утолщений или незрелых концевых отделов и выводных протоков на 15–16-й неделе, когда железистые клетки еще не дифференцированы. На 19–24-й неделе миоэпителиальные клетки имеют форму выпуклых многогранников и образуют сплошной базальный слой в концевых отделах и во вставочных протоках. На 25–32-й неделе они уплощаются и приобретают отростчатую форму. Одновременно в них накапливаются актиновые микрофиламенты, что сочетается с началом их сократительной функции. При этом в цитоплазме появляются кавеолы, однако их количество невелико по сравнению с таковым в зрелых клетках. Наиболее ранним маркером развивающихся миоэпителиальных клеток служит виментин, в дальнейшем — α -гладкомышечный актин, тяжелая цепь гладкомышечного миозина и кальпонин, в зрелых клетках экспрессируется кератин 14.

Железистые дольки, образованные эпителием концевых отделов и выводных протоков, разделяются прослойками соединительной ткани, образующейся из окружающей эпителий мезенхимы. По этим прослойкам внутрь долек вырастают сосуды и нервные волокна. Небольшое количество соединительной ткани формируется и внутри железистых долек. Снаружи мезенхима, окружающая закладку железы, конденсируясь, постепенно превращается в плотную соединительную ткань ее капсулы.

Механизмы развития слюнных желез. Начальные и последующие этапы развития слюнных желез контролируются совокупностью внешних влияний и внутренних факторов развития. Внутренние факторы определяют реализацию генетической программы развития, включающей последовательную и закономерную экспрессию определенных генов в конкретных топографических участках и в строгой временной последовательности. Общие элементы программы развития объединяют различные структурные компоненты каждой железы, однако каждый из них обладает индивидуальной спецификой. Внешние влияния представляют собой сигналы, возникающие при взаимодействиях клеток друг с другом и с межклеточным веществом (матриксом). К ним также относятся цитокины, гормоны, факторы роста.

На всех стадиях развития слюнных желез происходят постоянные взаимодействия эпителиального и мезенхимного компонентов на молекулярном уровне при преобладающем *индуцирующем воздействии мезенхимы* на клеточный материал эпителиальных закладок. В частности, формирование закладок желез происходит под влиянием мезенхимы, которая в определенных участках способствует усилению деления эпителиальных клеток при одновременном изменении в этих же участках состава базальной мембраны эпителия,

что обеспечивает возможность его погружного роста. Ветвление эпителиальных тяжей, включая его характер и динамику, также индуцируется и регулируется воздействием мезенхимы. Мезенхима оказывает влияние на эпителий путем выработки различных компонентов межклеточного вещества, а также выделению цитокинов и факторов роста.

Пороки развития слюнных желез

Описаны *пороки развития слюнных желез*, в частности их *аплазия* (от греч. *a* — отрицание и *plasia* — образование), при которой нарушаются их закладка и последующее развитие. Предполагают, что аплазия обычно связана с угнетением нормальных процессов индукции эпителия, служащего источником развития функционально ведущей ткани желез. Чаще, однако, встречается не *полная аплазия* (нарушение развития всех слюнных желез), а *частичная* — когда нарушается развитие лишь одной или нескольких желез. Это свидетельствует о локальном характере действия индуцирующих развитие факторов.

При *дистопии* или *гетеротопии* (от греч. *dys* — нарушенный, *heteros* — иной и *topos* — место) закладка железы (или некоторой ее части) смещается по сравнению с нормой, вследствие чего нарушается ее топография. Обнаруживаются также пороки развития выводных протоков желез — их отсутствие, смещение, отсутствие просвета — *атрезия* (от греч. *a* — отрицание и *tresis* — отверстие) или резкое мешковидное расширение — *эктазия* (от греч. *ektasis* — растяжение), которая чаще всего затрагивает главный проток.

Контрольные вопросы

1. Назовите эмбриональные источники развития эпителия слизистой оболочки полости рта.
2. Опишите изменения строения эпителия в процессе развития в различных участках полости рта.
3. Назовите эмбриональные источники развития собственной пластинки слизистой оболочки полости рта.
4. Укажите эмбриональный источник развития и подслизистой основы.
5. Опишите важнейшие пороки развития слизистой оболочки полости рта.
6. Назовите эмбриональные источники развития паренхимы больших и малых слюнных желез.
7. Назовите и опишите стадии развития слюнных желез.
8. Укажите сроки формирования закладок больших и малых слюнных желез.
9. Раскройте значение взаимодействия эпителиального и мезенхимного компонентов в развитии слюнных желез.
10. Опишите основные пороки развития слюнных желез.

РАЗВИТИЕ ЗУБОВ: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

13.1. ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗВИТИЯ ЗУБОВ ЧЕЛОВЕКА

Для человека характерно развитие двух генераций (прикусов) зубов — *временных (молочных)* и *постоянных*. Это явление, по-видимому, связано с адаптацией размеров и числа зубов к размерам челюсти. Постоянные зубы крупнее временных, их количество больше, поэтому если бы у ребенка сразу же появлялись постоянные зубы, они не смогли бы поместиться в недостаточно крупных челюстях. Благодаря тому, что первоначально в маленьких челюстях развиваются в уменьшенном числе мелкие зубы, а лишь в дальнейшем, по мере роста челюстей, в них образуется большее число более крупных зубов, размеры и функция зубов оказываются соответствующими размерам челюстей.

Развитие зубов у человека протекает в течение очень длительного периода, начиная с образования зачатков временных зубов на 2-м месяце эмбрионального развития до завершения формирования полного ряда постоянных зубов к концу юношеского периода.

Первые закладки зубов временного ряда в виде зубных почек появляются на 6–8-й неделе эмбриогенеза. Развиваясь, они формируют дифференцированный зубной зачаток к 12–16-й неделе внутриутробного развития, после чего начинаются выработка твердых тканей и их биоминерализация. Первыми в 6–8 мес прорезываются временные нижние центральные резцы, полностью зубы молочного прикуса прорезываются к 2,5 годам. Их окончательное развитие завершается к 3 годам, когда полностью формируются корни.

Полный *временный прикус* функционирует примерно до 6 лет, когда начинается выпадение молочных зубов и их замена постоянными — временный прикус сменяется *смешанным*. Первыми выпадают центральные нижние резцы, замещаясь постоянными — длительность их функционирования минимальна среди зубов временного ряда, поскольку они находились в полости рта всего в течение 5,5 лет. Максимальная продолжительность пребывания временного зуба в полости рта составляет примерно 10 лет; она характерна для второго верхнего моляра, который прорезывается примерно в 2 года и замещается постоянным премоляром в возрасте около 11–12 лет.

Примерно к 12 годам с утратой всех временных зубов прикус полностью состоит из постоянных зубов, среди которых, однако, отсутствуют третьи постоянные моляры. Они формируются последними — образование их коронок завершается между 12 и 16 годами, а окончательное формирование корней происходит только к 18–25 годам.

Таким образом, развитие зубов у человека (включая индукцию, закладку, рост и дифференцировку зубных зачатков, образование тканей зуба, прорезывание

и окончательное развитие зубов) начинается задолго до рождения (в течение эмбрионального и плодного периодов), продолжается в период новорожденности и растягивается на немалую часть постнатальной жизни. Этим зубочелюстная система, непрерывно развивающаяся и формирующаяся в течение многих лет после рождения, отличается от большинства систем организма, которые, в основном, структурно и функционально уже оформлены к моменту рождения. Фактически по длительности развития и формирования ни одна другая система организма не может сравниться с зубочелюстной.

Временные и постоянные зубы развиваются сходным образом, однако различаются по срокам закладки, длительности гистогенеза и минерализации их тканей, срокам прорезывания (см. табл. 19.1—19.3). Однако, несмотря на общность развития и единый план строения, они служат в течение разного времени: в среднем человек к 70 годам пользовался только временными зубами менее 10 % длительности своей жизни, а постоянными зубами — в течение 90 % ее продолжительности. Сформировавшийся постоянный зуб в условиях эффективного ухода за полостью рта представляет собой высоконадежную биологическую структуру — подсчитано, что вероятность его сохранения и нормального функционирования в течение 50 лет составляет 99,5 %.

13.2. ИСТОЧНИКИ РАЗВИТИЯ ТКАНЕЙ ЗУБА

Морфогенез зуба (от греч. *morphe* — форма и *genesis* — происхождение, буквально — «формообразование»), т. е. его возникновение, развитие и формирование, неотделим от развития и дифференцировки (*гистогенеза*) его тканей. Эти сложные процессы осуществляются при непрерывном взаимодействии эпителия, выстилающего полость рта, и подлежащей мезенхимы, в которую этот эпителий погружается, участвуя в формировании зубных зачатков. Взаимодействия этих эмбриональных структур включают прямые физические воздействия и индуктивные влияния, опосредованные сигнальными молекулами.

Таким образом, все ткани зуба являются производными развивающейся слизистой оболочки полости рта зародыша. Взаимодействие тканей регулируется генетической программой — в ходе морфогенеза зуба происходит активная взаимосвязанная, скоординированная и последовательная экспрессия более 200 генов в хромосомах клеток эпителиального и мезенхимного генеза. Эти гены кодируют многообразные сигнальные молекулы, их рецепторы и ингибиторы, а также транскрипционные факторы. Мутации тех или иных генов вызывают разнообразные нарушения развития зубов — от полного отсутствия их развития — *агенезии* (от греч. *a* — отрицание и *genesis* — происхождение) до дефектов структуры отдельных тканей.

Зубные зачатки — структуры, служащие непосредственным источником развития зубов. Каждый зубной зачаток состоит из трех компонентов, которые постоянно оказывают друг на друга реципрокные (обратные) и последовательные воздействия, определяющие и регулирующие ход морфогенеза зуба. Компоненты зубного зачатка включают:

- 1) *эмалевый орган*, который образуется из первоначально малодифференцированного многослойного эпителия выстилки полости рта;

- 2) *зубной сосочек*, образованный мезенхимой, заполняющей полость эмалевого органа;
- 3) *зубной мешочек*, также являющийся производным мезенхимы, конденсирующейся вокруг эмалевого органа и окружающей как эмалевый орган, так и зубной сосочек.

Мезенхима, образующая зубной сосочек и зубной мешочек, представляет собой *эктомезенхиму*, так как она образуется из клеток, которые мигрируют из краниального отдела нервного гребня, в отличие от большей части мезенхимы, которая является производным мезодермы. У эмбриона человека клетки, образующие эктомезенхиму, перемещаются из области нервного гребня в область головы и шеи примерно на 30-е сутки развития. Здесь они дифференцируются в клетки, образующие хрящ (хондробласты), кость (остеобласты), нейроны и глиальные клетки, а также клетки соединительной ткани.

Эмалевый орган участвует в образовании зубной эмали, покрывающей коронку зуба. Однако функция эмалевого органа не ограничивается коронкой зуба, поскольку его клетки, разрастаясь, дают начало также эпителиальному корневому влагалищу, которое необходимо для образования корня зуба.

Зубной сосочек дает начало дентину и пульпе зуба в коронке и корне зуба. Из него дифференцируются уникальные клетки, образующие дентин — одонтобласты, а также разнообразные клетки соединительной ткани, входящие в состав пульпы зуба.

Зубной мешочек служит источником цемента, периодонта и костной ткани зубной альвеолы. В его составе формируются клетки-предшественники цементобластов (клеток, образующих цемент), клеток периодонтальной связки и остеобластов (клеток, образующих костную ткань).

Таким образом, из тканей зуба лишь эмаль образуется из эпителия, все же остальные ткани зуба и его поддерживающего аппарата развиваются из эктомезенхимы (рис. 13.1).

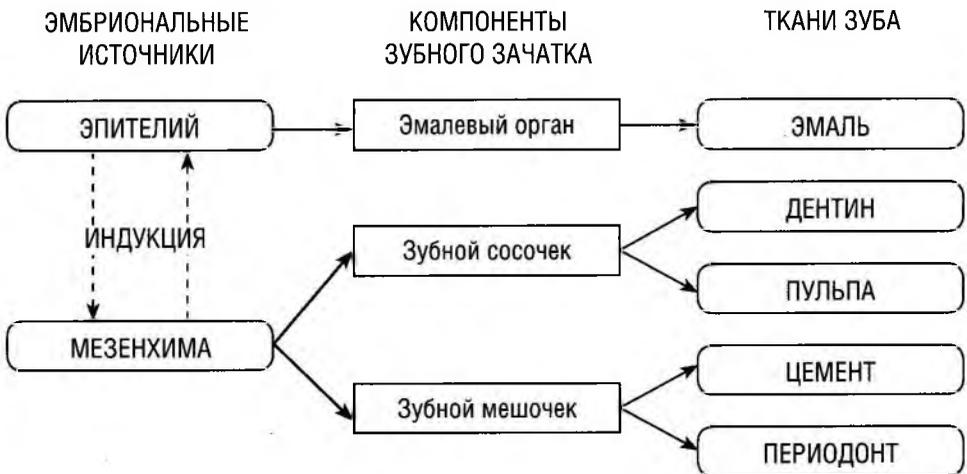


Рис. 13.1. Эмбриональные источники развития тканей зуба

Характерно, что в состав всех тканей зуба и пародонта — производных экто-мезенхимы (включая твердые) — входит обызвествленное межклеточное вещество (матрикс), органическую основу которого образует *коллаген* — самый распространенный белок организма человека и млекопитающих животных. Коллаген присутствует в значительных количествах в этих тканях как во время их формирования, так и по достижении ими зрелого состояния. В отличие от них, в состав матрикса эмали, являющейся производной эпителия, входят неколлагеновые белки (*амелогенины, эмалины* и др.), содержание которых сравнительно велико во время образования эмали, но в дальнейшем снижается до очень низкого уровня по мере ее созревания.

13.3. ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ ЗУБА

Несмотря на то, что развитие зуба представляет собой непрерывный процесс, его принято условно разделять на три основных периода:

- 1) период закладки зубных зачатков;
- 2) период формирования и дифференцировки зубных зачатков;
- 3) период образования тканей зуба (гистогенез тканей зуба).

1. Период закладки зубных зачатков называется также *периодом зубной пластинки и зубных почек*, или периодом инициации. В течение этого периода эпителиальная выстилка полости рта эмбриона образует вырост в подлежащую мезенхиму, имеющий вид *зубной пластинки*, на которой в дальнейшем под индуцирующим влиянием мезенхимы появляются разрастания в виде *зубных почек*. Каждая зубная почка на следующей стадии развития превращается в *эпителиальный эмалевый орган*, а взаимодействующая с ними мезенхима — в *зубной сосочек и зубной мешочек*.

2. Период формирования и дифференцировки зубных зачатков включает стадии «шапочки» и «колокольчика» (cap stage и bell stage в англоязычной литературе), названные так по форме эмалевого органа, характерной для этих стадий. Этот период полностью завершается для временных зубов к концу 4-го месяца внутриутробной жизни. По мере формирования и последующего роста зубных зачатков происходит их дифференцировка и подготовка к образованию твердых тканей зуба — дентина и эмали в коронке зуба.

3. Период образования тканей зуба (гистогенез тканей зуба) является наиболее длительным: начинаясь во внутриутробном периоде (примерно на 16-й неделе развития плода), он завершается после рождения. Ткани зуба традиционно подразделяют на *твердые* (эмаль, дентин, цемент) и *мягкие* (пульпа, периодонт).

Первые признаки образования тканей зуба отмечаются на конечных этапах стадии «колокольчика», когда зубной зачаток уже приобретает форму коронки будущего зуба. Из твердых тканей зуба первым образуется дентин в ходе процесса, называемого *дентиногенезом*. Лишь после отложения начальных слоев дентина по периферии зубного сосочка в эпителиальном эмалевом органе дифференцируются клетки, которые начинают продуцировать эмаль поверх формирующегося дентина. Процесс образования эмали называется *амелогенезом*.

Дентиногенез и амелогенез протекают в будущей коронке зуба, формируя ее; одновременно клетки мезенхимного зубного сосочка, дифференцируясь, дают

начало пульпе зуба. После формирования коронки зуба начинается образование его корня. В этом процессе взаимодействуют структуры, которые являются производными эмалевого органа (эпителиальное корневое влагалище) и мезенхимы (зубной сосочек и зубной мешочек), обеспечивая сочетанное образование в корне зуба дентина (*дентиногенез*), цемента (*цементогенез*), гистогенез корневой пульпы, формирование вокруг него периодонтальной связки и костной зубной альвеолы. Развитие корня служит предпосылкой к прорезыванию зуба, однако завершение образования корня происходит уже после прорезывания.

13.4. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ВРЕМЕННЫХ И ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ

Развитие временных и постоянных зубов протекает сходным образом, однако между ними имеется и ряд различий. В частности, формирование временных зубов занимает более короткое время, чем постоянных. В отличие от постоянных зубов, физиологический цикл временных зубов включает не только их развитие и формирование, но и стадию резорбции корня и дегенеративных изменений в пульпе, приводящих к их выпадению. В главах 15–17 изложены вопросы развития отдельных тканей зуба и отмечены особенности их формирования во временных и постоянных зубах, в главе 18 — данные о прорезывании временных зубов, в главе 19, посвященной преимущественно прорезыванию постоянных зубов, также суммированы сведения об особенностях развития и строения временных и постоянных зубов. Различия процессов, связанных с развитием, существуют не только между временными и постоянными генерациями зубов. Установлены некоторые особенности развития зубов, связанные с полом и этнической принадлежностью.

13.5. ПОЛОВЫЕ И ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЗУБОВ

Половые различия развития зубов проявляются в ходе гистогенеза их твердых тканей и прорезывания зубов, обуславливая достаточно выраженный *половой диморфизм* зубочелюстной системы, сохраняющийся в течение всей жизни. Девочки опережают мальчиков в процессах минерализации коронок зубов, развития корней и по срокам прорезывания зубов, однако у мальчиков зубы в целом крупнее, чем у девочек. Поскольку сроки начального развития зубов не различаются между полами, предполагается, что общее запаздывание развития зубов у мальчиков по сравнению девочками обусловлено тем, что у них рост более крупных зубов требует и более продолжительного времени. Причины полового диморфизма развития зубов связаны с дифференциальной активностью генов, контролирующих гистогенез тканей зуба. Современный генетический и молекулярно-биологический анализ показал, что гены, ответственные за рост зубов и влияющие на их размер, располагаются как в X-, так и Y-хромосоме. Между тем, Y-хромосома, по-видимому, оказывает более выраженное влияние на размеры зубов. Предполагают, что гены, расположенные в Y-хромосоме,

вливают на рост зуба, стимулируя как формирование эмали (амелогенез), так и образование дентина (дентиногенез). Поэтому у лиц мужского пола толщина слоев эмали и дентина в коронке зуба превышает соответствующие показатели у лиц женского пола. X-хромосома также оказывает некоторое (значительно менее выраженное) влияние на отложение эмали. Эти данные получены при изучении тканей зуба как индивидуумов с нормальным хромосомным набором, так и пациентов с разнообразными хромосомными аномалиями. У лиц мужского пола обнаружены также некоторые отличия формы коронки, большая длина и масса корней зубов. У мужчин зубы, как правило, крупнее, чем у женщин, в особенности мандибулярные клыки. Найдены также значимые различия размеров премоляров, первого и второго моляров, верхних резцов.

Изучение относительных размеров (пропорций) основных частей зуба — отношения высоты коронки и длины корня — установило, что у женщин этот показатель выше (в особенности в премолярах и молярах), чем у мужчин, за счет более короткого корня в отсутствие различий высоты коронки. Неодинаковые пропорции зубов обусловлены влиянием Y-хромосомы на рост корней зуба. Измерение длины корней зубов в соотношении с высотой коронки позволяет определять пол индивидуума с надежностью, превышающей 80 %.

Помимо этого, дифференциальное влияние X- и Y-хромосом на развитие зубов проявляется, в частности, в два раза более частой встречаемостью сверхкомплектных зубов у лиц мужского пола, тогда как отсутствие отдельных зубов чаще отмечается у женщин (см. главу 14). Более высокую частоту сверхкомплектных зубов у мужчин, в частности, объясняют стимулирующим действием генов, расположенных в Y-хромосоме, на пролиферативную активность клеток зубной пластинки, образующей добавочные зубные закладки. Существенные различия, связанные с полом, характерны для распространенности и выраженности некоторых других аномалий развития зубов (см. главу 14).

Этнические различия развития зубов, впервые описанные несколько веков назад, в настоящее время находятся на этапе активных исследований с использованием широкого спектра современных методик. Установлено, что стадии минерализации тканей зуба протекают достоверно раньше у австралийских аборигенов, меланезийцев, африканцев, эскимосов и американских индейцев, чем у европейцев. В этих этнических группах зубы развиваются с большей скоростью и по завершении развития имеют более крупные размеры. Сравнительно мелкие зубы свойственны европейцам, зубы промежуточных размеров — жителям Восточной и Юго-Восточной Азии. Самые мелкие зубы описаны у бушменов и саамов. Различия размеров между верхними и нижними зубами наименее выражены у представителей негроидной расы, они максимальны у европеоидов и занимают промежуточное положение у монголоидов. Существуют выраженные этнические различия в частоте и тяжести отдельных аномалий развития зубов, в основе которых лежат особенности физиологического развития (см. главу 14).

13.6. РАЗВИТИЕ ЗУБОВ ЧЕЛОВЕКА И ЭВОЛЮЦИЯ

Установлено, что в ходе эволюции у людей происходило уменьшение размеров зубов — между началом Ледникового периода (примерно 100 000 лет

назад) и поздним плейстоценом (около 10 000 лет назад) они уменьшались со скоростью 0,5 % за 1000 лет. По данным антропологов, у людей, живших в начале Ледникового периода, зубы были примерно в 2 раза крупнее, чем у современного человека. Интересно, что до этого, у более ранних предков человека величина зубов не менялась в течение десятков тысяч лет. После окончания плейстоцена вплоть до настоящего времени величина зубов продолжает уменьшаться, причем скорость этого процесса увеличилась вдвое (до 1 % за 1000 лет). Предполагают, что происходящие сдвиги связаны с изменениями не столько характера потребляемых пищевых продуктов, сколько степени их кулинарной обработки (измельчением, помолом, варкой и др.). По некоторым данным, первый значительный шаг в сторону кулинарной обработки пищи был сделан именно в связи с началом Ледникового периода, а ее усовершенствованные приемы появились и распространились по всему миру около 10 000 лет назад. Эти новшества снизили активность факторов селекции, действовавших в плейстоцене, что посредством вероятного мутационного эффекта привело к существенному уменьшению размеров зубов у современного человека. Крупные, крепкие зубы уже более не являются важным фактором выживания. Описанная теория объясняет, почему зубы европейцев, у которых кулинарная обработка пищи началась в Ледниковом периоде, имеют меньшие размеры, чем зубы австралийских аборигенов, которые стали готовить пищу лишь около 10 000 лет назад.

Наряду с пищевым фактором в эволюции зубов человека могли играть роль и другие причины. Так, древнейшим предкам человека зубы были необходимы не только для пережевывания пищи, но и как орудие захвата и умерщвления добычи, а также защиты, нападения и устрашения при столкновении с врагами. В ходе эволюции все эти важные функции перешли преимущественно к рукам, поэтому зубы утратили свое исключительное значение как фактор выживания индивидуума и вида.

Закономерное снижение значения зубов для современного человека находит свое отражение также и в хорошо известной тенденции к уменьшению количества зубов в зубных рядах, в особенности к нарушению прорезывания третьего моляра («зуба мудрости»), а также к его агенезии или аномальному развитию (см. главу 19).

Наряду с описанными эволюционными закономерностями уменьшения размеров зубов в последние столетия в различных этнических группах отмечена обратная тенденция — увеличение размеров зубов. Высказано предположение, что этот эффект может явиться следствием увеличения роста, а следовательно, размеров черепа и зубов людей. Возможно, он отражает улучшение питания.

Контрольные вопросы

1. Раскройте биологическое значение развития у человека двух генераций (прикусов) зубов.
2. Укажите сроки появления первых закладок зубов временного ряда у эмбриона человека.

3. Укажите общую продолжительность периода развития зубов у человека (от формирования первых зубных зачатков до завершения развития последних зубов).
4. Опишите источники развития тканей зуба.
5. Определите понятие зубного зачатка и назовите его компоненты.
6. Охарактеризуйте мезенхиму, образующую зубной сосочек и зубной мешочек.
7. Укажите ткань (ткани) зуба эпителиального происхождения.
8. Укажите ткань (ткани) зуба мезенхимного происхождения.
9. Назовите и охарактеризуйте периоды развития зуба.
10. Опишите последовательность развития тканей зуба.
11. Опишите половые и этнические особенности развития зубов.
12. Раскройте связь процесса развития зубов с эволюцией человека.

РАННИЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ЗУБА: ЗАКЛАДКА, ФОРМИРОВАНИЕ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ЗУБНЫХ ЗАЧАТКОВ

14.1. ПЕРИОД ЗАКЛАДКИ ЗУБНЫХ ЗАЧАТКОВ

Первичный эпителиальный тяж. Первые признаки начала развития зубов у человека отмечаются на 5–6-й неделе, когда длина тела эмбриона составляет всего около 11 мм. На этой стадии многослойный эпителий, выстилающий полость рта, по всей длине верхней и нижней челюстей образует утолщение вследствие активного размножения его клеток и изменения плоскости их деления. Это утолщение (*первичный эпителиальный тяж*) врастает в мезенхиму, почти сразу же разделяясь на две пластинки — *вестибулярную* и *зубную* (рис. 14.1). В боковых участках полости рта эти эпителиальные пластинки с самого начала вырастают в мезенхиму отдельно друг от друга.

Вестибулярная пластинка характеризуется быстрой пролиферацией клеток и их погружением в мезенхиму с последующей частичной дегенерацией в центральных участках, в результате чего начинает формироваться щель (*щечно-губная борозда*), отделяющая щеки и губы от области расположения будущих зубов и отграничивающая *собственно полость рта* от *преддверия рта*.

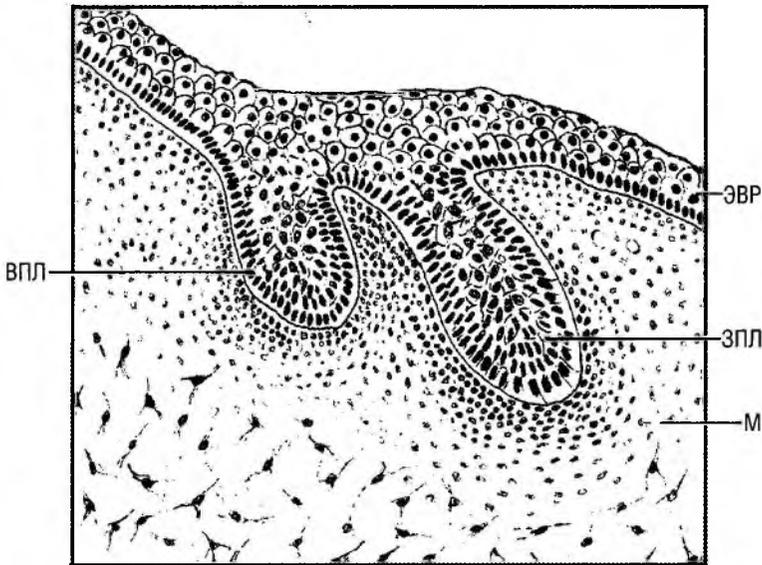


Рис. 14.1. Образование зубной и вестибулярной пластинок на ранней стадии развития зуба у 7-недельного эмбриона: ЭВР — эпителий выстилки полости рта; ВПЛ — вестибулярная пластинка; ЗПЛ — зубная пластинка; М — мезенхима

Зубная пластинка имеет вид дуги или подковы, которая погружается в подлежащую мезенхиму, располагаясь почти вертикально с некоторым наклоном назад (рис. 14.2). Зубная пластинка соответствует положению будущих зубных рядов. Мезенхима, окружающая зубную пластинку, происходит из нервного гребня (*эктомезенхима*) в результате миграции его клеток в верхнечелюстную и нижнечелюстную отростки, которые развиваются из первой жаберной дуги. Митотическая активность клеток мезенхимы, непосредственно прилежащих к формирующейся зубной пластинке, также усилена.

Формирование закладок эмалевых органов. В каждой челюсти на 6–8-й неделе одновременно с дифференцировкой зубной пластинки (максиллярной и мандибулярной) на ее наружной поверхности (обращенной к губе или щеке) по нижнему краю в десяти различных точках вследствие усиленного деления клеток образуются округлые или овальные выпячивания (*зубные почки*), соответствующие расположению будущих временных зубов.

Зубные почки являются закладками эмалевых органов (рис. 14.3), они состоят из плотно расположенных сравнительно малодифференцированных эпителиальных клеток, которые отличаются от клеток эпителия полости рта более высоким содержанием РНК, низким — гликогена, повышенной активностью окислительно-восстановительных ферментов. Формирующиеся зубные почки окружены скоплениями клеток мезенхимы.

Первыми (на 6-й неделе) начинают формироваться закладки передних временных зубов (резцов, клыков, первых моляров), немного позднее (на 7-й неделе) появляются закладки вторых временных моляров. Зубные почки на мандибулярной зубной пластинке появляются несколько раньше, чем на максиллярной.

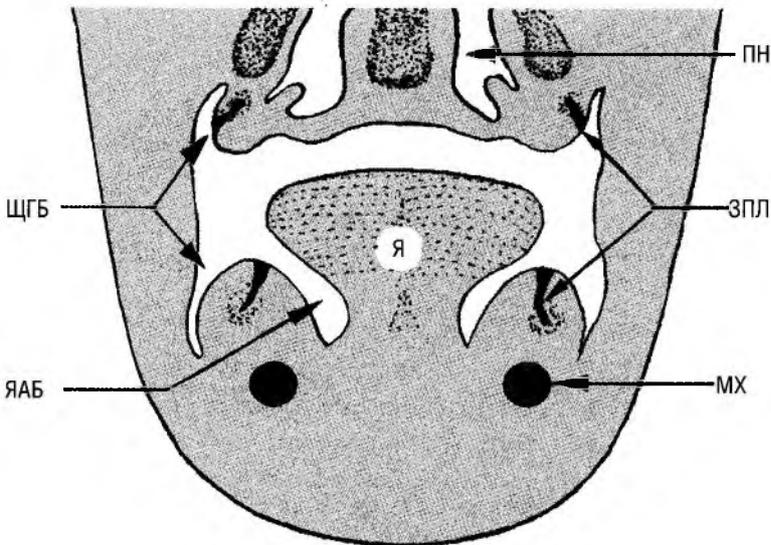


Рис. 14.2. Формирование зубной пластинки (фронтальный разрез головы 8-недельного эмбриона человека): ЩГБ — щечно-губная борозда; ЯАБ — язычно-альвеолярная борозда; ЗПЛ — зубная пластинка; ПН — полость носа; МХ — меккелев хрящ; Я — язык

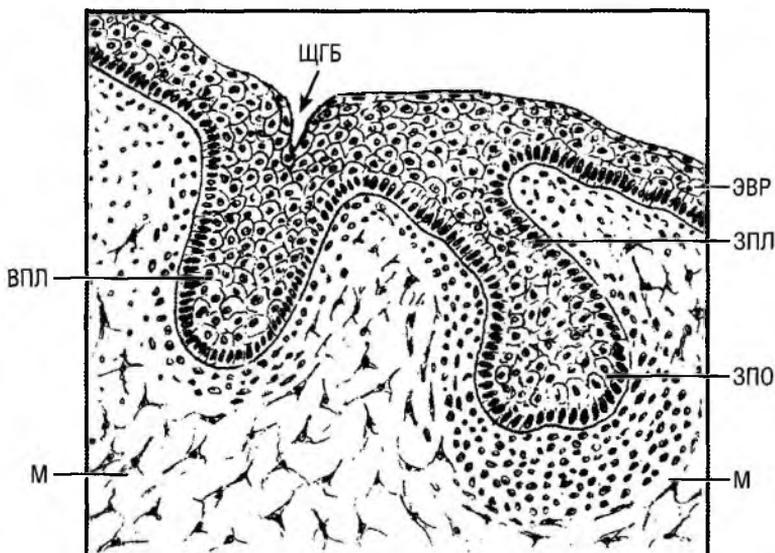


Рис. 14.3. Образование зубной почки на ранней стадии развития зуба у 8-недельного эмбриона: ЭВР — эпителий выстилки полости рта; ЩГБ — щечно-губная борозда; ВПЛ — вестибулярная пластинка; ЗПЛ — зубная пластинка; ЗПО — зубная почка; М — мезенхима

Всего обе зубные пластинки — максиллярная и мандибулярная — дают начало 52 зубным почкам — 20 почкам временных зубов (возникают между 6-й и 8-й неделями эмбрионального развития) и 32 — постоянных зубов, которые появляются в более поздние сроки внутриутробного развития. Зубные почки постоянных центральных резцов формируются на 20-й неделе внутриутробного развития, первого постоянного моляра — на 4-м месяце внутриутробной жизни, третьих моляров — в возрасте около 5–6 лет.

14.2. ПЕРИОД ФОРМИРОВАНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЗУБНЫХ ЗАЧАТКОВ

14.2.1. Формирование зубных зачатков

Клетки эпителия зубных почек на 11-й неделе внутриутробного развития пролиферируют по свободному краю зубной пластинки и начинают внедряться в мезенхиму, которая в этих участках конденсируется. Вследствие этого рост эпителиальных закладок происходит неравномерно, причем эпителий как бы обрастает конденсированные участки мезенхимы. В результате формирующийся *эпителиальный эмалевый орган* первоначально приобретает вид вогнутого образования — «шапочки», которое охватывает компактное скопление мезенхимных клеток — *зубной сосочек* (рис. 14.4). Мезенхима, окружающая эмалевый орган, также конденсируется, образуя *зубной мешочек (фолликул)*. *Эмалевый орган, зубной сосочек и зубной мешочек в совокупности образуют зубной зачаток.*

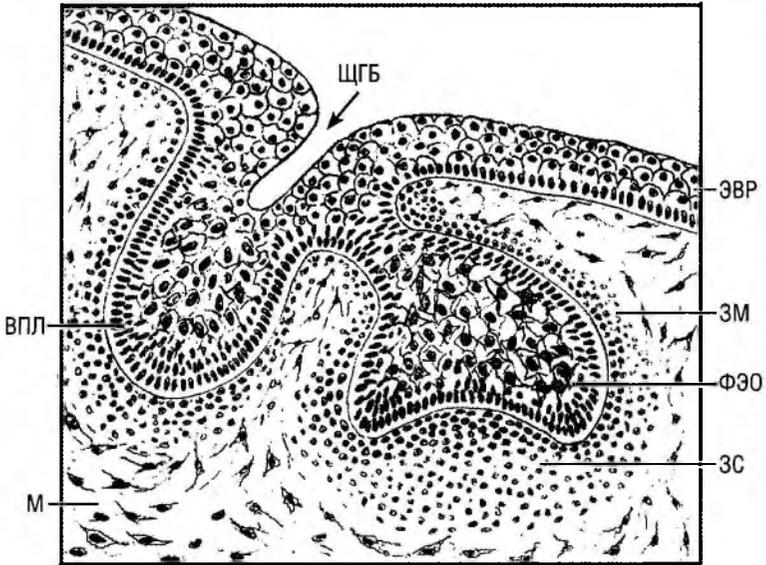


Рис. 14.4. Начало формирования зубного зачатка (ранняя стадия «шапочки»): ЭВР — эпителий выстилки полости рта; ЩГБ — щечно-губная борозда; ВПЛ — вестибулярная пластинка; ФЭО — формирующийся эмалевый орган; ЗС — зубной сосочек; ЗМ — зубной мешочек; М — мезенхима

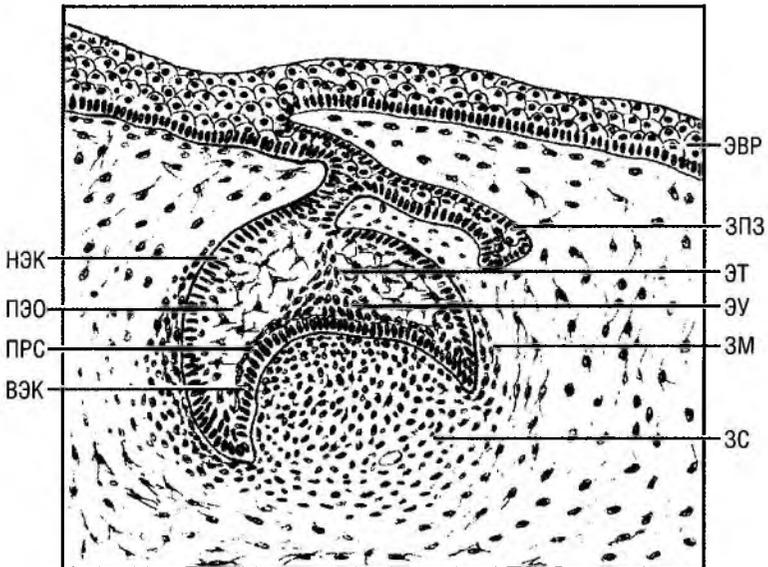


Рис. 14.5. Начало дифференцировки зубного зачатка (переход от стадии «шапочки» к стадии «колокольчика»): ЭВР — эпителий выстилки полости рта; ЗПЗ — закладка постоянного зуба; НЭК — наружные эмалевые клетки; ВЭК — внутренние эмалевые клетки; ПРС — промежуточный слой (эмалевого органа); ПЭО — пульпа эмалевого органа; ЭУ — эмалевый узелок; ЭТ — эмалевый тяж; ЗС — зубной сосочек; ЗМ — зубной мешочек

14.2.2. Дифференцировка зубных зачатков

Развитие эмалевого органа

По мере роста эмалевого органа он становится более объемным и вытягивается, приобретая форму «колокольчика», а зубной сосочек, заполняющий его полость, удлиняется. Эмалевый орган, первоначально состоящий из морфологически сходных клеток, в конце стадии «шапочки» (12-я неделя внутриутробного развития) и начале стадии «колокольчика» (14-я неделя) дифференцируется, разделяясь на ряд отчетливо различимых компонентов (рис. 14.5). При этом, как показали иммуноцитохимические исследования, в каждом из компонентов эмалевого органа происходит быстрая дифференцировка его клеток, которые приобретают морфологическую и функциональную специфику и резко изменяют характер экспрессии кератинов. В состав эмалевого органа на этой стадии развития входят: 1) наружные эмалевые клетки (наружный эмалевый

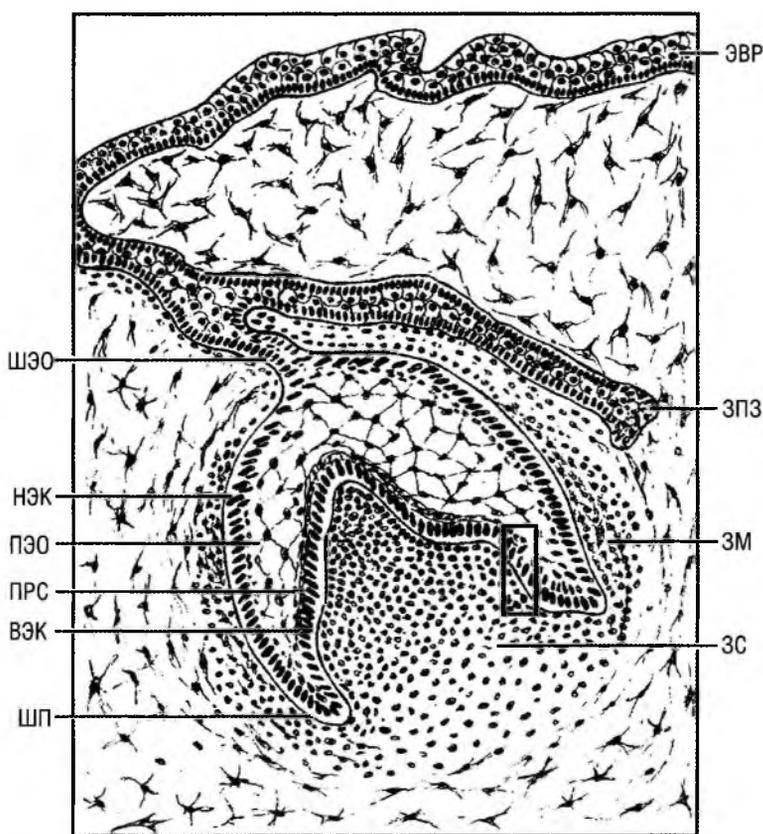


Рис. 14.6. Полностью дифференцированный зубной зачаток (стадия «колокольчика»): ЭВР — эпителий выстилки полости рта; ЗПЗ — закладка постоянного зуба; ШЭО — шейка эмалевого органа; НЭК — наружные эмалевые клетки; ВЭК — внутренние эмалевые клетки; ПРС — промежуточный слой (эмалевого органа); ПЭО — пульпа эмалевого органа; ШП — шеечная петля; ЗС — зубной сосочек; ЗМ — зубной мешочек

эпителий); 2) внутренние эмалевые клетки (внутренний эмалевый эпителий); 3) промежуточный слой, 4) пульпа эмалевого органа (звездчатый ретикулум).

Наружный эмалевый эпителий (наружные эмалевые клетки) — покрывает выпуклую поверхность эмалевого органа (см. рис. 14.5, 14.6). Это слой клеток кубической формы с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и слабо развитыми органеллами. Они прекращают митотическое деление и регулируют поступление воды в эмалевый орган.

Внутренний эмалевый эпителий (внутренние эмалевые клетки) непосредственно выстилает вогнутую поверхность эмалевого органа и граничит с зубным сосочком (см. рис. 14.6). Первоначально эти клетки имеют кубическую форму, они активно делятся и в дальнейшем после фиксированного числа клеточных репликаций превращаются в высокие столбчатые (шириной 4–5 мкм и высотой до 40 мкм) клетки — *преэнамелобласты* (рис. 14.7).

Преэнамелобласты (от лат. *prae* — перед, *enamelum* — эмаль и греч. *blastos* — росток) получили свое название потому, что в дальнейшем они превратятся в *энамелобласты* — клетки, вырабатывающие эмаль (см. рис. 15.1). На поперечном разрезе преэнамелобласты имеют шестиугольное сечение. Ядро расположено в центральной части клетки, в цитоплазме содержатся свободные рибосомы, тонофиламенты, отдельные цистерны ГЭС, митохондрии, включения гликогена. Комплекс Гольджи обращен к промежуточному слою, в этой же части цитоплазмы находится клеточный центр. На латеральной поверхности плазмолеммы располагаются специализированные соединения, связывающие преэнамелобласты друг с другом. Дифференцировка внутренних эмалевых клеток в преэнамелобласты распространяется от центральной части внутреннего эмалевого эпителия (верхушки эмалевого органа) к его краям.

Дифференцировка клеток эмалевого органа регулируется факторами роста, в частности ИФР-I, ТФР-β, и ЭФР. Внутренние эмалевые клетки оказывают индуцирующее влияние на прилежащие к ним клетки зубного сосочка.

В течение стадии «колокольчика» благодаря продолжающемуся активному митотическому делению клеток внутреннего эмалевого эпителия и формирования им складок определяется форма будущей коронки зуба. При этом активность деления клеток в подлежащем зубном сосочке снижается. Посередине складки (складок) внутреннего эмалевого эпителия появляется компактная группа неделящихся клеток — *эмалевый узелок*.

Внутренний эмалевый эпителий соединяется с наружным эмалевым эпителием в области края эмалевого органа в зоне, которая называется *шеечной петлей* (см. рис. 14.6). В этом участке клетки двух слоев эмалевого органа непосредственно контактируют друг с другом, между ними нет звездчатых клеток пульпы эмалевого органа. Клетки шеечной петли после формирования коронки зуба дадут начало *эпителиальному корневому (гертвиговскому) влагалищу*, которое обусловит образование корня зуба. Таким образом, в целом функции эмалевого органа оказываются более многообразными, чем выработка эмали зуба.

Промежуточный слой эмалевого органа образован пластом уплощенных клеток (толщиной в 3–4 клетки) со слабо развитыми органеллами. Он располагается между внутренним эмалевым эпителием и пульпой эмалевого органа

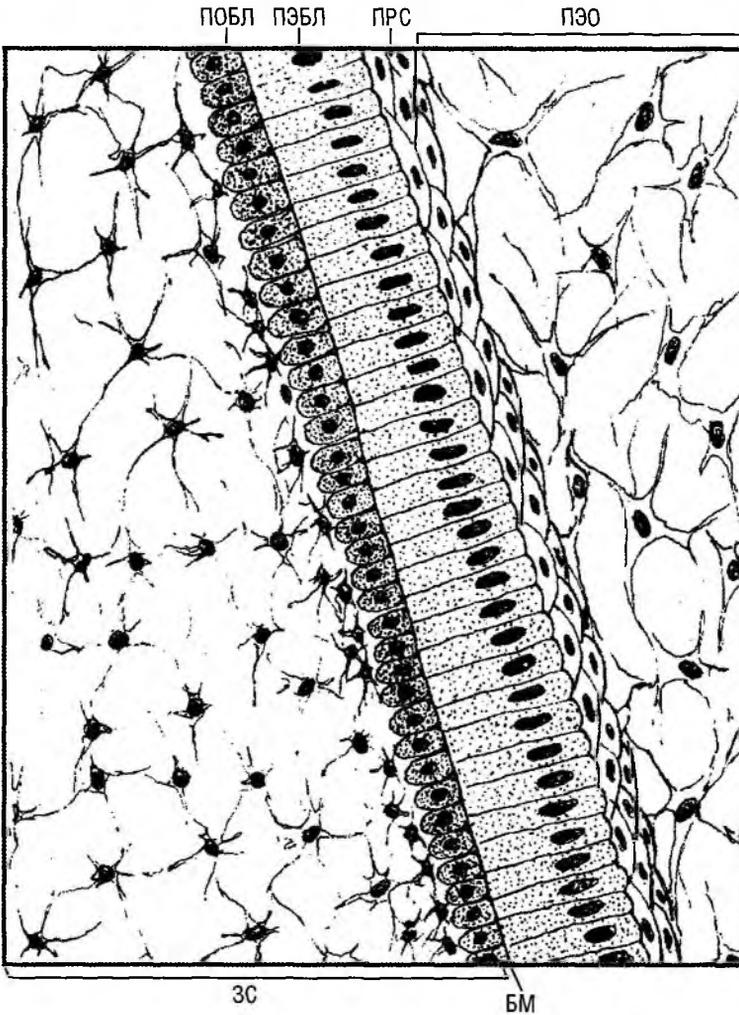


Рис. 14.7. Участок зубного зачатка на стадии «колокольчика», отмеченный на рис. 14.6: ПЭО — пульпа эмалевого органа; ПРС — промежуточный слой (эмалевого органа); ПЭБЛ — преэнамелобласты; ПОБЛ — преодонтобласты; ЗС — зубной сосочек; БМ — базальная мембрана

(см. рис. 14.6, 14.7). Клетки этого слоя вскоре после его формирования приобретают высокую активность щелочной фосфатазы (фермента, участвующего в обеспечении транспортных процессов) и функционально тесно связаны с внутренним эмалевым эпителием. Клетки промежуточного слоя соединены десмосомами с клетками внутреннего эмалевого эпителия и пульпы эмалевого органа. В клетках промежуточного слоя, так же как в энамелобластах, имеется активный протонный насос. Предполагают, что промежуточный слой выполняет ряд важных функций: он содержит камбиальные клетки, превращающиеся в преэнамелобласты, является источником пополнения клеток пульпы эмалевого органа, в дальнейшем будет участвовать в обызвествлении эмали.

Пульпа эмалевого органа (звездчатый ретикулум) — сеть отростчатых клеток в центральной части эмалевого органа, расположенная между наружными эмалевыми клетками и клетками промежуточного слоя (см. рис. 14.4—14.7). Пульпа эмалевого органа формируется вследствие того, что эпителиальные клетки, расположенные внутри растущей зубной почки, начинают секретировать в межклеточные пространства жидкость, содержащую гликозаминогликаны и белки. Благодаря гидрофильности гликозаминогликанов между клетками пульпы эмалевого органа накапливается значительное количество воды и создается повышенное давление. При этом соседние клетки раздвигаются, приобретают звездчатую форму (откуда произошло второе название пульпы эмалевого органа — *звездчатый ретикулум*), прочно удерживаясь в области своих отростков десмосомами и сообщаясь между собой посредством шелевых соединений. Они связаны десмосомами также с клетками наружного эмалевого эпителия и промежуточного слоя. Клетки пульпы эмалевого органа содержат умеренно развитую ГЭС и крупный комплекс Гольджи, многочисленные митохондрии, пучки промежуточных филаментов, электронно-плотные гранулы диаметром около 600 нм, они обладают активным лизосомальным аппаратом. Показано, что эти клетки секретируют ТФР- β . К клеткам пульпы эмалевого органа вплотную прилежат кровеносные капилляры с фенестрированным эндотелием.

Все функции пульпы эмалевого органа до конца не выяснены. Предполагают, что она поддерживает форму зачатка зуба, обеспечивает необходимое пространство для развития коронки и зубного мешочка и служит гидростатической защитной «подушкой» для развивающихся внутреннего эпителия и зубного сосочка, препятствуя их сдавлению. Она, вероятно, может также играть роль резервуара солей, в дальнейшем поглощаемых энамелобластами, и транспортного пути, по которому вещества из капилляров зубного мешочка перемещаются к клеткам внутреннего эмалевого эпителия. Высказано также мнение, что пульпа эмалевого органа играет роль «биологических часов», регулирующих прорезывание зуба (см. главу 18). Ее клетки, вероятно, синтезируют и выделяют факторы, ответственные за процесс прорезывания. В частности, пульпа эмалевого органа продуцирует ЭФР, который связывается с клетками зубного мешочка, содержащими многочисленные рецепторы ЭФР.

Эмалевый узелок и эмалевый тяж. Во время развития эмалевого органа в нем выявляются временные структуры — *эмалевый узелок* и *эмалевый тяж* (см. рис. 14.5). Эти структуры не всегда отчетливо обнаруживаются во всех зубных зачатках и не всегда присутствуют совместно.

Эмалевый узелок представляет собой локальное утолщение внутреннего эмалевого эпителия в центре эмалевого органа. Он формируется в конце стадии зубной почки и имеет вид округлого образования, состоящего из плотно лежащих уплощенных клеток: в одном из первых описаний его сравнивают с половинкой кочана капусты. Несмотря на то, что эмалевый узелок известен уже более 100 лет, его функция все это время оставалась неясной; более того, получило распространение мнение, что он является чисто рудиментарной структурой, не выполняющей никакой функции, и даже артефактом. Однако благодаря серии исследований, проведенных в течение последних 20 лет, в настоящее время твердо установлено, что *эмалевый узелок является важнейшим*

регуляторным (сигнальным) центром, организующим и контролирующим рост и морфогенез зуба. В частности узелок обеспечивает формирование коронки зуба путем выработки сигнальных молекул, действующих на все компоненты зубного зачатка (клетки эмалевого органа и мезенхимы) и окружающие его структуры. При этом он (по-видимому, совместно с мезенхимой) влияет на пролиферацию эпителия и образование им складок, определяя число и форму будущих жевательных бугорков, являющихся наиболее характерными структурами коронки индивидуальных зубов. Полного развития эмалевый узелок достигает на стадии «шапочки».

Молекулярные сигналы, которые выделяет эмалевый узелок, включают ряд факторов роста (ФРФ-4 и -9, КМБ-2, -4, -7), транскрипционные факторы *Msx2*, *Shh*, сигнальный белок *Wnt*, а также регулятор клеточного цикла *p21*. Экспрессия некоторых из этих сигналов индуцируется в эпителии благодаря воздействию КМБ-4, выделяемого мезенхимой. Молекулы, секретируемые узелком, вызывают пролиферацию клеток эмалевого органа, в частности внутреннего эпителия и шеечной петли, которая спускается в базальном направлении по формирующемуся зубному сосочку. Одновременно они угнетают деление клеток внутри самого узелка и в конечном итоге (при переходе от поздней стадии «шапочки» к ранней стадии «колокольчика») вызывают прекращение функции и апоптоз его клеток.

Узелок также непрерывно направляет митогенные сигналы в подлежащую мезенхиму; главным результатом этого воздействия является формирование из рыхлой одонтогенной мезенхимы более компактного мезенхимного зубного сосочка, которое начинается при переходе от стадии зубной почки к стадии «шапочки» (рис. 14.8). В дальнейшем, с формированием зубного сосочка, зубной узелок совместно с внутренним эмалевым эпителием, который охватывает сосочек снаружи, посылает в него сигналы (преимущественно КМБ и ФРФ), способствующие дифференцировке наружного слоя сосочка в одонтобласты.

При развитии моляров формирование эмалевого узелка индуцирует деление клеток внутреннего эмалевого эпителия с образованием складок и впадений на его поверхности — *эмалевых бороздок*. Эмалевые бороздки играют роль первичных структур, которые, взаимодействуя с прилегающей к ним мезенхимой, участвуют в формировании будущих жевательных бугорков коронки зуба. Позднее, на стадии «колокольчика» при развитии моляров первоначально имевшийся эмалевый узелок (*первичный эмалевый узелок*) исчезает, а вместо него в области будущих верхушек жевательных бугорков появляются два *вторичных эмалевых узелка*, которые также служат организующими центрами развития зуба и выделяют те же факторы, что и первичный узелок (см. рис. 14.8 и 14.10). В первичном эмалевом узелке, который выполнил свою задачу по организации начальных этапов морфогенеза зуба, включается программа апоптоза, в результате чего он подвергается разрушению в конце стадии «шапочки» (в резцах и клыках) или на стадии «колокольчика» (в премолярах и молярах).

Эмалевый тяж (эмалевая перегородка) — тяж эпителиальных клеток, проходящий от эмалевого узелка сквозь пульпу эмалевого органа к наружному эмалевому эпителию и разделяющий эмалевый орган на две части. В участке соединения эмалевого тяжа с наружным эмалевым эпителием на поверхности

также играет важную роль в индуцирующем воздействии на клетки сосочка. В соответствии с топографией хода дифференцировки преэнамелобластов в эмалевом органе волна дифференцировки прилежащих к ним преодонтбластов также распространяется от верхушки зубного сосочка к его основанию. В процессе взаимодействия внутренних эмалевых клеток с клетками сосочка определяется форма будущих дентино-эмалевого соединения и коронки. При этом, как показано в опытах с рекомбинацией эпителиального и мезенхимного компонентов, ведущую роль в определении формы будущего зуба играет мезенхима сосочка, оказывающая индуцирующее воздействие на эпителий эмалевого органа. Форма будущей коронки зуба определяется формированием складок в пласте внутреннего эмалевого эпителия вследствие возникновения в нем чередующихся зон активной пролиферации и дифференцировки клеток.

Клетки зубного сосочка, лежащие за пределами его периферического слоя, на этой стадии остаются сравнительно малодифференцированными и содержат слабо развитые органеллы. Между тем, в сосочке отмечаются первые признаки образования межклеточного вещества, в котором появляются отдельные тонкие коллагеновые фибриллы.

Зубной мешочек

Зубной мешочек (см. рис. 14.5, 14.6) по мере увеличения объема эмалевого органа также становится все крупнее. В его структуру вовлекается все большее количество клеток мезенхимы, которые частично дифференцируются, в особенности во внутренних участках мешочка, прилежащих к эмалевому органу. Образующие его клетки характеризуются более активным синтезом коллагена, чем клетки зубного сосочка, причем формирующиеся коллагеновые фибриллы располагаются в мешочке преимущественно в радиальном направлении.

Васкуляризация и иннервация зубного зачатка

В ходе развития зубного зачатка происходят изменения его васкуляризации. Так, вокруг зубного мешочка и в сосочке разрастается сеть капилляров, причем в последнем формируются группы капилляров, соответствующие расположению будущих корней зуба. Эмалевый орган, имеющий эпителиальное происхождение, не содержит сосудов. Первые нервные волокна (из системы тройничного нерва) приближаются к закладке эмалевого органа, когда она еще имеет вид эпителиальной почки. Нервные волокна ветвятся и формируют сплетение в области зубного мешочка в начале стадии «шапочки». В зубной сосочек, однако, они проникают лишь с началом образования дентина. Большая часть нервных волокон располагается первоначально в области основания зубного сосочка и обычно следует по ходу его сосудов. Таким образом, иннервация может оказывать влияние на развитие зуба преимущественно на уровне зубного мешочка.

Судьба зубной пластинки

Когда зубной зачаток находится на стадии «шапочки» на 3-м месяце внутриутробной жизни зубная пластинка сохраняет связь с эмалевым органом посредством эпителиального тяжа — шейки эмалевого органа. Этот тяж постепенно

Однако ткань, остающаяся в результате дезинтеграции зубной пластинки, полностью не исчезает, а сохраняется в дальнейшем в виде эпителиальных тяжей и островков, погруженных в соединительную ткань. Эти образования известны как *эпителиальные остатки Сёрра* (названы именем впервые описавшего их исследователя). В ходе развития указанные структуры в основной массе подвергаются дегенеративным изменениям и рассасываются. Некоторые из них, однако, сохраняются среди соединительной ткани слизистой оболочки в течение всей жизни. Они могут служить источником развития опухолей (одонтом) и кист, называемых также *эпителиальными (кератиновыми) жемчужинами Сёрра*, или *узелками Бона*. Островки и тяжи эпителиальных остатков Сёрра закономерно обнаруживаются внутри проводникового тяжа — временной соединительнотканной структуры, связывающей собственную пластинку десны с соединительной тканью, окружающей зачаток постоянного зуба (см. главу 19). Иногда эпителиальные остатки зубной пластинки описывают совместно с остатками другой временной структуры, необходимой для образования корня зуба — эпителиального корневого влагалища (см. главы 15 и 17), как *эпителиальные остатки Малассе* (см. главу 9). Однако последний термин предпочтительно использовать только по отношению к остаткам собственно эпителиального корневого влагалища, выделяя остатки Сёрра как самостоятельный вид рудиментарных эпителиальных структур в полости рта.

Клиническое значение: *тканевые источники десневых кист новорожденных.* Десневые кисты новорожденных, известные также как кисты зубной пластинки новорожденных, эпителиальные (кератиновые) жемчужины Сёрра (или узелки Бона), — единичные или множественные беловато-желтоватые округлые узелки или кисты диаметром до 2–3 мм в десне и области альвеолярного гребня. Эти кисты встречаются у 90 % новорожденных (одинаково часто у мальчиков и девочек) и являются результатом кистозной дегенерации эпителиальных остатков Сёрра. Они выстланы многослойным эпителием с толстым роговым слоем, чешуйки которого располагаются в центральной части кист в виде концентрических пластин, скопления кератина придают кистам их желтоватый цвет. Большинство таких кист прорываются самопроизвольно в полость рта с выделением кератина через несколько дней после рождения. Десневые кисты взрослых имеют аналогичное происхождение и встречаются редко.

14.3. РОЛЬ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ФОРМИРОВАНИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ ЗУБНЫХ ЗАЧАТКОВ

Последовательность гистологических изменений, происходящих в процессе закладки и развития зубов человека и животных, детально прослежена и хорошо известна уже в течение многих десятилетий. Однако лишь в последние 20 лет были раскрыты важнейшие клеточные и тканевые взаимодействия на молекулярном уровне, определяющие механизмы гистологических преобразований в ходе морфогенеза зубов. В частности установлено, что формирование

зубной пластинки, образование на ней закладок эмалевых органов и последующие стадии развития зуба осуществляются в результате непрерывных взаимных влияний («диалога») эктомезенхимы и эпителия посредством особых регулирующих развитие молекулярных «инструктивных сигналов». Такие влияния одного эмбрионального зачатка на другой известны как *эмбриональная индукция*. Роль молекулярных сигналов исполняют биологически активные вещества — факторы роста, цитокины, транскрипционные факторы, регуляторы клеточного деления и апоптоза, мембранные рецепторы, адгезионные молекулы. Эти вещества вырабатываются в развивающемся зубе в соответствии с определенной пространственно-временной программой и образуют динамически меняющиеся сигнальные каскады. Существенное индуктивное и регуляторное влияние на отдельных этапах развития зуба оказывают также компоненты межклеточного вещества, вырабатываемые клетками эпителиального или мезенхимного генеза.

Сигнальный поток эпителий → мезенхима. Согласно новейшим данным самый ранний — *первичный инструктивный сигнал* (предположительно в виде молекул КМБ и ФРФ) — генерируется эпителиальными клетками зубной пластинки (рис. 14.10). Этот сигнал воздействует на мезенхиму, придавая ей

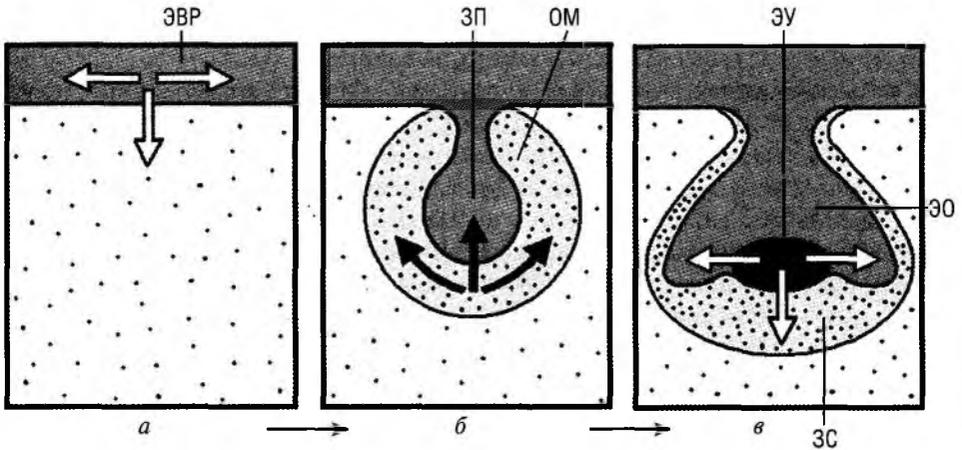


Рис. 14.10. Важнейшие направления эпителиально-мезенхимных индуктивных воздействий при формировании и дифференцировке зубного зачатка. В основе возникновения, формирования и дифференцировки зубных зачатков лежат непрерывные индуктивные эпителиально-мезенхимные взаимодействия, преимущественная направленность которых (показана стрелками) и характер меняются на разных этапах развития: *а* — в период закладки зубных зачатков (период инициации) преобладает поток молекулярных сигналов, направленный от эпителия выстилки полости рта эмбриона в подлежащую мезенхиму (белые стрелки), которая в результате этого воздействия приобретает одонтогенный потенциал; *б* — в раннем периоде формирования зубных зачатков основной поток сигнальных молекул направлен из одонтогенной мезенхимы в эпителий (черные стрелки); *в* — при дифференцировке зубных зачатков главным регуляторным центром является эмалевый узелок, направляющий поток сигнальных молекул к различным компонентам эмалевого органа и в мезенхиму зубного сосочка (белые стрелки). ЭВР — эпителий выстилки полости рта; ЗП — зубная почка; ОМ — одонтогенная мезенхима; ЭО — эмалевый орган; ЭУ — эмалевый узелок; ЗС — зубной сосочек

одонтогенный потенциал (от греч. *odontos* — зуб и *genus* — рождающий), т. е. способность формировать ткани зуба. Характерно, что эпителий полости рта может оказывать индуцирующее воздействие только на эктомезенхиму (т. е. развивающуюся из нервного гребня), тогда как мезенхима мезодермального генеза не способна воспринимать молекулярные сигналы, исходящие из этого эпителия. При этом установлено, что происходящая индукция имеет пространственно специализированный характер: эпителий дифференциально воздействует на отдельные зоны *одонтогенной мезенхимы* разными сигнальными молекулами, закрепляя в клетках этих зон экспрессию специфических комбинаций генов, определяющих дальнейшее развитие конкретного типа зубов. Таким образом, первичное воздействие эпителия осуществляет программирование в мезенхиме пространственной структуры будущего зубного ряда, для которого характерно специфическое топографическое расположение резцов, клыков, премоляров и моляров. Благодаря этому эпителиально-мезенхимному взаимодействию формируются поля, в пределах которых будут развиваться зубы определенного вида. В дальнейшем программу формирования зуба конкретного типа осуществляет мезенхима.

В мезенхиме в ответ на указанные эпителиальные сигналы начинают экспрессироваться транскрипционные факторы *Pax9* и *Msx1*. После индукции такая одонтогенная мезенхима, в свою очередь, отвечает на воздействие эпителия выделением своих молекулярных сигнальных молекул.

Сигнальный поток мезенхима → эпителий. Формирование зубных почек и последующее образование зубных зачатков происходят уже при доминирующем сигнальном потоке со стороны мезенхимы (формирующегося зубного сосочка). Более того, как показывают эксперименты, одонтогенный потенциал такой мезенхимы столь велик, что она способна посредством индуцирующих влияний воздействовать даже на чужеродные эпителии, направляя их развитие на путь формирования структур зубного зачатка.

Клетки эктомезенхимы выделяют ряд сигнальных молекул, индуцирующих образование эпителием зубных почек, а в дальнейшем — формирование из них эмалевых органов, включая образование важнейших сигнальных центров — эмалевых узелков. При этом указанные взаимодействия происходят в рамках строго очерченных временных периодов и определенных топографических зон. Молекулярные сигналы, которые выделяются мезенхимой при образовании зубных почек, близки тем, что продуцируются мезенхимными клетками в участках формирования других производных эпителия, таких как волосы и железы.

Источники и природу этих молекулярных сигналов, индуцирующих развитие зубов, изучали в опытах с объединением (*рекомбинацией*) различных компонентов зубного зачатка (*гомотипическая рекомбинация*) либо компонентов зубного зачатка и не образующих зубы зачатков тканей (*гетеротипическая рекомбинация*). Результаты взаимного влияния различных компонентов оценивали после культивирования рекомбинантов в условиях *in vitro* или *in vivo*.

Установлено, что при рекомбинации мезенхимы зубного сосочка зачатка моляра с эмалевым органом зачатка резца на стадии «шапочки» происходит развитие моляра. Если мезенхиму сосочка рекомбинируют с эпителием

полости рта, полученным вне эмалевого органа, или даже с эпителием не из полости рта, отмечается формирование нормального зуба, морфологические особенности которого диктуются мезенхимой зубного сосочка. Вместе с тем рекомбинация эпителия эмалевого органа на стадии «шапочки» с мезенхимой, полученной не из полости рта, не приводит к образованию зуба.

Таким образом, *одонтогенная* (т. е. участвующая в развитии зуба) эктоме-зэнхима способна индуцировать развитие зубных почек и эмалевых органов даже в эпителии, который в нормальных условиях не участвует в их формировании. Мезэнхима определяет форму развивающегося зуба и может индуцировать изменение свойств эпителия, не относящегося к полости рта (например, многослойного плоского неороговевающего), с его дифференцировкой в энамелобласты, секретирующие эмаль. Более того, индуцирующее влияние мезэнхимы способно преодолевать межвидовые и даже межклассовые барьеры: в опытах по рекомбинации мезэнхимы зубного сосочка мыши с эпителием полости рта куриного эмбриона происходило формирование зубного зачатка, причем эпителий куриного эмбриона давал начало эмалевому органу, в котором дифференцировались функционально активные энамелобласты, вырабатывающие эмаль зуба.

В ходе формирования зубного зачатка непосредственные межклеточные взаимодействия между эпителиальным и мезенхимным компонентами опосредуются различными адгезивными молекулами, среди которых особую роль играет β_1 -интегрин (CD29). Он выявляется в области контакта клеток мезэнхимы и эпителия; инактивация CD29 блокирует образование зубного зачатка.

Эмалевый узелок — главный сигнальный центр зубного зачатка. После формирования эмалевого органа, начиная со стадии «шапочки», роль главного сигнального центра зубного зачатка берет на себя эмалевый узелок, оказывающий регуляторные воздействия на все его компоненты, а также посылающий сигналы в мезэнхиму формирующегося зубного сосочка (см. рис. 14.8 и 14.10).

Регулируя деятельность различных компонентов зубного зачатка, эмалевый узелок осуществляет контроль формирования коронки зуба. Мезэнхима под влиянием этих сигналов конденсируется, клетки наружного слоя сосочка дифференцируются в преодонтобласты, а в дальнейшем — в одонтобласты. Одонтобласты, в свою очередь, выделяют факторы, способствующие терминальной дифференцировке энамелобластов (см. рис. 14.8).

Последующие индуктивные взаимодействия. В ходе развития зуба взаимодействия осуществляются не только между эпителиальным и мезенхимным компонентами зубного зачатка, но и в пределах каждого из них, причем они также обеспечиваются рядом сигнальных молекул и разворачиваются в соответствии с пространственно-временной программой. Иногда такие взаимодействия существенно опережают внешние морфологические изменения, развивающиеся в соответствующем компоненте. Мутации генов, которые кодируют различные сигнальные молекулы, обеспечивающие эпителиально-мезенхимные взаимодействия, а также взаимодействия внутри развивающихся эпителиальных и мезенхимных структур, приводят к врожденным порокам развития зубов. Выраженность возникающих нарушений зависит от роли конкретных молекулярных сигналов в развитии зуба.

Индуктивные эпителиально-мезенхимные взаимодействия не завершаются на стадии формирования и дифференцировки зубных зачатков — они непрерывно осуществляются и в дальнейшем между производными эпителия и мезенхимы в течение наиболее длительного периода развития зуба — образования тканей зуба (гистогенеза тканей зуба). Более того, именно эти взаимодействия лежат в основе образования тканей зуба (см. главы 15–17) и регулируют прорезывание зубов (см. главы 18, 19).

14.4. НАРУШЕНИЯ РАННИХ СТАДИЙ РАЗВИТИЯ ЗУБОВ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Нарушения закладки и ранних стадий развития зубных зачатков приводят к разнообразным дефектам в формировании всех или отдельных зубов. Причина одних нарушений (например, аномалий количества зубов) заключается в угнетении процесса закладки зубных зачатков. Другие дефекты (например, аномалии размеров и формы зубов) обусловлены отклонениями нормального течения дифференцировки зубных зачатков. Знание этиологии, патогенеза и проявлений этих нарушений имеет большое клиническое значение, поэтому сведения о них приводятся ниже в настоящей главе.

Пороки, связанные с нарушениями, возникающими на более поздних стадиях развития зубов, в ходе гистогенеза зубных тканей — проявляются аномалиями строения зубов в целом и патологией образующих их тканей. Эти аномалии рассматриваются при описании развития соответствующих тканей в главах 15–17. Наконец, к аномалиям, возникающим на наиболее поздних стадиях развития зубов, относят нарушения прорезывания и положения зубов, которые описаны в главах 18 и 19.

14.4.1. Аномалии количества зубов

К аномалиям количества зубов относятся их отсутствие, а также уменьшение или увеличение их числа.

Первичная, или врожденная, адентия (от греч. *a* — отрицание и лат. *dens* — зуб), другое название — **анодонтия** (от греч. *an* — отрицание и *odontos* — зуб) — это порок развития, который характеризуется отсутствием зубов вследствие нарушения их развития — **агенезии**. Обычно процесс развития зуба блокируется на этапе образования зубных закладок (например, в случаях наследственного заболевания — **эктодермальной дисплазии**, для которой характерно врожденное нарушение развития других производных эктодермы — волос, ногтей, потовых желез). Первичная адентия может быть **полной** (зубы отсутствуют полностью) или **частичной** (имеются отдельные, часто неправильно сформированные, зубы).

Полная первичная адентия встречается очень редко, в особенности в качестве изолированного состояния. Чаще она сочетается с аномалиями развития лицевого скелета, выраженным недоразвитием альвеолярных отростков челюстей.

Частичная первичная адентия имеет значительно большее распространение, чем полная; она в большей степени затрагивает постоянные зубы, чем временные. Выделяют два варианта частичного отсутствия зубов (частичной первич-

ной адентии) — *гиподентию* (от греч. *hupo* — недостаточный, сниженный и лат. *dens*, греч. *odontos* — зуб) и *олигодентию* (от греч. *oligo* — мало и лат. *dens*, греч. *odontos* — зуб). При гиподентии недостает от 1 до 6 зубов, при олигодентии — более 6 зубов (не считая третьих моляров).

Клиническое значение: *вторичная адентия*. По масштабам потери зубов и распространенности среди населения первичная адентия несопоставимо уступает вторичной адентии. Вторичной, или приобретенной, адентией называют отсутствие ранее имевшихся временных или постоянных зубов, утраченных в результате их удаления или разрушения вследствие кариеса, пародонтита, одонтогенных воспалительных процессов, операций по поводу опухолей и других причин. К развитию вторичной адентии, в частности, предрасполагают (а по мнению некоторых специалистов, закономерно приводят) возрастные изменения тканей полости рта. Согласно статистическим данным, в странах Европы и США, в среднем, к 50 годам люди теряют 8–12 зубов, а к 70 — половину всех зубов. Полностью беззубыми становятся около 30–50 % людей в возрасте 70 лет, и 80 % — в 90 лет. Тем не менее, благодаря более широкому охвату населения различных стран стоматологической помощью и внедрению новых методов лечения и профилактики заболеваний органов полости рта частота полной вторичной адентии снизилась примерно вдвое за последние 20 лет. Важная медико-социальная задача, поставленная ВОЗ на ближайшие десятилетия — добиться сохранения к возрасту 80 лет не менее 20 зубов.

Гиподентия, или *гиподонтия*, — распространенная аномалия, связанная с нарушением развития отдельных зубов. Во временном прикусе встречается значительно реже (у 0,5–0,9 % детей), чем в постоянном прикусе (у 0,3–11,3 % здоровых людей; у женщин примерно в 1,5 раза чаще, чем у мужчин). С учетом отсутствия третьих моляров ее частота превышает 20 %. Как подчеркивают многие исследователи, гиподентия вообще является самым частым пороком развития у людей, причем она обычно не сопровождается признаками или симптомами каких-либо других аномалий развития. Распространенность гиподентии существенно колеблется в различных этнических группах (наиболее редко она встречается у японцев, чаще всего — у ирландцев). Она намного чаще выявляется у представителей европеоидной расы по сравнению с негроидной. Гиподентия обусловлена генетическими факторами, в частности она связана примерно с 70 синдромами. Реже она вызвана влияниями внешней среды на ход закладки и развития зубов. Генетические формы гиподентии наследуются как аутосомно-рецессивные, аутосомно-доминантные или связанные с X-хромосомой заболевания. Гиподентия может служить проявлением некоторых наследственных синдромов или выступать в роли самостоятельного порока развития.

К внешним факторам, способным вызвать гиподентию, относят травмы, нарушения питания, некоторые заболевания, лекарственные препараты, вещества, загрязняющие внешнюю среду, химиотерапию, облучение. Так, она характерна для 5–30 % пациентов, получавших в детском возрасте химиотерапию и подвергавшихся облучению в ходе противоопухолевого лечения. Наиболее тяжелые последствия отмечены при облучении детей до 3 лет (гиподентия в 77–83 % случаев).

Причины врожденного отсутствия зубов связаны с нарушениями образования и развития зубных закладок, которые могут быть вызваны несколькими факторами:

- 1) отсутствием начального молекулярного сигнала, который эпителиальные клетки полости рта посылают клеткам эктомезенхимы;
- 2) неспособностью закладки зуба достичь критического размера, необходимого для продолжения ее роста и дифференцировки;
- 3) нарушенным восприятием сигнальных молекул (цитокинов, факторов роста, транскрипционных факторов), контролирующего последующее развитие закладки.

Все из указанных стадий и факторов развития находятся под генетическим контролем. Гиподентия (наряду с другими отклонениями развития зубочелюстного аппарата) свойственна больным с недостаточностью гормона роста.

Виды недостающих зубов при гиподентии не совпадают в разных популяциях, в целом во всех этнических группах наиболее часто не развивается максиллярный боковой резец, у представителей европеоидной расы — второй мандибулярный премоляр (не считая третьего моляра).

Олигодентия встречается редко: в различных популяциях ее распространенность варьирует от 0 до 0,43 %. Она, так же как и гиподентия, может быть изолированным пороком развития или служить одним из проявлений более 200 синдромов. Она описана у пациентов с мутациями генов *Msx1*, *Pax9*, *Axin2* (белка сигнальной системы Wnt). Подобно гиподентии, олигодентия часто сочетается с другими аномалиями зубочелюстной системы — задержкой развития и прорезывания зубов, уменьшением их размеров, нарушениями формы и расположения, гипоплазией и гипокальцификацией эмали, несовершенным амелогенезом и дентиногенезом.

Гипердентия, или **гипердонтия** (от греч. *hyper* — избыточный, повышенный и лат. *dens*, греч. *odontos* — зуб) — увеличенное количество зубов по сравнению с нормальным вследствие развития *добавочных (сверхкомплектных) зубов*.

Этиология появления добавочных зубов остается неясной; вероятно, играют роль генетические факторы и конкретные условия развития. Предполагается, что непосредственной причиной появления сверхкомплектных зубов является образование *добавочных эмалевых органов* рядом с основными (*теория гиперактивности зубной пластинки*), либо расщепление одной формирующейся зубной закладки на две (*теория дихотомии*). Добавочные закладки в дальнейшем и дают начало добавочным (сверхкомплектным) зубам. Некоторые авторы считают, что появление таких зубов служит филогенетической рекапитуляций с тенденцией к развитию третьей пары резцов, некогда имевшейся у вымерших приматов (*теория атавизма*).

Хотя единичные или множественные добавочные зубы могут встречаться в любом участке зубной дуги, наиболее типично их расположение в области центрального и латерального резцов, причем они обнаруживаются в верхней челюсти примерно в 10 раз чаще, чем в нижней. Встречаются также добавочные премоляры, *четвертые* и даже *пятые моляры (парамоляры, или дистомоляры)*. Структура таких зубов варьирует от нормальной до резко измененной, они располагаются с язычной стороны нормального зубного ряда, часто не прорезыва-

ются, однако могут задерживать прорезывание соседних нормальных зубов или вызывать их смещение. В некоторых случаях они становятся причиной резорбции корней соседних зубов.

Сверхкомплектные временные зубы встречаются реже, чем постоянные (менее 1 и 2 % случаев соответственно); среди первых чаще встречаются добавочные боковые резцы. Сверхкомплектные временные зубы одинаково часто обнаруживаются у мальчиков и девочек, однако постоянные сверхкомплектные зубы встречаются в 2 раза чаще у лиц мужского пола. У пациентов с расщелинами губы и нёба вследствие фрагментации зубной пластинки частота образования сверхкомплектных зубов достигает 20 %.

Наиболее распространенным добавочным зубом, в особенности среди постоянных зубов (80 % всех случаев), служит сверхкомплектный *срединный зуб* (*mesiodens*, от лат. *mesio* — середина и *dens* — зуб), который в виде единичного или (реже) парного образования наблюдается чаще всего по средней линии нёба (отсюда название) между центральными верхними резцами. Уровень его структурной организации существенно варьирует, при полном формировании этого зуба может происходить его прорезывание. Зачастую он не прорезывается, занимает горизонтальное или инвертированное положение. Срединный зуб может не давать симптоматики или вызывать осложнения, включая ложную диастему, неправильное прорезывание и ретенцию резцов. Лечение заключается в удалении срединного зуба, которое следует производить с осторожностью, поскольку существует опасность повреждения развивающихся зачатков других зубов.

Как показали исследования развития зубов у близнецов, явления гиподентии или гипердентии находятся под сравнительно сильным генетическим контролем, однако на конкретное расположение и число недостающих или избыточных зубов влияют и негенетические (эпигенетические) факторы, вероятнее всего, неодинаковые реакции одонтогенных клеток на небольшие пространственные и временные колебания экспрессии локальных сигнальных молекул, которые регулируют межклеточные взаимодействия в течение развития.

Установлено также, что такие показатели, как количество, размеры и форма зубов, не являются полностью независимыми переменными, регулируемые самостоятельными наследственными факторами, а взаимосвязаны, поскольку контролируются связанными между собой генами.

Натальные и неонатальные зубы; третья смена зубов. Изредка формируются зачатки, дающие начало зубам, которые предшествуют временным. Они прорезываются к моменту рождения (*натальные зубы*) или вскоре после него (*неонатальные зубы*). Эта аномалия рассматривается в разделе «Аномалии прорезывания зубов» (см. главу 18). В очень редких случаях зубная пластинка после образования закладок эмалевых органов постоянных зубов формирует закладки третьей смены зубов. Как правило, при этом образуются только отдельные зубы.

14.4.2. Аномалии размеров зубов

Размеры зубов — важнейшая комплексная характеристика, отражающая совокупный эффект многочисленных факторов, влияющих на процесс их развития. В связи с высокой информативностью этих показателей в многочисленных

научных исследованиях и клинической практике производится их измерение и анализ. Величине зубов посвящен особый раздел морфологии, стоматологии, антропологии и судебной медицины — *одонтометрия*. Размеры зубов у здоровых людей могут существенно варьировать, поскольку на них влияют как генетические факторы, так и условия окружающей среды, воздействующие на их развитие (материнские, плодные, связанные с течением беременности в постнатальном периоде). Как показывает анализ, вариабельность размеров зубов примерно в равной степени (на 50 %) определяется генетическими факторами и условиями развития.

Установлены некоторые главные закономерности различий величины зубов у человека. Среди общих факторов, связанных с размером зубов, отмечают *рост человека*: у высоких людей зубы крупнее, чем у низкорослых; размеры зубов коррелируют с высотой лица человека. Описаны значимые физиологические различия величины зубов, обусловленные половой и этнической принадлежностью. Выявлены закономерные сдвиги размеров зубов человека в ходе эволюции (см. главу 13).

Аномалии размеров зубов могут возникать вследствие нарушений их развития при отклонении нормального течения образования и дифференцировки зубных зачатков. В частности *макро- и микроденития* (от греч. *takros* — большой, *mikros* — маленький и лат. *dens* — зуб) — нарушения, связанные с образованием слишком крупных или мелких зубов, обусловлены отклонениями хода развития зубных зачатков, проявляющимися усилением или угнетением процессов пролиферации и дифференцировки. При оценке степени отклонения величины отдельных зубов от нормы учитывают не только их абсолютные размеры, но и их соответствие величине челюсти, соседних зубов, а также соотношение размеров зубов верхней и нижней челюстей. Известно, что диспропорцию величины отдельных зубов разной степени выраженности имеют примерно 5 % людей. Наряду с абсолютными размерами зубов, информативна оценка относительных размеров (пропорций) их различных частей, в частности соотношение высоты коронки и длины корня зуба.

Макроденития (гигантские зубы) — состояние, при котором отмечается увеличение размеров одного или нескольких зубов. Структура зубов и их тканей при этом обычно не изменена. Хотя иногда макроденитией считают превышение нормальных размеров коронки на 1–2 мм, обычно диагноз ставится, если она крупнее средней для данного зуба не менее чем на 50 %. Частота макроденитии составляет 1–2 % у мужчин и 0,9 % у женщин. Истинная генерализованная макроденития, затрагивающая весь зубной ряд, встречается очень редко; описана ее связь с гипофизарным гигантизмом и инсулинрезистентным сахарным диабетом. Значительно чаще аномалия поражает отдельные зубы, нередко отмечается билатеральная симметрия. По разным источникам, наиболее распространена макроденития резцов (особенно верхних центральных или боковых), нижних премоляров и моляров. Помимо несоответствия эстетическим требованиям, гигантские зубы нередко вызывают аномалии расположения других зубов, являются причиной их скученности, нарушения прикуса, препятствуют прорезыванию соседних зубов. Макроденития может быть проявлением некоторых синдромов. Иногда она является ранним признаком тяжелого системного заболевания

нейрофиброматоза, поражающего кожу, нервную и костную ткани. Причины возникновения макродентии не выяснены, ее относят к многофакторным аномалиям: имеются данные, свидетельствующие о влиянии как наследственных факторов, так и воздействий внешней среды. Очень резкое увеличение размеров зубов описывается как *мегалодентия* (от греч. *megalos* — огромный и лат. *dens* — зуб), иногда этот термин используется как синоним макродентии.

Микродентия (мелкие зубы) — зубы с аномально мелкими коронками правильной или неправильной формы. Встречается довольно редко, затрагивая как временные (<1 %), так и постоянные зубы (2,5 %), более распространена среди женщин. Чаще всего поражаются верхние боковые резцы, реже — другие зубы. Диагноз микродентии ставится в том случае, если размер коронки зуба составляет менее 50 % нормального для данного зуба. Этиология микродентии — многофакторная. Микродентия часто сочетается с гиподентией и может вызываться теми же внешними факторами, в частности, химиотерапией и облучением в детстве (частота поражений — до 44 %). Установлено, что у людей, родившихся недоношенными (ранее 29-й недели внутриутробной жизни), во временных и постоянных зубах (особенно резцов, клыков и первых моляров) формируются коронки меньших размеров, чем у родившихся в срок, часто с признаками гипоплазии эмали (см. главу 16). Микродентия (по некоторым данным, только части зубов) свойственна больным с недостаточностью гормона роста. Она может служить проявлением ряда наследственных синдромов, часто сопутствует расщелинам губы и нёба.

Самые мелкие постоянные зубы у человека (мезиодистальный размер премоляров — 2–2,5 мм) описаны у пациентов с мутацией гена перичентриона (*PCNT*), связанного с функцией центриолы и сборкой микротрубочек. Высокая активность этого гена в норме обнаруживается в эпителиальных и мезенхимных клетках зубного зачатка на ранней стадии развития, а его мутация вызывает тяжелейшую микродентию.

14.4.3. Аномалии формы зубов

Нарушения формы зубов (рис. 14.11) чаще всего возникают во время их развития (врожденные нарушения), однако некоторые из них возникают уже после их прорезывания в полость рта (приобретенные нарушения). Гистологическое строение тканей зуба при этом обычно не изменено.

Слияние зубов (см. рис. 14.11, а) возникает вследствие объединения двух зубных зачатков («два зуба стали одним»). Такие слившиеся зубы в англоязычной литературе часто называют *twinned teeth* — «зубы-близнецы». Наиболее часто аномалия затрагивает резцы. Слияние временных зубов встречается в 5 раз чаще, чем постоянных (0,5 и 0,1 % соответственно). При этом прорезывается один резко увеличенный или двоянный зуб, а в зубном ряду недостает одного зуба. Слияние может быть полным по всей длине зубов или частичным; его результат зависит от стадии развития зуба, на которой оно произошло. Если оно возникло до начала минерализации твердых тканей, слияние будет полным, и сформируется один крупный зуб. При этом возможны следующие варианты строения: одна пульпарная полость коронки с одним корневым каналом,

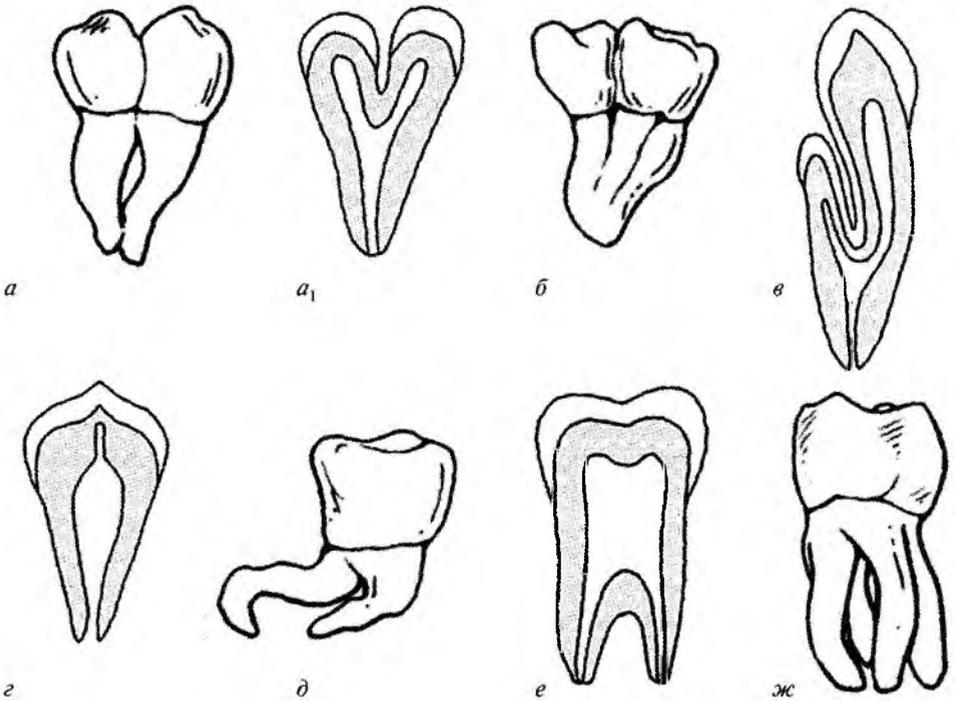


Рис. 14.11. Наиболее распространенные аномалии формы зубов: *а* — слияние зубов; *а₁* — геминация; *б* — сращение зубов (конкресценция); *в* — инвагинированный зуб; *г* — эвагинированный зуб; *д* — дилацерация зуба; *е* — тауродонтизм; *ж* — дополнительные (сверхкомплектные) корни зубов

одна полость с двумя отдельными корневыми каналами, две полости с двумя каналами. Если сближение зубных зачатков происходит, когда коронки уже завершили свое формирование, может произойти слияние только корней. В таких случаях аномалия известна как *геминация* (от лат. *gemini* — близнецы) — см. рис. 14.11, *а₁*.

Сращение (конкресценция) зубов (от лат. *concretio* — сращение) — соединение двух (иногда большего количества) зубов только в области цемента корня после завершения формирования коронок (см. рис. 14.11, *б*). Наиболее часто затрагивает второй и третий верхние моляры; зубы при этом, как правило, имеют нормальные размеры и форму. Обычно возникает в результате неблагоприятного действия локальных факторов. Характерной причиной служит нехватка места из-за скученности зубов или нарушение целостности межальвеолярной костной перегородки в результате травмы. Истинное сращение происходит до завершения развития зуба. Приобретенное сращение возникает после завершения развития зубов как следствие гиперцементоза, связанного с хроническим воспалительным процессом. Возможность сращения зубов следует учитывать при удалении зуба (в частности, третьего моляра).

Удвоение зубов происходит в результате деления одного зубного зачатка на два («один зуб стал двумя»). Эта аномалия встречается менее чем у 1 %

людей, иногда имеет семейный характер. Наиболее часто поражаются нижние временные и верхние постоянные резцы. Удвоение временных зубов наблюдается в 5 раз чаще, чем постоянных. Образовавшиеся в результате этого процесса зубы могут быть полностью разделенными или (при неполном разделении) частично связанными между собой. В последнем случае ситуация напоминает слияние зубов, однако число зубов увеличено на один, тогда как при слиянии оно уменьшено на один.

Инвагинированный зуб (лат. *dens invaginatus*), известный также как *зуб в зубе* (лат. *dens in dente*), или телескопический зуб, — нарушение развития, которое может затрагивать временные, постоянные или сверхкомплектные зубы (см. рис. 14.11, в). Поражаются чаще всего моляры и премоляры. Среди общего населения распространенность описываемой аномалии колеблется, по различным данным, от 0,04 до 10 %. Причина ее развития связана с деформацией эмалевого органа. Такой зуб характеризуется глубокой инвагинацией участка коронки (состоящего из дентина, покрытого тонким слоем эмали) вглубь коронки или даже в область корня. На поверхности зуба может обнаруживаться небольшая ямка, которая внутри зуба резко расширяется, образуя крупную полость. В нее свободно проникают бактерии, что делает такой зуб уязвимым для кариеса. В результате инвагинации внутри пульпарной камеры находится похожая на зуб структура. Пораженный зуб содержит две полости: пульпарную камеру, которая открывается на верхушке зуба, а также вторую (аномальную) полость внутри коронки, которая открывается на поверхности коронки. Последняя полость выстлана эмалью и содержит остатки эмалевого органа, иногда соединительную ткань и кость периодонтального происхождения.

Эвагинированный зуб (см. рис. 14.11, г) — сравнительно распространенный порок развития первичных и вторичных зубов (чаще всего премоляров), при котором на коронке обнаруживается дополнительный бугорок, расположенный обычно в центральном желобке жевательной поверхности. Вследствие абразии этот бугорок быстро стирается, открывая связанный с ним дополнительный рог пульпы. Бугорок образован эмалью и дентином, содержит или не содержит пульпу. Эвагинированные зубы редки у европейцев, однако они распространены у азиатов и особенно часто встречаются у эскимосов и североамериканских индейцев (1–4 %).

Дилацерация зуба (лат. *dilaceratio* — разрыв) — смещение частей зуба, нарушение линейного расположения его корня и коронки (или участка корня по отношению к остальной его части), которые располагаются под выраженным углом друг к другу (см. рис. 14.11, д). Эта аномалия значительно чаще поражает постоянные зубы, особенно задние и преимущественно на верхней челюсти. Главным механизмом ее развития считают травмы временного зуба-предшественника, при которых обызвествленная часть подлежащего зубного зачатка постоянного замещающего зуба смещается относительно необызвествленной. Возможно, что дилацерация способна возникать и без травмы в условиях препятствующих нормальному росту корня. Изгиб зуба может происходить на любом уровне, начиная от шейки, в большинстве зубов он имеется в дистальной трети корня. Распространенность дилацерации, по данным большинства

источников, колеблется в пределах от <1 до 8 %. При дилацерации может нарушаться или задерживаться прорезывание пораженного зуба, иметься длительная ретенция молочного зуба-предшественника. Эндодонтическое лечение и удаление таких зубов затруднены.

Шиповидные (конусовидные) зубы — это зубы, коронки которых имеют форму шипа или заостренного конуса. Данная аномалия встречается сравнительно редко, поражая временные и постоянные зубы обеих челюстей примерно с одинаковой частотой, которая зависит от этнической принадлежности и варьирует в пределах 1,3–7,5 %. Обычно она затрагивает верхние боковые резцы, реже другие зубы, включая сверхкомплектные. Шиповидные зубы описаны у больных с генетическими заболеваниями и при врожденной гиподентии.

Тауродонтизм (от греч. *tauros* — бык и *odus* — зуб), или «бычьи зубы» — нарушение развития, при котором формируются зубы с очень большой пульпарной полостью и резко укороченными корнями, сходные по форме с бычьими (см. рис. 14.11, е). В таких зубах отсутствует сужение в области цемента-эмалевой границы, пульпарная полость вытянута вертикально, а ее дно и уровень бифуркации или трифуркации корней смещены апикально. Между клинической коронкой и корнями располагается значительная часть зуба, покрытая цементом. Наиболее часто аномалия затрагивает моляры и премоляры, причем степень ее выраженности может варьировать в широких пределах. Тауродонтизм развивается в результате нарушения деятельности эпителиального корневого (гертвиговского) влагалища при формировании корней, в частности задержки своевременного подворачивания ее апикального края на горизонтальном уровне, определяющем появление би- и трифуркации. Поскольку, по антропологическим данным, тауродонтизм был очень распространен среди древних людей, его проявление часто рассматривают как атавистическую черту, развитие по примитивному варианту. Тауродонтизм иногда сочетается с несовершенным амелогенезом и рядом синдромов (Дауна, Клайнфельтера и др.).

Между тем, тауродонтизм встречается и среди нормального населения, однако сведения о его частоте варьируют в очень широких пределах — от 1 до 60 % (что может отражать не только действительные различия, но и расхождение критериев оценки). Имеются расовые и этнические особенности: он редко выявляется у представителей европеоидной расы, но часто обнаруживается у коренных жителей Австралии, Центральной Америки, Южной Африки и эскимосов. Некоторые авторы считают тауродонтизм, особенно умеренно выраженный, вариантом нормы, однако расширение полости коронки в апикальном направлении и более глубокое расположение бифуркации затрудняют манипуляции на корневом канале.

Дополнительные (сверхкомплектные) корни зубов (см. рис. 14.11, ж) — корни, сформировавшиеся в дополнение к нормальным, в результате чего их общее число превышает характерное для зуба каждого вида: 1 — для резцов, клыков, нижних премоляров и верхних вторых премоляров, 2 — для верхних первых премоляров и нижних моляров и 3 — для верхних моляров. Сверхкомплектные корни (в количестве 1–2) чаще наблюдаются у постоянных моляров (особенно третьих), нижних клыков и премоляров. Встречаемость сверхкомплектных зу-

бов варьирует в различных исследованиях, в частности в связи с этническими особенностями. Так, для нижних моляров она составляет около 1 % у людей европеоидной расы, 10 % — у индусов, 5–14 % — у китайцев и 44 % — у алеутов. Причиной аномалии, вероятно, является повышенная активность растущего края гертвиговского эпителиального влагалища в области его диафрагмы при формировании корней зуба в ходе его развития. Дополнительные корни могут вызывать затруднения при пломбировании каналов или удалении зуба.

Зубы Гетчинсона — наиболее известная аномалия развития зубов с характерными изменениями формы, названная именем описавшего ее исследователя. Зубы Гетчинсона имеют коронку отвертко- и бочкообразной формы с выемкой полулунной формы на режущем крае, которая иногда не покрыта эмалью. Как правило, поражаются верхние центральные резцы. Гипоплазия эмали часто сочетается с гипоплазией дентина. Зубы имеют меньшие, чем в норме, размеры и располагаются с большими интервалами. Эта аномалия может иметь диагностическое значение, указывая на природу повреждающего фактора: обычно зубы Гетчинсона выявляются при врожденном сифилисе и считаются его характерным признаком, однако в редких случаях встречаются и в отсутствие сифилиса.

Контрольные вопросы

1. Опишите первичный эпителиальный тяж и укажите сроки его формирования и последующую судьбу.
2. Укажите значение вестибулярной пластинки и опишите ход ее преобразований.
3. Опишите процесс формирования зубной пластинки, ее строение и характер ее окружения.
4. Опишите процесс формирования закладок эмалевых органов (зубных почек).
5. Назовите количество зубных зачатков, образуемых верхнечелюстной и нижнечелюстной зубными пластинками.
6. Опишите процесс формирования зубных зачатков и источники развития их компонентов.
7. Опишите изменения строения эмалевого органа в процессе дифференцировки зубных зачатков.
8. Опишите изменения строения зубного сосочка и зубного мешочка в процессе дифференцировки зубных зачатков.
9. Опишите судьбу зубной пластинки и укажите значение ее остатков.
10. Раскройте значение эпителиально-мезенхимных взаимодействий в формировании и дифференцировке зубных зачатков.
11. Назовите аномалии развития зубов, возникающие в результате нарушения закладки и ранних стадий развития зубных зачатков.
12. Укажите важнейшие аномалии развития зубов, проявляющиеся изменениями их количества.
13. Укажите важнейшие аномалии развития зубов, проявляющиеся изменениями их размеров.
14. Опишите важнейшие аномалии развития зубов, проявляющиеся изменениями их формы.

ОБРАЗОВАНИЕ ДЕНТИНА (ДЕНТИНОГЕНЕЗ)

Образование твердых тканей зуба начинается на конечных этапах стадии «колокольчика» с дифференцировки периферических клеток зубного сосочка, превращающихся в *одонтобласты (дентинобласты)*, которые приступают к выработке *дентина — дентиногенезу*. Отложение первых слоев дентина индуцирует дифференцировку внутренних клеток эмалевого органа в секреторно активные *энамелобласты*, которые начинают продуцировать *эмаль*, откладывая ее поверх образующегося слоя дентина. Вместе с тем, как уже указывалось, сами одонтобласты ранее дифференцировались под влиянием клеток внутреннего эмалевого эпителия и эмалевого узелка. Такие взаимоотношения, как и отмеченные ранее взаимодействия мезенхимы и эпителия на более ранних этапах развития зуба, являются примерами *реципрокных (взаимных) индуктивных влияний*. Важнейшими факторами, индуцирующими дифференцировку одонтобластов из их предшественников, являются ИФР, КМБ, ТФР-β и ФРФ.

Во внутриутробном периоде образование твердых тканей временных зубов происходит лишь в коронке, тогда как формирование корней протекает уже после рождения, начинаясь незадолго до прорезывания и полностью завершаясь (в разных временных зубах) к 1,5–4 годам. В постоянных зубах эти сроки еще более протяженные (см. главу 18). Минерализация твердых тканей начинается по мере их образования с 3–4-го месяца внутриутробного развития. К концу 6-го месяца плодной жизни минерализация уже активно протекает во всех временных зубах.

15.1. ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ОДОНТОБЛАСТОВ И ОБРАЗОВАНИЕ ИМИ ДЕНТИНА

Дентин образуется специализированными клетками — *одонтобластами* (от греч. *odontos* — зуб и *blastos* — росток), которые именуются также *дентинобластами*. Эти клетки непосредственно перед началом дентиногенеза дифференцируются из *преодонтобластов* — клеток, лежащих на периферии зубного сосочка. Еще ранее сами преодонтобласты образовались в результате дифференцировки периферических клеток эктомезенхимы зубного сосочка (рис. 15.1) под индуцирующим влиянием внутреннего эмалевого эпителия, сигналы от которого передавались через его базальную мембрану.

Преобразование делящихся периферических клеток зубного сосочка — преодонтобластов — в одонтобласты сопровождается их необратимым выходом из митотического цикла и терминальной дифференцировкой — удлинением,

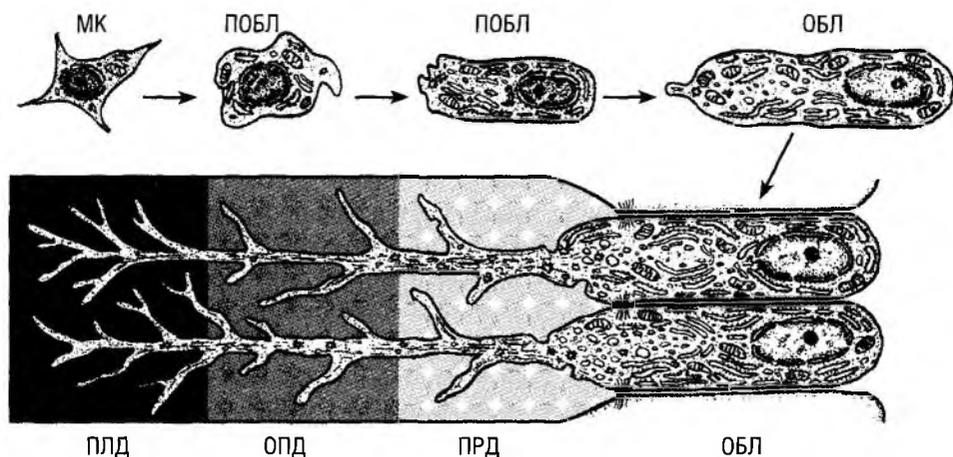


Рис. 15.1. Процесс дифференцировки одонтобластов: МК — мезенхимная клетка; ПОБЛ — преодонтобласт; ОБЛ — одонтобласт; ПРД — предентин; ОПД — околопульпарный дентин; ПЛД — плащевой дентин

увеличением объема цитоплазмы, в которой нарастает содержание цистерн ГЭС, митохондрий и элементов комплекса Гольджи. Клетки приобретают полярность, что сочетается с перераспределением элементов их цитоскелета и смещением ядра в сторону, обращенную к центральной части зубного сосочка. Усиливается активность выработки клетками коллагена I типа при одновременном угнетении их способности к синтезу коллагена III типа и фибронектина. Базальная мембрана, отделяющая внутренний эмалевый эпителий от одонтобластов, утолщается; в период дентиногенеза ее часто именуют *membrana preformativa*. Первые дифференцированные одонтобласты появляются в зачатках временных зубов в области верхушки сосочка на 12–16-й неделе внутриутробного развития. В каждом зубе, по-видимому, реализуется своя собственная, индивидуальная пространственно-временная программа дифференцировки одонтобластов.

Фенотип созревающих одонтобластов характеризуется экспрессией нестиновых промежуточных филаментов и выработкой *фосфопротеина дентина* и *сиалопротеина дентина*, которые, совместно с *гликопротеином дентина*, являются продуктами расщепления главного неколлагенового белка дентина — *сиалофосфопротеина дентина* (см. главу 6).

Секреторно активный одонтобласт (см. рис. 8.2, 15.1) представляет собой крупную вытянутую поляризованную клетку, в которой с началом секреции органического матрикса дентина (*предентина*) можно выделить удлиненное тело и формирующийся в области апикального полюса *отросток (волокно Томса)*. В ходе дентиногенеза тело одонтобласта непрерывно оттесняется вновь образующимся дентином от слоя энамелобластов (а в дальнейшем — от вырабатываемой ими эмали), сохраняя периферическое положение в зубном сосочке. Отросток одонтобласта располагается в предентине (а с его обызвествлением — в дентине) внутри формирующейся *дентинной трубочки* и непрерывно удлиняется по мере смещения тела клетки.

Тело секреторно активного одонтобласта — узкое и вытянутое, оно достигает в длину 40–60 мкм, составляя в ширину около 3–5 мкм. Оно образовано базофильной цитоплазмой с резко выраженной полярной организацией: апикальная его часть обращена к внутреннему эмалевому эпителию, а базальная — к внутренним отделам сосочка. Ядро одонтобласта — овальное, с преобладанием эухроматина, одним или несколькими ядрышками — смещено в базальную часть клетки. В этой части клетки располагается сильно развитая ГЭС. В средней части тела одонтобласта находится крупный комплекс Гольджи, состоящий из нескольких диктиосом, латерально — удлинённые цистерны ГЭС, вытянутые вдоль длинника клетки, лизосомы и мультивезикулярные тельца.

В апикальной части тела содержатся крупные цистерны ГЭС, расположенные параллельно друг другу вдоль длинной оси клетки и связанные с митохондриями, вакуоли, пузырьки, удлинённые секреторные гранулы. Выявляются многочисленные элементы цитоскелета, в частности виментиновые промежуточные филаменты, микрофиламенты и микротрубочки, которые концентрируются в апикальной части клетки. Иммуноцитохимически в секреторно активных одонтобластах обнаруживаются маркеры, указывающие на их происхождение из нервного гребня.

Отросток одонтобласта (волокно Томса) формируется первоначально в виде апикального выроста цитоплазмы длиной 0,5–1 мкм, покрытого плазмолеммой, под которой лежат пласты актиновых микрофиламентов. В центре и по краям отростка располагаются пучки микротрубочек и промежуточных филаментов.

Сформированный отросток одонтобласта также содержит множественные микрофиламенты и микротрубочки, лежащие параллельно плазмолемме, мелкие митохондрии и большое количество секреторных пузырьков (окаймленных и гладких). При этом органеллы синтетического аппарата в отростке практически отсутствуют. Отмечаются картины экзоцитоза. Встречаются также эндоцитозные пузырьки. От основного (стволового) отростка одонтобластов отходят боковые ответвления отростков, которые могут соединяться с аналогичными веточками того же или другого одонтобласта. Нестиновые промежуточные филаменты располагаются только в стволе отростка одонтобласта и не проникают в его ответвления. Высказывается предположение, что мелкие ответвления основных отростков не участвуют в процессах экзоцитоза/эндоцитоза, а обеспечивают интеграцию образующегося дентина.

Отростки тянутся до базальной мембраны внутреннего эмалевого эпителия, а по некоторым данным способны в отдельных участках проникать между его клетками, давая в дальнейшем начало *эмалевым веретенам* (см. главу 5).

Между соседними одонтобластами формируются многочисленные соединения, включающие десмосомоподобные контакты, промежуточные, щелевые и плотные соединения. С комплексами межклеточных соединений связаны элементы цитоскелета.

Секреторные гранулы, образующиеся в комплексе Гольджи, выделяют свое содержимое во внеклеточное пространство путем экзоцитоза в апикальных отделах тела одонтобласта и его отростке (преимущественно у основания). Одонтобласты синтезируют и выделяют коллаген I типа (основной органический компонент дентина), небольшое количество коллагена V типа, гликопротеины, фосфопротеины, протеогликаны, гликозаминогликаны (табл. 15.1).

Таблица 15.1. Важнейшие органические компоненты прединтина/дентина, синтезируемые и секретируемые одонтобластиами, и их биологическая роль

Важнейшие органические компоненты	Биологическая роль
<i>Коллагены:</i> I типа, тримеры I типа, III типа, V типа, VI типа	Образуют структурную основу дентина, придавая ему прочность и устойчивость; могут играть роль в инициации минерализации дентина
<i>Протеогликаны:</i> декорин, бигликан, различные протеогликаны, содержащие хондроитин-4-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, перлекан	Ингибируют минерализацию и неспецифически связывают кальций. В целом регулируют процессы обызвествления дентина и фибрилlogenеза коллагена
<i>Гликопротеины-сиалопротеины:</i> остеоонектин, сиалопротеин(ы) дентина (DSP), костный сиалопротеин (BSP), остеоопонтин, кислый костный гликопротеин, синдекан-2	Связываются с кальцием и поверхностью гидроксиапатита, угнетая минерализацию, регулируют инициацию минерализации дентина
<i>Фосфопротеины:</i> фосфопротеин дентина (DPP), белок матрикса дентина-1 (DMP-1)	Участвуют в минерализации дентина — нуклеации и контроле роста кристаллов (созревание обызвещенного дентина)
<i>Белки, богатые γ-карбоксиглутаминовой кислотой (GLA):</i> GLA-белок кости (остеокальцин), GLA-белок матрикса дентина	Связывают кальций, предположительно иницируют и регулируют минерализацию дентина, влияя на уровни кальция
<i>Амелин, амелогенин</i> (транзиторная экспрессия)	Регулируют развитие одонтобластов, принимают участие в ранних этапах минерализации дентина
<i>Металлопротеиназы матрикса:</i> коллагеназа (МППМ-1), желатиназы (МППМ-2 и МППМ-9), стромелизин-1 (МППМ-3), энамелизин (МППМ-20)	Разрушение синтезированных белков, в частности удаление протеогликанов, предшествующее минерализации
Щелочная фосфатаза	Необходима для обызвествления основного вещества дентина
<i>Фосфолипиды:</i> мембранные фосфолипиды (66 %), внеклеточные связанные с минералами фосфолипиды (33 %)	Могут играть роль в инициации минерализации дентина, образуя комплексы Са-фосфолипиды
<i>Факторы роста:</i> • инсулиноподобные факторы роста-I и -II (ИФР-I и ИФР-II, IGF-I, IGF-II); • костные морфогенетические белки (КМБ-2 и КМБ-7, BMP-2, BMP-7); • фактор роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ, VEGF); • тромбоцитарный фактор роста (ТРФР, PDGF); • трансформирующий фактор роста-β ₁ (ТФР-β ₁ TGF-β ₁); • фактор роста фибробластов (ФРФ-2, FGF-2); • эпидермальный фактор роста (ЭФР, EGF)	Стимулируют пролиферацию, дифференцировку и миграцию новых одонтобластов после повреждения и гибели предшествующих. Усиливают регенерацию тканей и ангиогенез
<i>Различные сывороточные белки:</i> альбумин, трансферрин, иммуноглобулины (IgG, IgA и IgM)	Обладают антибактериальным действием, некоторые молекулы стабилизируют факторы роста

Примечание. В скобках приведены русскоязычные и англоязычные аббревиатуры названий различных факторов.

Синтез и секреция коллагена, неколлагеновых белков и других молекул одонтобластами протекают очень динамично. Так, предшественники коллагена уже через 2 мин выявляются в цистернах ГЭС, где происходит его синтез, через 10 мин молекулы коллагена обнаруживаются в комплексе Гольджи, через 20–30 мин — в секреторных гранулах, через 90 мин — в предентине, который полностью заполняется маркированными молекулами коллагена в течение 4–6 ч.

Специфическими продуктами одонтобластов являются *фосфопротеин дентина*, иначе известный как *фосфофорин*, — встречающийся только в дентине фосфорилированный неколлагеновый кислый кальций-связывающий белок, а также особый *сиалопротеин дентина*. Оба эти белка являются продуктами расщепления более крупной молекулы — *сиалофосфопротеина дентина* — одного из ключевых неколлагеновых белков, участвующих в развитии и минерализации тканей зуба. Он усиленно экспрессируется одонтобластами и транзиторно — энамелобластами.

Фосфопротеин дентина присутствует преимущественно в минерализованном матриксе первичного дентина, способствуя его созреванию, обеспечивая упорядоченное расположение в нем кристаллов. Он обладает выраженным сродством к Ca^{2+} , контролирует участки и скорость минерализации дентина, рост кристаллов гидроксиапатита, связанных с коллагеновыми фибриллами.

Сиалопротеин дентина влияет на уровни протеогликанов в предентине, тем самым он способствует инициации и образованию кристаллов гидроксиапатита вдоль и внутри коллагеновых фибрилл, обуславливая превращение предентина в дентин в области фронта минерализации.

С минерализацией связаны также вырабатываемые одонтобластами кальций-связывающие белки *остеокальцин* и *остеонектин* (выявляемые не только в дентине, но и в кости) и *щелочная фосфатаза*. Остеонектин обнаруживается в цитоплазме одонтобластов на начальных этапах дифференцировки клеток, а в дальнейшем — в их отростках, предентине, перитубулярном дентине. Остеокальцин выявляется на более поздних стадиях. Остеонектин и остеокальцин перемещаются по отростку одонтобластов в дентинных трубочках, после чего распределяются в компонентах межклеточного вещества дентина.

Одонтобласты обладают не только секреторной, но и литической активностью. Так, около 15 % синтезированного ими коллагена разрушаются самими одонтобластами с помощью лизосомального аппарата внутриклеточно сразу же после синтеза или после его выделения во внеклеточное пространство и последующего фагоцитоза.

Одонтобласты, в отличие от энамелобластов, непосредственно контактируют с эндотелиальными клетками капилляров, петли которых проникают внутрь слоя одонтобластов вплоть до зоны межклеточных соединений, не нарушая барьерных свойств этого слоя.

В развивающемся зубе дифференцирующиеся одонтобласты и юные одонтобласты, приступающие к образованию дентина, транзиторно экспрессируют некоторые белки, которые обычно связывают с образованием эмали — *амелин* (*амелобластин*, *шитлин*) и *амелогенин*. Установлено, что в действительности эти белки участвуют в ранних стадиях развития как дентина, так и эмали (экспрессируются энамелобластами и выявляются в образованных эмалевых призмах).

Предполагают, что амелин играет роль сигнальной молекулы в эпителио-мезенхимных взаимодействиях, обеспечивающих развитие зуба, а также в процессах минерализации области дентино-эмалевого соединения. Амелогенин обеспечивает индукцию формирования одонтобластов из мезенхимных клеток, он выявляется в одонтоблестах коронки и входит в состав плащевого дентина, принимает участие в ранних этапах минерализации дентина.

Дентин содержит ряд *белков крови*. Предполагается, что сывороточные белки проникают в дентин благодаря тесной связи одонтобластов с кровеносными сосудами. Влияние этих белков на клетки и ткани зуба после их освобождения из матрикса дентина детально не изучено. Иммуноглобулины, вероятно, могут связываться с поверхностью кариогенных бактерий, способствуя их уничтожению клетками иммунной системы. Некоторые молекулы сыворотки, такие как α_2 -макроглобулин, связываются с факторами роста (например, ТФР- β_1), стабилизируя, защищая их и влияя на их активность. Трансферрин, связывая железо, оказывает антибактериальное действие.

Фосфолипиды в предентине располагаются в виде агрегатов, имеющих структуру гранул и филаментов. В дентине фосфолипиды выявляются как тонкие оболочки кристаллов («тени кристаллов»), которые очерчивают группы коллагеновых фибрилл. Они взаимодействуют с протеогликанами и распределяются совместно с ними. Фосфолипиды попадают в дентин благодаря деятельности одонтобластов, а также за счет диффузии из кровеносных сосудов периферического слоя пульпы. Эти вещества играют важную роль в формировании и минерализации тканей зуба.

В ходе развития зуба преодонтобласты и одонтобласты экспрессируют ряд мощных *нейротропных факторов*, основной функцией которых считается регуляция развития, функции и выживания нервных клеток. Эти факторы включают *ФРН, нейротропный фактор глиальной клеточной линии, мозговой нейротропный фактор* и др. Нейротропные факторы принимают участие в развитии зуба (в частности, способствуют дифференцировке энамелобластов и одонтобластов), а также стимулируют выживание и вращание в пульпу нервных волокон тройничного нерва. Уже в пренатальном периоде активность синтеза этих факторов резко снижается, а в постнатальном периоде сохраняется выработка одонтобластами только ФРН, нейротропного фактора глиальной клеточной линии и мозгового нейротропного фактора, которые, как было установлено, способствуют выживанию и пролиферации клеток пульпы зуба, т. е. поддержанию тканевого гомеостаза.

15.2. ОБРАЗОВАНИЕ ДЕНТИНА В КОРОНКЕ ЗУБА

15.2.1. Общие закономерности дентиногенеза в коронке зуба

Образование дентина (дентиногенез) начинается на верхушке зубного сосочка (что соответствует месту формирования будущих режущей кромки или жевательного бугорка), распространяясь к его основанию (рис. 15.2, 15.3). В зубах с несколькими жевательными бугорками образование дентина начинается независимо в каждом из участков, соответствующих будущим верхушкам бугорков,

распространяясь по краям бугорков до слияния смежных центров образования дентина. Образующийся таким образом дентин формирует коронку зуба и называется коронковым.

Секреция и минерализация дентина происходят не одновременно, а являются последовательными процессами: первоначально одонтобласты секретируют синтезированную ими органическую основу матрикса дентина (*предентин*), а в дальнейшем осуществляют ее обызвествление. Предентин на гистологических препаратах имеет вид узкой полоски оксифильного материала (толщиной 15–20 мкм), расположенной между слоем одонтобластов и внутренним эмалевым эпителием (см. рис. 15.3).

Предентин содержит 97 % коллагена I типа и 3 % коллагена V типа. В нем присутствуют фосфолипиды, альбумин, протеогликаны и фосфопротеины. Протеогликаны предентина, такие как бигликан и декорин, вблизи фронта минерализации преобразуют коллаген I типа в более фибриллярную форму, способствуя регулярному отложению кристаллов гидроксиапатита между

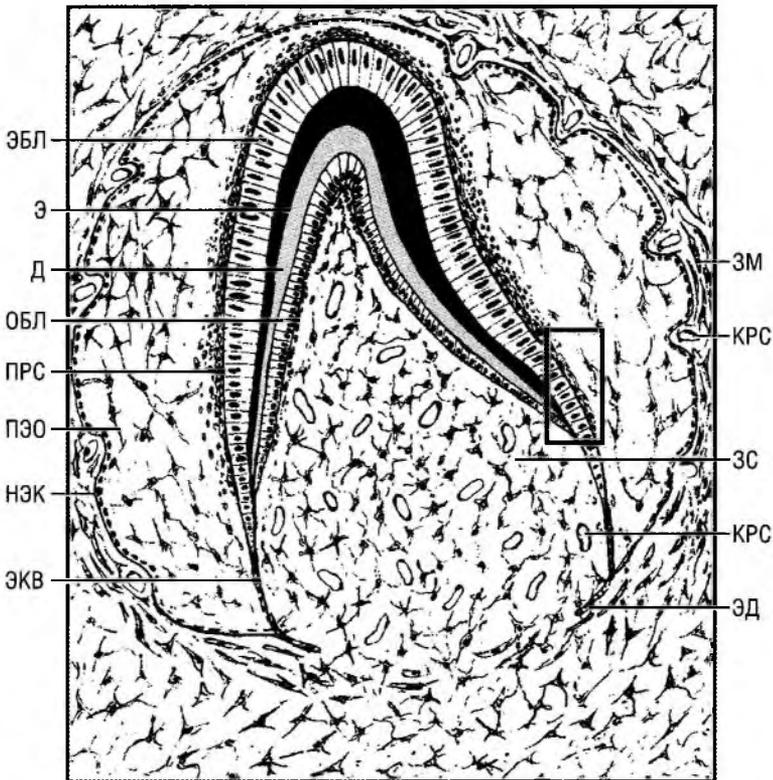


Рис. 15.2. Образование твердых тканей зуба на конечных этапах стадии «колокольчика»: ЭБЛ — энамелобласты; Э — эмаль; ОБЛ — одонтобласты; Д — дентин; НЭК — наружные эмалевые клетки; ПЭО — пульпа эмалевого органа; ПРС — промежуточный слой; ЭКВ — эпителиальное (гертвиговское) корневое влагалище; ЭД — эпителиальная диафрагма; ЗМ — зубной мешочек; ЗС — зубной сосочек; КРС — кровеносные сосуды

фибриллами и внутри них. Эти протеогликаны также секретируются одонтобластами непосредственно в область фронта минерализации, где они взаимодействуют с коллагеновыми фибриллами, захватывая ионы Ca^{2+} и связываясь с гидроксипатитом. Это приводит к нуклеации кристаллов вокруг и внутри коллагеновых фибрилл. Протеогликаны дентина, содержащие преимущественно хондроитинсульфат, связываются с гидроксипатитом примерно в 20 раз активнее, чем протеогликаны предентина.

В ходе дентиногенеза сначала вырабатывается *плащевой дентин* — наружный слой дентина, примыкающий к образующейся эмали и достигающий в толщину около 100–150 мкм. В дальнейшем происходит образование *околопульпарного дентина*, который составляет основную массу этой ткани и располагается кнутри от плащевого дентина. Несмотря на наличие общих закономерностей, процессы образования плащевого и околопульпарного дентина, как и его структура, характеризуются рядом особенностей.

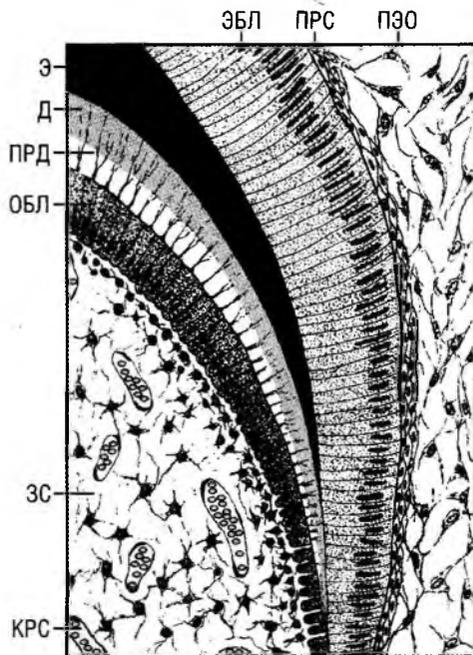


Рис. 15.3. Участок зубного зачатка в ходе образования твердых тканей зуба, показанный на рис. 15.2: ЭБЛ — энаamelобласты; Э — эмаль; ОБЛ — одонтобласты; ПРД — предентин; Д — дентин; ПЭО — пульпа эмалевого органа; ПРС — промежуточный слой (эмалевого органа); ЗС — зубной сосочек; КРС — кровеносные сосуды

15.2.2. Образование плащевого дентина

Образование органического матрикса плащевого дентина. Первый коллаген, синтезированный одонтобластами и выделенный ими в межклеточное пространство, имеет вид толстых (диаметр 0,1–0,2 мкм) фибрилл, образованных коллагеном III типа. Они располагаются в основном веществе непосредственно под базальной мембраной внутреннего эмалевого эпителия (рис. 15.4). Эти фибриллы ориентированы перпендикулярно базальной мембране и, переплетаясь с фибриллами, образованными коллагеном VII типа, формируют пучки, называемые *радиальными волокнами Корфа* (см. рис. 6.4, а). Благодаря аргирофилии (способности окрашиваться нитратом серебра) они хорошо выявляются на светооптическом уровне и располагаются между телами одонтобластов, веерообразно расходясь в предентине. В дальнейшем при формировании межклеточных соединений одонтобластов волокна Корфа более не обнаруживаются в межклеточных пространствах. Толстые коллагеновые фибриллы совместно с аморфным веществом образуют *органический матрикс плащевого дентина*.

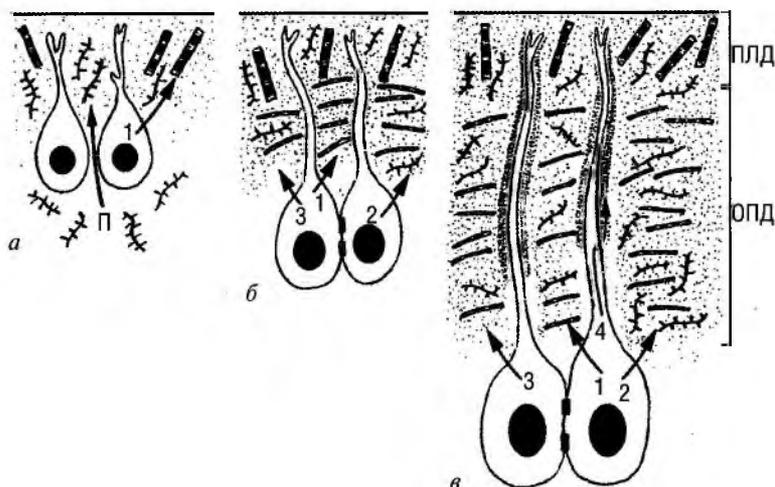


Рис. 15.4. Последовательные стадии дентиногенеза: *а* — начальные стадии образования плащевого дентина. Толстые коллагеновые фибриллы, образуемые одонтобластами (1), погружаются в основное вещество зубного сосочка, минерализация дентина осуществляется матричными пузырьками; *б* — завершение образования плащевого дентина и начало образования околопульпарного дентина одонтобластами. Одонтобласты продуцируют тонкие коллагеновые фибриллы (1), основное вещество (2) и липиды (3); *в* — образование околопульпарного дентина. Одонтобласты секретируют коллаген (1), основное вещество (2), липиды (3) и перитубулярный дентин (4). Минерализация (*б*) и (*в*) осуществляется без участия матричных пузырьков (по А. R. Ten Cate, 1994), с изменениями). ПД — плащевой дентин; ОПД — околопульпарный дентин

Вследствие того, что в период образования плащевого дентина одонтобласты еще не окончательно сформировали межклеточные соединения и располагаются на некотором расстоянии друг от друга, коллагеновые фибриллы откладываются ими в аморфное вещество, которое частично было ранее выделено другими клетками зубного сосочка.

Обызвествление (минерализация) плащевого дентина начинается во временных зубах с 3-го месяца внутриутробного развития и осуществляется одонтобластами посредством их отростков. Образование органической матрицы дентина опережает его обызвествление, поэтому его внутренний слой (предентин) всегда остается неминерализованным. В плащевом дентине между коллагеновыми фибриллами появляются окруженные мембраной *матричные пузырьки* диаметром 100–200 нм, содержащие кристаллы гидроксиапатита. Эти кристаллы быстро увеличиваются в размерах и, разрывая мембраны пузырьков, формируют агрегаты, которые разрастаются в различных направлениях, сливаясь с другими скоплениями кристаллов.

15.2.3. Образование околопульпарного дентина

Образование органического матрикса околопульпарного дентина происходит после завершения формирования плащевого дентина и отличается некоторыми особенностями. Коллаген, выделяемый одонтобластами, формирует более тон-

кие и плотно расположенные фибриллы, которые переплетаются друг с другом и располагаются, преимущественно, перпендикулярно ходу дентинных трубочек, параллельно поверхности зубного сосочка (см. рис. 6.4, а). Расположенные таким образом фибриллы образуют так называемые *тангенциальные волокна Эбнера*.

Основное вещество околопульпарного дентина вырабатывается исключительно одонтобластами, которые к этому времени уже полностью завершают формирование межклеточных соединений и тем самым отделяют прединтин от дифференцирующейся пульпы зуба. Состав *органического матрикса околопульпарного дентина* отличается от такового в плащевом дентине вследствие секреции одонтобластами ряда ранее не вырабатывавшихся фосфолипидов, липидов и фосфопротеинов.

Обызвествление (минерализация) околопульпарного дентина осуществляется без участия матричных пузырьков. Оно происходит путем отложения одонтобластами кристаллов гидроксиапатита на поверхности и внутри коллагеновых волокон, а также между ними в виде округлых масс — *глобул (калькосферитов)*. Последние в дальнейшем увеличиваются до 1–50 мкм и сливаются друг с другом, формируя однородную обызвествленную ткань (см. рис. 6.2).

Ионы кальция (Ca^{2+}) транспортируются к фронту минерализации через цитоплазму одонтобластов (транселлюлярным путем). В этом процессе участвует Ca^{2+} -активируемая АТФаза, поддерживающая кальциевый гомеостаз в одонтоблестах и функционирующая совместно с $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменным механизмом, кальциевыми каналами и внутриклеточными кальций-связывающими белками. Одновременно в область фронта минерализации поступают высокофосфорилированные фосфопротеины и сиалопротеин дентина, фосфолипиды и протеогликаны, которые играют роль нуклеаторов, индуцируя формирование кристаллов гидроксиапатита. Прикрепляясь к поверхности коллагеновых волокон, они усиливают их способность связывать ионы кальция. Обызвествление матрикса в зоне фронта минерализации всегда связано с повышенной активностью щелочной фосфатазы — фермента, отщепляющего фосфатные ионы от различных молекул и способствующего росту кристаллов.

Особый глобулярный характер обызвествления хорошо заметен в периферических участках околопульпарного дентина вблизи плащевого дентина, где крупные шаровидные (глобулярные) массы сливаются неполностью, оставляя гипоминерализованные участки, называемые *интерглобулярным дентином* (см. рис. 5.5). Размеры глобул зависят от скорости образования дентина, причем самые крупные глобулы соответствуют участкам с наиболее быстрым отложением дентина. Увеличение объема интерглобулярного дентина характерно для нарушений дентиногенеза, связанных с дефектами обызвествления, например, вследствие авитаминоза D, недостаточности кальцитонина или воздействия повышенных концентраций фтора.

15.2.4. Динамика активности одонтобластов

Длительность периода высокой активности одонтобластов, осуществляющих отложение и минерализацию дентина, составляет во временных зубах человека примерно 350 сут, а в постоянных зубах — около 700–750 сут. Эти

процессы характеризуются определенной периодичностью, благодаря которой в дентине можно обнаружить так называемые *линии роста*. Их появление обусловлено небольшими циклическими изменениями направления отложения коллагеновых фибрилл. Так, с интервалом, равным, в среднем, 4 мкм, выявляются *суточные линии роста*, соответствующие скорости отложения первичного дентина — 4 мкм в сутки. На расстоянии около 20 мкм друг от друга обнаруживаются более отчетливо выраженные *ростовые линии Эбнера* (см. рис. 6.11), свидетельствующие о существовании цикличности отложения дентина с периодом около 5–8 сут (инфраниантный ритм). Более резко выраженные линии, отражающие медленные изменения функции одонтобластов, известны как *контурные линии Оуэна*¹. Они располагаются параллельно фронту образования преддентина и разделены промежутками шириной десятки или сотни микрометров. Одной из наиболее заметных линий Оуэна является *неонатальная линия*, которая разделяет дентин, образованный до и после рождения. Она возникает вследствие резких изменений активности одонтобластов при рождении, которые связаны с физиологическими преобразованиями в организме (изменениями питания, гормональными сдвигами и т. д.). Неонатальная линия выявляется во всех временных зубах и в первых постоянных молярах. Минерализация дентина также осуществляется ритмически с самостоятельным периодом около 12 ч (ультраниантный ритм), независимым от цикличности выработки органической матрицы.

Отмечено, что при отложении дентина одонтобласты совершают небольшие колебательные движения, в результате чего дентинные трубочки приобретают слегка волнообразный ход по своему протяжению. Это явление получило название *вторичной кривизны дентинных трубочек*. В целом вследствие уменьшения объема пульпарной полости по мере образования дентина и сближения одонтобластов дентинные трубочки в коронке приобретают изогнутый S-образный ход в направлении от дентино-эмалевого соединения к пульпе. Этот изгиб известен как *первичная кривизна трубочек*.

15.2.5. Образование перитубулярного дентина

В начале формирования дентина дентинные трубочки имеют значительный просвет, который в дальнейшем уменьшается. Это происходит вследствие отложения изнутри на их стенках так называемого *перитубулярного дентина* (см. рис. 6.3, 6.8), который поэтому правильнее было бы называть *интратубулярным дентином*. Перитубулярный дентин отличается от интратубулярного более высоким содержанием гидроксиапатита и меньшей концентрацией органических веществ. Синтез его компонентов осуществляется телами одонтобластов, а секреция — их отростками, расположенными в дентинных трубочках.

¹ В настоящей книге названия отдельных ростовых линий дентина приведены в соответствии с терминологией, принятой в большинстве современных учебников и руководств. Между тем, в научной и учебной литературе имеются существенные разночтения в эпонимических наименованиях этих линий. Так, в некоторых источниках суточные линии роста, расположенные на расстоянии 4 мкм друг от друга, именуется линиями Эбнера, а ростовые линии с периодичностью 20 мкм — линиями Оуэна. Последний вид линий называют также линиями Андресена.

Минерализация секретируемой органической основы перитубулярного дентина обеспечивается переносом кальция тремя способами:

- 1) в составе матричных пузырьков, которые располагаются по периферии цитоплазмы отростков и выделяются в межклеточное пространство;
- 2) по интратубулярной (дентинной) жидкости;
- 3) в химической связи с фосфолипидами мембраны отростка.

Перитубулярный дентин встречается в небольшом количестве в зубах молодых людей, он отсутствует в интерглобулярном дентине.

15.3. ОБРАЗОВАНИЕ ДЕНТИНА В КОРНЕ ЗУБА

Основную массу корня зуба, как и его коронки, образует дентин. Однако формирование корня с отложением в нем дентина начинается лишь после завершения образования и минерализации твердых тканей в коронке зуба, сочетаясь с прорезыванием зуба. Поэтому образование дентина в корне зуба, хотя и протекает в основном так же, как и в коронке, по срокам происходит на более поздних стадиях, начинаясь до, а завершаясь после прорезывания зуба.

В период формирования корня большая часть эмалевого органа, участвовавшего в образовании коронки, после завершения этого процесса уже подверглась регрессивным изменениям. Его компоненты утратили характерную дифференцировку и превратились в несколько слоев уплощенных клеток, образующих *редуцированный эмалевый эпителий*, который покрывает коронку зуба. Зона активности эмалевого органа на этой стадии перемещается в область *шеечной петли*, где соединяются клетки внутреннего и наружного эмалевого эпителиев. Отсюда вследствие пролиферации этих клеток в мезенхиму между зубным сосочком и зубным мешочком врастает двухслойный эпителиальный тяж цилиндрической формы — *эпителиальное (гертвиговское) корневое влагалище* (см. рис. 15.2, 15.5). Это влагалище постепенно в виде удлиняющейся трубки спускается от эмалевого органа к основанию вытягивающегося сосочка, охватывая все большую его часть и определяя форму и размеры корня (корней) зуба. По этой причине эпителиальное корневое влагалище иногда сравнивают с литейной формой, с помощью которой происходит формирование («отливка») будущих корней зуба. В случае образования многокорневых зубов эпителиальное влагалище образует 2–3 разветвления. Таким образом, именно это влагалище индуцирует и регулирует развитие корня (корней) зуба, определяет его (их) размеры, форму и количество.

В отличие от внутреннего эпителия эмалевого органа, внутренние клетки гертвиговского корневого влагалища не дифференцируются в энамелобласты и сохраняют кубическую форму. Однако по мере того, как эпителиальное корневое влагалище охватывает удлиняющийся зубной сосочек, его внутренние клетки проявляют способность к индукции дифференцировки периферических клеток сосочка, которые превращаются в одонтобласты корня зуба (см. рис. 15.5) — еще один яркий и характерный пример эпителиально-мезенхимных взаимодействий в ходе эмбрионального развития зуба. Загнутый внутрь край корневого влагалища, называемый *эпителиальной диафрагмой*, охватывает формирующееся *апикальное отверстие*. При образовании корней многокорневых

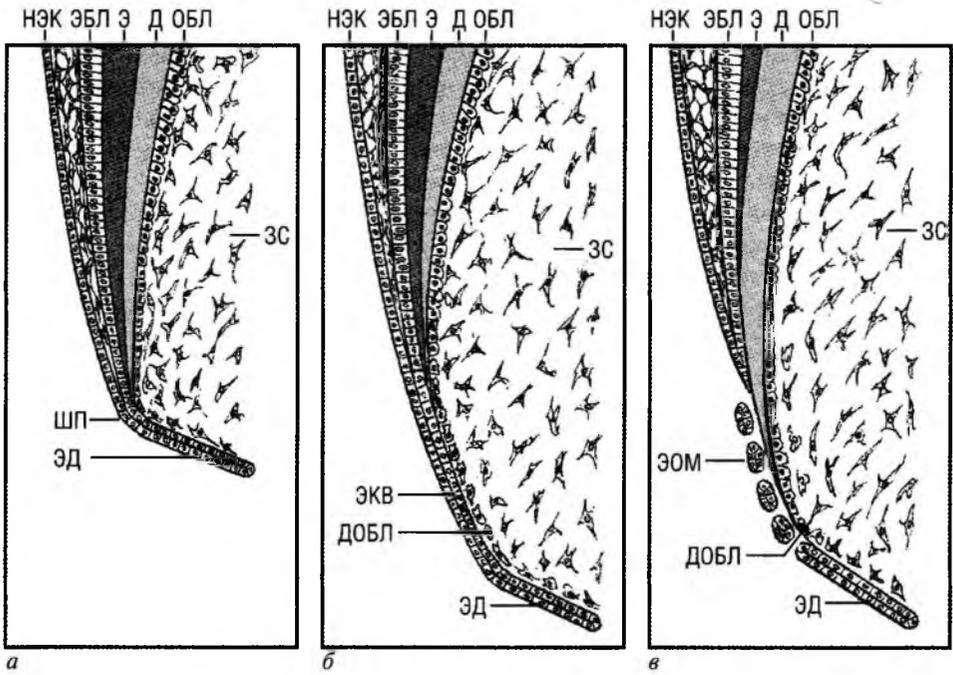


Рис. 15.5. Последовательные стадии (а–в) образования корня зуба. Индукция дифференцировки периферических клеток зубного сосочка в одонтобласты клетками эпителиального корневого влагалища: ЭБЛ — энамелобласты; Э — эмаль; ОБЛ — одонтобласты; Д — дентин; НЭК — наружные эмалевые клетки; ЭКВ — эпителиальное (гертвиговское) корневое влагалище; ШП — шеечная петля; ЭД — эпителиальная диафрагма; ДОБЛ — дифференцирующиеся одонтобласты; ЭОМ — эпителиальные остатки Малассе; ЗС — зубной сосочек

зубов имеющийся вначале широкий корневой канал подразделяется на два или три более узких канала за счет выростов краев эпителиальной диафрагмы, которые в виде двух или трех языков направляются навстречу друг другу и, в конечном итоге, сливаются воедино (рис. 15.6).

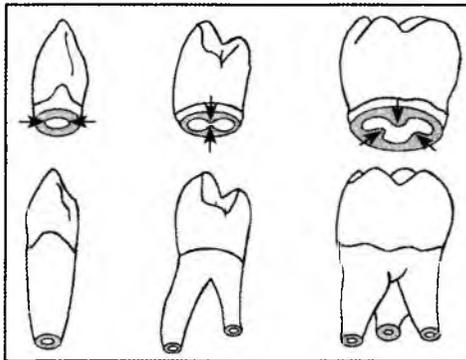


Рис. 15.6. Развитие корневых каналов у одно-, двух- и трехкорневых зубов. Ограничение краев формирующихся корневых каналов выростами эпителиальной диафрагмы

Одонтобласты образуют дентин корня, который откладывается по краю эпителиального корневого влагалища (см. рис. 15.5 и 15.7). Вскоре после образования первых слоев дентина корня базальная мембрана, на которой располагаются клетки эпителиального корневого влагалища, разрушается, и клетки внутреннего слоя влагалища выделяют поверх новообразованного дентина морфологически однородный (гиалиноподобный) материал. После минерализации этот материал превращается в *гиалиновый*

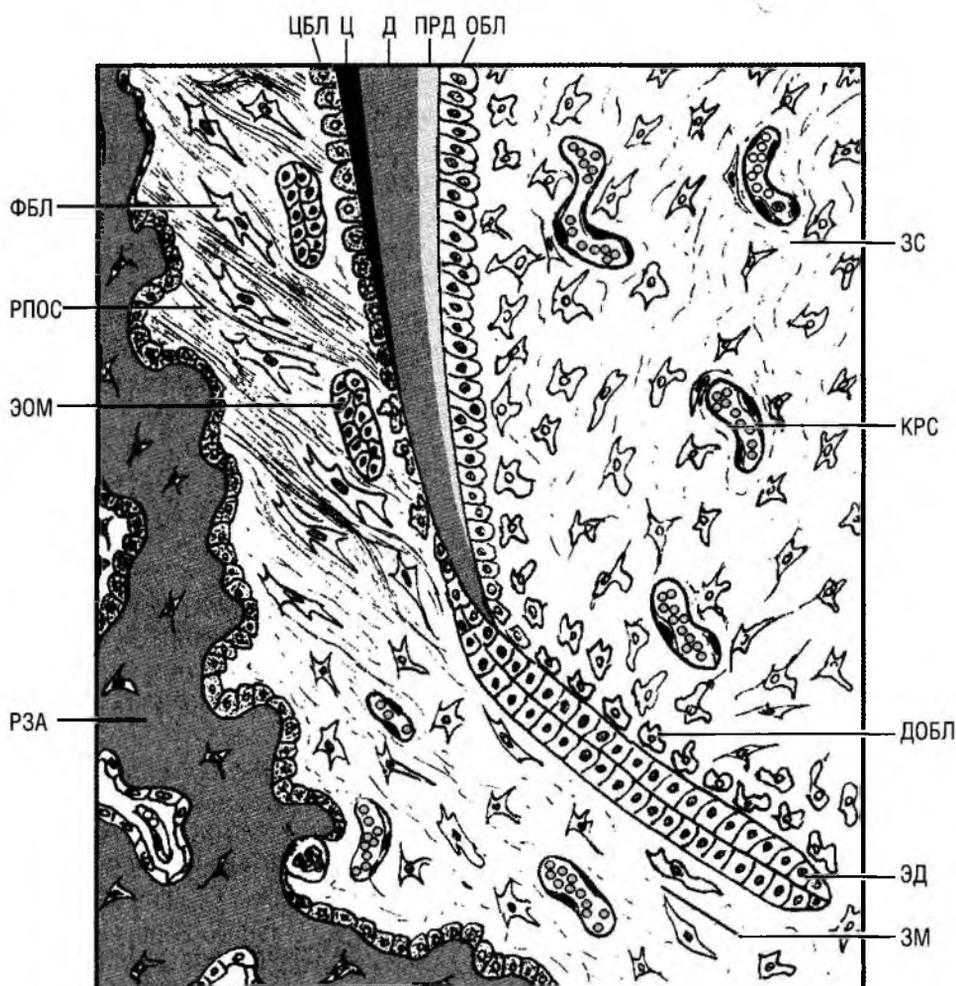
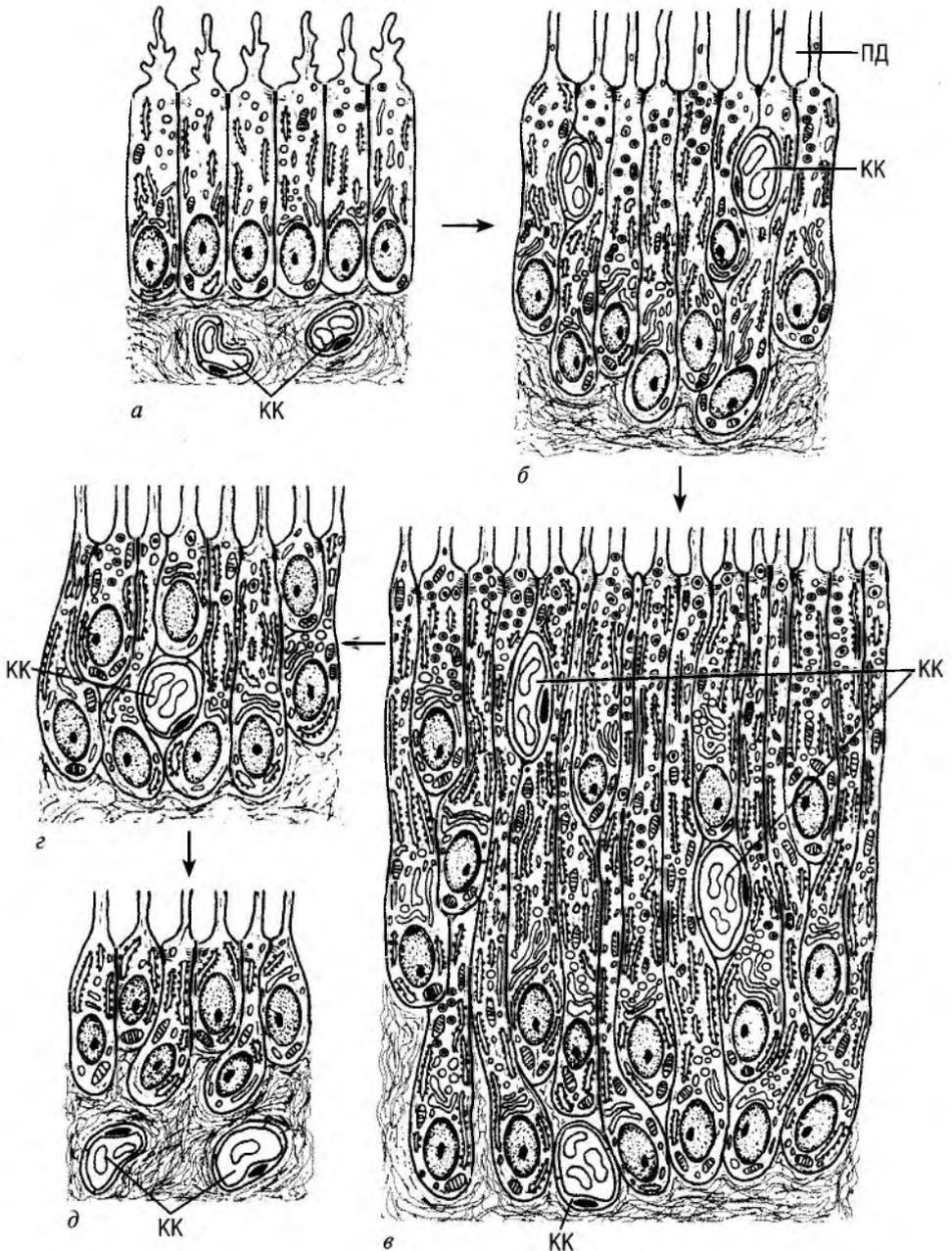


Рис. 15.7. Апикальная часть развивающегося корня зуба. Разрушение эпителиального корневого влагалитца с образованием эпителиальных остатков Малассе, дифференцировка цементобластов, выработка ими начальных слоев цемента, развитие периодонтальной связки и зубной альвеолы из мезенхимы зубного мешочка. ОБЛ — одонтобласты; Д — дентин; ПРД — предентин; Ц — цемент; ЦБЛ — цементобласты; ЭД — эпителиальная диафрагма; ДОБЛ — дифференцирующиеся одонтобласты; ЭОМ — эпителиальные остатки Малассе; ЗС — зубной сосочек; КРС — кровеносные сосуды; ЗМ — зубной мешочек; РЗА — развивающаяся зубная (костная) альвеола; РПОС — развивающаяся периодонтальная связка; ФБЛ — фибробласты

слой (Хоупвелла-Смита) толщиной 7–15 мкм (в среднем 10 мкм), который способствует прочному прикреплению вновь образующегося цемента к дентину (см. главы 7 и 16). Формирование этого слоя также является одним из примеров последовательных двусторонних эпителиально-мезенхимных взаимодействий в ходе эмбрионального развития зуба: эпителиальное влагалитце индуцирует дифференцировку эктомезенхимных клеток наружного слоя зубного сосочка

Одонтобласты, переходя от выработки первичного дентина к продукции вторичного и резко снижая свою секреторную активность, соответственно этому преобразуются морфологически (рис. 15.8). В начале периода выработки первичного дентина тела одонтобластов располагаются в один ряд. По мере отложения дентина они постоянно сближаются, располагаясь в непрерывно уменьшающемся объеме полости коронки, поэтому в дальнейшем, в разгар активной секреции



дентина, они, сближаясь, вступают в тесный контакт и, постепенно нагромождаясь друг на друга, формируют многорядный пласт. При переходе к продукции вторичного дентина вследствие гибели части одонтобластов количество рядов клеток вновь снижается, местами слой одонтобластов становится однорядным. При этом тела одонтобластов укорачиваются, в них уменьшаются содержание и объем органелл синтетического аппарата, снижается содержание митохондрий.

Секреторная деятельность одонтобластов, перешедших к выработке вторичного дентина, характеризуется существенными изменениями экспрессии ряда генов и транскрипционной активности (транскриптома одонтобластов), поэтому вторичный дентин отличается от первичного рядом структурных и биохимических особенностей (см. также главу 6). В частности, он характеризуется меньшей концентрацией гликозаминогликанов и более слабой минерализацией, чем первичный дентин. Механизмы, индуцирующие изменения секреторной активности одонтобластов при их переходе на выработку вторичного дентина, остаются малоизученными. Между первичным и вторичным дентином можно выявить отчетливую *линию покоя (демаркационную линию)*.

Таким образом, одонтобласты в большинстве случаев остаются жизнеспособными в течение всей биологической жизни зуба, если только не будут повреждены в результате патологического процесса. Они медленно продолжают выработку вторичного дентина в течение нескольких десятилетий, приводя к прогрессивному сужению пульпарной полости и изменению ее формы. Эту деятельность рассматривают как базальную активность одонтобластов, находящихся в состоянии покоя.

Формирование третичного дентина. В ответ на раздражение и повреждение зуба образуется *третичный (иррегулярный вторичный, репаративный, заместительный дентин)*, который откладывается в определенных участках, соответствующих области повреждения (см. главу 6). Он может вырабатываться активированными неповрежденными одонтобластами (*реактивный третичный дентин*) или новыми одонтобластами, образовавшимися взамен погибших (*репаративный третичный дентин*) — см. рис. 6.13 и 8.8. Скорость его отложения зависит от степени повреждения: чем значительнее повреждение, тем она выше (достигает 1,5 мкм/сут). От вторичного дентина третичный обычно отделяется хорошо выраженной *кальцитравматической линией*. Механизмы индукции и регуляции образования третичного дентина представляют существенный клинический интерес, поскольку их знание открывает перспективы разработки новых методов терапевтического воздействия на регенерацию тканей.

Рис. 15.8. Морфологические изменения одонтобластов в процессе дентиногенеза: *a* — начало дентиногенеза: сравнительно низкая активность одонтобластов, расположенных в один ряд, кровеносные капилляры не проникают между их телами; *b* — нарастание активности дентиногенеза: увеличение высоты тел одонтобластов и содержания органелл в их цитоплазме; *в* — максимальная активность дентиногенеза: одонтобласты с крупными удлинёнными телами и высокой синтетической активностью располагаются в несколько рядов; глубоко между ними проникают петли кровеносных капилляров; *г* — снижение активности дентиногенеза, уменьшение размеров тел одонтобластов и их рядности в пределах клеточного пласта; *д* — низкая активность дентиногенеза: одонтобласты с телами небольших размеров и низким содержанием органелл. ПД — предентин; КК — кровеносные капилляры

15.5. РОЛЬ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ОБРАЗОВАНИИ ДЕНТИНА

На стадии дентиногенеза, как и на более ранних стадиях развития зуба (период закладки зубных зачатков, период формирования и дифференцировки зубных зачатков — см. главу 14), происходящие морфогенетические процессы протекают при постоянном взаимодействии эпителиального и мезенхимного компонентов. В отсутствие взаимных индуцирующих сигналов каждый из компонентов зубного зачатка не способен нормально развиваться, давая начало соответствующим тканям зуба. Так, если эпителий эмалевого органа на стадии «шапочки», «колокольчика» или более поздней стадии развития искусственно отделить от мезенхимы зубного сосочка и поместить их раздельно в питательные среды, то при последующем культивировании *in vitro* эти компоненты будут содержать жизнеспособные делящиеся клетки, однако структуры, сходные с теми, что развиваются в ходе нормального морфогенеза зуба, формироваться не будут. Эмалевый орган в условиях культивирования утрачивает свою форму («шапочки» или «колокольчика»), может подвергаться ороговению и оказывается не способным к выработке эмали. Аналогичным образом зубной сосочек, изолированный от влияния эпителия эмалевого органа, не дает начала клеткам, образующим дентин (одонтобластам). При его культивировании *in vitro* в ряде случаев дифференцируются остеобластоподобные клетки, способные образовывать ткань, сходную с костной. Эти наблюдения наглядно демонстрируют, что индуктивные взаимодействия двух основных компонентов зубного зачатка (эпителия и мезенхимы), включающие действие факторов роста, экспрессию рецепторов сигнальных молекул, факторов транскрипции, внутри- и внеклеточных молекул, насуточно необходимы для нормального формирования зуба и образования его тканей, причем ни один из этих компонентов не может следовать программе своего развития независимо от другого.

15.6. НАРУШЕНИЯ ДЕНТИНОГЕНЕЗА И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Нарушение образования дентина временных и постоянных зубов одонтобластами может наблюдаться при формировании органического матрикса, его минерализации или на обоих этих этапах. Выделяют две группы генетических заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу, которые известны как *несовершенный дентиногенез* (*dentinogenesis imperfecta*) и *дисплазия дентина*. Эти заболевания могут быть частью синдромов, в которых они сочетаются с нарушениями остеогенеза.

Несовершенный дентиногенез — заболевание, для которого характерны аномалии матрикса дентина. Частота составляет от 1 : 6000 до 1 : 8000 населения, временные зубы затрагиваются в большей степени, чем постоянные. При одной из его форм (сочетающейся с несовершенным остеогенезом) выявлена мутация генов, которые вызывают нарушения синтеза коллагена I типа и аномалии сборки коллагеновых фибрилл. Дентин слабо минерализован, изменена структура его матрикса: нарушена топография и уменьшено количество трубочек.

Он непрочно соединен с покрывающей его эмалью, которая растрескивается и легко откалывается, обнажая дентин, что приводит к усиленному стиранию зубов и поражению пульпы. Другие формы заболевания связаны с мутациями гена сиалофосфопротеина дентина — одного из ключевых неколлагеновых белков, участвующих в развитии и минерализации тканей зуба. У пациентов с несовершенным дентиногенезом зубы имеют выпуклую коронку, уменьшенную пульпарную полость. Цвет зубов — своеобразный опалесцирующий, серовато-голубоватый или желто-коричневый из-за аномально окрашенного дентина, который просвечивает сквозь прозрачную эмаль.

Дисплазия дентина (корневая и коронковая формы) — более редкое наследственное заболевание, которое поражает временные и постоянные зубы. Оно характеризуется коронками нормальной формы желтовато-опалесцирующего цвета вследствие нарушения структуры дентина. При разных формах заболевания отмечают облитерацию пульпарной полости и каналов, образование дентиклей, короткие конусообразные корни, обуславливающие повышенную подвижность зубов и их преждевременное выпадение.

Нарушения обызвествления дентина связаны с действием тех же факторов внешней среды, что вызывают дефекты минерализации эмали и ее гипоплазию. Любое воздействие или заболевание, препятствующее нормальной минерализации этой ткани (например, рахит или недостаточность околощитовидных желез), способно вызвать гипокальцификацию дентина. В основе этого состояния лежит нарушение слияния калькосферитов, которые не объединяются, как при нормальной минерализации дентина, формируя равномерно обызвещенную ткань, а сохраняются как отдельные образования, между которыми остаются очень крупные зоны интерглобулярного дентина. Эти гипоминерализованные пространства хорошо выявляются на шлифах зуба и срезах декальцинированного зуба, однако они не обнаруживаются при клиническом обследовании пациента.

Контрольные вопросы

1. Назовите клетки, образующие дентин, и укажите источник их развития.
2. Опишите процесс дифференцировки одонтобластов.
3. Дайте описание секреторно-активного одонтобласта.
4. Опишите процесс секреции одонтобластами преддентина/дентина и укажите его важнейшие органические компоненты.
5. Опишите процесс обызвествления (минерализации) дентина.
6. Опишите особенности образования плашевого дентина.
7. Опишите особенности образования околопульпарного дентина.
8. Охарактеризуйте динамику активности одонтобластов.
9. Опишите процесс образования перитубулярного дентина.
10. Охарактеризуйте процесс образования дентина в корне зуба.
11. Раскройте роль эпителиального (гертвиговского) корневого влагалища в формировании корня зуба и опишите его судьбу.
12. Дайте сравнительную характеристику процессов формирования первичного, вторичного и третичного дентина.
13. Раскройте значение эпителиально-мезенхимных взаимодействий в образовании дентина.
14. Укажите основные нарушения дентиногенеза и их клиническое значение.

ОБРАЗОВАНИЕ ЭМАЛИ (АМЕЛОГЕНЕЗ)

Эмаль является секреторным продуктом *эна멜областов* — клеток эпителиального происхождения, причем ее образование — *амелогенез* — существенно отличается от развития всех других твердых тканей тела (включая зубные), которые являются производными мезенхимы. Амелогенез протекает в три стадии. В течение первой из них — *стадии секреции и первичной минерализации эмали* — эна멜областы секретируют органическую основу эмали, которая почти сразу же подвергается первичной минерализации. Однако образовавшаяся таким образом эмаль — сравнительно мягкая ткань и содержит много органических веществ. В течение второй стадии амелогенеза — *стадии созревания (вторичной минерализации) эмали* — она претерпевает дальнейшее обызвествление, которое происходит в результате не только дополнительного включения в ее состав минеральных солей, но и удаления большей части органических компонентов матрикса. Указанные две стадии амелогенеза протекают до прорезывания зуба. Третья стадия амелогенеза — *стадия окончательного созревания (третьичной минерализации) эмали* осуществляется уже после прорезывания зуба и характеризуется завершением минерализации эмали, преимущественно путем поступления в нее ионов из слюны.

16.1. ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ЭНАМЕЛОБЛАСТОВ И ОБРАЗОВАНИЕ ИМИ ЭМАЛИ

Клетки, образующие эмаль, — *эна멜областы*, или *амелобласты* (от лат. *enamelum, amelum* — эмаль и греч. *blastos* — росток), образуются из предшественников — преэна멜областов, которые, в свою очередь, дифференцируются из клеток внутреннего эмалевого эпителия (см. главу 14). В отличие от эна멜областов, обеспечивающих амелогенез — выработку и минерализацию матрикса эмали, преэна멜областы не обладают секреторной активностью. В некоторых источниках дифференцированные преэна멜областы описываются как *эна멜областы на предсекреторной стадии амелогенеза*.

Дифференцировке преэна멜областов и началу амелогенеза предшествуют изменения эмалевого органа, затрагивающие все его слои. Клетки наружного эмалевого эпителия из кубических превращаются в плоские. Преобразуется и общая форма эмалевого органа — его гладкая наружная поверхность становится неровной, фестончатой вследствие вдавления в нее во многих участках окружающей мезенхимы зубного мешочка с петлями кровеносных капилляров (см. рис. 15.2). При этом площадь поверхности соприкосновения мезенхимы и наружного эпителия возрастает, капилляры, растущие со стороны мезен-

химы, приближаются к внутреннему эмалевому эпителию, а разделяющая их пульпа эмалевого органа уменьшается в объеме. Указанные изменения способствуют усилению питания слоя дифференцирующихся преэнамелобластов со стороны зубного мешочка. Тем самым, по-видимому, компенсируется прекращение поступления к ним метаболитов из зубного сосочка, ранее служившего основным источником питания энамелобластов, а теперь отделенного от них слоем откладывающегося дентина.

Одновременно, возможно, вследствие тех же причин, в преэнамелобластах происходит *изменение полярности*, в результате чего базальный и апикальный полюса меняются местами. При этом ядро перемещается в сторону промежуточного слоя — полюса, ранее бывшего апикальным, а комплекс Гольджи увеличивается в объеме и вместе с центриолями смещается к противоположному полюсу клетки (который теперь становится апикальным). Митохондрии, которые исходно были диффузно разбросаны по цитоплазме, концентрируются в области, ранее занимаемой комплексом Гольджи и теперь становящейся базальной частью клетки.

Клиническое значение: *связь дифференцировки энамелобластов с присутствием дентина*. Зависимость дифференцировки энамелобластов, а следовательно выработки эмали, от присутствия дентина проявляется не только в норме, но и при патологии: при некоторых одонтогенных (связанных с зубом) заболеваниях происходит образование дентина, но отсутствует продукция эмали, однако обратная ситуация никогда не отмечалась.

Энамелобласты дифференцируются лишь спустя 24–36 ч после завершения функционального созревания прилежащих к ним одонтобластов. Окончательным сигналом для этого процесса служит начало образования последними преддентина, в частности его коллагена и/или протеогликанов. Этим объясняется то, что амелогенез всегда отстает от дентиногенеза. По той же причине первые секреторно активные энамелобласты образуются там, где начинается отложение дентина — в области будущей режущей кромки коронки передних зубов или жевательных бугорков задних. Отсюда волна дифференцировки энамелобластов распространяется в направлении к краю эмалевого органа до шеечной петли. Связь дифференцировки энамелобластов с образованием дентина служит еще одним примером взаимной индукции, так как индукция развития одонтобластов осуществлялась клетками внутреннего эмалевого эпителия.

Секреторно активный энамелобласт (см. рис. 15.3, 16.1) представляет собой высокую столбчатую клетку (соотношение длины и ширины до 10 : 1) с высокодифференцированной цитоплазмой. В апикальной части располагаются крупный комплекс Гольджи в виде множественных диктиосом, элементы которых ориентированы по длинной оси клетки, а также цистерны ГЭС. Последние лежат параллельными рядами также по длиннику энамелобласта. Митохондрии концентрируются в базальной части. Поляризация, характерная для процесса дифференцировки энамелобластов, сопровождается реорганизацией цитоскелета и заканчивается появлением в их апикальной части *отростка энамелобласта, или отростка Томса*. Функционально дифференцировка

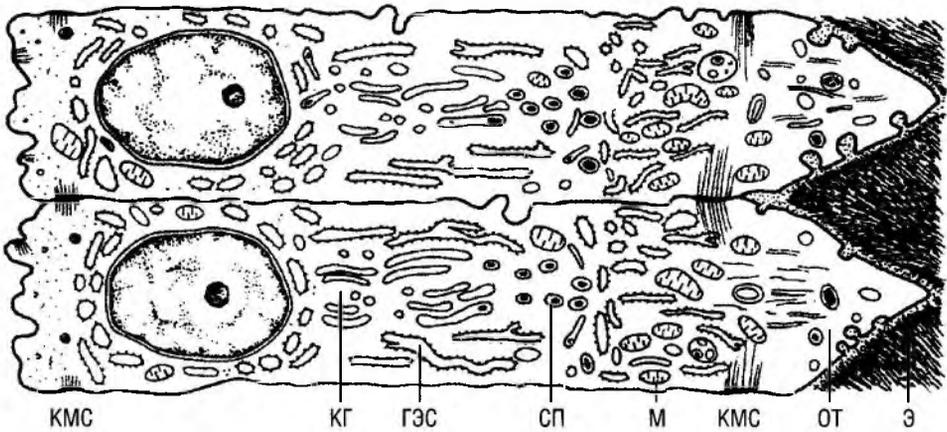


Рис. 16.1. Ультраструктурная организация секреторно активного энамелобласта: М — митохондрии; ГЭС — гранулярная эндоплазматическая сеть; КГ — комплекс Гольджи; СП — секреторные пузырьки; КМС — комплекс межклеточных соединений; ОТ — отросток Томса, Э — эмаль

преэнамелобластов в энамелобласты сопровождается угнетением способности к синтезу гликозаминогликанов и коллагена IV типа (компонента базальной мембраны) и появлением способности к выработке специфических белков эмали — *амелогенинов* и *энамелинов*.

Энамелобласты связаны друг с другом комплексами межклеточных соединений на двух уровнях — в области новых апикального и базального полюсов. Базальная мембрана, на которой они ранее располагались, разрушается после отложения предентина и в ходе дифференцировки энамелобластов.

Органический матрикс эмали, в основном состоящий из белков, синтезируется в цистернах ГЭС, откуда его компоненты поступают в комплекс Гольджи, где они конденсируются и упаковываются в секреторные гранулы. Гранулы перемещаются к апикальной поверхности энамелобласта и выделяют свое содержимое поверх новообразованного слоя дентина.

16.2. СЕКРЕЦИЯ И ПЕРВИЧНАЯ МИНЕРАЛИЗАЦИЯ ЭМАЛИ

16.2.1. Общие закономерности секреции и первичной минерализации эмали

Секреция эмали начинается с выделения энамелобластами органического вещества, основные компоненты которого представлены в табл. 16.1. Однако это вещество практически сразу же подвергается биоминерализации — обызвествлению вследствие отложения кристаллов гидроксиапатита (рис. 16.2). Именно поэтому при образовании эмали практически отсутствует стадия неминерализованного предшественника (предэмали). Это чрезвычайно быстрое наступление биоминерализации после секреции органической основы является уникальной особенностью эмали, резко отличающей ее от других минерализованных тканей организма (дентина, цемента и кости), — период времени, разделяющий эти процессы, в развивающейся эмали составляет лишь минуты.

Таблица 16.1. Важнейшие органические компоненты эмали, синтезируемые и секретируемые энамелобластами, и их биологическая роль

Важнейшие органические компоненты эмали	Биологическая роль
<i>Амелогенины</i> : исходные молекулярные формы и продукты расщепления	Участвуют в формировании кристаллов в эмалевых призмах, регуляции их роста, формы и ориентации
<i>Энамелины</i> : исходные кислые белковые молекулы и пептиды, образующиеся при расщеплении	Участвуют в биоминерализации эмали: нуклеации и росте кристаллов
<i>Амелин</i> и его производные	Регулирует дифференцировку энамелобластов, участвует в биоминерализации эмали
<i>Тафтелин</i> : ранняя экспрессия	Влияет на дифференцировку энамелобластов, секретцию и биоминерализацию эмали
<i>Сиалофосфопротеины дентина (DSP-DPP)</i> : транзиторная экспрессия	Участвуют в биоминерализации эмали
<i>Ламинин-5</i> : три субъединицы — α_3 , β_3 и γ_2	Обеспечивает прикрепление энамелобластов к матриксу эмали
<i>Протеолитические ферменты</i> : представители семейства металлоэндопротеаз, фосфатаз и серинпротеаз	Активируют секретируемые амелогенины, амелин и энамелин в матриксе эмали, способствуют их разрушению и удалению из минерализующегося матрикса во время созревания эмали
<i>Щелочная фосфатаза</i>	Необходима для обызвествления матрикса эмали
<i>Различные фосфолипиды</i> : мембранные фосфолипиды (57 %), внеклеточные связанные с минералами фосфолипиды (43 %)	Играют роль в инициации минерализации эмали
<i>Различные сывороточные белки</i>	Регулируют активность минерализации

Биоминерализация эмали — двухступенчатый процесс, включающий инициацию и последующий рост кристаллов. Энамелобласты, по-видимому, контролируют транспорт неорганических ионов из капилляров зубного мешочка к поверхности эмали. Кальций, участвующий в первичной минерализации эмали, быстро захватывается из крови и переносится в эмаль. Экспериментальные исследования показали, что меченый кальций уже через 2 с после внутривенного введения животному проходит через слой энамелобластов стадии секретции и в течение следующих 10 с проникает в эмаль на глубину до 15 мкм. Однако описанные скорость переноса кальция и глубина его распространения в эмаль оказываются существенно ниже, чем аналогичные показатели на стадии созревания эмали.

Белки эмали, вырабатываемые энамелобластами, играют существенную роль в биоминерализации эмали. Эти белки в зрелой эмали содержатся в ничтожно малых концентрациях, однако при формировании эмали они занимают до 30 % ее объема. Белки эмали выполняют ряд важных функций:

- 1) участвуют в связывании Ca^{2+} и регуляции их транспорта секреторными энамелобластами;
- 2) создают начальные участки нуклеации (инициации) при формировании кристаллов гидроксиапатита;

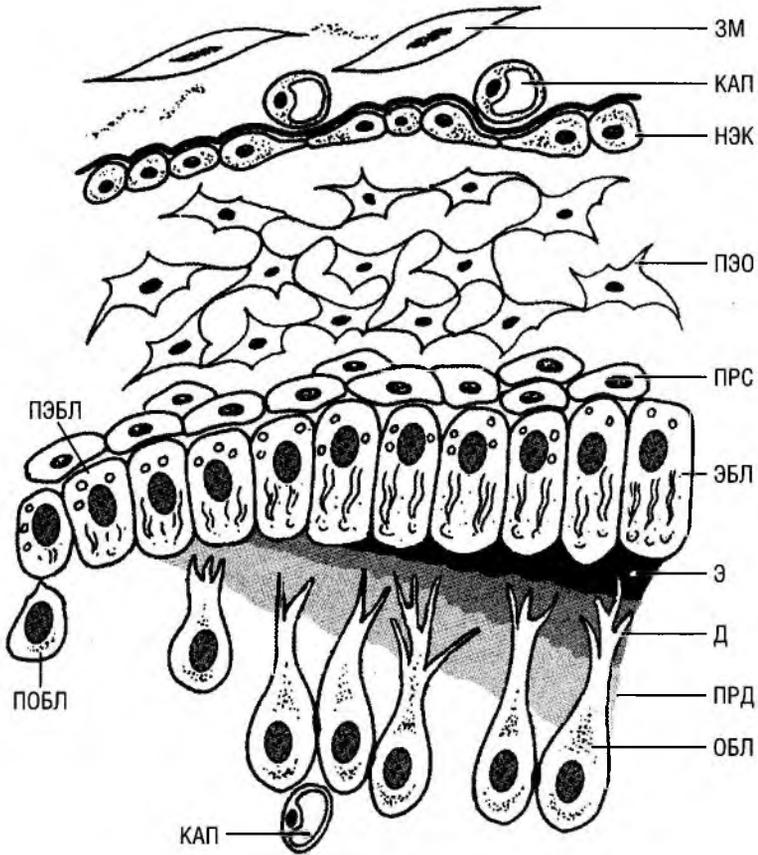


Рис. 16.2. Секретция эмали и дентина. Слева направо: преодонтобласты дифференцируются в одонтобласты (приобретающие отросток), которые начинают вырабатывать преодонтин, после минерализации превращающийся в дентин. Преэнамелобласты (предсекреторная стадия амелогенеза) под влиянием компонентов дентина дифференцируются в функционально активные (секреторные) энамелобласты, которые начинают продуцировать эмаль, откладывая ее поверх дентина. ОБЛ — одонтобласты; ПЭОБЛ — преодонтобласты; ПРД — преодонтин; Д — дентин; ПЭБЛ — преэнамелобласты; ЭБЛ — энамелобласты; Э — эмаль; ПРС — промежуточный слой эмалевого органа; ПЭО — пульпа эмалевого органа; НЭК — наружные эмалевые клетки; КАП — капилляры; ЗМ — зубной мешочек

- 3) способствуют ориентации растущих кристаллов гидроксиапатита;
- 4) формируют среду, обеспечивающую образование крупных кристаллов гидроксиапатита (рост кристаллов) и их плотную укладку в эмали (созревание кристаллов);
- 5) обеспечивают прикрепление энамелобластов к матриксу эмали;
- 6) разграничивают эмалевые призмы и связывают их между собой.

Участвуя в процессах биоминерализации, отдельные белки эмали могут играть неодинаковую роль, однако они секретируются энамелобластами в определенной последовательности и обеспечивают синергический эффект.

Белки эмали являются неколлагеновыми, что также отличает эмаль от других обызвествленных тканей человека. Они разделяются на несколько групп. Традиционно выделяют амелогениновые и неамелогениновые белки.

Амелогениновые белки (амелогенины) — основные белковые молекулы эмали в период ее секреции: составляют более 90 % белков, выделяемых энамелобластами. Это мелкие гидрофобные негликозилированные белки с высоким содержанием пролина, гистидина, лейцина и глутамина. Они образуются в виде многочисленных родственных молекул вследствие альтернативного сплайсинга амелогенинового гена и посттрансляционных модификаций — расщепления секретируемой крупной гликопротеиновой молекулы. Установлено, что гены, кодирующие амелогенины, у человека находятся как на X-, так и на Y-хромосоме, т. е. существует половой диморфизм синтезируемых под их контролем молекул. Значение этого явления неясно, возможно, оно каким-то образом связано с тем, у мужчин более крупные зубы. Амелогенины подвижны и не связаны с кристаллами. Предполагают, что они модифицируются и мигрируют по эмали, участвуя в инициации формирования кристаллов, регуляции их роста в длину, ширину и толщину, определении их формы и ориентации. Они обеспечивают образование параллельных рядов кристаллов гидроксиапатита. Таким образом, амелогенины принимают непосредственное участие в формировании эмали.

Установлено, что амелогенины в результате самосборки последовательно формируют сложную упорядоченную структуру, состоящую из элементов различного порядка. Первоначально молекулы амелогенина образуют субъединицы диаметром 4–6 нм, самоорганизующиеся в *наносферы* радиусом 15–25 нм. Последние связываются в цепочки длиной более 100 нм, которые, в свою очередь, формируют «микрорентлы» длиной в сотни микрометров, шириной в десятки микрометров и толщиной в несколько микрометров.

Для продолжения роста кристаллов после их образования часть белков подлежит удалению. Это достигается двумя путями. Во-первых, вследствие давления, создаваемого растущими кристаллами, амелогенины вытесняются из пространства между кристаллами в сторону энамелобластов. Во-вторых, часть белков, остающихся между быстро растущими кристаллами, подвергаются расщеплению до низкомолекулярных веществ благодаря действию протеолитических ферментов, секретируемых энамелобластами. В дальнейшем продукты распада амелогенинов также вытесняются в сторону энамелобластов.

Гены, кодирующие амелогенины, локализуются в локусе X-хромосомы. Дефекты этих генов вызывают нарушения развития эмали — связанный с X-хромосомой несовершенный амелогенез (*amelogenesis imperfecta*).

Неамелогениновые белки образуют вторую группу белков, выделяемых энамелобластами. Она включает энамелины, тафтелины, амелины (амелобластин, шитлин), протеазы эмали, сульфатированные эмалевые белки и др. Конкретное значение некоторых из этих белков остается неясным, однако их роль в биоминерализации эмали не вызывает сомнения.

Энамелины — крупные кислые гидрофильные белковые молекулы с высоким содержанием глицина, углеводными и фосфатными компонентами, которые присоединяются при посттрансляционных модификациях. На энамелины

приходится менее 10 % белков матрикса эмали. Энамелины концентрируются в растущих концах кристаллов эмали, а продукты их разрушения — в призмной и межпризмной эмали. Они играют важную роль в биоминерализации эмали. Ген, кодирующий энамелины, локализуется в локусе 4-й хромосомы, повреждение этого гена связано с аутомно-доминантной формой несовершенного амелогенеза.

Тафтелин — кислый белок, начинает экспрессироваться эпителиальными клетками, начиная со стадии зубной почки. Он влияет на дифференцировку энамелобластов и секрецию ими матрикса эмали еще до ее минерализации. Возможно, он служит нуклеатором при образовании кристаллов гидроксиапатита в эмали. Ген, кодирующий тафтелин, локализуется в локусе 1-й хромосомы.

Амелин (амелобластин, шитлин) — анионный белок (гликопротеин), связывается с интегринами и другими адгезионными молекулами. Впервые экспрессируется презнамелобластами, регулирует дифференцировку энамелобластов и обеспечивает их прикрепление к матриксу эмали. Активно вырабатывается секреторными энамелобластами. После секреции в матрикс эмали расщепляется на несколько пептидов. Локализуется в отростке Томса и концентрируется в оболочке эмалевой призмы. Его функция связана с биоминерализацией эмали. Ген, кодирующий амелин, локализуется в локусе 4-й хромосомы, повреждение которого связано с аутомно-доминантной формой несовершенного амелогенеза.

Энамелобласты в ходе амелогенеза в течение небольшого времени (транзиторно) экспрессируют молекулы — *сиалофосфопротеин дентина*, которые расщепляются на *фосфопротеин дентина* и *сиалопротеин дентина*. В отличие от транзиторной выработки этих белков энамелобластами, в течение дентиногенеза обнаруживается их усиленная экспрессия одонтобластами. Сиалопротеин дентина увеличивает твердость эмали и скорость ее образования. В нормальном зубе этот белок экспрессируется только в дентине и очень тонком слое эмали на границе с дентином. Этот слой значительно тверже, чем остальная эмаль. Фосфопротеин дентина продуцируется в очень малых количествах, при его избыточной выработке происходит образование углублений в эмали и формирование «меловидной эмали», которая легко подвергается изнашиванию и трескиванию.

Протеазы эмали (металлопротеиназы и серинпротеазы) необходимы для активации секретируемых амелогенинов, амелобластина и энамелина в эмалевом матриксе, а также для их последующего разрушения и удаления из минерализующегося матрикса во время созревания эмали. Предполагается, что действие этих ферментов организовано в виде каскада — таким образом, что различные ферменты последовательно воздействуют на разные части молекул амелогенина и/или энамелина. Возможно, один уровень расщепления молекул в дальнейшем сменяется другим. Протеазы эмали объединены в сложную систему с их естественными активаторами и ингибиторами, поэтому их активность регулируется комплексом факторов. Из протеаз эмали особое значение имеют энамелизин (МПП-20), который специфически расщепляет энамелин, и калликреин-4 (KLK-4). Мутации генов, кодирующих МПП-20 и KLK-4, приводят к неполному удалению белков из эмали, вследствие чего возникают различные формы несовершенного амелогенеза. Остается невыясненным вопрос,

происходит ли регулярное пополнение ферментов эмали, т. е. существует ли их обновление, либо они выделяются в эмаль в фазу секреции и окончательно удаляются в фазу созревания эмали.

Фосфолипиды, которые обнаруживаются в высоких концентрациях в формирующейся эмали, вероятно происходят из присутствующих в ней остатков отростков Томса, в частности мембранных структур, сходных с матричными пузырьками. Они частично сохраняются и в зрелой эмали человека. Предполагается, что фосфолипиды также могут играть роль в инициации минерализации эмали, образуя комплексы кальций–фосфолипиды.

Недавно установлено, что значение белков эмалевого матрикса не ограничивается их ролью исключительно в образовании эмали. Они участвуют в различных процессах, непосредственно не связанных с амелогенезом. В частности, доказана их роль в формировании корня зуба (индукция образования цементобластов, цементогенеза, обеспечение прикрепления цемента к дентину корня), регенерации тканей пародонта (стимуляция цементогенеза, остеогенеза в альвеоле и формирования периодонтальной связки). Выявлена способность этих белков стимулировать рост и развитие клеток мезенхимного происхождения, экспрессию ими факторов роста и цитокинов. Получен препарат белков эмалевого матрикса EMD, который используется для стимуляции регенерации тканей пародонта.

16.2.2. Структурно-функциональные и топографические характеристики секреции и первичной минерализации эмали

Процесс секреции и первичной минерализации эмали включает три этапа:

- 1) отложение слоя беспризмной *начальной эмали* на поверхности дентина;
- 2) формирование эмали в виде призм (*призмной эмали*), которая образует основную часть этой ткани;
- 3) образование слоя *конечной эмали* у ее наружной поверхности.

1. Отложение слоя беспризмной начальной эмали происходит после формирования первых порций дентина одонтобластами. Самым ранним проявлением амелогенеза служит выделение органических веществ апикальной частью энамелобластов на поверхность дентина. Эти вещества накапливаются в виде непрерывного слоя толщиной 5–15 мкм, в котором очень быстро происходят процессы обызвествления вследствие отложения кристаллов гидроксиапатита (см. рис. 16.2). При этом формируется слой *начальной (беспризмной) эмали* (рис. 16.3, а). Отложение первых порций эмали происходит в области будущих режущей кромки передних зубов и жевательных бугорков задних, распространяясь в направлении шейки (см. рис. 14.2, 14.3).

В начальной эмали относительно мелкие кристаллы гидроксиапатита располагаются неупорядоченно (преимущественно перпендикулярно поверхности дентина) и интердигитируют с кристаллами дентина. По мнению некоторых авторов, кристаллы гидроксиапатита дентина могут служить участками *нуклеации (инициации)* для формирования кристаллов в эмали.

2. Формирование призмной эмали происходит после отложения первого слоя начальной эмали. При этом энамелобласты отодвигаются от поверхности

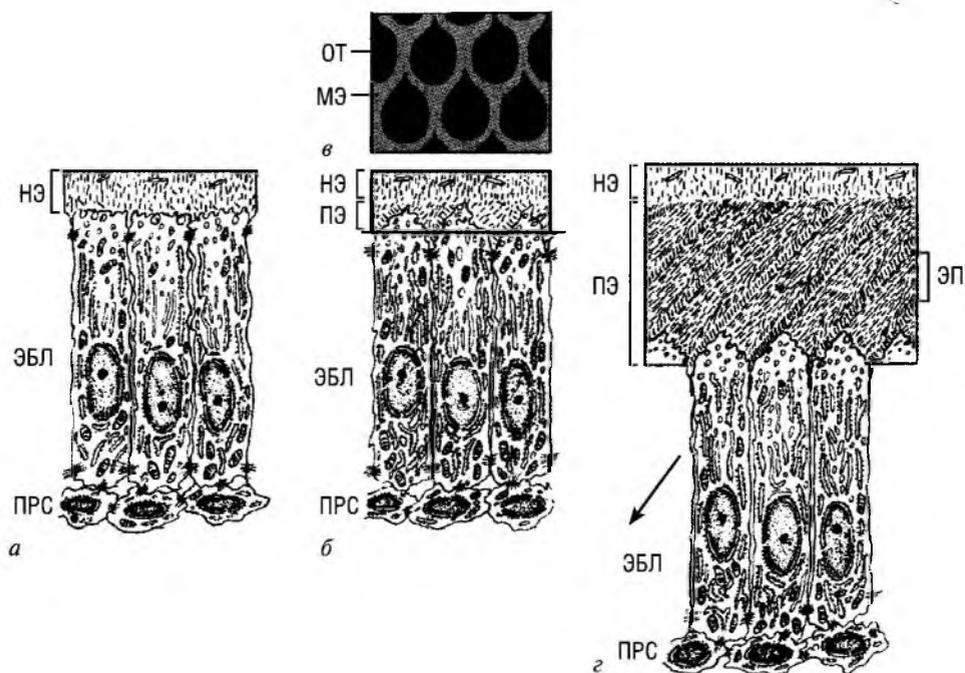


Рис. 16.3. Амелогенез: *а* — образование начальной (беспризмной) эмали; *б* — начало образования призмной эмали одонтоблaстами, сформировавшими отростки Томса; *в* — срез, параллельный поверхности образующейся эмали на стадии, соответствующей изображенной на рис. *б* (уровень среза показан на рис. *б* горизонтальной линией); *г* — активное образование призмной эмали энамелобластами. Направление смещения энамелобластов показано стрелкой. НЭ — начальная (беспризмная) эмаль; ЭБЛ — энамелобласты; ПРС — промежуточный слой (эмалевого органа); ПЭ — призмная эмаль; ОТ — отростки Томса; МЭ — межпризмная эмаль; ЭП — эмалевая призма

дентина и спустя несколько дней образуют выросты конической формы — *отростки (Томса)*, что служит признаком полного завершения их функциональной дифференцировки. Хотя цитоплазма тела энамелобласта непосредственно переходит в цитоплазму его отростка, их условной границей считают уровень апикального комплекса межклеточных соединений (см. рис. 16.1, *а*; 16.3, *б*). Цитоплазма тела клетки содержит преимущественно органеллы синтетического аппарата, а цитоплазма отростка — секреторные гранулы и мелкие пузырьки.

Последующие порции образующейся эмали заполняют межклеточные пространства между отростками Томса. Эта эмаль секретируется периферическими участками энамелобластов у основания их отростков на уровне апикальных комплексов соединений (см. рис. 16.3, *б*). В дальнейшем она превратится в *межпризмную эмаль*. В результате возникает ячеистая структура в виде сот, стенки которых образованы будущей межпризмной эмалью, а внутри каждой ячейки находится отросток Томса (см. рис. 16.3, *в*). Сформировавшись, такая ячеистая структура определит характер строения эмали, в том числе форму, размеры и ориентацию эмалевых призм, которые будут образовываться отрост-

ками Томса и заполнять отверстия в ячейках. Таким образом, межпризменная эмаль оказывает начальное организующее влияние на строение всей образующейся эмали.

По вопросу о механизмах формирования эмалевых призм и судьбе отростка Томса имеются разногласия. Согласно наиболее распространенным представлениям, секреторно активные энамелобласты вместе со своими отростками постоянно оттесняются новообразованной эмалью к ее периферии, смещаясь под углом к дентино-эмалевой границе (см. рис. 16.3, з). В соответствии с другими взглядами, отросток остается на месте и сдавливается растущей призмой. В последнем случае в ходе амелогенеза более удаленный от тела клетки отдел отростка непрерывно отмирает, а находящийся у тела клетки — растет.

Сложный косой путь движения энамелобластов от дентино-эмалевой границы к поверхности эмали создает условия для переплетения белковых элементов матрицы эмали. Каждый следующий ряд энамелобластов располагается под небольшим углом к предшествующему, при этом группы энамелобластов численностью примерно 10–13 клеток лежат под значительным углом к аналогичным соседним группам, что соответствует *поперечным полосам эмали (Гунтера–Шрегера)*.

При арочной конфигурации эмалевых призм каждая из них образуется не одним энамелобластом, фактически в ее формировании принимают участие четыре клетки, причем одна из них образует «головку» призмы, а три других совместно формируют «хвост» (межпризменную эмаль). В свою очередь, каждый энамелобласт участвует в образовании четырех призм: он формирует «головку» одной призмы и «хвосты» четырех призм (рис. 16.4).

Кристаллы гидроксиапатита в эмали — самые крупные в твердых тканях человека (см. главу 5). Помимо гидроксиапатитов, в состав минерального компонента эмали входят также фторапатиты, карбоксиапатиты и хлор-апатиты.

Ориентация кристаллов в образующихся призмах отличается от таковой в межпризменных участках. В призмах, в особенности в их центральных частях, большая часть кристаллов располагается параллельно вдоль их оси, а в периферических — отклоняется от нее. В межпризменных участках

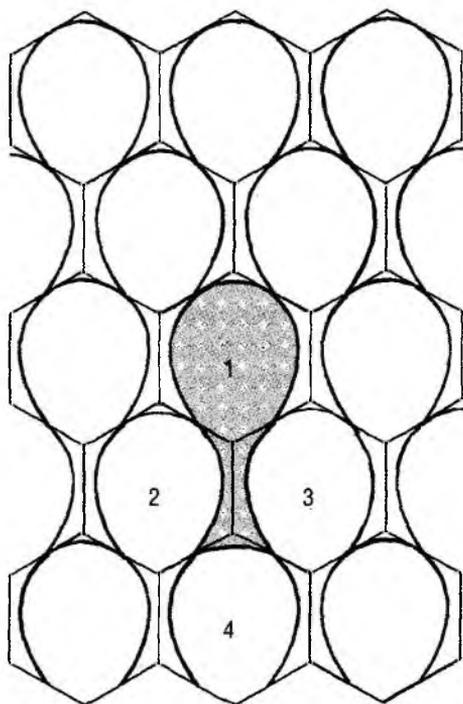


Рис. 16.4. Участие энамелобластов в формировании призм арочной конфигурации. Шестиугольные поля соответствуют участкам расположения отдельных энамелобластов. В центре показана эмалевая призма (выделена серым цветом), в образовании которой приняли участие энамелобласты, обозначенные цифрами 1–4

кристаллы лежат под прямым углом к кристаллам центральной части призмы (см. рис. 5.2).

Рост эмалевых призм осуществляется циклически, вследствие чего на каждой из них со средним интервалом примерно в 3,5–4 мкм обнаруживается поперечная исчерченность, соответствующая 24-часовому ритму секреции и минерализации эмали. Периодичность роста проявляется чередованием на призмах темных участков с низкой концентрацией кристаллов и светлых, более минерализованных, участков. Интересно, что суточная скорость секреции эмали постепенно нарастает с начала ее отложения до формирования окклюзионных поверхностей, вследствие чего интервал между поперечными полосками изменяется (в эмали постоянных зубов) от 2,5 мкм во внутреннем слое эмали (у дентино-эмалевого соединения) до 5,5–6,5 мкм на ее периферии.

Во временных зубах отмечается та же общая зависимость, однако отложение эмали происходит с более равномерной скоростью (от 2,5 мкм/сут у дентино-эмалевого соединения до 4,5 мкм/сут вблизи поверхности). Во временных зубах отмечено также резкое снижение скорости секреции эмали после рождения (уменьшение суточных интервалов после *неонатальной линии*) примерно на 0,5 мкм/сут в пределах слоя шириной 100 мкм. В дальнейшем скорость секреции эмали восстанавливается до исходной на протяжении следующей 100-микрометровой зоны (соответствующей примерно 1 мес). *Неонатальная линия* — наиболее хорошо заметная ростовая линия эмали (см. главу 5). Она соответствует гипопластической реакции этой ткани вследствие неонатального стресса. Хотя традиционно считается, что ткани зуба высоко устойчивы к стрессу, формирование этой линии свидетельствует, что при образовании эмали первичных зубов энамелобласты чутко реагируют на неонатальный стресс, подобно многим другим тканям организма, например костной, хрящевой, мышечной и жировой. Хорошо известными физиологическими изменениями, которые отмечаются в организме сразу же после рождения ребенка, являются снижение массы тела, аутофагия, липолиз и протеолиз, ацидоз, гипоксия, выделение гормонов стресса.

При образовании эмали отмечается и более медленная (околонедельная, с периодом 6–11 сут) ритмичность ее отложения, которая проявляется возникновением *ростовых линий эмали — линий Ретциуса*. На продольных шлифах они видны как коричневые линии, идущие косо от поверхности эмали к дентино-эмалевой границе (см. рис. 5.3), на поперечных — как концентрические круги, соответствующие фронтам отложения эмали. Эти линии связаны с периодичностью обызвествления (по другим сведениям, образования органической матрицы) эмали. Согласно новым данным, появление линий Ретциуса обусловлено периодическим изгибом эмалевых призм вследствие сжатия отростков энамелобластов (отростков Томса), сочетающимся с увеличением секреторной поверхности, образующей межпризменную эмаль.

Эмалевые белки обнаруживаются во всех участках новообразованной эмали, однако по мере ее созревания наибольшая их концентрация сохраняется в периферическом слое эмалевых призм, по традиции называемом их *оболочкой*. Это связывают с тем, что в оболочках кристаллы гидроксиапатита расположены под различными углами, вследствие чего они упакованы неплотно, и белки,

заполняющие пространства между ними, удаляются неполностью. Таким образом, оболочки представляют собой не самостоятельные образования, а лишь периферические отделы самих эмалевых призм с менее упорядоченным расположением кристаллов и повышенным содержанием белков.

3. Образование слоя конечной эмали — завершающий этап стадии секретции и первичной минерализации эмали. Оно происходит у наружной поверхности эмали, причем формирующаяся конечная эмаль по своему строению сходна с начальной и, подобно ей, не содержит призм. Отложение слоя конечной беспризмной эмали обусловлено преобразованиями участвующих в этом процессе энамелобластов. Во-первых, секреторная активность энамелобластов в целом быстро снижается по сравнению с таковой при выработке эмалевых призм. Во-вторых, в период завершения секреторной деятельности энамелобластов дистальные отделы их цитоплазмы, в частности отростки Томса, подвергаются перестройке. От характера этих изменений зависят структурно-функциональные особенности образующегося поверхностного слоя эмали.

Если к концу периода секретции и первичной минерализации эмали отростки энамелобластов (Томса) втягиваются в цитоплазму и исчезают, то дистальные отделы энамелобластов приобретают уплощенную форму, и новые кристаллы гидроксиапатита откладываются ими перпендикулярно этой плоскости, в результате чего формирующаяся эмаль не содержит призм. В том же случае, если отростки одонтобластов исчезают неполностью, кристаллы гидроксиапатита откладываются под углом, и формирование призм продолжается вплоть до самой поверхности эмали, на которой их концам будут соответствовать ямки. Относительное содержание беспризмной и образованной призмами эмали на поверхности зуба, а также толщина слоя беспризмной эмали могут существенно меняться в разных зубах, на их различных поверхностях, а также у отдельных людей (см. также главу 5). Это разнообразие связано с асинхронными изменениями отростков энамелобластов, которые определяются как местными, так и общими причинами. Механизмы преобразования призмной эмали в беспризмную многообразны; наибольшее распространение получили представления об изгибе хода эмалевых призм и сжатии призм, в результате которого они утрачивают свои оболочки и сливаются воедино.

На поверхности эмали встречаются также выросты и вдавления, которые по размерам превосходят эмалевые призмы. Выросты возникают в результате сохранения в течение некоторого времени секреторной активности группы энамелобластов на фоне ее остановки в основной массе этих клеток. Вдавления, напротив, образуются вследствие преждевременной остановки деятельности группы энамелобластов при продолжающейся активности остальных. Судя по размерам указанных структур, эти явления происходят в группах энамелобластов численностью от 2–3 до 10 и более клеток.

В ходе энамелогенеза клетки наружного эмалевого эпителия, пульпы эмалевого органа и промежуточного слоя утрачивают свои индивидуальные морфологические особенности и образуют единый пласт многослойного эпителия, прилежащий к энамелобластам.

16.3. СОЗРЕВАНИЕ (ВТОРИЧНАЯ МИНЕРАЛИЗАЦИЯ) ЭМАЛИ

Эмаль, образованная секреторными энамелобластами и подвергшаяся *первичной минерализации*, является *незрелой*; 15–20 % ее объема составляют минеральные соли, 20–30 % — органические вещества и 50–60 % — вода. Такая эмаль в начале стадии секреции имеет мягкую желеобразную консистенцию, а к ее концу — плотность хряща и не способна выполнять свою функцию. Она сохраняется после декальцинации и поэтому хорошо выявляется на гистологических препаратах. Единственным участком более значительно минерализованной эмали является ее самый внутренний слой толщиной в несколько микрометров (начальная эмаль).

Зрелая эмаль на 95 % образована минеральными солями и на 1,2 % — органическими веществами. Почти вся она состоит из плотно расположенных кристаллов гидроксиапатита; органическая (белковая) матрица эмали имеет вид тончайшей трехмерной сети фибриллярных структур толщиной около 8 нм, связанных друг с другом и с кристаллами гидроксиапатита. При декальцинации зрелая эмаль практически полностью растворяется, поэтому на гистологических срезах местам ее расположения соответствуют пустые пространства.

В процессе *созревания (вторичной минерализации)* эмали, происходящем по завершении ее секреции и первичной минерализации, содержание минеральных солей в ней значительно увеличивается, а органических веществ — снижается, что приводит к резкому повышению ее твердости. Это осуществляется путем притока и включения минеральных солей в эмаль при одновременном удалении из нее органических соединений (главным образом, белков) и воды. Считается, что в ходе созревания эмали уже образованные кристаллы растут в толщину и ширину, однако общее их количество не увеличивается. Указанные процессы протекают по времени не равномерно, а в виде ряда последовательных волн. При этом созревание эмали по продолжительности существенно преобладает над ее секрецией и первичной минерализацией: созревание занимает примерно 65 % всего процесса амелогенеза, а на секрецию и первичную минерализацию вместе приходится лишь около 35 %. Созревание эмали, так же как и ее секреция, начинается по режущей кромке передних зубов и на жевательных бугорках задних, распространяясь в направлении шейки зуба.

В результате процесса созревания наиболее высокий уровень минерализации эмали достигается в ее поверхностном слое, причем в направлении дентино-эмалевого соединения он снижается вплоть до самого внутреннего слоя начальной эмали, который также характеризуется повышенным содержанием минеральных веществ.

Созревание (вторичная минерализация) эмали обеспечивается благодаря активной деятельности энамелобластов (*энамелобластов стадии созревания*), которые образуются в результате структурно-функциональных преобразований *энамелобластов стадии секреции (секреторно активных энамелобластов)*, завершивших свою деятельность. По окончании секреции эмали энамелобласты проходят короткую *переходную фазу*, в течение которой они укорачиваются, утрачивают отростки Томса и включаются в процесс созревания эмали. Избыточные органеллы, участвовавшие в процессах секреции, подвергаются

аутофагии и перевариваются лизосомальными ферментами. Часть энамелобластов (около 25–50 % популяции) сразу же после завершения секреторной стадии гибнут механизмом апоптоза и фагоцитируются соседними клетками, а также макрофагами, активно мигрирующими в спавшийся эмалевый орган.

Клетки, образующие прилежащий промежуточный слой, пульпу эмалевого органа (звездчатый ретикулум) и его наружный слой, подвергаются гипертрофии, причем на их поверхности появляются многочисленные выпячивания и вдавления. Вместе с расположенной снаружи соединительной тканью и расширенными капиллярами они подвергаются реорганизации, превращаясь в извитой слой, внутри которого кровеносные сосуды максимально приближены к базальным отделам энамелобластов.

Процесс созревания эмали имеет циклический характер, который связан с морфологическими особенностями энамелобластов. Среди последних обнаруживаются клетки двух типов, которые претерпевают последовательные циклы взаимных превращений (рис. 16.5).

Энамелобласты первого типа характеризуются появлением на их апикальной поверхности исчерченного края (структуры, сходной с щеточной каемкой, но не столь высокоорганизованной). Их базальные (удаленные от эмали) комплексы межклеточных соединений обладают значительной проницаемостью,

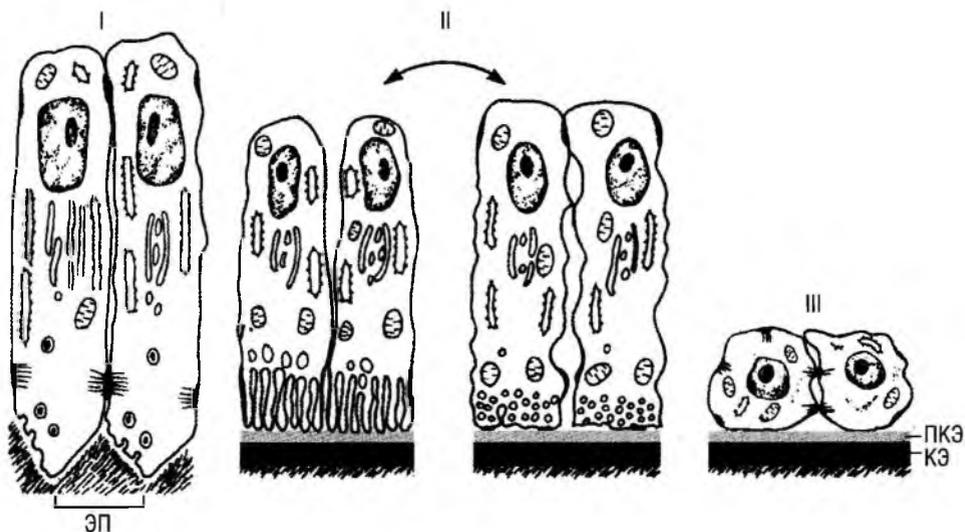


Рис. 16.5. Изменения энамелобластов при секреции и созревании эмали: I — секреторно активные энамелобласты (на стадии секреции и первичной минерализации эмали, вырабатывающие начальную беспризмную, а в дальнейшем — призмную эмаль); II — энамелобласты стадии созревания (вторичной минерализации) эмали: слева — клетки первого типа с исчерченным апикальным краем, справа — клетки второго типа с гладкой апикальной поверхностью; III — энамелобласт на защитной (постсекреторной) стадии после завершения стадии созревания, который совместно с прилежащими к нему эпителиальными клетками эмалевого органа войдет в состав редуцированного эмалевого эпителия (вторичной кутикулы эмали). ЭП — эмалевые призмы; КЭ — конечная эмаль; ПКЭ — первичная кутикула эмали

а апикальные (прилежащие к эмали) — высокой плотностью. Для этих клеток характерна очень высокая активность процессов эндоцитоза. Их цитоплазма содержит многочисленные лизосомы, комплексы трубчатых каналов, высокие концентрации кальций-связывающих белков. Установлено, что эти клетки участвуют преимущественно в активном транспорте неорганических ионов, которые переносятся через их цитоплазму и выделяются на апикальной поверхности. Через исчерченный край, по-видимому, осуществляется секреция в созревающую эмаль ферментов, разрушающих содержащиеся в ней белки, а также всасывание продуктов их распада, которые далее расщепляются в их лизосомах. По некоторым данным, такие клетки численно преобладают, составляя до 75–80 % всех энамелобластов фазы созревания.

Энамелобласты второго типа обладают гладкой апикальной поверхностью. Их базальные комплексы соединений непроницаемы, а апикальные, напротив, обладают высокой проницаемостью. Активность эндоцитоза выражена умеренно. Эти клетки принимают основное участие в удалении из эмали органических веществ и воды. Молекулы этих веществ легко проникают в межклеточное пространство в области апикальных концов клеток, а затем транспортируются пузырьками, образуясь на их латеральных поверхностях.

Преобразование энамелобластов с исчерченным краем в клетки с гладкой апикальной поверхностью происходит очень быстро (в течение 1 ч), однако обратное превращение осуществляется значительно медленнее и требует метаболической перестройки. В целом весь цикл занимает около 8 ч и трижды завершается в течение одних суток. В ходе повторных циклических превращений энамелобластов одного типа в клетки другого 50 % длительности каждого цикла клетки имеют фенотип энамелобластов с исчерченным краем, 25 % — фенотип клеток с гладкой поверхностью и 25 % времени занимает восстановление исчерченного края на апикальной поверхности энамелобластов. Одновременно с преобразованиями апикальной поверхности клеток происходят изменения их латеральной поверхности, несущей комплексы межклеточных соединений, а также реорганизация их ультраструктуры. Волны превращения циклически охватывают крупные группы энамелобластов, распространяясь по поверхности коронки развивающегося зуба от участков с наименее зрелой эмалью (в области шейки) до отделов с наиболее зрелой эмалью (жевательные бугорки и режущий край коронки). Сигналы, запускающие циклы преобразований энамелобластов, остаются неясными. Межклеточная жидкость в области участков эмали, покрытых энамелобластами с исчерченным краем, имеет слабокислую реакцию (рН 5,8–6,1), тогда как в области расположения энамелобластов с гладкой поверхностью реакция этой жидкости нейтральная (рН 7,2–7,4).

В ходе созревания эмали из нее почти полностью удаляются амелогенины (на которые в фазе секреции приходилось 90 % белков эмалевого матрикса) и амелобластины; в зрелой эмали сохраняется некоторое количество энамелинов и тафтелина. Последний содержится в участках эмалевых пучков, что отражено в названии белка (англ. tuft — пучок). Содержание энамелинов, которое в развивающейся эмали составляет 10–15 % от общего количества белков, в зрелой эмали превышает 50 %.

По мере вторичной минерализации эмали кристаллы гидроксиапатита растут и постепенно заполняют собой пространства, ранее занимаемые белками матрикса и водой. При этом рН эмали, который в течение стадии секреции и первичной минерализации стабильно удерживался на уровне 7,23, начинает циклически колебаться между нейтральными и слабокислыми (рН 6,0) величинами. Возможная деминерализация образующихся кристаллов предотвращается благодаря тому, что амелобласты стадии созревания (в особенности с исчерпанным краем) активно выделяют в эмаль ионы бикарбоната, которые нейтрализуют избытки ионов водорода, освобождающихся в периоды роста кристаллов. Образование бикарбонатных ионов обеспечивается высокой активностью фермента карбоангидразы в цитоплазме амелобластов.

Рост кристаллов в созревающей эмали протекает не равномерно, а циклически: фаза активного роста сменяется его остановкой (резким замедлением), после которой вновь происходит активный рост, и т. д. Эта периодичность обусловлена повторяющимися изменениями: 1) содержания ионов кальция; 2) структурно-функциональных характеристик энамелобластов (в особенности их апикальных отделов); 3) локальных значений рН и активности бикарбонатной буферной системы.

Кальций, участвующий во вторичной минерализации эмали, очень быстро захватывается из крови и переносится в эмаль. Как показали наблюдения на экспериментальных моделях, меченый кальций, введенный животному внутривенно, уже через 2 с проходит через энамелобласты с гладкой апикальной поверхностью и через 3,5–6 с — через энамелобласты с исчерпанный поверхностью, после чего проникает в эмаль на глубину более 50 мкм за следующие 2 с.

Стадия созревания (вторичной минерализации) эмали продолжается (в зависимости от типа зуба) от многих недель до нескольких лет. В этот длительный период отмечается вторая волна гибели энамелобластов — путем апоптоза погибают еще около 25 % этих клеток, поэтому стадию созревания эмали завершают лишь менее 50 % популяции энамелобластов, исходно участвовавших в секреции эмали.

После завершения созревания эмали энамелобласты утрачивают свою дифференцировку и уменьшаются, превращаясь в низкие кубические клетки с гладкой апикальной поверхностью. Между ними и поверхностью эмали откладывается в виде тонкого слоя последний секреторный продукт этих клеток — материал, по структуре сходный с базальной мембраной. Этот слой, известный как *первичная кутикула зуба (эмали)*, служит местом прикрепления полудесмосом энамелобластов. К этим измененным энамелобластам снаружи прилежит эпителиальный пласт, состоящий из остатков эмалевого органа — его промежуточного слоя, спавшейся пульпы и наружного эмалевого эпителия. В совокупности такая эпителиальная оболочка известна как *редуцированный эмалевый эпителий (вторичная кутикула зуба)*. Вторичная кутикула совместно с первичной образуют *кутикулу зуба*, или *кутикулу эмали (оболочку Насмита)*.

Кутикула зуба остается на поверхности сформированной эмали до прорезывания зуба и играет важную защитную роль. Она отделяет эмаль от зубного мешочка и тем самым предохраняет ее от контакта с мезенхимными клетками зубного мешочка или дифференцирующимися из них клетками соединительной ткани. Если такой контакт все же происходит, это может привести к разрушению

(резорбции) эмали с образованием множественных мелких дефектов. Описаны также случаи, когда соприкосновение клеток зубного мешочка с эмалью приводило к их дифференцировке в цементобласты, которые откладывали цемент на поверхности эмали, придавая ей неприглядный внешний вид. Редуцированный эмалевый эпителий, однако, не является, как ранее полагали, пассивной остаточной структурой — завершая свою деятельность, он активно выполняет некоторые важные функции. Так, он вырабатывает ряд факторов, необходимых для начала прорезывания зуба, а несколько позднее совместно с эпителием полости рта участвует в образовании зубодесневого соединения при прорезывании коронки в полость рта (см. главу 18).

В целом, оценивая весь *жизненный цикл энамелобластов* и их роль в образовании эмали, можно выделить следующие стадии (фазы) их деятельности, которые характеризуются последовательными изменениями уровня и характера их дифференцировки и соответствующими изменениями функции (см. рис. 16.2 и 16.5):

Таблица 16.2. Динамика образования эмали во временных зубах

Наименование зуба		Количество эмали, образованной к моменту рождения	Сроки завершения вторичной минерализации эмали, мес после рождения	Сроки прорезывания, мес
Верхние	Центральный резец	5/6	1,5	8–12
	Боковой резец	2/3	2,5	9–13
	Клык	1/3	9	16–22
	Первый моляр	Слившиеся бугорки коронки, окклюзионные участки минерализованы полностью, коронка минерализована на 1/2–3/4 высоты	6	13–19
	Второй моляр	Слившиеся бугорки коронки, окклюзионные участки минерализованы не полностью, коронка минерализована на 1/5–1/4 высоты	11	25–33
Нижние	Центральный резец	3/5	2,5	6–10
	Боковой резец	3/5	3	10–16
	Клык	1/3	9	17–23
	Первый моляр	Слившиеся бугорки коронки, окклюзионные участки минерализованы полностью	5,5	14–18
	Второй моляр	Слившиеся бугорки коронки, окклюзионные участки минерализованы неполностью	10	23–31

Примечание. По данным М. М. Ash, Jr., S. J. Nelson, 2003, с изменениями.

- 1) *морфогенетическая (предсекреторная) стадия* — дифференцировка клеток внутреннего эмалевого эпителия в функционально неактивные презна-мелобласты при образовании эмалевого органа;
- 2) *стадия дифференцировки* — дифференцировка презна-мелобластов с их преобразованием в функционально активные (секреторные) энамелобла-сты, предшествующая активной выработке эмали;
- 3) *стадия секреции и первичной минерализации эмали* — обеспечивается ак-тивной секреторной деятельностью энамелобластов;
- 4) *стадия созревания* — вторичная минерализация эмали двумя типами эна-мелобластов фазы созревания;
- 5) *защитная (постсекреторная) стадия* — завершение вторичной минерали-зации, утрата энамелобластами дифференцировки, их включение в состав редуцированного эмалевого эпителия (вторичной кутикулы эмали), ко-торый предохраняет эмаль от возможного повреждения до прорезывания зуба и обеспечивает формирование защитного зубодесневого соединения.

Минерализация твердых тканей (дентина и эмали) коронки временных зубов начинается между 4-м и 6-м месяцами внутриутробного развития. Завершение формирования коронки (вторичной минерализации эмали) всех временных зу-бов происходит в течение первого года после рождения, причем этот период за-нимает в среднем около 10 мес с начала процесса обызвествления (табл. 16.2). Продолжительность периода с начала формирования твердых тканей до полного завершения вторичной минерализации эмали во временных зубах варьирует от минимального (9 мес) для резцов до максимального (13 мес) для вторых моляров.

16.4. ОКОНЧАТЕЛЬНОЕ СОЗРЕВАНИЕ (ТРЕТИЧНАЯ МИНЕРАЛИЗАЦИЯ) ЭМАЛИ

Созревание эмали, связанное с нарастанием в ней содержания минераль-ных веществ, не полностью завершается в сформированной коронке непро-резавшегося зуба. *Окончательное созревание (третичная минерализация) эмали* происходит уже *после прорезывания зуба*, особенно интенсивно в те-чение 1-го года нахождения коронки в полости рта, затем отмечается замед-ление этого процесса. Полная минерализация эмали с ее насыщением макро- и микроэлементами наступает через 3 года после прорезывания зуба. В частности в течение этого периода в эмали увеличивается количество кристаллов фторапатита, которые слабее растворимы в кислотах, чем ги-дроксиапатиты. В результате эмаль становится менее уязвимой для кислот.

Одновременно с нарастанием содержания минеральных веществ в созрева-ющей эмали снижается концентрация органических веществ. Так, эмаль про-резавшегося зуба содержит в 25–100 раз меньше белковых веществ, чем слабо минерализованная эмаль развивающегося зуба. Хотя некоторое количество ионов может проникать в эмаль со стороны дентина, основным источником поступающих в нее неорганических веществ служит слюна, которая являет-ся перенасыщенным раствором кальция и фосфора. Эти ионы, однако, не вы-падают в осадок благодаря присутствию в слюне ингибиторов преципитации,

404. *Werner J. A., Tillmann B., Schleicher A.* Functional anatomy of the temporomandibular joint. A morphologic study on human autopsy material // *Anat. Embryol.* — 1991. — Vol. 183. — P. 89–95.

405. *Wertz P. W., Squier C. A.* Cellular and molecular basis of barrier function in oral epithelium // *Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Syst.* — 1991. — Vol. 8, N 3. — P. 237–269.

406. *White S. N. et al.* Biological organization of hydroxyapatite crystallites into a fibrous continuum toughens and controls anisotropy in human enamel // *J. Dent. Res.* — 2001. — Vol. 80, N 1. — P. 321–326.

407. *White S. N. et al.* The dentino-enamel junction is broad transitional zone uniting dissimilar bioceramic composites // *J. Am. Ceram. Soc.* — 2000. — Vol. 83. — P. 238–240.

408. *Whitley B. D., Ferguson J. W., Harris A. J., Kardos T. B.* Immunohistochemical localisation of substance P in human parotid gland // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* — 1992. — Vol. 21, N 1. — P. 54–58.

409. *Winning T. A., Townsend G. C.* Oral mucosal embryology and histology // *Clin. Dermatol.* — 2000. — Vol. 18, N 5. — P. 499–511.

410. *Wise G. E.* Cellular and molecular basis of tooth eruption // *Orthod. Craniofac. Res.* — 2009. — Vol. 12, N 2. — P. 67–73.

411. *Wise G. E., Frazier-Bowers S., D'Souza R. N.* Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* — 2002. — Vol. 13, N 4. — P. 323–334.

412. *Wise G. E., King G. J.* Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement // *J. Dent. Res.* — 2008. — Vol. 87, N 5. — P. 414–434.

413. *Wonneberg E. M., Kuhl K., Zuhrt R.* Das alternabhängige Phänomen der Wurzelidentintransparenz und die daraus ableitbaren Konsequenzen für die Gangranbehandlung // *Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde Mit Zentralblatt.* — 1990. — Bd. 78, N 6. — S. 517–519.

414. *Woo J. S. et al.* Expression of cathelicidin in human salivary glands // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2003. — Vol. 129, N 2. — P. 211–214.

415. *Yagi T., Suga S.* SEM investigations on the human sclerosed dentinal tubules // *Shigaku Odontology.* — 1990. — Vol. 78, N 2. — P. 313–337.

416. *Yamaguchi M.* RANK/RANKL/OPG during orthodontic tooth movement // *Orthod. Craniofac. Res.* — 2009. — Vol. 12, N 2. — P. 113–119.

417. *Yokota R.* On the developmental process of “ameloblast grouping and dancing” in the formation of Hunter-Schreger bands in Indian elephant molar tooth germ // *J. Oral. Biosci.* — 2006. — Vol. 48, N 1. — P. 42–53.

418. *Zainal Ariffin S. H. et al.* Cellular and molecular changes in orthodontic tooth movement // *Sci. World J.* — 2011. — Vol. 11. — P. 1788–1803.

419. *Zeichner-David M. et al.* Control of ameloblast differentiation // *Int. J. Dev. Biol.* — 1995. — Vol. 39. — P. 69–92.

420. *Zeichner-David M. et al.* Role of Hertwig's epithelial root sheath cells in tooth root development // *Dev. Dynamics.* — 2003. — Vol. 228. — P. 651–663.

421. *Zhang J. Q., Iijima T., Tanaka T.* Scanning electron microscopic observation of the vascular wall cells in human dental pulp // *J. Endodont.* — 1993. — Vol. 19, N 2. — P. 55–58.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- А**
Агевзия 88
Аглоссия 388
Адентия
– вторичная (приобретенная) 425
– первичная (врожденная) 425
– – полная 424
– – частичная 424
Адиipoциты *См.* Клетки жировые
Аллопластика 531
Аллотрансплантация 532
Альвеола зуба (альвеола зубная)
См. Отросток альвеолярный
Амелин (амелобластин, шитлин) 437, 438, 459
Амелогенез *См.* Эмали образование
Амелогенин 138, 402, 438, 456, 459
Амилаза слюны 96, 108, 115, 550
Анастомозы артериоло-венулярные 236
Анкилоглоссия 388
Апоптоз 39, 48, 217, 290, 291, 312, 415
Аппарат зуба поддерживающий (пародонт)
73, 134, 151, 156, 160, 196, 202, 266, 281,
308, 315, 461, 478, 568
Астомия 388
Аутоотрансплантация 532
Ахейлия 392
- Б**
Белки дентина 162, 437
– – роль в секреции и минерализации
дентина 438
– катионные (в нейтрофилах, макрофагах)
40, 315
– цемента 202
– эмали 138, 459
– – роль в секреции и минерализации
эмали 457
Белок костный морфогенетический
(КМБ) 163, 192, 202, 287, 292, 299, 326,
415, 421, 434, 479, 487, 495, 540, 557
Биопленки микробные 37, 149
Биоэквивалент ткани 533, 543, 547
Бляшка зубная 150
– – наддесневая 150, 317
– – поддесневая 150, 316, 572
– – формирование 149
Бона узелки *См.* Жемчужины Серра
Борозда
– десневая 71, 305
– щечно-губная 407
– языка срединная 83
– языка терминальная 83
Бороздки эмалевые 415
Буторок(и)
– жевательные коронки зуба 133, 439, 470
– язычные боковые 384
– – непарный 384
Бухта ротовая *См.* Ямка ротовая
- В**
Веретена эмалевые 146, 147, 436
Вещество Р 45, 123, 237, 246, 261, 285
Взаимодействия эпителиально-мезенхимные
в развитии зубов 415, 417, 420, 445, 452
– – – слюнных желез 393, 395
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)
56, 98, 109, 128, 501, 552
Влагалище эпителиальное гертвиговское
(корневое) 266, 271, 284, 401, 403, 445
Волокна аргирофильные *См.* Волокна
ретикулярные
– главные периодонта 274
– коллагеновые 51, 228, 275, 337, 480
– Корфа *См.* Волокна радиальные дентина
– нервные в прементине и дентине 177, 232
– – в пульпе зуба *См.* Пульпа зуба:
иннервация
– – периодонта *См.* Периодонт:
иннервация
– – слизистой оболочки полости рта
См. Полость рта: иннервация слизистой
оболочки
– окситалановые 52, 228, 278
– прободающие (в стенке зубной альвеолы
и цементе) 196, 202, 275, 291

- радиальные дентина 167
- ретикулярные 52, 228, 232, 241, 278, 392
- тангенциальные дентина 167, 443
- Томса *См.* Отростки одонтобластов
- шарпеевские *См.* Волокна прободающие
- Эбнера *См.* Волокна тангенциальные дентина
- эластические 52, 228, 337, 340, 347, 380, 392
- элауниновые 52

Г

- Галитоз 39
- Гидроксиапатит кристаллы 140, 150, 158, 164, 199, 253
- Гингивит 21, 30, 73, 312, 317, 359
- Гипердентия (гипердонтия) 426
- Гиперкератоз 21, 30, 34, 62
- Гиперсаливация 104, 105
- Гиперцементоз (гиперплазия цемента) 206
 - виды 206
 - генерализованный 208
 - диффузный 207
- Гипогевзия 88
- Гиподентия (гиподонтия) 425
- Гипосаливация 104, 154, 548
- Гистиоциты *См.* Макрофаги
- Глобулы в дентине *См.* Калькосфериты
- Граница дентино-цементная
 - См.* Соединение дентино-цементное
 - цемента-эмалевая 196, 197
- Гранулемы в собственной пластинке слизистой оболочки 64
 - периапикальные 273, 284
- Гранулоциты в жидкости десневой борозды 314
 - в собственной пластинке слизистой оболочки полости рта 51
 - в периодонте 270
 - в пульпе зуба 223, 256, 509
 - в слюне 95, 312
 - в эпителии прикрепления и десневой борозде 311, 312, 318
- Гранулы Бирбека клеток Лангерганса 44
 - гликогена 29, 77, 214, 325, 412
 - кератогиалиновые 27
 - липофусциновые 49, 112
 - пластинчатые 25, 27
 - секреторные в исчерченных протоках слюнных желез 111
 - – зимогенные в сероцитах слюнных желез 108
 - – одонтобластов 215

- – слизистые в мукоцитах слюнных желез 109
- – тучных клеток 49
- – энамелобластов 462
- Фордуса *См.* Пятна Фордуса
- Губа, железы 77
 - кожный отдел 75
 - мышечная основа 75
 - подслизистая основа 77
 - промежуточный отдел (красная кайма) 75, 76
 - развитие 372, 377
 - – пороки 385, 392
 - слизистая оболочка 77
 - – – собственная пластинка 75
 - – – эпителий 75
 - слизистый отдел 77

Д

- Дентиклы 254
 - истинные 255
 - ложные 255
 - механизмы образования 255
- Дентин, возрастные изменения, 194
 - вторичный (регулярный, физиологический) 187
 - – образование 187, 449
 - гиперчувствительность 185
 - гипоминерализованный 164
 - гранулярный слой (зернистый слой Томса) 165
 - иннервация 177
 - интерглобулярный 165
 - интертубулярный 161, 179, 186
 - межклеточное вещество (матрикс) 161
 - мертвые пути 193
 - минеральная основа 164
 - образование (дентиногенез) 158, 434, 439, 445
 - общая характеристика 157
 - обызвествление (минерализация) 192
 - околопульпарный 167, 186
 - органические компоненты 162
 - особенности во временных и постоянных зубах 158
 - первичный 185
 - – образование 449
 - перитубулярный 161, 170, 176, 178, 181, 186, 194
 - – образование 444
 - плащевой 167
 - прозрачный *См.* Дентин склерозированный

- проницаемость 179
- склерозированный 181, 192
- состав химический 175
- третичный (заместительный) 187
- – образование 451
- – реактивный 188
- – репаративный 190
- трубочки (каналы дентинные) 157, 159, 168
- – ветвление 171
- – «гигантские» 170
- – плотность расположения 170
- факторы роста 162, 164
- функции 157
- цвет 158
- чувствительность 181, 245
- – гипотезы 182
- Дентинобласты *См.* Одонтобласты
- Дентиногенез *См.* Образование дентина
- Десмосомы 25, 27, 45
- Десна, межзубные сосочки 71
- прикрепленная часть 71
- рецессия 72
- свободная часть 71
- собственная пластинка 72
- строение 70
- эпителий 71
- Дефензины 31, 38, 40, 98, 109, 216, 256, 307, 315, 327, 552
- Диафрагма эпителиальная 445
- Дисгевзия 88
- Дуги жаберные 369
- производные 370

Ж

- Железа(ы) полости рта 94
- – – слюнные 130
- – – слюнные 94
- – – – большие 106
- – – – околоушные 126
- – – – поднижнечелюстные 114
- – – – подъязычные 118
- – – – возрастные изменения 123
- – – – выводные протоки 94, 110
- – – – добавочные и гетеротопические 126
- – – – изменения при муковисцидозе 129
- – – – изменения при облучении и химиотерапии 128
- – – – изменения при синдроме Шегрена 129
- – – – инволюция возрастная 124
- – – – иннервация 129
- – – – концевые отделы 126, 396

- – – – кровоснабжение и лимфоотток 121, 122
- – – – малые 94, 119
- – – – опухоли 128
- – – – развитие 393
- – – – регенерация 126
- щитовидная язычная 389
- Желобок десневой 71
- Жемчужины эмалевые 476
- эпителиальные (Эпштейна) 383
- – (кератиновые) Серра 420
- Жидкость дентинная 151, 172, 256
- десневой борозды 314
- – – антимикробные вещества 315
- – – диагностическое исследование 315
- – – состав 314
- интерстициальная в костной ткани 289
- – пульпы зуба 230
- ротовая (слюна смешанная) 94
- синовиальная височно-нижнечелюстного сустава 342
- – – – клеточные элементы 346
- – – – механизмы образования 344
- – – – функции 342
- эмалевая 140

З

- Зачаток зубной, закладка 399
- – компоненты 400
- – формирование и дифференцировка 399
- Зубы, аномалии количества 424
- – размеров 427
- – формы 429
- временные (молочные) 132, 524
- – прорезывание 495
- генерации 132
- закладка и развитие 420
- «мертвые» 159
- «мудрости» *См.* Моляры третьи
- – ретенция 516, 519
- нарушения прорезывания 500
- натальные 502
- неонатальные 502
- общие сведения 132
- перемещение ортодонтическое 495
- постоянные 132, 524
- – дополнительные 504
- – замещающие 504, 512
- – прорезывание 504, 512
- различия между временными и постоянными 524
- сверхкомплектные (добавочные) 427
- строение, общая характеристика 132

- функции 499
 - характеристика тканей 134
- И**
- Иммуноглобулины 49, 66, 91, 114, 173, 223, 256, 258, 315, 439, 304, 315, 437
 - секреторные класса А 59, 64, 98, 109, 112, 124, 149, 173, 258, 304, 315, 437
 - Иммунотерапия сублингвальная (СЛИТ) 66
 - Индекс кариопикнотический эпителия 34
 - созревания эпителия 34
 - эозинофильный эпителия 34
 - Индукция дифференцировки клеток 563
 - остеогенеза (остеоиндукция) 570, 573
 - стволовых клеток 539, 541
 - толерантности (иммунной) слизистой оболочки полости рта 65
 - эмбриональная (тканевая) 397, 401, 421, 439, 445, 455
 - Иннервация слизистой оболочки полости рта 54
 - периодонта 280
 - пульпы зуба 244
 - Интегрины 30, 110, 326, 423, 460
 - Интерлейкины 31, 41, 45, 48, 66, 216, 229, 256, 285, 291, 302, 312, 325, 342, 345, 355, 489, 495, 551
 - Исчерченность базальная эпителиоцитов 111
 - поперечная эмалевых призм 464
 - радиальная дентина 168
 - стенки альвеолы 292
 - цемента 199
- К**
- Калликреин 103, 111, 460
 - Калькосфериты (глобулы) в дентине 164, 166, 443, 453
 - Кальпротектин 31, 100, 315
 - Камень зубной 150
 - Камера пульпарная *См.* Полость пульпарная (полость зуба)
 - Канал(ы) корня зуба 134, 525
 - – добавочные 134
 - проводниковый 513
 - прорезывания 488
 - слезно-носовой 371
 - Канальцы дентинные *См.* Трубочки (канальцы дентинные)
 - костные 219, 303
 - межклеточные секреторные в концевых отделах желез 108, 109, 110
 - цемента 201
 - Кариес зубов 153, 188, 195, 211, 221, 227, 238, 255, 319, 359, 425, 431, 472, 509, 525, 528, 531, 552, 568
 - Карман(ы) десневой 305, 311, 316, 318
 - жаберный(е) (глоточный(е)) 369
 - Кателицидины 31, 40, 57, 307
 - Кератиносомы *См.* Гранулы пластинчатые
 - Киста(ы) апикальная (кистогранулема) 284
 - врожденная слизистой оболочки полости рта 392
 - пульпарная 252
 - Клетки базальные вкусовых почек 85, 87
 - – междольковых протоков слюнных желез 110, 112
 - белковые слюнных желез *См.* Сероциты
 - бокаловидные протоков слюнных желез 112
 - вкусовые (вкусовые эпителиоциты, сенсорные клетки) 86
 - внутренние эмалевые эмалевого органа 412
 - главные междольковых протоков слюнных желез 112
 - дендритные антигенпредставляющие эпителиа слизистой оболочки полости рта *См.* Клетки Лангерганса
 - – – периодонта 268
 - – – пульпы зуба 163, 221, 585
 - – – собственной пластинки слизистой оболочки полости рта 51, 65
 - – – язычной миндалины 90
 - железистые слюнных желез 123
 - жировые (адипоциты) 49
 - камбиальные эпителиа слизистой оболочки полости рта 25
 - Лангерганса эпителиа слизистой оболочки полости рта 43, 44, 58, 62
 - малодифференцированные периодонта 270
 - – – пульпы зуба 190, 225
 - – – слизистой оболочки полости рта 48
 - Меркеля 45
 - миоэпителиальные слюнных желез 108, 110
 - наружные эмалевые эмалевого органа 411
 - неэпителиальные в составе эпителиального пласта слизистой оболочки полости рта 40
 - отростчатые в эпителии 42
 - – – пульпы эмалевого органа 414
 - плазматические (плазмощиты) пульпы зуба 211, 223

- собственной пластинки слизистой оболочки полости рта 18, 50, 58, 63, 72, 81, 90
 - стромы слюнных желез 109, 114, 120
 - поддерживающие вкусовых почек 87
 - прогениторные (родоначальные) 127, 535
 - зубного мешочка 271
 - понятие 225
 - пульпы зуба 225
 - слюнных желез 111, 126
 - серомукозные слюнных желез 118, 120
 - синовиальные (синовиоциты) височно-нижнечелюстного сустава 341
 - слизистые слюнных желез *См.* Мукоциты
 - собственной пластинки слизистой оболочки полости рта 47
 - стволы апикального сосочка зуба 517
 - индуцированные плюрипотентные 539
 - незрелой пульпы зуба 227
 - понятие 535
 - пульпы выпавших временных зубов 226, 510
 - пульпы зуба 211, 224, 226
 - свойства 536
 - слюнных желез 111
 - соматические (постнатальные) 536
 - стромальные костного мозга 227
 - типы 536
 - эмбриональные 536
 - эпителия слизистой оболочки полости рта 25
 - тучные периодонта 270
 - пульпы зуба 224, 232,
 - собственной пластинки слизистой оболочки полости рта 47, 49, 63
 - стромы слюнных желез 120
 - эпителия слизистой оболочки (на цитологических мазках) 33
 - — — — базальные 33
 - — — — парабазальные 33
 - — — — поверхностные 33
 - — — — промежуточные 33
 - Коллаген 24, 51, 158, 162, 166, 190, 199, 202, 215, 219, 228, 271, 275, 278, 287, 291, 308, 325, 330, 353, 394, 402, 435, 441, 452, 456, 484, 539, 546, 573
 - Кольцо лимфоэпителиальное глоточное (Пирогова–Вальдейера) 92
 - Комплекс дентино-пульпарный (пульпарно-дентинный) 158, 211
 - Компонент(ы) секреторный в клетках слюнных желез 109, 112, 114, 120, 124
 - системы комплемента 314, 315
 - Конкременты в протоках слюнных желез 124
 - Корень зуба анатомический 133
 - канал добавочный 448
 - клинический 134
 - развитие 445
 - Коронка зуба анатомическая 132
 - клиническая 133
 - поверхности 133
 - развитие 511
 - Кость альвеолярная губчатая 293
 - компактная 293
 - поддерживающая 293
 - пучковая 292
 - разрушение при пародонтите 301
 - собственно (стенка зубной альвеолы) 285
 - Край режущий коронки зуба 133
 - Ксенотрансплантация 532
 - Ксеростомия 104, 129, 548
 - Кутикула зуба (эмали) (оболочка Насмита) 148, 469
 - вторичная (редуцированный эмалевый эпителий) 148, 469, 471, 492
 - первичная 148, 308, 469
 - функции 469
- ## Л
- Лабиринт базальный в исчерченных протоках слюнных желез 111
 - Лактоферрин 40, 56, 97, 100, 108, 123, 315, 327, 341
 - Лакуны остеоцитарные 288, 299
 - резорбционные (эрозионные) в костной ткани и цементе 199, 205, 270, 289, 296
 - хондроцитов 325, 336, 353
 - цементоцитов 480
 - Лейкоциты, миграция 305, 311
 - Лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) 285, 289, 298, 302, 489, 495, 508
 - Лизоцим 56, 100, 315, 327, 341
 - Лимфоциты 18, 59
 - большие гранулярные (NK-клетки) 50, 58, 216
 - в жидкости десневой борозды 314
 - в синовиальной жидкости 346, 358
 - в слюне 95
 - в слюнных железах 113, 114, 120, 129
 - в периодонте 270, 302, 290
 - в пульпе зуба 223, 232, 256
 - в собственной пластинке слизистой оболочки полости рта 47, 50, 54, 312

- интраэпителиальные 42, 56, 90, 312
- регуляторные 66
- В 50, 58, 72, 90, 114, 223, 256, 290, 314, 346
- Т 42, 50, 58, 65, 72, 90, 129, 223, 256, 290, 302, 314, 346, 510
- – хелперы 42, 50, 66, 91, 129, 223, 256
- – цитотоксические 42, 50, 91, 129, 223, 256
- Линия(и)
 - белая слизистой оболочки щеки 22
 - демаркационная (покоя) дентина 187
 - дентина контурные Оуэна 185, 444
 - кальцитравматическая дентина 188
 - неонатальная эмали и дентина 145, 186, 444, 464
 - пограничная дентина (фронт минерализации) 166, 215, 438, 441
 - – суставного хряща височно-нижнечелюстного сустава 333
 - ростовые дентина Эбнера 185
 - – цемента 204
 - – эмали Ретциуса 144, 464
 - цементирующая в височно-нижнечелюстном суставе 331, 333
- Липаза язычная 96, 115
- Лицо 367
 - развитие 367
 - – пороки 385
- Ловушки нейтрофильные внеклеточные 41
- Лубрицин 326, 334, 336, 343
- Лунка зубная См. Альвеола зубная
- М**
 - Макроглоссия 389
 - Макродентия 428
 - Макростомия 388
 - Макрофаги 59
 - пародонта 270, 284, 291, 296, 299, 302, 304
 - пульпы зуба 211, 217, 220, 232, 256, 260, 264
 - роль в развитии и прорезывании зубов 417, 467, 490, 507, 509
 - синовиальной жидкости височно-нижнечелюстного сустава 345, 358
 - слюнных желез 113, 120
 - собственной пластинки слизистой оболочки полости рта 47, 49, 56, 81
 - Матрицы (в тканевой инженерии) 533, 539, 543, 546, 553, 559, 563, 567, 569, 573, 576
 - Мезенхима 137, 217, 227, 286, 368, 371, 373, 378, 384, 393, 401, 407, 415, 420, 434, 445, 452, 483, 487
 - Меланосомы 42
 - Меланоциты 21, 42, 71
 - регуляция активности 44
 - функция 42
 - Мембрана базальная эпителия слизистой оболочки полости рта 23
 - – эпителия прикрепления 308
 - – – – внутренняя 308
 - – – – наружная 308
 - Неймана См. Пластинка пограничная дентинной трубочки
 - Металлопротеиназы матрикса (МПМ) 164, 220, 285, 311, 325, 329, 346, 352, 358, 437, 460
 - Механизмы защитные слизистой оболочки: взаимодействие 64
 - – – – классификация морфофункциональная 59
 - – – – надэпителиальные 59
 - – – – подэпителиальные 62
 - – – – эпителиальные 62
 - Мешочек зубной 401, 418, 478
 - – образование 409, 418, 478
 - – производные 448, 478, 481
 - – роль в амелогенезе 455, 457
 - – – в прорезывании зубов 483, 488, 490, 495, 500, 513
 - – створчатые/прогениторные клетки 478, 554
 - Миелопероксидаза 40, 315
 - Микроглоссия 389
 - Микродентия 428
 - Микроорганизмы в слюне 95
 - в дентинных трубочках 180
 - в полости рта 37
 - – – численность 37
 - выявляемые в цитологических мазках 36
 - колонизирующие пелликулу 149
 - прикрепление к поверхности эпителия слизистой оболочки или зуба 38, 60, 149
 - роль в образовании зубной бляшки 150
 - – в развитии кариеса зуба 153
 - – – пульпита 264
 - – – пародонтита 316
 - Микростомия 388
 - Микрофлора резидентная 37, 95
 - Миндалина язычная 89
 - – клетки 91
 - – крипты 90
 - – лимфоидная ткань 91
 - – фолликулы 90
 - – эпителий 90
 - Миофибробласты 49, 269, 494
 - Моляры третьи 504, 514
 - – агенезия 520

- — — с точки зрения эволюции человека 520
- — перспективы клинического использования 520
- — ретенция 516, 519
- Моноциты 47, 51, 63, 100, 128, 221, 270, 283, 289, 304, 307, 310, 314, 346, 488, 507
- Морфогены 533, 540
- Муковисцидоз 129
- Мукозит полости рта 20, 88
- Мукоцеле 121
- Мукоциты 109, 114, 116, 128, 396
- Мышцы жевательные, возрастные изменения 363
 - — зависимость от характера питания 363
 - — строение 359
 - — типы мышечных волокон 361
 - — топография 360
 - — функции 359
- Н**
- Нагрузки жевательные 267, 512
- Небо вторичное 381
 - мягкое 79
 - — железы 80
 - — поверхность(и) 79
 - — — задняя (назальная, носоглоточная) 80
 - — — передняя (оральная, ротоглоточная) 79
 - — подслизистая основа 80
 - — эпителии 79, 80
 - — первичное 371, 381
 - — развитие 381
 - — пороки 387
 - — твердое 73
 - — зона(ы) 74
 - — — железистая 74
 - — — жировая 73
 - — — краевая (латеральная) 75
 - — — небного шва (медиальная) 75
 - — эпителий, 59
- Нейропептиды 123, 224, 246, 248, 253, 260, 355
- Нейтропения 41, 313
- О**
- Одонтобласты 211, 417
 - жизненный цикл 216
 - возрастные изменения 216
 - дифференцировка 259, 435
 - отросток (волокно Томса) 157, 161, 165, 171, 174, 182, 189, 193, 212, 436
 - реакция на повреждение 257
 - сравнение с клетками других твердых тканей 218
 - структурная организация 212, 436
 - топография 212
 - функции 211, 215
 - ультраструктура 214, 436
 - тело 214, 436
 - цитофизиология 215
- Одонтокласты 270, 282, 507, 509
- Окклюзия 22, 323, 354, 363, 485
- Окончания нервные в височно-нижнечелюстном суставе 350
 - — в дентине и предентине 182
 - — в перидонте 280
 - — в пульпе зуба 242
 - — в слизистой оболочке полости рта 54
 - — в слюнных железах 54
- Оксид азота 31, 40, 56, 216, 237, 247, 289, 342
- Онкоциты в слюнных железах 125
- Орган эмалевый 411
 - — внутренний эпителий 412
 - — наружный эпителий 411
 - — промежуточный слой 412
 - — пульпа 412
 - — стадия «колокольчика» 402, 411, 415, 419, 434, 452, 485
 - — — «шапочки» 402, 409, 411, 415, 418, 422, 452, 558
 - — строение и дифференцировка 410, 411, 415, 417
 - — шейка 411, 419
 - — околоротовой щели (Хивица) 78
- Ортокератоз 28, 71, 391
- Остатки эпителиальные Малассе 266
 - — — возрастные изменения 273
 - — — клиническое значение 273, 420
 - — — образование 271, 420, 446, 448
 - — — перспективы использования в тканевой инженерии 274, 557
 - — — строение 272, 281, 308
 - — — типы 272
 - — — участие в патологических процессах 273, 284, 448
 - — — функции 273, 281
 - — — Серра 420, 513, 587
- Остеобласты 198, 270, 281, 287, 290, 296, 376, 379, 401, 478, 487, 490, 511, 567, 570, 572, 576
- Остеодентин 191, 561, 567
- Остеокласты 198, 270, 289, 296, 298, 303, 311, 488, 490, 507, 571
- Остеопротегерин (OPG) 289, 290, 298, 490, 495, 508
- Остеоциты 198, 218, 288, 303

- Островки эпителиальные *См.* Остатки эпителиальные Малассе
- Отверстие(я)
- добавочных каналов корня зуба 160
 - корневого канала апикальное (верхушечное) 161
 - слепое языка 384
- Отросток(ки) альвеолярный(е) верхней челюсти
- – возрастные изменения 302
 - – клетки 286
 - – межклеточное вещество 291
 - – общая характеристика 285, 292
 - – перестройка при ортодонтическом перемещении зубов 298
 - – – физиологическом перемещении зубов 297
 - – регенерация 296
 - – – репаративная 300
 - – – физиологическая 296
 - – строение 292
 - – структурные дефекты 73, 295
 - – – – окончатые (фенестрации) 73, 295
 - – – – шелевидные (дегисценции) 73, 295
 - – – – лицевые 371
 - – – – верхнечелюстные (максиллярные) 371
 - – – – лобный 371
 - – – – нижнечелюстные (мандибулярные) 373
 - – – – носовые медиальный и латеральный 371
 - – – – нёбные 371
 - – одонтобластов (волокно Томса) *См.* Одонтобласты, отросток
 - – остеоцитов 198, 288
 - – цемтоцитов 135, 198, 201
 - – энамелобластов (Томса) 142, 145, 455, 460, 463, 466
- Отрыв (отделение) цемента от дентина 208
- П**
- Паракератоз 28, 70, 75, 90, 391
- Пародонт *См.* Аппарат зуба поддерживающий
- клеточные и тканевые механизмы развития заболеваний 316
- Пародонтит 21, 39, 73, 184, 205, 209, 246, 283, 286, 301, 310, 313, 317, 319, 425, 477, 569, 580
- Паротин 103
- Пелликула 109, 148, 154
- Пептид гистидин-изолейцин 45
- Пептид, связанный с кальцитониновым геном 45, 123, 224, 237, 246, 261, 285, 355
- Перегородка носовая 383
- эмалевая 415
- Перепонка глоточная (ротовая) 368
- Перикиматии 147, 526
- Периодонт 266
- апикальный 276
 - возрастные изменения 281
 - иннервация 280
 - клетки малодифференцированные и стволовые 270
 - – прогениторные зубного мешочка 271
 - – стволовые из апикального сосочка 271
 - кровоснабжение 279
 - лимфатические сосуды 280
 - межклеточное вещество 274
 - – главные волокна 274
 - – основное вещество 279
 - остеобласты 270
 - остеокласты и одонтокласты 270
 - строение 266
 - тучные клетки 270
 - фибробласты 268
 - функции 267
 - цементобласты 270
- Пероксидаза (сиалопероксидаза) 56, 98, 100, 108
- Петля шеечная эмалевого органа 412, 445, 455
- Петрификаты в пульпе зуба 253
- Пигменты экзогенные 21
- эндогенные (меланины) 21
- Плазмоциты *См.* Клетки плазматические
- Пластинка(и) вестibuлярная(ые) 407
- дентинной трубочки пограничная (мембрана Неймана) 174
 - зубная замещающая 419, 504
 - – образование 408
 - – судьба 418
 - – функции 504
 - прехордальная 368
 - эмалевые 146
- Полипептид вазоактивный интестинальный (ВИП) 45, 123, 237, 246, 261
- Пол генетический, определение *См.* Тест буккальный
- Полоски эмалевые *См.* Линии Ретциуса эмали
- Полость пульпарная (полость зуба) 134, 195
- – коронки (камера коронки) 134, 210, 525, 564
 - – носа, образование 381
 - – рта 17
 - – диафрагма мышечная 17

- дно 17
- крыша 17
- окончательная 383
- первичная 381
- подслизистая основа 22, 52
- слизистая оболочка 18
 - возрастные особенности 68
 - выстилающая (покровная) 22, 75
 - жевательная 22, 70
 - механизмы защитные *См.* Механизмы защитные слизистой оболочки
 - микрофлора резидентная (микроорганизмы) 39
 - собственная пластинка 46, 68
 - клетки 47
 - межклеточное вещество 51
 - слои 46
 - строение, общие закономерности 22, 46
 - специализированная 22, 82
 - иннервация 54
 - клиническое значение 19
 - кровоснабжение 53
 - лимфоотток 54
 - мукозит 20, 88
 - площадь поверхности 47
 - подвижность 22
 - проницаемость 67
 - развитие 391
 - пороки 392
 - рак 20
 - рецепторы 18
 - складки 22
 - толерантность иммунная 65
 - цвет 21
 - эпителий 23, 68
 - базальная мембрана 24, 109
 - барьерные свойства 31
 - взаимодействие с микроорганизмами 37
 - гистофизиология 30
 - десквамация 23
 - дифференцировка 30, 33
 - клетки 23
 - регенерация 25, 32, 62
 - показатели созревания количественные 34
 - строение 25, 28
 - цитологическая классификация 33
 - цитологическое исследование 32
 - собственно 17
- Полосы Гунтера–Шрегера эмали 143, 463
- Полудесмосомы 23, 308, 310, 315, 469
- Полудуния серозные (белковые)
 - Джиануцци 100, 110, 118
- Потенциал одонтогенный мезенхимы 422
- Почки (луковицы) вкусовые 55, 85
 - зубные (закладки зубов) 402, 408, 414, 418, 421
 - слюнных желез (закладки слюнных желез) 393
- Преддверие рта 17, 77, 79, 116, 391, 407
- Предентин 165, 174, 177, 215, 243, 251, 435, 437, 440
- Преодонтобласти 233, 254, 417, 423, 434, 439, 458, 484, 562
- Прецемент *См.* Цементоид
- Презнамелобласты 412, 454
- Призмы эмалевые, образование 139, 461, 464
 - строение 140, 463
 - форма 139, 140, 463
 - ход 139
- Прикус(ы) (генерации) зубов временный(е) 132, 399
 - постоянный 399
 - смешанный 399
- Прорезывание зубов *См.* Зубы, прорезывание
- Пространство периодонтотластическое 171, 173
 - периодонтальное 266, 527
- Протеазы микробные 313
 - тучных клеток 49, 224
 - эмали 460
- Проток(и) выводной(ые) слюнных желез
 - См.* Железы слюнные, выводные протоки
 - шитовидно-язычный 384
- Птиализм *См.* Гиперсаливация
- Пульпа зуба 134
 - архитектоника 230
 - возрастные изменения 250, 251, 253
 - воспаление 256
 - гистологические критерии 262
 - нейрогенное 260
 - иннервация 241
 - возможность восстановления утраченной иннервации 248
 - связь с болевой чувствительностью 245
 - интерстициальная жидкость 230
 - корневая 134, 210, 230
 - коронковая 134, 210, 230
 - кровоснабжение 233
 - возможность восстановления нарушенного кровоснабжения 239

- — гистофизиология сосудистого русла 237
- — — регуляция деятельности сосудов 237
- — — строение кровеносных сосудов в корне и коронке 233
- — лимфатические сосуды 240
- — межклеточное вещество 229
- — общая характеристика 210
- — обызвествленные структуры 210, 253
- — особенности во временных и постоянных зубах 248, 250
- — развитие 248, 414
- — распространение веществ 264
- — реакция на повреждающие факторы 255
- — рога 210
- — строение 414
- — функции 210, 211, 414
- эмалевого органа (звездчатый ретикулум) 410, 412, 414, 417, 440, 455, 458, 469, 488, 490
- Пульпит 153, 159, 220, 223, 237, 239, 241, 256, 561
- Пути мертвые в дентине 193
- Пучки эмалевые 146, 147
- Пучок сосудисто-нервный корневого канала 233, 242
- Пятна (гранулы) Фордиса 130, 588
- Р**
- Реакции аллергические 65
- врожденного (неспецифического) иммунитета 55
- приобретенного (специфического) иммунитета 58
- Регенерация
- альвеолярного отростка физиологическая 296
- костной ткани направленная 570
- периодонта репаративная 282
- — физиологическая 282
- слюнных желез репаративная 126
- — — физиологическая 126
- эпителия слизистой оболочки 32
- Ренин 103
- Ретенция зубов 427, 432, 499, 500, 512, 518, 522
- Ретикулум звездчатый *См.* Пульпа эмалевого органа
- Рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В (RANK) 290, 302, 490
- Рецепторы адгезии *См.* Интегрины
- вкусовые *См.* Почки вкусовые
- нервные *См.* Окончания нервные
- образ-распознающие (PRR) 32, 38, 57, 59, 62, 256
- — лектиновые С-типа (CLR) 57
- — NOD-подобные (NLR) 38, 57, 220, 256
- — толл-подобные (TLR) 38, 41, 57, 59, 65, 216, 220, 223, 256
- С**
- Связка периодонтальная *См.* Периодонт
- Сероциты 99, 108
- Сиаладенит 128
- Сиалолитиаз (болезнь слюнокаменная) 12
- Сиалопротеин дентина 162, 164, 215, 437, 443, 460
- костный 162, 199, 202, 206, 215, 219, 287, 299, 437, 479, 563
- Синдром Шегрена 129
- Система лакунарно-канальцевая в костной ткани 289
- Слой аморфный (смазанный) на поверхности дентина 193
- — клиническое значение 194
- — образование 193
- базальный эпителия слизистой оболочки полости рта 25, 28
- зернистый (гранулярный) дентина (Томса) 157, 165
- зернистый эпителия слизистой оболочки полости рта 26
- гиалиновый (Хоупвелла-Смита) 202, 447, 480
- поверхностный эпителия слизистой оболочки полости рта 29
- роговой эпителия слизистой оболочки полости рта 27
- шиповатый эпителия слизистой оболочки полости рта 25, 28
- Слюна, антимикробные системы 98, 99
- микробные клетки 95
- состав 94
- суточная выработка 95
- функции 96, 97
- Соединение дентино-цементное (цементодентинное) 158, 202
- — в канале корня зуба 160
- дентино-эмалевое 147, 158
- зубодесневое, возрастные изменения 315
- — строение 304
- — функции 304
- Соматостатин 246, 247
- Сосочек(ки) десневой(ые) межзубный(ые) 70
- зубной (в зубном зачатке) 401, 403

- — дифференцировка 402
- — образование 402
- резцовый 75, 382
- собственной пластинки слизистой оболочки 46, 53, 65, 68, 72, 75, 77, 79, 81, 305, 307
- языка грибовидные 85
- — желобоватые 85
- — листовидные 85
- — нитевидные 84
- — развитие 392
- Сплетение(я) волокон (соединительно-тканых) периодонта промежуточное 275
- нервное в периодонтальном пространстве 280
- — глубокое (первичное) слизистой оболочки полости рта 54
- — подэпителиальное (вторичное) слизистой оболочки полости рта 54
- — субодонтобластическое (Рашкова) в пульпе зуба 232, 242, 247, 249
- сосудистое капиллярное периодонта 279
- — — в сосочковом слое собственной пластинки слизистой оболочки 53
- — — субодонтобластическое в пульпе зуба 235
- Стоматит 19, 105
- Сустав височно-нижнечелюстной, возрастные изменения 350, 352
- — диск суставной 336
- — — гистологическое строение 336
- — — топографические особенности 337, 329
- — задисковая ткань 323, 349
- — иннервация 350
- — капсула суставная 339
- — — общая характеристика и функции 339
- — — гистологическое строение 339
- — — жидкость синовиальная См. Жидкость синовиальная височно-нижнечелюстного сустава
- — клеточные и тканевые механизмы развития заболеваний 354
- — кровоснабжение 350
- — развитие 378
- — связки 347
- — строение 321
- — структурные компоненты 322
- — суставные поверхности 324
- — тканевая инженерия 575
- — функции 321
- — хрящ суставной 324
- — — архитектоника 329
- — — гистологическое строение 324

Т

- Тело жировое (жировые комочки) Биша щеки 77
- Тельце(а) Барра 35
- слюнные 95, 312
- Фатера—Пачини 79
- Терапия клеточная 535
- Тест буккальный 35
- Тканевая инженерия 533
- — генно-усиленная 541
- — зуба 552
- — костной ткани челюстно-лицевой области 569
- — методы 533, 541
- — пародонта 568
- — пульпарно-дентинного комплекса 560
- — слизистой оболочки полости рта 543
- — слюнных желез 548
- — структур височно-нижнечелюстного сустава 575
- Ткани волокнистые соединительные (рыхлая и плотная) 46, 53, 68, 77, 78, 90, 106, 113, 126, 129, 134, 210, 228, 233, 252, 266, 278, 281, 300, 311, 339, 347, 349, 484, 487, 547, 560, 567
- жировая 49, 68, 73, 77, 80, 83, 113, 116, 126, 129, 377, 563, 573, 576
- костная 137, 138, 198, 205, 286, 292, 298, 301, 375, 379, 507, 572
- — перестройка (ремоделирование) 286, 296, 300, 302, 376, 487, 494, 570
- лимфоидная 89, 91, 92, 113, 125, 126, 128
- мышечная гладкая 103, 113, 236
- мышечная поперечнополосатая 71, 75, 77, 79, 82, 120, 338, 359, 363
- хрящевая 322, 324, 327, 334, 375, 380, 576
- эпителиальная См. Эпителий
- Тонофибриллы 25
- Трубочки дентинные См. Дентин, трубочки
- Тяж проводниковый 513
- эмалевый (эмалевого органа) 410, 414, 415

У

- Узелок(ки) Бона См. Жемчужины эпителиальные (кератиновые) Серра
- лимфоидные 50, 80, 91
- эмалевый (эмалевого органа) вторичный 415
- — локализация 410, 414
- — первичный 415
- — строение 412, 416
- — функции 415, 416
- Узлы лимфатические 61, 66

Ф

- Фактор(ы) колониестимулирующий(е) (КСФ) 31, 45, 290, 302, 488, 490, 508
 - некроза опухолей (ФНО) 32, 229, 540
 - роста в матриксе дентина 162, 437
 - – – цемента 202
 - – инсулиноподобный (ИФР) 101, 163, 192, 229, 292, 326, 336, 412, 434, 479, 569, 571, 577
 - – нервов (ФРН) 102, 103, 571,
 - – сосудистого эндотелия (ФРСЭ) 102, 103, 163, 192, 229, 541, 571, 574
 - – трансформирующий (ТФР) 32, 101, 229, 292, 299, 382, 412, 434, 540, 574, 569, 577
 - – тромбоцитарный (ТРФР) 202, 229, 292, 336, 382, 574, 569, 571,
 - – фибробластов (ФРФ) 101, 103, 163, 192, 202, 205, 292, 326, 336, 382, 396, 415, 421, 434, 479, 540, 557, 563, 569, 571, 577
 - – эпидермальный (ЭФР) 32, 101, 116, 163, 192, 202, 205, 299, 382, 396, 414, 490, 546, 550, 552, 574
- Фибриллы коллагеновые интратубулярные 162, 172
- Фибробласты в тканевой инженерии органов полости рта 545, 548, 568, 571, 573
 - периодонта 268, 271, 278, 281, 282, 291, 299, 300, 478, 494, 510
 - пульпы зуба 211, 217, 219, 229, 232, 247, 251, 257, 259, 261, 484, 509
 - собственной пластинки слизистой оболочки полости рта 45, 47, 51, 57, 63, 304, 311, 315, 318
 - стромы слюнных желез 114
- Фибродентин *См.* Остеодентин
- Фиброциты 48
- Филаменты промежуточные виментиновые 44, 110, 214, 397, 436
 - – кератиновые (тонофиламенты) 25, 29, 30, 77, 84, 86, 111, 310, 391, 393, 397, 411, 545
 - – – диагностическое изучение 30
 - – нестиновые 212, 435
- Флюороз 165, 476
- Фолликул зубной *См.* Мешочек зубной
- Фосфопротеин дентина (фосфофорин) 162, 167, 215, 435, 438, 460
 - кости 287
- Фронт минерализации дентина 166, 215, 218, 438, 443
 - – суставного хряща (пограничная линия) 333
- Фтор 139, 143, 152, 443, 476

Х

- Хондроциты суставного диска височно-нижнечелюстного сустава 336, 353
 - суставного хряща височно-нижнечелюстного сустава 325, 330, 347, 352, 358, 380
- Хрящ меккелев 369, 370, 373, 378, 381, 408
 - рейхертов 369, 370

Ц

- Цемент 132, 134, 135, 138
 - бесклеточный (первичный) 199
 - клеточный (вторичный) 200
 - – клетки 200
 - компенсаторное отложение 195, 205
 - межклеточное вещество (матрикс) 202
 - – – факторы роста 202
 - образование 200, 479
 - – аномалии 480
 - общая характеристика 196
 - питание 197
 - регенерация репаративная 205
 - резорбция 205
 - роль в поддерживающем аппарате зуба 204
 - состав химический 199, 202
 - толщина слоя 197
 - топография 200
 - участие в репаративных процессах 204
 - факторы роста 202
 - функции 197
 - Цементикли 206
 - Цементобласты 198, 201, 478
 - Цементогенез *См.* Цемента образование
 - Цементоид 201
 - Цементоциты 198, 201, 480
 - Цитокины 21, 31, 38, 40, 45, 48, 50, 57, 62, 65, 130, 216, 220, 224, 229, 256, 268, 273, 284, 290, 298, 310, 314, 325, 342, 355, 397, 421, 488, 509, 548, 552

Ч

- Часть альвеолярная нижней челюсти 286
- Челюсть верхняя, развитие 376
 - нижняя, развитие 373
- Чешуйки роговые эпителия 27, 33, 34, 84, 420

Ш

- Шейка зуба анатомическая 134
 - – клиническая 134
- ШИК-реакция 23, 52, 109

- Щ**
- Щека, железы** 78
- зоны 77
 - кожный отдел 77
 - мышечная основа 77
 - подслизистая основа
 - слизистая оболочка 77
 - – – собственная пластинка 78
 - – – эпителий 78
 - слизистый отдел 77
- Щель(и)**
- глазо-носовая 387
 - жаберные 371
 - щечно-губная *См.* Борозда щечно-губная
- Э**
- Эктомезенхима** 212, 226, 268, 369, 392, 401, 408, 422, 426, 434, 478, 484, 504
- Эмаль** 137
- абразия 154
 - беспризменная 142, 461, 465
 - возрастные изменения 152
 - гипоплазия и гипокальцификация 473
 - деминерализация и реминерализация 472
 - линия неонатальная 145, 464
 - межпризменное вещество 139, 141, 145, 151, 463
 - микрорельеф 148
 - неоднородность 143
 - образование (амелогенез) 454
 - – нарушения 472
 - – секрета и первичная минерализация 456
 - – созревание (вторичная минерализация) 466
 - – созревание окончательное (третичная минерализация) 471
 - особенности во временных и постоянных зубах 145
 - отбеливание 155, 156
 - поверхностные образования 147
 - призмы *См.* Призмы эмалевые
 - проницаемость 152
 - разрушение при кариесе 152
 - состав 138
 - стирание 152
 - – патологическое 155
 - – физиологическое 154
 - толщина слоя 137, 524
 - функции 137
 - цвет 475, 524
 - эктопия шеечная 476
 - эрозия 476
- Энамелины** 138, 402, 456, 459
- Энамелобласты** 412
- апоптоз 469
 - дифференцировка 455, 471
 - жизненный цикл 470
 - отростки (Томса) 461
 - секреторно активные 455
 - стадии созревания 466
 - ультраструктурная организация 456
 - участие в минерализации эмали 470
- Эпителий** 18
- барьерная функция 31
 - борозды 71
 - многорядный призматический (столбчатый) реснитчатый 80
 - многослойный десквамация 57
 - – дифференцировка 30
 - – обновление 32
 - – плоский неороговевающий 28
 - – – ороговевающий 25
 - – показатели созревания 34
 - прикрепления 309
 - – DAT-клетки 308
 - – вторичный 492
 - – «длинный» десневого кармана 310
 - – первичный 492
 - слизистой оболочки полости рта *См.* Полость рта, слизистая оболочка, эпителий
 - эмалевого органа 135, 411
 - эмалевый редуцированный *См.* Кутикула (эмали зуба) вторичная
- Эпителиоциты вкусовые (сенсорные клетки)** *См.* Клетки вкусовые
- осязательные *См.* Клетки Меркеля
- Я**
- Язык**
- борозда срединная 384
 - – пограничная (терминальная) 384
 - железы 82, 85
 - основа мышечная 82
 - поверхность верхняя (дорсальная) (спинка) 82, 83
 - – нижняя (вентральная) 81, 83
 - развитие 384
 - – аномалии 388
 - слизистая оболочка 83
 - – собственная пластинка 83
 - – эпителий 83
 - сосочки *См.* Сосочки языка
- Ямка(и) носовая(ые) (обонятельная(ые))** 371
- ротовая 368
 - эмали 147



БЫКОВ Владимир Лазаревич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии естественных наук, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, главный редактор ведущего отечественного журнала «Морфология (Архив анатомии, гистологии и эмбриологии)». Член президиума правления Международной ассоциации морфологов и Всероссийского научного медицинского общества анатомов, гистологов, эмбриологов.

Автор более 300 печатных работ, в том числе учебников и атласов по цитологии, общей и частной гистологии, эмбриологии, гистологии и эмбриологии органов полости рта (учебники и главы монографий), а также ряда учебных пособий по различным разделам курса гистологии, цитологии и эмбриологии. Автор и редактор двухтомного руководства по гистологии, переводчик ряда книг по гистологии, цитологии, физиологии и вопросам репродукции. Общий стаж учебно-педагогической и научной работы свыше 40 лет.

Учебное пособие содержит основные сведения о микроскопическом строении и эмбриональном развитии органов полости рта. Строение клеток, тканей и органов полости рта рассматривается в неразрывной связи с их функциями и особенностями в различные возрастные периоды. В соответствии с медицинскими требованиями направленностью курса специально описывается клиническое значение нарушений строения некоторых описываемых морфологических механизмов и указывается возможность диагностики различных стоматологических заболеваний с использованием цито- и гистологических методов. Рассмотрение вопросов эмбриологии органов полости рта и лица сопровождается указаниями на механизмы возникновения некоторых клинически важных нарушений и пороков развития. Заключительный раздел книги посвящен вопросам клеточной инженерии органов полости рта.

Учебное пособие предназначено для студентов стоматологических факультетов медицинских вузов, клиническим ординаторам, аспирантам, гистологам, эмбриологам, врачам-стоматологам.

ISBN 978-5-9704-3011-8



9 785970 430118 >

www.geotar.ru
www.medknigaservis.ru