

СТОМАТОЛОГИЯ / DENTISTRY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.48>

ВОЗРАСТНАЯ ИНВОЛЮЦИЯ СОСУДИСТОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Научная статья

Рева Г.В.¹, Семенцов И.В.², Барановская И.А.³, Восканян О.Г.⁴, Стегний К.В.⁵, Красников Ю.А.⁶, Сорока А.К.⁷,
Гайнуллина Ю.И.⁸, Машина Н.М.⁹, Рева И.В.^{10,*}

¹ ORCID : 0000-0001-6502-4271;

² ORCID : 0000-0002-7512-4281;

³ ORCID : 0000-0002-6293-2431;

⁴ ORCID : 0000-0002-6610-8319;

⁵ ORCID : 0000-0003-0472-9504;

⁷ ORCID : 0000-0003-2403-4697;

⁸ ORCID : 0000-0003-2694-3712;

⁹ ORCID : 0009-0003-5192-8474;

¹⁰ ORCID : 0000-0002-3727-393X;

^{1, 10} ИМЕРК, Ниигата, Япония

^{1, 10} Инновационный научный центр университета Линьи, Линьи, Китай

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10} Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация

⁵ Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Российская Федерация

⁹ Дальневосточный государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (avers2[at]yandex.ru)

Аннотация

Аденция является серьезной проблемой старших групп населения во всем мире. Не изученной является роль слизистой оболочки в трофическом обеспечении и сохранности зубных рядов при старении организма. Изучение вопросов адекватности кровоснабжения и индукторов ангиогенеза в возрастном аспекте требует глубоких исследований. Методом иммуногистохимии на материале человека изучены вопросы экспрессии VEGF и CD34 в динамике возрастных изменений слизистой оболочки рта. Установлено, что VEGFa и CD34 позитивные клетки в зоне протезного ложа десны являются информативными показателями состояния слизистой оболочки рта, отражающими возрастные изменения. Анализ полученных результатов показал, что пациенты различных возрастных групп нуждаются в подготовительном к протезированию этапу в оценке VEGFa и CD34 позитивных клеток в зоне протезного ложа десны.

Ключевые слова: аденция, слизистая оболочка рта, ангиогенез, VEGF, CD34, старение.

AGE-RELATED INVOLUTION OF THE VASCULAR SUPPLY OF THE ORAL MUCOUS COAT

Research article

Reva G.V.¹, Sementsov I.V.², Baranovskaya I.A.³, Voskanyan O.G.⁴, Stegnii K.V.⁵, Krasnikov Y.A.⁶, Soroka A.K.⁷,
Gainullina Y.I.⁸, Mashina N.M.⁹, Reva I.V.^{10,*}

¹ ORCID : 0000-0001-6502-4271;

² ORCID : 0000-0002-7512-4281;

³ ORCID : 0000-0002-6293-2431;

⁴ ORCID : 0000-0002-6610-8319;

⁵ ORCID : 0000-0003-0472-9504;

⁷ ORCID : 0000-0003-2403-4697;

⁸ ORCID : 0000-0003-2694-3712;

⁹ ORCID : 0009-0003-5192-8474;

¹⁰ ORCID : 0000-0002-3727-393X;

^{1, 10} IMERK, Niigata, Japan

^{1, 10} Innovation research center, Linyi, China

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10} Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

⁵ Primorsky Regional Oncology Dispensary, Vladivostok, Russian Federation

⁹ Far Eastern State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

* Corresponding author (avers2[at]yandex.ru)

Abstract

Adentia is a serious problem in older population worldwide. The role of the mucosa in trophic support and preservation of dentition in ageing is understudied. The study of the issues of adequacy of blood supply and inducers of angiogenesis in the age aspect requires in-depth research. The issues of VEGF and CD34 expression in the dynamics of age-related changes in the oral mucous have been examined by the method of immunohistochemistry on the human material. It has been established that VEGFa and CD34 positive cells in the area of the gingival denture bed are informative indicators of the state of the oral mucosa, reflecting age-related changes. The analysis of the obtained results has shown that patients of different age groups need VEGFa and CD34 positive cells in the area of the denture area of the gum in preparation for prosthetics.

Keywords: adentia, oral mucous coat, angiogenesis, VEGF, CD34, ageing.

Введение

Количество людей, страдающих адентией, как врожденной, так и приобретенной, локальной или генерализованной, на фоне возрастных и патологических изменений слизистой оболочки рта (СОП) является серьезной проблемой для всех возрастных групп населения как в мировом масштабе, так и для России в частности [1], [2], [3]. Известно, что слизистая оболочка полости рта имеет важное значение в трофическом обеспечении структур зуба, поэтому её состояние оказывает значительное влияние на состояние зубных рядов и тканей, окружающих зубы [4], [5], [6]. На современном этапе причины успешной имплантации зубов находятся в формате эмпирических анализов данных без системного алгоритма изучения всех факторов, способствующих физиологической регенерации слизистой оболочки рта в возрастном аспекте и особенно в старших возрастных группах, наиболееязвимых в связи со снижением многих жизненных функций со стороны эндокринной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и других систем. Исследования показали, что местные бактерии прикрепляются к поверхностям слизистой оболочки рта и зубам очень избирательно в рамках резких тропизмов к скрытым рецепторам для бактериальных адгезинов «криптипов». Оральный эпителиальный барьер состоит из тщательно контролируемой структуры многослойного плоского эпителия, который является воротами в организм человека и сталкивается с огромным бременем микробных, воздушных и пищевых антигенов, а также жевательных повреждений. Как только этот барьер будет разрушен, это вызовет потерю костной массы, повреждение тканей и микробный дисбактериоз и приведет к таким заболеваниям, как пародонтит, заболевания слизистой оболочки полости рта и рак полости рта [7], [8], [9], [10]. Практически отсутствуют данные об инволюции структур слизистой оболочки, которая является одной из главнейших составляющих элементов пародонта [11], [12]. Требуют глубоких исследований вопросы возрастных изменений слизистой оболочки рта, играющей важную роль в противодействии адгезивным механизмам прикрепления к зубам бактерий, находящихся во взвешенном состоянии в слюне и распознающих криптические сегменты с экспонированием только в адсорбированных молекулах. Несмотря на многочисленные разработки методов имплантации зубов, практически не рассмотрена роль слизистой оболочки в успешности и эффективности лечебных мероприятий при адентии.

Цель исследования: выполнить сравнительный анализ распределения VEGF и CD34 позитивных клеток в структурах СОПР человека в возрастном аспекте.

Методы и принципы исследования

Предметом исследования являлись пациенты, нуждающиеся в протезировании зубов после травм и адентии неинфекционной этиологии, с различной локализацией. С помощью иммуногистохимии изучены фенотипы и гистологические характеристики системы клеточных взаимодействий VEGF165a и CD34 позитивных клеток в зоне протезного ложа десны.

Объектом изучения были 184 человека, из которых 19 человек вошли в группу контроля (ГК), а 165 (73 мужчин и 92 женщины), в возрасте от 20 до 85 лет, у которых имели место дефекты зубных рядов, составили группу наблюдения. Предмет исследования – биоптаты слизистой оболочки десны в зоне протезного ложа пациентов с адентией, нуждающихся в протезировании зубов; метод: иммуногистохимическое фенотипирование на основе выявления экспрессии VEGFа и CD34 позитивных клеток в зоне протезного ложа десны.

Иммуноокрашивание кератиноцитов из СОПР оценивалось количественно путем оценки процента окрашенных клеток. Микрофотографии были сделаны цифровой камерой в световом микроскопе (Olympus BX41, Япония) с программным обеспечением Micrometrics SE Premium 4.4. Все изображения были сохранены в формате JPEG. Клетки подсчитывались с использованием пакета программного обеспечения ImageJ. Иммуномаркировка VEGF и CD34 оценивалась для цитоплазматического окрашивания. Положительно окрашенные клетки подсчитывались в пяти случайно выбранных полях при увеличении $\times 400$. Было рассчитано общее количество положительных клеток на 100 полях зрения. Иммуногистохимическая экспрессия микрососудистой плотности (MVD) была оценена через экспрессию VEGF и CD34. MDV была количественно определена путем подсчета внутрислизистых микрососудов, положительных на CD34, по пяти HPF к общей площади, эквивалентной увеличению $200\times$ (0,7386 мм²).

Данное исследование было проведено в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинкской Декларации, Правилами GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая Клиническая Практика) и одобрено Междисциплинарным комитетом по этике ФГАОУ ВО ДВФУ Министерства образования и науки Российской Федерации (протокол №7).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ возрастных изменений структур СОПР показал, что в старших возрастных группах ярко выражена кератинизация эпителиальных пластов, наблюдаются неравномерные процессы ороговения клеток, нарастает количество апоптозирующих кератиноцитов (рисунок 1).

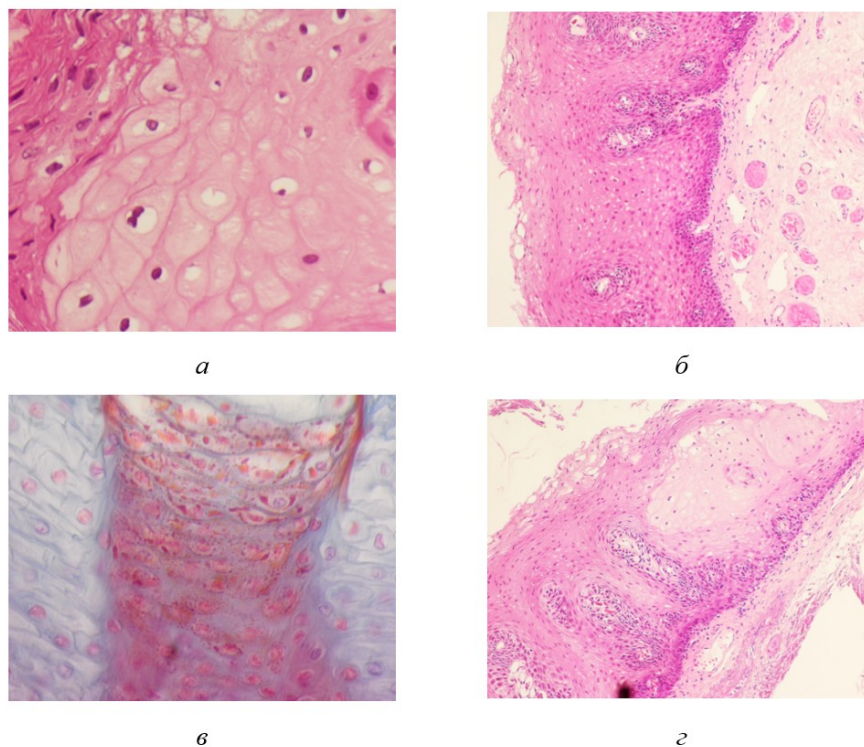


Рисунок 1 - Слизистая оболочка пациентов в старших возрастных группах:
 а - 56 лет; б - 67 лет; в - 75 лет; з - эпителий СОПР пациента 79 лет, неравномерная кератинизация
 DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.48.1>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; микрофото; увеличение а, б - x100; в, з - x400

Анализ динамики изменения сосудистого бассейна собственной пластинки слизистой оболочки, прилежащей к базальной мембране эпителия и факторы, влияющие на ангиогенез и его перестройку в различных возрастных группах показал снижение количества сосудов в собственной пластинке слизистой оболочки. Метод иммуногистохимии на выявление локализации VEGF позитивных клеток позволил установить, что маркер ангиогенеза в структурах СОПР идентифицируется преимущественно в эпителиальной пластинке. Наиболее высокая активность выявлена в базальных слоях эпителиальных пластов (рисунок 2).

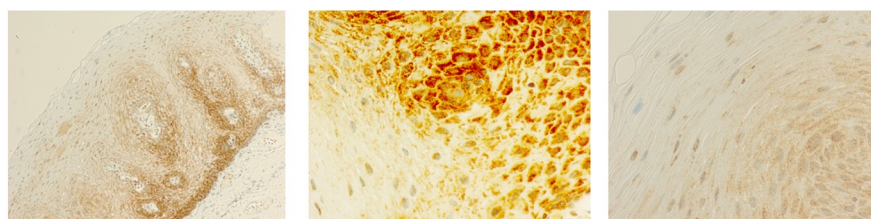


Рисунок 2 - Иммуногистохимия на выявление локализации VEGF позитивных клеток
 DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.48.2>

Примечание: микрофото; увеличение x200

VEGF позитивные клетки выявляются не только в базальном и шиповатом слоях эпителия слизистой оболочки рта, но и в поверхностных слоях, практически достигая покровного верхнего слоя. Активность маркера VEGF идентифицируется в цитоплазме кератиноцитов преимущественно вокруг ядер, снижается в вышележащих слоях эпителиальных пластов, покрывающих слизистую оболочку.

Полученные результаты по выявлению VEGF позитивных клеток, выявленных в базальном и шиповатом слоях эпителия слизистой оболочки рта дополняют новые данные об открытии ранее неизвестных свойств VEGF как важного индуктора морфогенеза в зонах, ранее известных, как не оказывающих ангиогенных эффектов. Среднее

значение экспрессии VEGF составило 15,5 в нормальной слизистой оболочке, без существенных различий между старшими возрастными группами.

В наших исследованиях CD34 был положительным во всех образцах нормальной слизистой оболочки, но имел особенно высокие показатели в собственной пластинке слизистой оболочки полости рта во всех старших возрастных группах, что согласуется с данными Kargahi N, Torabinia N, Razavi SM, Tahririan D, Kamani H, Nazari M. (2018) [4]. Анализ результатов выявления локализации CD34 позитивной реакции показал, что активность в высшей степени проявляется в люминальной части эндотелия крупных артерий собственной пластинки СОПР, имеет сниженные показатели в эндотелии вен, а также более низкую активность проявляет в цитоплазме эндотелия капилляров. CD34 позитивность проявляется и в отростках и цитоплазме клеток в окружающей сосуда соединительной ткани. Субэндотелиальный слой крупных сосудов является CD34 негативным в отличие от средней гладкомышечной оболочки и адвентиции, проявляющих высокую позитивную реакцию (рисунок 3).

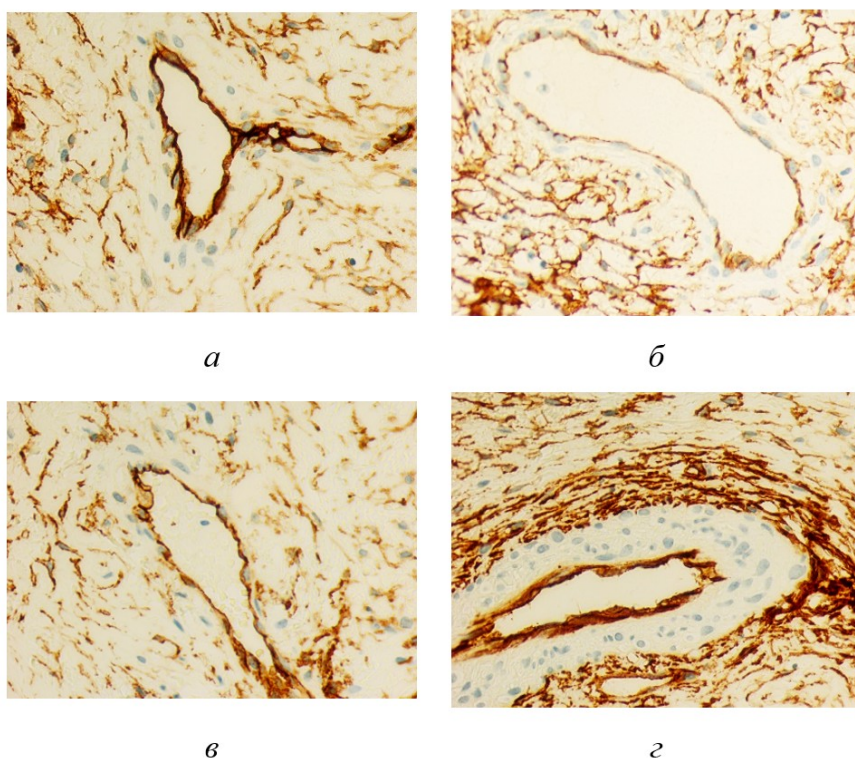


Рисунок 3 - СОПР человека:
а - 45; б - 51; в - 60; з - 61 года
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.48.3>

Примечание: CD34 в СОПР; иммуногистохимия на выявление локализации белка гена CD34; микрофото; ув. x200

Идентификация CD34 позитивности в стенках капилляров и вен в цитоплазме эндотелия отмечается в люминальной зоне и вокруг ядер. Базальная часть эндотелия не проявляет высокой позитивности. В стенке артериолы CD34 позитивность отмечается в эндотелии, мышечной оболочке, а также в адвентициальной.

В субэндотелиальном слое выявляются крупные хромобобные клетки с неокрашенной цитоплазмой и ядрами овальной формы. Форма клеток вытянутая, близкая к веретеновидной, и соответствует спиральному расположению гладкомышечных клеток. Встречаются исключительно в средней оболочке не во всех сосудах, а только в артериях (а, б, в) и венах (г) у пациентов с адентией.

Полученные нами данные согласуются с данными Irsaliev KhI. (1993) изучавшего морфофункциональные особенности кровоснабжения слизистой оболочки щеки и показавшего с помощью методов реографии, полярографии, световой и электронной трансмиссионной микроскопии и стереоморфометрии у пациентов с частичной адентией и после протезирования изменение функциональных параметров кровообращения в СОПР. Морфологически это проявлялось стазом микрососудов, сладжированием эритроцитов, отеком стромы и полиморфно-ядерной инфильтрацией. Ультраструктура эндотелия и других компонентов микрососудов указывала на нарушение проницаемости сосудов на фоне адентии в СОПР пациентов старших возрастных групп [12]. Выявление VEGF и CD34 является более информативным методом для оценки состояния кровообращения в СОПР пациентов старших возрастных групп и наиболее ярко отражает снижение трофического обеспечения эпителиального барьера.

Заключение

Определение уровня активности и расположения ангиогенных факторов путем применения маркеров для выявления локализации CD34 и VEGF может быть полезным ключевым критерием для дифференциации нормальной слизистой оболочки рта от патологически изменяющейся, включая раковые и предраковые поражения. Экспрессирующие VEGFa и CD34, клетки могут быть использованы в диагностике нарушений в системе клеточных взаимодействий в структуре СОР в возрастном аспекте. Параметры VEGFa и CD34 позитивных клеток в зоне протезного ложа десны СОР имеют возрастные особенности в сравнении с группой контроля. VEGFa и CD34 позитивные клетки в зоне протезного ложа десны являются информативными показателями состояния слизистой оболочки рта, прогнозирующими реакцию на лечение. Пациенты различных возрастных групп нуждаются в подготовительный к протезированию этап в оценке VEGFa и CD34 позитивных клеток в зоне протезного ложа десны. Увеличение количества VEGFa и CD34 позитивных клеток в зоне протезного ложа десны является информативным морфологическим критерием прогнозирования риска патологических процессов в старших возрастных группах.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Гуненкова И.В. Оптимизация диагностики и планирования ортодонтического лечения у детей и подростков при множественной адентии / И.В. Гуненкова, Н.В. Самойлова, А.Ю. Бондарец // *Стоматология*. — 2015. — № 94 (3). — С. 61-66. — DOI: 10.17116/stomat201594361-66.
2. Akintoye S.O. Clinical Evaluation and Anatomic Variation of the Oral Cavity / S.O. Akintoye, M. Mupparapu // *Dermatol Clin*. — 2020. — № 38 (4). — P. 399-411. — DOI: 10.1016/j.det.2020.05.001.
3. Gibbons RJ. Bacterial adhesion to oral tissues: a model for infectious diseases / R.J. Gibbons // *J Dent Res*. — 1989. — № 68 (5). — P. 750-760. — DOI: 10.1177/00220345890680050101.
4. Kargahi N. Immunohistochemically Detection of Angiogenesis in Oral Pre-Cancerous Lesions Compared with Oral Invasive Carcinomas / N. Kargahi, N. Torabinia, S.M. Razavi, D. Tahririan [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev*. — 2018. — № 19 (7). — P. 1805-1808. — DOI: 9.10.22034/APJCP.2018.19.7.1805.
5. Zheng D. Interaction between microbiota and immunity in health and disease / D. Zheng, T. Liwinski, E. Elinav // *Cell Research*. — 2020. — Vol. 30. — P. 492-506. — DOI: 10.1038/s41422-020-0332-7.
6. S.-S. Wang. The maintenance of an oral epithelial barrier / S.-S. Wang, X. Tang [et al.] // *Life Science*. — 2019. — Vol. 227. — P. 129-136. — DOI: 10.1016/j.lfs.2019.04.029.
7. Novak N. The immune privilege of the oral mucosa / N. Novak, J. Haberstock, T. Bieber [et al.] // *Trends in Molecular Medicine*. — 2008. — Vol. 14. — P. 191-198. — DOI: 10.1016/j.molmed.2008.03.001.
8. Şenel S. An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa / S. Şenel // *Int J Mol Sci*. — 2021. — № 22 (15). — P. 7821. — DOI: 8.10.3390/ijms22157821.
9. Kim T.S. Epithelial-derived interleukin-23 promotes oral mucosal immunopathology / T.S. Kim, T. Ikeuchi, V.I. Theofilou // *Immunity*. — 2024. — Vol. 57 (4). — P. 859-875. — DOI: 10.1016/j.immuni.2024.02.020.
10. Lin D. Crosstalk between the oral microbiota, mucosal immunity, and the epithelial barrier regulates oral mucosal disease pathogenesis / D. Lin, L. Yang, L.Z. Wen [et al.] // *Mucosal Immunol*. — 2021. — № 14 (6). — P. 1247-1258. — DOI: 10.1038/s41385-021-00413-7.
11. Ptasiwicz M. Armed to the Teeth-The Oral Mucosa Immunity System and Microbiota / M. Ptasiwicz, E. Grywalska, P. Mertowska [et al.] // *Int J Mol Sci*. — 2022. — № 23 (2). — P. 882. — DOI: 10.3390/ijms23020882.
12. Ирсадиев Х.И. Морфофункциональные особенности кровоснабжения слизистой оболочки полости рта при отсутствии зубов и их протезировании / Х.И. Ирсадиев // *Стоматология*. — 1993. — № 72 (2). — С. 55-57.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Gunenkova I.V. Optimizacija diagnostiki i planirovanija ortodonticheskogo lechenija u detej i podrozkov pri mnozhestvennoj adentii [Optimization of diagnostics and orthodontic treatment planning in children and adolescents with multiply adentia] / I.V. Gunenkova, N.V. Samojlova, A.Ju. Bondarec // *Stomatologija [Dentistry]*. — 2015. — № 94 (3). — P. 61-66. — DOI: 10.17116/stomat201594361-66. [in Russian]
2. Akintoye S.O. Clinical Evaluation and Anatomic Variation of the Oral Cavity / S.O. Akintoye, M. Mupparapu // *Dermatol Clin*. — 2020. — № 38 (4). — P. 399-411. — DOI: 10.1016/j.det.2020.05.001.
3. Gibbons RJ. Bacterial adhesion to oral tissues: a model for infectious diseases / R.J. Gibbons // *J Dent Res*. — 1989. — № 68 (5). — P. 750-760. — DOI: 10.1177/00220345890680050101.
4. Kargahi N. Immunohistochemically Detection of Angiogenesis in Oral Pre-Cancerous Lesions Compared with Oral Invasive Carcinomas / N. Kargahi, N. Torabinia, S.M. Razavi, D. Tahririan [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev*. — 2018. — № 19 (7). — P. 1805-1808. — DOI: 9.10.22034/APJCP.2018.19.7.1805.

5. Zheng D. Interaction between microbiota and immunity in health and disease / D. Zheng, T. Liwinski, E. Elinav // *Cell Research*. — 2020. — Vol. 30. — P. 492–506. — DOI: 10.1038/s41422-020-0332-7.
6. S.-S. Wang. The maintenance of an oral epithelial barrier / S.-S. Wang, X. Tang [et al.] // *Life Science*. — 2019. — Vol. 227. — P. 129–136. — DOI: 10.1016/j.lfs.2019.04.029.
7. Novak N. The immune privilege of the oral mucosa / N. Novak, J. Haberstok, T. Bieber [et al.] // *Trends in Molecular Medicine*. — 2008. — Vol. 14. — P. 191–198. — DOI: 10.1016/j.molmed.2008.03.001.
8. Şenel S. An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa / S. Şenel // *Int J Mol Sci*. — 2021. — № 22 (15). — P. 7821. — DOI: 10.3390/ijms22157821.
9. Kim T.S. Epithelial-derived interleukin-23 promotes oral mucosal immunopathology / T.S. Kim, T. Ikeuchi, V.I. Theofilou // *Immunity*. — 2024. — Vol. 57 (4). — P. 859–875. — DOI: 10.1016/j.immuni.2024.02.020.
10. Lin D. Crosstalk between the oral microbiota, mucosal immunity, and the epithelial barrier regulates oral mucosal disease pathogenesis / D. Lin, L. Yang, L.Z. Wen [et al.] // *Mucosal Immunol*. — 2021. — № 14 (6). — P. 1247–1258. — DOI: 10.1038/s41385-021-00413-7.
11. Ptasiewicz M. Armed to the Teeth-The Oral Mucosa Immunity System and Microbiota / M. Ptasiewicz, E. Grywalska, P. Mertowska [et al.] // *Int J Mol Sci*. — 2022. — № 23 (2). — P. 882. — DOI: 10.3390/ijms23020882.
12. Irsaliev H.I. Morfofunktsional'nye osobennosti krovosnabzheniia slizistoï obolochki polosti rta pri otsutstvii zubov i ikh protezirovanii [The morphofunctional characteristics of the blood supply to the oral mucosa in the absence of teeth and their prosthesis] / H.I. Irsaliev // *Stomatologiya [Dentistry]*. — 1993. — № 72 (2). — P. 55–57. [in Russian]