

Збалансованість імунологічних реакцій на стороннє тіло у дентальній імплантації: зміна парадигми остеоінтеграції до стану динамічного еквілібріуму

Balance of Immunological Reactions on the Foreign Body in Dental Implantation: a Modification of the Osteointegration Paradigm to the Dynamic Equilibrium State

Гончарук-Хомин М.Ю.^{1,2}, ас., директор,
асп., Русин В.В.², к.мед.н., доц.,
Мельничук С.Д.², студ.

¹Науково-навчальний центр судової
стоматології, Ужгород

²Державний вищий навчальний

заклад «Ужгородський національний
університет»

Goncharuk-Khomyn M.Y.^{1,2}, Rusyn V.V.²,
Melnychuk S.D.²

¹Scientific and Research Center of Forensic
Dentistry, Uzhhorod

²Uzhhorod National University

Адреса для кореспонденції:

Гончарук-Хомин Мирослав Юрійович
e-mail: myroslav.goncharuk-khomyn@
uzhnu.edu.ua

Мета: Проаналізувати дані щодо феномену остеоінтеграції з точки зору балансу імунних реакцій на стороннє тіло та складові концепції динамічного еквілібріуму (Foreign Body Equilibrium) в дентальній імплантації. **Методи:** Пошук публікацій, асоційованих із метою теоретичного дослідження, проводився у пошуковій системі Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) за ключовими словами «foreign body» та «dental implant». Після проведеного аналізу резюме була сформована вибірка із 9 релевантних статей, які найбільше відповідали поставленій меті – аналізу даних щодо реакції організму людини на дентальний імплантат як стороннє тіло. Категоризацію даних проводили у табличному редакторі Microsoft Excel 2016 (Microsoft Office 2016). **Результати:** Враховуючи наявність специфічних імунних реакцій організму на встановлений дентальний імплантат, останній як складову системи «імплантат–оточуюча кісткова тканина–організм», доцільніше розглядати не як індиферентний чи інертний елемент, а як елемент імунної взаємодії зі сторони реципієнта. Послідовність патернів запалення, загоєння та віддалених реакцій в періімплантатній ділянці, по суті, є результатом біологічних відповідей організму за участі складових імунної системи. **Висновки:** Виходячи із обмеженої на сьогодні кількості даних щодо ролі збалансованого стану імунних реакцій реципієнта на дентальний імплантат як чужорідне тіло та сукупності гіпотез, що підлягають подальшій перевірці, можна резюмувати, що: 1) дентальний імплантат провокує виникнення вираженої імунологічної відповіді організму та формування пулу специфічних клітин імунної системи в періімплантатній зоні, наявність котрих була доведена за допомогою відповідних біомаркерів; 2) остеоінтеграція може бути інтерпретована не як dokonаний, а динамічний процес підтримки балансу імунних реакцій організму на титанову інфраконструкцію; 3) порушення навіть довготривалого еквілібріуму реакцій реципієнта на чужорідне тіло може призвести до прогресуючої втрати оточуючої кісткової тканини та всієї титанової інтраосальної опори у формі реалізації окремих складових чи цілісного кластерного феномену.

Ключові слова: дентальний імплантат, чужорідне тіло, баланс імунних реакцій.

Purpose: To analyze the data about the phenomenon of osteointegration in terms of the balance among immune responses to a foreign body and the components of the Foreign Body Equilibrium concept in dental implantation. **Methods:** Search of publications related to the aim of theoretical study was conducted via the Google Scholar search engine (<https://scholar.google.com/>) using the keywords "foreign body" and "dental implant". After the analysis of the summary, a sample of 9 relevant articles was formed, which most closely corresponded to the stated goal – to analyze the data about the reaction of the human body on the dental implant as a foreign body. Data categorization was performed in a Microsoft Excel 2016 (Microsoft Office 2016). **Results:** Due to the presence of specific immune responses of the body on the placed dental implant, the latter as a component of the complex system "implant-surrounding bone tissue-organism" should be considered not as an indifferent or inert element, but as an element of immune interaction with the organism of recipient. The sequence of inflammation, healing and long-term reactions patterns in the peri-implant region could essentially be the result of biological responses of the body with the participation of the immune system components. **Conclusions:** Based on the limited data available to this date about the role of the recipient's immune response on the dental implant as a foreign body and the set of hypotheses that further should be tested, the following can be summarized: 1) dental implant provokes the emergence of a pronounced immunological response of the body and the formation of immune system's specific cell pool in the peri-implant region, the presence of which was proved by means of appropriate biomarkers; 2) osteointegration can be interpreted not as a perfect but a dynamic process of maintaining the balance of the body's immune responses to titanium infraconstruction; 3) disruption of even long-term equilibrium of the recipient's reactions to the foreign body can lead to progressive loss of surrounding bone tissue and titanium intraosseous screw in the form of realization some individual components or holistic cluster phenomenon.

Key words: dental implant, foreign body, balance of immune reactions.

Вступ

Успішність функціонування дентальних імплантатів визначається за низкою строго визначених критеріїв різного рівня, реєстрація та діагностика котрих передбачає використання клінічних та інструментальних методів дослідження [1, 2]. Однак застосування запропонованих на сьогодні систем оцінки результатів стоматологічної реабілітації пацієнтів ортопедичними конструкціями з опорою на внутрішньокісткові опори сприяє лише *de facto* реєстрації змін, які уже відбулися на момент контрольного огляду

[2–4]. Динамічне ж спостереження за станом інтраосальних конструкцій хоча й дозволяє відстежити деякі тенденції адаптації тканин в періімплантатній ділянці, однак, по суті, є обмеженим з точки зору прогнозу таких, повноцінного контролю чи якісної корекції для запобігання потенційно значимим ускладненням [5]. Крім того, досі є патерни періімплантатних змін на зразок кластерного феномену втрати дентальних імплантатів, які не можуть бути охарактеризовані з точки зору загальноприйнятих на сьогодні критеріїв успішності [6, 7]. Таким чином, враховуючи загальновиражені у

медицині тенденції до персоніфікації складових ятрогенних втручань під час їх безпосереднього виконання та подальшого моніторингу, а також до розробки предиктивно-орієнтованих моделей оцінки потенційних ризиків, наявних на сьогодні критеріїв успішності дентальної імплантації не сприяють об'єктивізації ключового аспекту цього методу лікування – остеоінтеграції. По суті, процес повноцінної остеоінтеграції передбачає досягнення такого стану між організмом людини та встановленою титановою конструкцією, що в іноземній літературі ідентифікується як Foreign Body Equilibrium –

баланс реакцій на встановлене чужорідне тіло [8]. При цьому результати попередньо проведених досліджень вказують на те, що подібний біологічний еквілібріум не є сталим, і зміни у імунній відповіді організму, який до цього толерував титанову інфраконструкцію, в кінцевому результаті при негативних супутніх умовах можуть спровокувати порушення стану остеointegraції з подальшою втратою імплантату чи навіть множинної кількості таких у формі кластерного феномену [8, 9]. Відтак аналіз концепції збалансованих імунних реакцій на процес остеointegraції імплантату незалежно від тривалості його функціонування сприятиме глибшому розумінню клініцистами складних біологічних механізмів, що відбуваються після встановлення інтраосальних опор в процесі реабілітації.

Мета дослідження – проаналізувати дані щодо феномену остеointegraції з точки зору балансу імунних реакцій на стороннє тіло та складові концепції динамічного еквілібріуму (Foreign Body Equilibrium) в дентальній імплантації.

Матеріал і методи

Пошук публікацій, асоційованих із метою теоретичного дослідження, проводився у пошуковій системі Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) за ключовими словами «foreign body» та «dental implant». Вибір усього двох ключових слів був обґрунтований метою максимізації первинної вибірки статей з урахуванням дефіциту даних літератури, що стосуються реакції організму на дентальний імплантат як стороннє тіло. Первинний контент-аналіз відібраних публікацій здійснювався способом поглибленого змістового вивчення текстового матеріалу резю-

ме усіх статей. Після проведеного аналізу резюме була сформована вибірка із 9 релевантних статей, які найбільше відповідали поставленій меті – аналізу даних щодо реакції організму людини на дентальний імплантат як стороннє тіло. В ході аналізу цих 9 статей були сформовані відповідні категорії аналізу, зокрема визначення та інтерпретація даних щодо феномену остеointegraції як стану імунологічного еквілібріуму, підходи до вивчення цього явища, гіпотези взаємодії імунологічних складових після встановлення імплантату, та зв'язки між фактами, наведеними у різних публікаціях. Категоризацію даних проводили у табличному редакторі Microsoft Excel 2016 (Microsoft Office 2016).

Результати та їх обговорення

При розгляді моделей взаємодії організму із титановою інтраосальною конструкцією як із чужорідним тілом A. Frydman (2014) виокремив: 1) модель неспецифічної імунної відповіді за рахунок металозу, що може відбуватися за двома типами реакцій – неспецифічної опосередкованої макрофагами гранулематозної відповіді, або ж лімфоцит-домінативної реакції; 2) модель реакції на порушення титан-оксидного буфера; 3) модель реакції за типом гіперчутливості IV типу; 4) модель толерування стороннього тіла [10].

Враховуючи наявність специфічних імунних реакцій організму на встановлений дентальний імплантат, останній як складову системи «імплантат–оточуюча кісткова тканина–організм», доцільніше розглядати не як індиферентний чи інертний елемент, а як елемент імунної взаємодії зі сторони реципієнта. Послідовність патернів запалення, загоєння та віддалених

реакцій в періімплантатній ділянці, по суті, є результатом біологічних відповідей організму за участі складових імунної системи. У дослідженні R. Trindade та співавт. (2017) вченими було встановлено наявність клітинно-вираженої імунної реакції навколо встановлених імплантатів навіть після періоду активної фази запалення за допомогою специфічних біомаркерів, асоційованих із відповідними клітинними елементами [11]. Наявність нейтрофілів і макрофагів із подальшим злиттям останніх може бути опосередкованою ознакою формування гігантських клітин сторонніх тіл. Крім того, профіль експресії генів у ділянці встановлених імплантатів відрізнявся від такого в зоні проведення остеотомії без подальшої імплантації: наявність вираженої супресії механізму резорбції кісткової тканини шляхом зниження рівнів RANKL, OPG, TRAP, та CathK (прямих ефекторів кісткової резорбції) [11]. Звичайно, процес резорбції кісткової тканини через механізм ремоделювання однозначно відбувається, але імунної реакції організму за низкою показників біомаркерів все таки вказують на тенденції до продукції кісткового матриксу в ділянці імплантологічного втручання (на клітинному рівні) [9, 11]. Формування нового кісткового матеріалу по периметру імплантату можна розглядати також як формування тканинного бар'єра організму від стороннього тіла, при цьому однак слід пам'ятати, що такі реакції відбуваються не ізольовано, а консолідовані із низкою інших механізмів кісткової адаптації та ремоделювання. Аналогічно відновлення кісткової тканини відбувалося б і в зоні ділянок із проведеною остеотомією без встановлення імплантату, проте в таких випадках відновлення кортикальної складової слідує по-

передньо наявному контуру, в той час як такий геометричний профіль кістки змінюється на інтерфейсі контакту із титановою поверхнею формуючи зону демаркації [11].

У нарративному огляді Albrektsson та співавт. (2014) автори охарактеризували зниження рівня периімплантатної кісткової тканини як результат різних тканинних реакцій та відповідні організму на чужорідне тіло. Дослідники відзначили, що агравація процесу периімплантатної кісткової резорбції може відбуватися у зв'язку із впливом низки факторів, проте первинним механізмом такої є саме каскад хронічного запального процесу як складової реакції на стороннє тіло [8]. При досягненні балансу імунних реакцій імплантат демонструє ознаки клінічної успішності, проте виникнення пізнього дисбалансу, наприклад, через вплив складових системних захворювань, призводить до вираженої маргіальної втрати кістки та компрометації прогнозу імплантації. Albrektsson описав також можливість виникнення раннього дисбалансу у структурі імунної відповіді, при якому посилюється хронічна запальна реакція [8]. Зважаючи на ці тези, наразі відбувається повторна оцінка феномену периімплантатиту: наскільки ця патологія залежить від ятрогенних чинників, імуномодуляції, балансу реакцій на стороннє тіло, і яка роль імуно-остеолітичних механізмів у зміні маргіального кісткового рівня в периімплантатній ділянці [12].

У пізнішому дослідженні (2018) дослідники виявили, що подібна до вищеприписаної імунної реакції відбувається не тільки навколо встановлених титанових імплантатів, а й навколо конструкцій з полієфірефіркетону та міді (дослідження було проведено на тваринній моделі) [13]. У цьому

ж дослідженні було зазначено факт поляризації між M1 та M2 типами макрофагів у периімплантатній ділянці (M1 макрофаги представляють прозапальний фенотип клітин, M2 – проти-запальний), із досягненням специфічного балансу із переважання клітин M2 фенотипу уже на ранніх стадіях при встановленні саме титанових інфраконструкцій [13]. Навколо імплантатів із полієфірефіркетону та міді в аналогічний період спостереження такої картини поляризації M1/M2 фенотипів не спостерігалось, а також не було відзначено переваження M2 фенотипу; ці ділянки характеризувалися наявністю змішаного пулу клітин, що опосередковано свідчать про пролонговане протікання реакції запального типу [13]. Протизапальна роль M2 фенотипу макрофагів та досягнення співвідношення $M2 \geq M1$, очевидно, впливає на факт досягнення остеоінтеграції саме навколо титанових опорних конструкцій. Гістологічно в одні і ті самі терміни спостереження виповнення міжвиткових просторів різьби кістковою тканиною відзначалося лише в ділянці титанових поверхонь, що дослідники інтерпретують як попередньо описаний феномен контактного остеогенезу, водночас на інтерфейсі з'єднання із полієфірефіркетонними та мідними конструкціями спостерігалися гістологічні ознаки дистанційного остеогенезу [13]. Такий перерозподіл дослідники пов'язують не тільки із впливом різних фенотипів макрофагів, а й з реакцією на останні матеріали зі сторони Т-лімфоцитів і специфічних факторів нейтрофілів NCF1. Хоча супресія резорбції кісткової тканини та формування умовно сприятливого середовища для відновлення кісткової тканини за даними біомаркерів було зареєстровано серед усіх встановлених інтраосальних

конструкцій незалежно від матеріалу їх виготовлення, проте подальша диференціація патернів змін може бути пов'язана саме із впливом імунологічного компоненту реакції через клітинну взаємодію.

З іншої сторони, якщо розглядати конструкцію титанового імплантату як повністю хімічну та біологічну інертну, тоді процес остеоінтеграції, по суті, може бути інтерпретований як один із варіантів загоєння кісткової тканини. Проте результати оцінки імунологічних змін в периімплантатній ділянці вказують на розвиток запального процесу з імуно-модулюючою складовою. Процес порушення досягнутої остеоінтеграції передбачає причинний вплив цих чинників, як перенапруга конструкції, дія залишків цементу або ж посилення системних порушень в організмі, які змінюють стан імунної системи та порушують баланс імунних реакцій. Таким чином відбувається реактивація запалення та медіаторів системи комплементу, а також індукція остеокластогенезу, що призводить до розвитку прогресуючої кісткової резорбції та потенційно можливої вторинної за черговістю бактеріальної інвазії периімплантатної ділянки [12, 14].

■ Висновки

З огляду на обмежену на сьогодні кількість даних щодо ролі збалансованого стану імунних реакцій реципієнта на дентальний імплантат як чужорідне тіло та сукупності гіпотез, що підлягають подальшій перевірці, можна резюмувати, що: 1) дентальний імплантат провокує виникнення вираженої імунної відповіді організму та формування пулу специфічних клітин імунної системи в периімплантатній ділянці, наявність котрих була доведена за допомогою відповідних біомар-

керів; 2) остеоінтеграція може бути інтерпретована не як доконаний, а динамічний процес підтримки балансу імунних реакцій організму на тита-

нову інфраконструкцію; 3) порушення навіть довготривалого еквілібріуму реакцій реципієнта на чужорідне тіло може призвести до прогресуючої

втрати оточуючої кісткової тканини та всієї титанової інтраосальної опори у формі реалізації окремих складових чи цілісного кластерного феномену.

■ Список використаної літератури

1. Papaspyridakos, P., Chen, C. J., Singh, M., Weber, H. P., & Gallucci, G. O. (2012). Success criteria in implant dentistry: a systematic review. *Journal of dental research*, 91(3), 242-248.
2. Misch, C. E., Perel, M. L., Wang, H. L., Sammartino, G., Galindo-Moreno, P., Trisi, P., ... & Schwartz-Arad, D. (2008). Implant success, survival, and failure: the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) pisa consensus conference. *Implant dentistry*, 17(1), 5-15.
3. Schwartz Arad, D., Herzberg, R., & Levin, L. (2005). Evaluation of long-term implant success. *Journal of periodontology*, 76(10), 1623-1628.
4. Esposito, M., Hirsch, J. M., Lekholm, U., & Thomsen, P. (1998). Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *European journal of oral sciences*, 106(1), 527-551.
5. Goncharuk-Khomyn, M., & Andrii, K. (2018). Evaluation of Peri-Implant Bone Reduction Levels from Superimposition Perspective: Pilot Study among Ukrainian Implantology Practice. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clinica Integrada*, 18(1), 3856.
6. Гончарук-Хомин, М.Ю., Кенюк, А.Т., Русин, В.В., Форос, А.І., Мельничук, І.Д. (2018) Аналіз даних щодо кластерного феномену втрати дентальних імплантатів. *Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія*, 2, 41-46.
7. Chrcanovic, B. R., Kisch, J., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2017). Analysis of risk factors for cluster behavior of dental implant failures. *Clinical implant dentistry and related research*, 19(4), 632-642.
8. Albrektsson, T., Dahlin, C., Jemt, T., Sennerby, L., Turri, A., & Wennerberg, A. (2014). Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clinical implant dentistry and related research*, 16(2), 155-165.
9. Trindade, R., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2015). Current concepts for the biological basis of dental implants: foreign body equilibrium and osseointegration dynamics. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 27(2), 175-183.
10. Frydman, A., & Simonian, K. (2014). Review of models for titanium as a foreign body. *CDA JOURNAL*, 42(12).
11. Trindade, R., Albrektsson, T., Galli, S., Prgomet, Z., Tengvall, P., & Wennerberg, A. (2018). Osseointegration and foreign body reaction: Titanium implants activate the immune system and suppress bone resorption during the first 4 weeks after implantation. *Clinical implant dentistry and related research*, 20(1), 82-91.
12. Albrektsson, T., Canullo, L., Cochran, D., & De Bruyn, H. (2016). "Peri-implantitis": a complication of a foreign body or a man-made "disease". *Facts and fiction. Clinical implant dentistry and related research*, 18(4), 840-849.
13. Trindade, R., Albrektsson, T., Galli, S., Prgomet, Z., Tengvall, P., & Wennerberg, A. (2018). Bone immune response to materials, part i: Titanium, peek and copper in comparison to sham at 10 days in rabbit tibia. *Journal of clinical medicine*, 7(12), 526.
14. Trindade, R., Albrektsson, T., Tengvall, P., & Wennerberg, A. (2016). Foreign body reaction to biomaterials: on mechanisms for buildup and breakdown of osseointegration. *Clinical implant dentistry and related research*, 18(1), 192-203.

Стаття надійшла в редакцію 15 липня 2019 року