

ТРАХИСАН

- **Антибиотик** ТИРОТРИЦИН
- **Антисептик** ХЛОРГЕКСИДИН
- **Анестетик** ЛИДОКАИН

**ОПТИМАЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ –
БЫСТРЫЙ ЭФФЕКТ**

УСПОКАИВАЕТ боль в горле

СНИМАЕТ воспаление в горле и
ротовой полости (тонзиллит, фарингит,
стоматит, парадонтит и др.)

**ПРЕПЯТСТВУЕТ
ВОЗНИКНОВЕНИЮ**
послеоперационных осложнений
(тонзилэктомия, экстракция зуба и др.)

ОБЕСПЕЧИВАЕТ свежесть дыхания



Производитель:
Энгельхард Арцнаймиттель
ГмбХ и Ко. (Германия),
www.engelhard-am.de



Представительство «Альпен Фарма АГ»
(Швейцария) в Украине:
04075, г. Киев, Пуща-Водица, ул. Лесная, 30-А,
тел.: +380 44 401 81 03, www.alpenpharma.com

Трахисан Р.С. №UA/6121/01/01 от 20.04.2012.
Реклама лекарственного средства. Хранить в недоступном для детей месте.
Информация для специалистов. Перед использованием ознакомьтесь с инструкцией.

СОВРЕМЕННАЯ СТОМАТОЛОГИЯ № 2 (81) 2016

СУЧАСНА СТОМАТОЛОГІЯ

Научно-практический стоматологический журнал

Главный редактор

А.А. Тимофеев

Научный редактор

А.В. Павленко

Руководитель проекта

И.А. Сидорчук

Ответственный редактор

И.П. Мазур

Редакционная коллегия

Г.Ф. Белоклицкая

В.И. Беда

А.В. Борисенко

В.Г. Бургонский

И.М. Готь

О.В. Громов

И.С. Зозуля

С.П. Коломиец

Н.А. Колесова

М.Д. Король

Д.Е. Космин

В.А. Лабунец

И.Г. Лесовая

М.М. Лукьянец

И.П. Мазур

В.Ф. Макеев

В.П. Неспрядько

З.Р. Ожоган

В.С. Онищенко

Е.А. Парпалей

А.М. Политун

В.С. Процык

Н.О. Савичук

Л.Ф. Сидельникова

М.Ф. Соловьев

П.С. Флис

Л.В. Харьков

Председатель международного редакционного совета

акад. В.К. Леонтьев (Россия)

Международный редакционный совет

проф. Кетеван Гогилашвили (Грузия)

проф. В.Д. Вагнер (Россия)

проф. Зураб Чичуа (Грузия)

prof. Rui P. Fernandes (USA)

проф. А.А. Скагер (Латвия)

проф. Мамука Гогиберидзе (Грузия)

проф. А.В. Васильев (Россия)

проф. П.А. Леус (Беларусь)

проф. Л.Н. Дедова (Беларусь)

д-р В.Л. Параскевич (Беларусь)

проф. Э.М. Осипян (Россия)

проф. Ю.А. Федоров (Россия)

д-р В.В. Садовский (Россия)

проф. Л.Ю. Орехова (Россия)

д-р Пшемислав Уляш (Польша)

д-р Юлиуш Минаковски (Польша)

Отдел маркетинга и рекламы

И.Н. Коваль, Е.В. Кондратенко

Отдел редакционной подписки и распространения

А.И. Тартыньских — тел.: 067 231 41 88

Учредители и издатели

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
им. П.Л. Шупика (НМАПО)

ИНСТИТУТ СТОМАТОЛОГИИ
НАЦИОНАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика (НМАПО)

АССОЦИАЦИЯ СТОМАТОЛОГОВ УКРАИНЫ

УКРАИНСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВЫХ ХИРУРГОВ
И ХИРУРГОВ-СТОМАТОЛОГОВ

АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ-ПАРОДОНТОЛОГОВ
УКРАИНЫ

УКРАИНСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
И ДЕТСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

ООО «ЭКСПЕРТ Лтд»

Рекомендовано

Ученым советом Национальной медицинской академии
последипломного образования им. П.Л. Шупика
Протокол №6 от 18.05.2016 г.

Журнал «Современная стоматология» **реферировается**

Институтом проблем регистрации информации НАН Украины

Адрес редакции:

Украина, 04210, г. Киев-210, а/я 32,
тел./факс: (044) 230 27 19,
e-mail: med_expert@ukr.net,
www.dentalexpert.com.ua

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Украины.
Свидетельство о регистрации КВ № 15601-4073ПР
от 04.09.2009 г.

Журнал издается с сентября 1997 года.

Тираж 7000 экз.

Периодичность выхода — 5 раз в год.

Подписано к печати 19.05.2016 г.

Статьи, публикуемые в журнале

«**СОВРЕМЕННАЯ СТОМАТОЛОГИЯ**», рецензированы.

Перепечатка материалов только с письменного разрешения
редакции. При перепечатке ссылка на журнал
«**СОВРЕМЕННАЯ СТОМАТОЛОГИЯ**» обязательна.

Редакция и издатель не несут ответственности
за достоверность информации, опубликованной
в рекламных материалах. Ответственность
за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал «**СОВРЕМЕННАЯ СТОМАТОЛОГИЯ**»

в соответствии с Постановлением президиума Высшей
аттестационной комиссии Украины № 1-05/1 от 10.02.2010 г.
внесен в список научных изданий, в которых могут быть
опубликованы основные результаты диссертационных работ

**Оформить подписку на журнал «СОВРЕМЕННАЯ СТОМАТОЛОГИЯ» Вы можете
во всех отделениях связи Украины, а также в подписных агентствах.**

Подписной индекс: 22924.

Editor in Chief

A.A. Timofeev

Science Editor

A.V. Pavlenko

Project Manager

I.A. Sidorchuk

Managing Editor

I.P. Mazur

Editorial Team

G.F. Beloklitskaya

V.I. Beda

A.V. Borisenko

V.G. Burgonskii

I.M. Got'

O.V. Gromov

I.S. Zozulya

S.P. Kolomiets

N.A. Kolesova

M.D. Korol'

D.E. Kosmin

V.A. Labunets

I.G. Lesovaya

M.M. Luk'yanets

I.P. Mazur

V.F. Makeev

V.P. Nespryad'ko

Z.R. Ozhogan

V.S. Onishchenko

E.A. Parpalei

A.M. Politun

V.S. Protsyk

N.O. Savichuk

L.F. Sidel'nikova

M.F. Solov'ev

P.S. Flis

L.V. Khar'kov

Head of International Editorial Team

Academician V.K. Leont'ev (Russia)

International Editorial Team

Professor Ketevan Gogilashvili (Georgia)

Professor V.D. Vagner (Russia)

Professor Zurab Chichua (Georgia)

Prof. Rui P. Fernandes (USA)

Professor A.A. Skager (Latvia)

Professor Mamuka Gogiberidze (Georgia)

Professor A.V. Vasil'ev (Russia)

Professor P.A. Leus (Byelorussia)

Professor L.N. Dedova (Byelorussia)

Doctor V.L. Paraskevich (Byelorussia)

Professor E.M. Osipyan (Russia)

Professor Yu.A. Fedorov (Russia)

Doctor V.V. Sadovskii (Russia)

Professor L.Yu. Orekhova (Russia)

Doctor Pshemyslav Ul'yash (Poland)

Doctor Yuliush Minakovski (Poland)

Marketing and Advertising Department

I.N. Koval, K.V. Kondratets

Subscription and Distribution

Department

A.I. Tartynskikh – tel.: +380 (67) 231 41 88

Publisher, founder

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

DENTISTRY INSTITUTE OF SHUPYK
NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

UKRAINIAN DENTAL ASSOCIATION

UKRAINIAN ASSOCIATION
OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS

UKRAINIAN ASSOCIATION
OF PERIODONTISTS

UKRAINIAN ASSOCIATION
OF PROPHYLACTIC
AND CHILDREN'S STOMATOLOGY

«EXPERT LTD» LLC

Recommended by

Scientific Council of SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF
POSTGRADUATE EDUCATION
Protocol #6 dated by May 18, 2016.

«SOVREMENNAYA STOMATOLOGIYA» Journal **is peer-reviewed by**
INSTITUTE FOR INFORMATION RECORDING of UNAS

Publishing office address:

POB 32, Kyiv, Ukraine, 04210

Tel/fax: +38 (44) 230 27 19,

e-mail: med_expert@ukr.net,

www.dentalexpert.com.ua

Registered in Ministry of Information (Ukraine)

Registration Certificate: KB №15601-4073ПЗ

issued on September 04, 2009

The Journal has been published since 1997.

Circulation: 7000.

Publication frequency: 5 Times/Year.

Passed for printing 19.05.2016.

The articles published in «SOVREMENNAYA STOMATOLOGIYA»
journal are refereed.

All material may not be reproduced without the expressed
written consent of the publisher. Pass-through copyright
of «**SOVREMENNAYA STOMATOLOGIYA**» journal is compulsory.

Editorial team and publisher do not bear responsibility
for the reliability of the information published in ad materials.
Advertisers bear responsibility for the advertising content.

According to the Presidium's Resolution
of Higher Attestation Commission #1-05/1
dated by February 10, 2010 «**SOVREMENNAYA**
STOMATOLOGIYA» journal has been entered the list
of scientific publications where the main results
of dissertation works may be published

You can subscribe to the journal at any post office in Ukraine

Subscription index: Rus – 22924

БЕНЗИДАМИН



ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ

- ✓ Парод
- ✓ Гин
- ✓ Канцер

5
ое
е
В¹

- ✓ Пародонтит⁵
- ✓ Гингивит¹
- ✓ Консервативное и оперативное лечение зубов¹

АНТИСЕНТИЧЕСКИЙ^{3,4}



04119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404,
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127

Коллекция электронных публикаций по теме: **Лактум Арктик**

длина: 100 мм ростова для ротоной полости содержит 0,15-0,35 мм диаметра. *Tantulus dentatus* является мистическим, доминирующим типом червеца в ПЕВРА-Университетской и Университетской ГИМ-системах. *Tantulus dentatus* действует как дезинтегрирующий агент. Применяется для симптоматического лечения *Acinetobacter* и *Staphylococcus aureus* в лабораторных условиях. Свойства: высокая устойчивость к антибиотикам и к щелочной среде. Как правило, *Tantulus dentatus* хорошо переносится. Свойства: в основном, действие при лечении, которое приводит к уменьшению количества бактерий. *Tantulus dentatus* используется в качестве биологического агента в борьбе с вредителями. Полное перечисление свойств, особенно эффективное качество, можно найти в литературе.

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ

- Применение пасты «Remin Pro» (VOCO) при лечении гиперестезии твердых тканей зубов (клинико-экспериментальное исследование) 9

Р.В. Симоненко

- Показатели самооценки и тревожности у лиц с кариесом зубов 13

С.И. Самедова, З.И. Гараев

- Обґрунтування тактики лікування карієсу емалі в підлітків, генетично детермінованих до каріозної хвороби 16

М.Ю. Антоненко, Н.А. Зелінська, О.А. Значкова, Т.А. Шумінська, А.М. Парій, М.В. Сиройшко

- Использование суперопакowych оттенков композитного материала «Jen-Radiance» для реализации минимально инвазивной эстетической реставрации зубов фронтального участка 20

Е.Г. Алексеева, Р.В. Кравцов

ФАРМАКОЛОГИЯ В СТОМАТОЛОГИИ

- Применение фармацевтических препаратов в стоматологии 24

И.П. Мазур, Д.М. Ставская, Л.Т. Гелашвили

ПАРОДОНТОЛОГИЯ

- Порівняльне вивчення протимікробної активності силікагелю з наночастинками золота та антисептиків різних груп відносно мікрофлори пародонтальних кишень 29

А.В. Борисенко, О.Б. Ткач

- Сравнительная оценка антимикробной активности препаратов на основе хлоргексидина на микрофлору пародонтальных карманов 33

Ю.Г. Чумакова, Д.И. Бороденко

БОЛЕЗНИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

- Зв'язок вірусу папіломи людини з малігнізацією передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота 38

Ю.Г. Коленко, О.В. Каленська

- Применение Тантум Верде® в комплексной терапии грибковых поражений слизистой оболочки полости рта 42

Т.П. Скрипникова, Г.А. Лобань, Е.П. Ступак, О.В. Ганчо

- Обґрунтування вибору місцевої етіотропної терапії при ерозивно-виразкових ураженнях слизової оболонки порожнини рота 46

О.О. Скібіцька

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И ДЕТСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ

- Стан неспецифічної резистентності порожнини рота в дітей, які мають карієс зубів і хронічний катаральний гінгівіт, на тлі ортодонтчного лікування в динаміці 49

Я.В. Лавренюк

ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ И ХИРУРГИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ

- Профилактика постимплантационных воспалительных осложнений 53

А.А. Тимофеев, А.А. Тимофеев, М.А. Ярифа

- Клінічні та патогенетичні аспекти сповільненої консолідації кісткових відламків у хворих з переломами нижньої щелепи 58

Н.Г. Юдашкіна

- Диагностический тест тяжести повреждения тройничного нерва после удаления опухолей и опухолеподобных образований челюстей 64

А.А. Тимофеев, Е.П. Весова, Н.А. Ушко

CONTENTS

PREVENTIVE DENTISTRY

- Applying the paste «Remin Pro» (VOCO) in the treatment of hyperesthesia of hard tissues of teeth (clinical-experimental study) 9

R. Symonenko

- Indicators of self-esteem and anxiety in patients with caries 13

S. Samedova, Z. Garayev

- Foundation tactics of treatment enamel caries in adolescents, genetically determined to carious disease 16

M. Antonenko, N. Zelinskaya, O. Znachkova, T. Shuminskaya, A. Pariy, M. Syroyishko

- Using shades superopakovyh «Jen-Radiance» composite material implementation for minimally invasive aesthetic restoration of teeth of the front section 20

E. Alekseev, R. Kravtsov

PHARMACOLOGY IN DENTISTRY

- The usage of pharmaceutical drugs in dentistry 24

I Mazur, D. Stavskaya, L. Gelashvili

PERIODONTOLOGY

- Comparative study of antimicrobial activity of silica gel with gold nanoparticles and antiseptics of different groups in relation to the microflora of periodontal pockets 29

A. Borysenko, O. Tkach

- Comparative evaluation of antimicrobial chlorhexidine-containing drugs effect on periodontal pocket microflora 33

Yu. Chumakova, D. Borodenko

DISEASES OF ORAL MUCOSA

- Association with human papillomavirus and malignisation of oral precancer 38

Yu. Kolenko, O. Kalenska

- The use of Tantum Verde® in the treatment of fungal infections of the oral mucosa 42

T. Skripnikova, G. Lobany, E. Stupak, O. Gancho

- Rationale local causal therapy of erosive and ulcerative lesions of the oral mucosa 46

O. Skibitska

CHILDREN'S AND PREVENTIVE DENTISTRY

- The state of nonspecific resistance of the oral cavity in children who have dental caries and chronic catarrhal gingivitis on the background of ortodontice of treatment over time 49

Y. Lavrenyk

MAXILLOFACIAL SURGERY AND SURGICAL DENTISTRY

- Prevention of post-implantation inflammatory complications 53

O. Tymofieiev, O. Tymofieiev, M. Yaryfa

- Clinical and pathogenic aspects of delayed consolidation of bone fragments at the patients with mandibular fractures 58

N. Idashkina

- Diagnostic test of intensity of trigeminal nerve damage after removal tumor and tumor-like formations of jaw 64

O. Tymofieiev, O. Vesova, N. Ushko

Особенности ультразвукового обследования больных и его оценка при посттравматических повреждениях челюстно-лицевой области

А.А. Тимофеев, Е.И. Фесенко, О.С. Черняк

ИМПЛАНТОЛОГИЯ

Аналіз методів оцінки втрати рівня кісткової тканини в періімплантатній ділянці на основі результатів рентгенологічних досліджень

Є.Я. Костенко, А.Т. Кенюк, З.З. Дичек

Внутрішньоротове зварювання абатментів як спосіб стабілізації дентальних імплантатів з негайним навантаженням

М.О. Павленко, С.В. Кабанчук, А.О. Першук

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ

Вікова динаміка змін висоти залишкового альвеолярного відростка в бічних ділянках беззубої нижньої щелепи

В.Ф. Макеєв, О.Я. Заблоцька, Н.М. Дидик

Ефективність ортопедичного лікування пацієнтів із включеними дефектами зубних рядів незнімними конструкціями зубних протезів з опорою на дентальні імплантати в умовах недостатньої щільності кісткової тканини

О.В. Біда

Лазерная доплеровская флоуметрия и гемодинамика тканей пародонта при использовании различных ортопедических конструкций

П.В. Ищенко

Диоксид циркония – выбор конструкции в зависимости от клинической ситуации

Л.А. Филиппенкова

ОРТОДОНТИЯ

Строки лікування зубощелепних аномалій, ускладнених захворюваннями пародонту, у пацієнтів, хворих на сколіоз

В.О. Дрок

Результати геометричного аналізу сагітальних оклюзійних кривих і лікування патології скронево-нижньощелепного суглоба

М.С. Дрогомйрецька, Р.О. Мірза

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

Вплив дієти зі збільшеним вмістом пірофосфату (Е-450) на експресію генів, що кодуєть кістковий морфогенетичний протеїн та остеокальцин у тканинах нижньої щелепи ембріонів мишей, морфологічні зміни зачатків зубів у ембріонів мишей, хімічний склад і поверхне

І.І. Якубова, В.Є. Досенко, Л.В. Тумановська

Обґрунтування використання нового засобу місцевої дії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (експериментальне дослідження)

А.В. Борисенко, Т.М. Кучмеровська, І.А. Воловик

СУДЕБНАЯ СТОМАТОЛОГИЯ

Аналіз змін стоматологічного статусу в пацієнтів з наркотичною залежністю

Є.Я. Костенко, А.І. Форос

МАТЕРИАЛОВЕДЕНИЕ

Структура и коррозионные свойства сплавов Ti-Nb-Si в тканевой жидкости

В.В. Лось, Д.К. Гуца, В.В. Парий, Л.Д. Кулак, В.Н. Талаш, Н.Н. Кузьменко

ОБУЧЕНИЕ

Запровадження інтерактивної освітньої технології «Метод ситуаційного аналізу» в педагогічний процес кафедри ортопедичної стоматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Г.Є. Захарова

Организация самостоятельной работы студентов IV курса на кафедре терапевтической стоматологии

И.В. Горб-Гаврильченко

Features of the ultrasound investigation of patients and its evaluation in post-traumatic injuries of maxillofacial area

O. Tymofieiev, I. Fesenko, O. Cherniak

IMPLANTOLOGY

Analysis of methods for assessment of bone level reduction at the peri-implant region on the basis of X-ray evaluation

Y. Kostenko, A. Keniuk, Z. Dychek

Intraoral abatments welding as a way of dental implants with immediate loading stabilization

M. Pavlenko, S. Kabachuk, A. Pershukov

PROSTHETIC DENTISTRY

Age-related dynamics of changes in height of residual alveolar bone in the lateral areas of edentulous mandible

V. Makeev, O. Zablocka, N. Dydyk

The effectiveness of orthopedic treatment of patients with dentition defects included non-removable designs of dentures based on dental implants in low bone density

O. Bida

Laser doppler flowmetry and hemodynamics of periodontal tissues while using different orthopedic constructions

P. Ishchenko

The choice of zirconia design depending on the clinical situation

L. Filippenkova

ORTHODONTIA

The duration of treatment of dentofacial anomalies, complicated periodontal diseases in patients with scoliosis

V. Drok

The geometrical analysis results for Spee's curves and mandibular joint pathology treatment

M.Drahomyretska, R.Mirza

AN EXPERIMENTAL SECTION

Effect of diet with increasing pyrophosphate (E-450) gene expression that encode bone morphogenetic protein and osteocalcin in tissues mandible mouse embryos, morphological changes of dental germs in mouse embryos, chemical composition and surface structure

I. Yakubova, V. Dosenko, L. Tumanovska

The rationale for the use of the new remedy of local action in complex treatment of generalized periodontitis (experimental study)

A. Borysenko, T. Kuchmerovska, I. Volovik

FORENSIC DENTISTRY

Analysis of dental status changes among patients with drug addiction

Y. Kostenko, A. Foros

MATERIALS SCIENCE

Structure and corrosion properties of the alloys Ti-Nb-Si in the tissue fluid

V. Los, D. Gushcha, V. Parii, L. Kulak, V. Talash, N. Kuz'menko

TRAINING

Introduction of the interactive educational technology «case-study» in the pedagogical process of the prosthetic dentistry department in A.A. Bogomolets' National medical university

G. Zaharova

Organization of independent work of students of IV course at the department of therapeutic stomatology

I. Gorb-Gavrilchenko

Ю.Г. Коленко, О.В. Каленська

Зв'язок вірусу папіломи людини з малігнізацією передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Мета: виявлення білків Ki-67, P16INK4a і антигенів папіломавірусу людини високого онкогенного ризику (HPV16) при гіперплазії, дисплазії та плоскоклітинному раку слизової оболонки порожнини рота.

Матеріали та методи. Були досліджені біоптати слизової оболонки порожнини рота 82 пацієнтів з лейкоплакією, у тому числі 42 жінок і 40 чоловіків. Середній вік хворих склав 62 роки. При проведенні гістологічного дослідження контролем слугував незмінений епітелій, який брали з прилеглих до лейкоплакії ділянок слизової. Виявлення тканинних антигенів здійснювали за допомогою поліклональних антитіл кроля до вірусу папіломи людини 16-го типу.

Результати. У результаті дослідження було вивчено 10 (12 %) ділянок незміненої слизової оболонки, 35 (43 %) зразків лейкоплакії без атипії, 16 (20 %) біоптатів лейкоплакії з дисплазією різного ступеня від SIN 1 до SIN 3; у 21-го (25 %) пацієнта виявлено плоскоклітинний рак.

ІГХ-дослідження епітелію слизової оболонки порожнини рота виявило особливості експресії білків, що характеризують проліферативні процеси та вірусні антигени при різних морфологічних проявах лейкоплакії, які показують реплікацію вірусу папіломи людини у проліферуючих клітинах багатшарового плоского епітелію.

Висновок. Оскільки кілька факторів можуть бути залучені в пухлинну трансформацію, ми оцінили можливу роль вірусу папіломи людини в розвитку лейкоплакії. Виявлено зв'язок між вірусом папіломи людини та злоякісною трансформацією. Виявлення папіломавірусної інфекції в розвитку лейкоплакії може не тільки визначити його генезис, а і стати морфологічною основою для ефективної профілактики та лікування поширених захворювань слизової оболонки порожнини рота. Роль вірусу папіломи людини в злоякісній трансформації завжди була в стадії обговорення і вимагає подальших досліджень.

Ключові слова: лейкоплакія, слизова оболонка рота, імуногістохімія, вірус папіломи людини 16-го типу, Ki-67, P16INK4a.

Лейкоплакія – це найбільш поширене передракове ураження слизової оболонки рота [1, 2]. Це різновид кератозів слизової, характеризується хронічним перебігом і ураженням слизової оболонки порожнини рота та червоної облямівки губ [3]. При патологоанатомічному дослідженні в разі клінічно встановленого діагнозу «лейкоплакія» у 80–85% випадків виявляють гіперкератоз з гіперплазією базального й остистого шарів епітелію, у 5–15% – гіперкератоз з різним ступенем дисплазії, а у 2–5 % – плоскоклітинний рак [4].

Розвиток лейкоплакії викликають різні поліетиологічні чинники. До них відносять механічні, хімічні, термічні травми. Близько 70–90 % випадків уражень лейкоплакією слизової оболонки пов'язано з курінням, відмічена пряма залежність між частотою, тривалістю куріння й розвитком лейкоплакії [5, 6].

На даний час виявлено зв'язок розвитку лейкоплакії з наявністю вірусу папіломи людини (HPV) [7]. Вірус папіломи людини – це невеликий ДНК-вірус, який проявляє тропізм до багатшарового плоского епітелію. На даний час ідентифіковано близько 120-ти типів HPV. HPV високого онкогенного ризику є причиною близько 40 % випадків захворювання раком слизової оболонки порожнини рота [8]. Реплікація вірусу HPV відбувається тільки у проліферуючих епітеліальних клітинах слизової оболонки. Відомо, що при підвищенні ступеня дисплазії кількість проліферуючих клітин, що експресують білок Ki-67 в епітелії слизової оболонки порожнини рота, зростає [9, 10]. У зв'язку з цим діагностика подібних клітин за допомогою імуногістохімічного маркера проліферації Ki-67 може бути додатковим критерієм передракових станів.

HPV активує проліферативну активність епітеліальних клітин за рахунок блокування білка P16INK4a. Ген P16INK4a розташовується на ділянці хромосоми 9p21,

містить три екзони та кодує ядерний фосфопротейн з молекулярною масою 16 кД. Функція білка даного гену полягає в гальмуванні клітинного циклу за рахунок зв'язування цикліна залежних кіназ 4 й 6 і взаємодії з цикліном D1 [11].

У зв'язку з вищевикладеним *метою* даного дослідження було виявлення білків Ki-67, P16INK4a та антигенів папіломавірусу людини високого онкогенного ризику (HPV16) при гіперплазії, дисплазії та плоскоклітинному раку слизової оболонки порожнини рота.

Матеріали та методи

Були досліджені біоптати слизової оболонки порожнини рота 82-х пацієнтів з лейкоплакією, у тому числі 42 жінок і 40 чоловіків. Середній вік хворих склав 62 роки. При проведенні гістологічного дослідження контролем слугував незмінений епітелій, який брали із прилеглих до лейкоплакії ділянок слизової. Гістологічну оцінку досліджуваного матеріалу проводили згідно із класифікацією ВООЗ (2005).

Матеріал фіксували в 10 % нейтральному формаліні (pH = 7,4) і після проведення на гістопротесорі зразки заливали в парафін з температурою плавлення 54°C. Для гістологічного та імуногістохімічного (ІГХ) дослідження готували серійні зрізи товщиною 5 мкм, які поміщали на скельця вкриті полі-L-лізином. Виявлення тканинних антигенів здійснювали за допомогою поліклональних антитіл кроля до вірусу папіломи людини 16-го типу (Thermoscientific) ц розведенні 1:400 і моноклональних антитіл P16INK4a (clon EPR1473, EPITOMICS) – 1:200 і Ki-67 (Thermoscientific) – 1:100. Виявлення імунних комплексів проводили за допомогою системи детекції Ultra-Vision Quanto Detecton System HRP (Thermoscientific), для чого зрізи дофарбовували гематоксиліном Майєра. Реакцію на вірус папіломи людини 16-го типу та P16INK4a оцінювали якісно за клітинними зонами: у

базальному, остистому й шипуватому клітинних шарах, при плоскоклітинному раку оцінювали також периферійну та центральну зони розподілу клітин пухлини. Індекс проліферації Ki-67 (ІП Ki-67) оцінювали також за клітинними зонами: визначали відношення кількості імунореактивних ядер клітин до загального числа ядер (у відсотках). Оцінку показників здійснювали у відповідних ділянках тканин. Підрахунок клітин проводили при збільшенні в 400 разів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Statistica 10.0. стандартними методами. Ураховуючи ненормальний розподіл окремих статистичних показників, порівняння двох незалежних груп здійснювали непараметричним методом за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Достовірними вважали відмінності середніх при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. За допомогою коефіцієнта r (табл. 2) Спірмена вивчали кореляційні відношення між проліферативною активністю клітин (за експресією білка Ki-67) при лейкоплакії з явищами гіперплазії, дисплазії, плоскоклітинному раку й вираженістю експресії антигенів вірусу папіломи людини (16-го типу) і P16INK4a.

Результати дослідження

У результаті дослідження було вивчено 10 (12 %) ділянок незміненої слизової оболонки, 35 (43 %) зразків лейкоплакії без атипії, 16 (20 %) біоптатів лейкоплакії з дисплазією різного ступеня від SIN 1 до SIN 3; у 21-го (25 %) пацієнта виявлено плоскоклітинний рак.

ІГХ-дослідження епітелію слизової оболонки порожнини рота виявило особливості експресії білків, що характеризують проліферативні процеси та вірусні антигени при різних морфологічних проявах лейкоплакії, які показують реплікацію вірусу папіломи людини у проліферуючих клітинах багатошарового плоского епітелію.

При ІГХ-дослідженні незміненого епітелію проліферуючі клітини виявляли лише в базальному шарі. У шести випадках в ядрах клітин усіх шарів був виявлений білок P16INK4a, а у двох випадках – білок HPV16. У клінічному матеріалі при лейкоплакії з гіперплазією слизової оболонки і явищами гіперкератозу експресія білка Ki-67 була виявлена в ядрах епітеліальних клітин базального

й остистого шарів. При даному виді патологічного процесу в 77 % випадків відмічали експресію білка P16INK4a в ядрах багатошарового плоского епітелію всіх досліджених зон, а у 34 % випадків – позитивну реакцію на вірусні антигени HPV16. На рис. 1 (а, б) показано позитивне ІГХ-забарвлення ядер епітеліальних клітин на білок P16INK4a і негативна реакція на вірусні антигени HPV16. При лейкоплакії з явищами SIN кількість проліферуючих клітин була збільшена в парабазальному та остистому шарах епітелію (табл. 1). У цих же зонах в 75 % випадків виявляли експресію білка P16INK4a (рис. 1-в) і у 50 % – антигени HPV16 у вигляді невеликих включень у клітинних ядрах і цитоплазмі (рис. 1-г). При плоскоклітинному раку в периферійних і центральних клітинних зонах кількість проліферуючих клітин була значно більше порівняно з гіперплазією і SIN. У цих же ділянках у 86 % випадків відмічена висока ядерна експресія білка P16INK4a, у 62 % випадків – включення антигенів HPV16 у клітинних ядрах і цитоплазмі (рис. 1-д, е).

Проведений статистичний аналіз виявив високі кореляційні зв'язки між проліферацією клітин у парабазальному шарі при лейкоплакії з гіперплазією та експресією білка P16INK4a, а також при лейкоплакії з дисплазією в парабазальному, остистому клітинних шарах і наявністю антигенів HPV16 (табл. 2).

Проведені дослідження показали, що при різних морфологічних варіантах лейкоплакиї від гіперплазії з гіперкератозом до плоскоклітинного раку в епітеліальних клітинах багатошарового плоского епітелію виявляються антигени вірусу папіломи людини високого онкогенного ризику HPV16 і білки, асоційовані з HPV (P16INK4a). Білок P16INK4a гальмує формування пухлин за рахунок блокування циклінзалежної кинази (cdk4) за рахунок блокування cdk4- та cdk6-викликаного pRb фосфорилування, що призводить до гальмування E2F-залежної транскрипції, і здійснення клітинного циклу від точки порівняння G1 до S [12]. Пригнічення експресії гену P16INK4a за рахунок гіперметилування або мутації часто спостерігають у більшості ракових клітинних ліній і первинних пухлин людини. Таким чином, підвищена експресія гену P16INK4a є непрямим маркером HPV, що відображає порушення механізмів, які

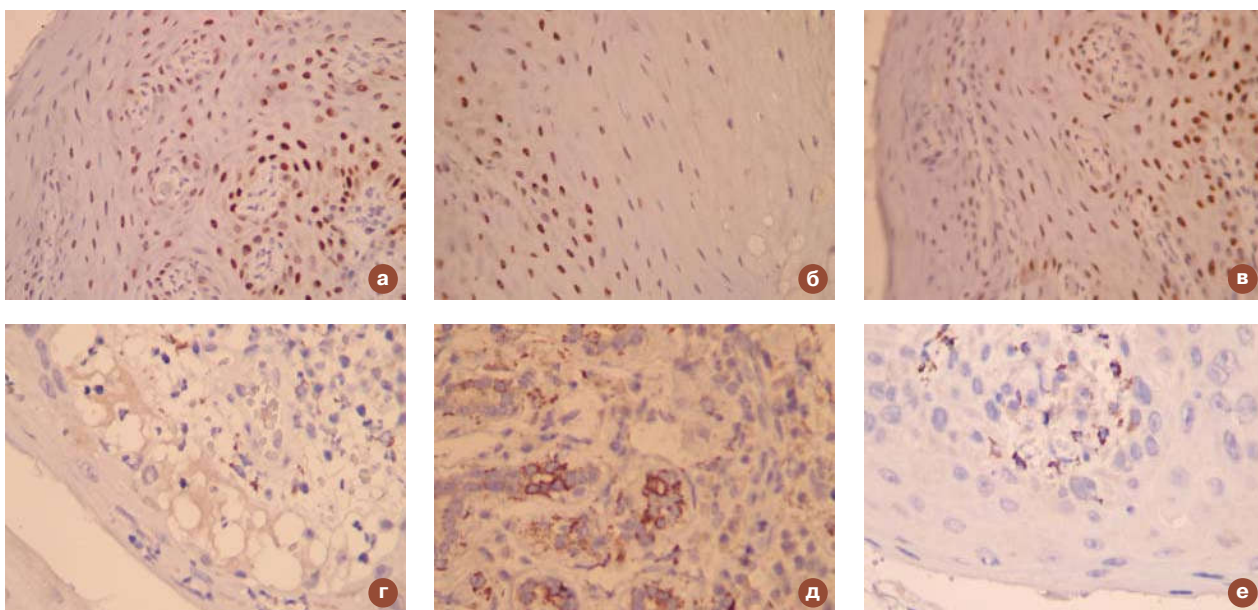


Рис. ІГХ-реакція при лейкоплакії з гіперплазією епітелію (а, б), SIN (в, г) і плоскоклітинному раку (д, е) СОР з антитілами до P16INK4a (а, в, д) та HPV16 (б, г, е).

Забарвлення ДАБ-гематоксиліном Майєра (а–в – $\times 120$; г–е – $\times 240$).

Таблиця 1

Співвідношення експресії Ki-67, P16INK4a та антигенів HPV16 при різних морфологічних варіантах лейкоплакії слизової оболонки рота

№ п/п	Показник	n	Ki-67 (базальний шар)	Ki-67 (парабазальний шар)	Ki-67 (шипуватий шар)	P16INK4a, %	HPV16, %
			M±SD, %				
1	Незмінений епітелій	10	92,1±3,6	0	0	60	20
2	Лейкоплакія з гіперплазією	35	58,5±36,2*	38,4±24,1*	0,3±1,7*	77	34
3	Лейкоплакія з SIN	16	45,9±33,1*	38,1±21,5*	4±14,7*	75	50
4	Плоскоклітинний рак	21	Периферія		Центр	Периферія	Центр
			60,5±25,3*		39,3±30,6*	86	62

Примітка. * – p < 0,05.

Таблиця 2

Коефіцієнт кореляції Спірмена між процентом проліферуючих клітин та експресією P16INK4a та антигенів HPV16 при різних морфологічних варіантах лейкоплакії слизової оболонки рота

Показник	n	Ki-67 (базальний шар)		Ki-67 (парабазальний шар)		Ki-67 (шипуватий шар)	
		rs, p					
		P16INK4a	HPV16	P16INK4a	HPV16	P16INK4a	HPV16
Незмінений епітелій	10	−0,284 0,426	−0,522 0,1215	0 1,000	0 1,000	0 1,000	0 1,000
Лейкоплакія з гіперплазією	35	−0,317 0,064	−0,474 0,004	0,397 0,018	0,228 0,187	0,166 0,339	−0,030 0,863
Лейкоплакія з SIN	16	0,235 0,380	0,298 0,260	0,094 0,728	0,515 0,041	0,266 0,318	0,651 0,006
Плоскоклітинний рак	21		Периферія			Центр	
			P16INK4a	HPV16		P16INK4a	HPV16
			0,022 0,923	0,390 0,080		−0,157 0,495	−0,211 0,358

контролюють клітинну проліферацію й характеризує персистування інфекції з високим ризиком розвитку неоплазії [13, 14].

Ураховуючи той факт, що на даний час ідентифіковано більше 120-ти типів HPV, виявляти їх антигени за допомогою ІГХ-методики практично неможливо. Цей факт може пояснити низький відсоток виявлення антигенів HPV 16-го типу при гіперплазії СОР з гіперкератозом на тлі високої експресії P16INK4a, швидше за все викликаной папіломавірусами інших типів.

ІГХ-дослідження показують, що P16INK4a інтенсивно експресується у 100 % випадків дисплазії та раку слизової шийки матки, але рідко виявляється в незмінній слизовій оболонці [14, 15]. У серії диспластичних уражень високого ступеня коефіцієнт відповідності P16INK4a-забарвлення становить 100 % [16]. У подібних дослідженнях експресія P16INK4a виявляє дисплазію шийки матки низького ступеня, яка може прогресувати в більш виражену дисплазію або карциному.

У даних дослідженнях виявлений достовірний зв'язок між SIN і HPV 16-го типу. Однак дані щодо наявності HPV-інфекції в епітеліальних клітинах СОР при перед-

ракових і ракових ураженнях є суперечливими, починаючи від 0 до 100 % [17,18]. Причина подібних розбіжностей швидше за все криється в методичних особливості вибору зразків, методик дослідження HPV та ін. [19].

Висновки

При різних морфологічних варіантах лейкоплакії в епітеліальних клітинах багатошарового плоского епітелію слизової оболонки рота виявлена підвищена проліферативна активність клітин з експресією у клітинних ядрах білка Ki-67 і маркерів, які безпосередньо (HPV16) або побічно (P16INK4a) пов'язані з вірусом папіломи людини. При гіперплазії з гіперкератозом виявляють тільки білок P16INK4a, при плоскоклітинній інтраепітеліальній неоплазії з гіперкератозом і плоскоклітинному раку – P16INK4a та антигени вірусу папіломи людини високого ризику (HPV16).

Виявлення папіломавірусної інфекції при лейкоплакії не тільки дозволяє визначити її генез, а і є морфологічною основою для проведення ефективної профілактики та лікування цього розповсюдженого захворювання слизової оболонки рота.

ЛІТЕРАТУРА

1. Feller L., Lemmer J. Field cancerization and oral leukoplakia. In: Dakubo G.D., ed. Field cancerization: basic science and clinical applications. – Ontario, Canada: Nova Science; 2011: 95–111.
2. Sciubba J.J. Oral cancer: the importance of early diagnosis and treatment // Am. J. Clin. Dermatol. – 2001; 2 (4): 239–51.

3. Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И., Рабинович И.М., Островский А.Д., Того-нидзе А.А. Оптимизация диагностики различных форм лейкоплакии // Стоматология. 2012; 3: 20–2.
4. Brandwein-Gensler M.S. Lesions of the oral cavity. In: Diagnostic surgical pathology of the head and neck. Philadelphia: Saunders / Elsevier; 2009: 191–308.

5. Neville B., Damm D., Allen C., Bouquot J. Oral and maxillofacial pathology. – St. Louis: Saunders/Elsevier; 2009.
6. Dietrich T., Reichart P.A., Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population // Oral Oncology. – 2004; 40 (2): 158–63.
7. Acay R., Rezende N., Fontes A., Aburad A., Nunes F., Sousa S. Human papillomavirus as a risk factor in oral carcinogenesis: a study using in situ hybridization with signal amplification // Oral Microbiol. Immunol. – 2008; 23 (4): 271–4.
8. Parkin D.M., Bray F. Chapter 2: the burden of HP-related cancers // Vaccine. – 2006; 24 (Suppl. 3): 11–25.
9. Ковязин В.А., Григорьян А.С., Катушкина А.А., Бабиченко И.И. Особенности экспрессии белка Ki-67 при лейкоплакии и плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта // Стоматология. – 2010; 6: 4–6.
10. Бабиченко И.И., Григорьян А.С., Катушкина А.А. Экспрессия кератина 8 при гиперкератозе и плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта. Архив патологии. – 2011; 73 (6): 18–21.
11. Murphy N., Heffron C.C., King B., Ganugapati U.G., Ring M., McGuinness E. p16INKa positivity in benign, premalignant and malignant cervical glandular lesions: a potential diagnostic problem // Virchows Arch. – 2004; 445 (6): 610–5.
12. Zhang H.S., Postigo A.A., Dean D.C. Active transcriptional repression by the Rb-E2F complex mediates G1 arrest triggered by p16INKa, TGF-beta and contact inhibition // Cell. – 1999; 97 (1): 53–61.
13. Keating J.T., Cviko A., Riethdorf S., Riethdorf L., Quade B.J., Sun D. et al. Ki-67, cyclin E and p16INKa are complementary surrogate biomarkers for human papilloma virus – related cervical neoplasia // Am. J. Surg. Pathol. – 2001; 25 (7): 884–91.
14. Klaes R., Friedrich T., Spitkovsky D., Ridder R., Rudy W., Petry U. et al. Overexpression of p16(INKA) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri // Int. J. Cancer. – 2001; 92 (2): 276–84.
15. Klaes R., Benner A., Friedrich T., Ridder R., Herrington S., Jenkins D. et al. P16INKa immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia // Am. J. Surg. Pathol. – 2002; 26 (11): 1389–99.
16. Murphy N., Ring M., Killalea A.G., Uhlmann V., O'Donovan M., Mulcahy F. et al. p16INKa as a marker for cervical dyskaryosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and Thin-Prep Smears // J. Clin. Pathol. – 2003; 56 (1): 56–63.
17. Hennessey P.T., Westra W.H., Califano J.A. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications // J. Dent. Res. – 2009; 88 (4): 300–6.
18. Ha P.K., Califano J.A. The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis // Clin. Rev. Oral Biol. Med. – 2004; 15 (4): 188–96.
19. Feller L., Lemmer J. Oral leukoplakia as it relates to HPV infection: a review // Int. J. Dent. – 2012; 2012: 540561. doi: 10.1155/2012/540561.

Обоснование связи между наличием вируса папилломы человека и развитием лейкоплакии слизистой оболочки полости рта

Ю.Г. Коленко, О.В. Каленская

Цель: выявление белков Ki-67, P16INK4a и антигенов вируса папилломы человека высокого онкогенного риска (HPV16) при гиперплазии, дисплазии и плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. Были исследованы биоптаты слизистой оболочки полости рта 82-х пациентов с лейкоплакией, в том числе 42 женщин и 40 мужчин. Средний возраст больных составил 62 года. При проведении гистологического исследования контролем служил неизмененный эпителий, который брали из прилегающих к лейкоплакии участков слизистой. Выявление тканевых антигенов осуществляли с помощью поликлональных антител кролика к вирусу папилломы человека 16-го типа.

Результаты. В результате исследования было изучено 10 (12 %) участков неизмененной слизистой оболочки, 35 (43 %) образцов лейкоплакии без атипии, 16 (20 %) биоптатов лейкоплакии с дисплазией различной степени от SIN 1 до SIN 3; у 21-го (25 %) пациента выявлен плоскоклеточный рак.

ИГХ-исследования эпителия слизистой оболочки полости рта выявили особенности экспрессии белков, характеризующих пролиферативные процессы и вирусные антигены при различных морфологических проявлениях лейкоплакии, которые показывают репликацию вируса папилломы человека в пролиферирующих клетках многослойного плоского эпителия.

Вывод. Поскольку несколько факторов могут быть вовлечены в опухолевую трансформацию, оценили возможную роль вируса папилломы человека в развитии лейкоплакии. Обнаружена связь между вирусом папилломы человека и злокачественной трансформацией. Выявление папилломавирусной инфекции в развитии лейкоплакии может не только определить его генезис, но и может стать морфологической основой для эффективной профилактики и лечения распространенных заболеваний слизистой оболочки полости рта. Роль вируса папилломы человека в злокачественной трансформации всегда была в стадии обсуждения и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: лейкоплакия, слизистая оболочка рта, иммуногистохимия, вирус папилломы человека 16-го типа, Ki-67, P16INK4a.

Association with human papillomavirus and malignisation of oral precancer

Yu. Kolenko, O. Kalens'ka

Aim: to detect the Ki-67 proteins, P16INK4a and antigens of human papillomavirus of high oncogenic risk (HPV16) at hyperplasia, dysplasia and squamous cell carcinoma of the oral mucosa.

Materials and methods. The biopsy material of the oral mucosa of 82 patients with leukoplakia was studied, including 42 women and 40 men. The average age of patients was 62 year. At carrying out histological examination unmodified epithelia, which were taken from the adjacent to leukoplakia areas of mucous membrane, were used as control.

Results. As a result of study, 10 (12 %) areas of the unmodified mucous membrane, 35 (43 %) biopsy materials without atypia leukoplakia, 16 (20 %) biopsy materials of leukoplakia with dysplasia of varying degrees from SIN 1 to SIN 3 were studied; a squamous cell carcinoma was detected at 21 (25 %) patients.

Immunohistochemical (IHC) study of oral mucosa epithelium has revealed features of protein expression that characterizes the proliferative processes and viral antigens during different morphological manifestations of leukoplakia showing human papilloma virus replication in proliferating cells of stratified squamous epithelium.

Conclusion. As multiple factors can be involved in neoplastic transformation, evaluating the possible role of HPV has been the focus of many studies. In the Ukrainian population, we found association between HPV and malignant transformation. Detection of human papillomavirus infection at leukoplakia can not only identify its genesis, but can also become a morphological basis for effective prevention and treatment of common diseases of the oral mucosa. The role of HPV in malignant transformation has always been under discussion and requires larger studies.

Key words: leukoplakia, oral mucosa, immunohistochemistry, human papillomavirus 16 type, Ki-67, P16INK4a.

Ю.Г. Коленко – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

О.В. Каленська – канд. мед. наук, завідувач патологоанатомічного відділення КЛ «Феофанія» ДУС.