

Иммуногистохимическая характеристика биопсийных образцов десны в области беззубого альвеолярного края челюсти

А.С. Куликов, С.И. Жадько, И.Г. Романенко, О.А. Непрелюк, Т.П. Макалиш, М.А. Кривенцов

Медицинская институт имени С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Несмотря на высокую эффективность дентальной имплантации с точки зрения восстановления анатомической окклюзии и достижения желаемых эстетических эффектов, в ряде случаев она сопровождается рядом осложнений, в том числе опосредованных развитием периимплантита, закономерности развития которого изучены в недостаточной степени. Целью данного исследования явилась морфологическая оценка биопсийных образцов десны, взятых в области беззубого альвеолярного края челюсти, в том числе с использованием комплекса иммуногистохимических маркеров для иммунофенотипирования различных субпопуляций клеток воспалительного инфильтрата.

Материалы и методы. С использованием биопсийных образцов десны, полученных от 25 пациентов, был проведен описательный гистологический анализ, а также иммуногистохимический анализ с применением маркеров CD3, CD20, TBX21, GATA3, Foxp3, CD68, CD80, CD163, CD1a и CD83. Представленные результаты включают в себя анализ полученных клиничко-anamnestических данных, описательный гистологический и иммуногистохимический анализ, а также количественный анализ представленности различных субпопуляций иммунопозитивных клеток.

Результаты. В соответствии с полученными данными, приблизительно в одной трети случаев в тканях десны были выявлены явления хронического воспалительного ответа с преобладанием в качестве основной субпопуляции Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов 1 типа, с незначительным количеством регуляторных Т-лимфоцитов и практически полным отсутствием Т-хелперов 2 типа. Также в составе смешанного воспалительного инфильтрата выявлена значительная доля В-лимфоцитарного звена, клеток моноцитарно-макрофагального ряда (преимущественно за счет М2 субпопуляции макрофагов) и зрелых CD83+ дендритных клеток. Выявленные изменения в биопсийных образцах десны соответствуют провоспалительному характеру местного иммунного ответа, что следует учитывать при планировании последующей имплантации.

Заключение. Представленные данные анализа пилотной серии клинических случаев расширяют имеющиеся представления о состоянии десны в области беззубого альвеолярного края челюсти на этапе перед постановкой дентальных имплантатов и открывают перспективы дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: десна, морфология, иммуногистохимия, воспаление, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги.

Для цитирования: Куликов АС, Жадько СИ, Романенко ИГ, Непрелюк ОА, Макалиш ТП, Кривенцов МА. Иммуногистохимическая характеристика биопсийных образцов десны в области беззубого альвеолярного края челюсти. *Пародонтология*. 2023;28(4):417-430. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-825>.

Immunohistochemical profile of gingiva biopsy samples from the edentulous alveolar ridge in the jaw

A.S. Kulikov, S.I. Zhad'ko, I.G. Romanenko, O.A. Neprelyuk, T.P. Makalish, M.A. Kriventsov

Medical Institute named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Despite the high success rate of dental implantation in restoring anatomical occlusion and achieving desired aesthetic effects, complications, often mediated by peri-implantitis, remain an area requiring further study. This study aimed to morphologically assess gingiva biopsy samples from the edentulous alveolar ridge of the jaw, using immunohistochemical markers for immunophenotyping different subpopulations of inflammatory cells, inter alia.

Material and methods. Gingiva biopsy specimens from 25 patients underwent descriptive histological and immunohistochemical analyses, employing markers such as CD3, CD20, TBX21, GATA3, Foxp3, CD68, CD80, CD163, CD1a, and CD83. The study includes clinical-anamnestic data analysis, descriptive histological and immunohistochemical observations, and a quantitative analysis of the abundance of various immunopositive cell subpopulations

Results. The data indicated that approximately one third of the gum tissues exhibited signs of a chronic inflammatory response, predominantly characterized by the primary T-cell subpopulation of T-helper 1 cells, a minimal presence of regulatory T-cells, and an almost complete absence of T-helper 2 cells. Additionally, an inflammatory cell mix was observed, comprising a significant proportion of B-cells, monocyte-macrophage cells (mainly M2 macrophage subpopulation), and mature CD83+ dendritic cells. These changes reflect a pro-inflammatory local immune response, crucial to consider in future implantation planning.

Conclusion. The analysis of this pilot clinical case series enhances our understanding of the gingiva condition in the edentulous alveolar ridge before dental implantation and opens avenues for further research in this field.

Key words: gingiva, morphology, immunohistochemistry, inflammation, T-cells, B-cells, macrophages

For citation: Kulikov AS, Zhad'ko SI, Romanenko IG, Neprelyuk OA, Makalish TP, Kriventsov MA. Immunohistochemical profile of gingiva biopsy samples from the edentulous alveolar ridge in the jaw. *Parodontologiya*. 2023;28(4):417-430 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-825>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время применение дентальной имплантации рассматривается в качестве золотого стандарта в комплексном лечении пациентов с дефектами зубного ряда, что обусловлено в большинстве случаев восстановлением анатомической окклюзии и достижением желаемых эстетических результатов с относительно высоким профилем безопасности. Несмотря на это по-прежнему в ряде случаев дентальная имплантация сопровождается развитием осложнений, в том числе приводящих к нарушению остеоинтеграции и позднему отторжению имплантата [1, 2]. В качестве основного подобного осложнения выступает развитие периимплантационного мукозита с последующим периимплантитом, отмечающегося в отношении приблизительно 30% дентальных имплантатов и примерно у 20% пациентов [3]. Исходя из этого, было предложено несколько подходов, направленных на профилактику и лечение периимплантита, большинство из которых в целом соответствует принципам ведения пациентов с пародонтитом. При этом в большинстве случаев предлагаемые подходы характеризуются непредсказуемыми результатами с частотой успешного купирования воспаления в периимплантационных тканях от 0% до 100% пациентов и в диапазоне 75–93% дентальных имплантатов на протяжении 12-месячного периода [4]. Подобная неоднозначность и широкий диапазон эффективности предлагаемых подходов связан, по всей видимости, с чрезвычайной гетерогенностью исходных характеристик и различных факторов, предрасполагающих к развитию периимплантита, включая генетическую предрасположенность [5], курение [6], наличие системных заболеваний, таких как сахарный диабет или метаболический синдром [7, 8], а также состояние десны на этапе перед имплантацией и наличие в анамнезе пародонтита [9]. Исходя из этого, по-прежнему актуальной является задача по

идентификации различных маркеров, в том числе и морфологических, которые выступали бы в качестве прогностических критериев последующего развития у данных пациентов периимплантационного мукозита и периимплантита.

Хотя в литературе имеются некоторые данные, которые демонстрируют существенную роль состояния десны на этапе перед дентальной имплантацией [10, 11], остаются недостаточно изученными распространенность и ключевые морфологические проявления воспалительных изменений в десне в области беззубого альвеолярного края на этапе перед дентальной имплантацией. При этом имеются данные, указывающие на этиологическую связь между состоянием десны, перенесенным ранее пародонтитом и периимплантитом, хотя также имеется и ряд значительных различий, включая микробиологические, морфологические и молекулярно-генетические особенности, приводящие к более быстрому и агрессивному поражению тканей в периимплантационной области [12]. Это, в свою очередь, также подчеркивает необходимость более глубокого понимания возможной причинно-следственной связи между персистирующим очагом хронического воспаления в десне с последующим риском развития периимплантита. Учитывая недостаточную предсказуемость и потенциальную малоэффективность лечения периимплантита, понимание ключевых особенностей патогенеза может иметь определяющее значение в разработке критериев ранней диагностики и настроенности в отношении потенциальных воспалительных осложнений дентальной имплантации. В частности, принимая во внимание потенциальную связь между перенесенным ранее пародонтитом с сохраняющимся очагом хронического воспаления в десне и последующим развитием периимплантита, актуальным является изучение морфологических характеристик десны на предимплантационном этапе.

В этой связи целью этого исследования, представляющего собой анализ серии клинических случаев, стала морфологическая оценка биоптатов десны, полученных на этапе перед дентальной имплантацией, в том числе с использованием комплекса иммуногистохимических маркеров для фенотипирования различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Серия клинических случаев включала в себя биопсийные образцы десны, полученные от 25 пациентов, обратившихся за профильной стоматологической помощью для восстановления зубного ряда с использованием подхода дентальной имплантации. Перед включением в исследование все пациенты проходили скрининг на предмет соответствия критериям включения (возраст от 35 до 60 лет включительно; наличие единичного или комбинированного включенного или конечного дефекта зубного ряда на верхней или нижней челюсти (частичная вторичная адентия); наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании) и исключения (наличие острого воспалительного процесса в области хирургического вмешательства; наличие явлений генерализованного хронического пародонтита; наличие выраженной системной патологии; курение).

После получения от пациентов подписанной формы информированного согласия и проведения комплекса необходимых диагностических процедур, включая оценку стоматологического статуса, пациентов включали в серию клинических случаев и при необходимости осуществляли санацию полости рта, включая процедуры профессиональной гигиены полости рта с удалением наддесневых и поддесневых зубных отложений. Комплекс лечебно-диагностических мероприятий и взятие биопсийных образцов осуществлялся в период с апреля по июнь 2023 года. Получение биопсийного образца осуществлялось путем инцизионной биопсии. При этом в случае одномоментной установки нескольких имплантатов, от каждого пациента брали только один биопсийный образец десны.

После получения биоптаты десны (размерами до 2 x 2 мм) фиксировали в нейтральном забуференном 10% формалине в течение 24-48 часов с последующей гистологической пробоподготовкой в соответствии со стандартной методикой с использованием гибридного гистологического процессора Logos (Milestone Medical, Италия) и модуля Leica EG1150 (Leica Biosystems, Германия). Гистологические срезы (~4 мкм) были получены из фиксированных в 10% формалине и залитых в парафин блоков с использованием автоматического ротационного микротомы Leica RM2255 (Leica Biosystems, Германия) и окрашены гематоксилином и эозином (ГЭ) для проведения обзорного описательного гистопатологического описания.

Для проведения комплекса иммуногистохимических исследований биопсийных образцов использовали фиксированные в формалине и залитые в парафин гистологические срезы толщиной 3-4 мкм. Окрашивание проводили с использованием полуавтоматического иммуногистостейнера BondMax (Leica Biosystems, Германия). Протокол окрашивания осуществлялся по стандартной методике и включал в себя депарафинизацию, термическую демаскировку антигенов с использованием раствора Bond Epitope Retrieval 2 (Leica Biosystems, Германия) при значении pH = 9 на протяжении 20 минут при температуре 96 °С, блокирование пероксидазной активности, инкубацию с антителом на протяжении 15 минут при комнатной температуре и визуализацию с использованием системы детекции Bond Polymer Refine Detection system (Leica Biosystems, Германия).

В рамках исследования использовали следующие первичные антитела:

- кроличьи поликлональные IgG антитела к CD3, рабочее разведение 1:200 (кат. №DF6594) (Affinity Biosciences®, КНР) – маркер Т-лимфоцитов;

- кроличьи IgG поликлональные антитела к CD20, рабочее разведение 1:200 (кат. № PAB148Ra01) (Cloud-Clone®, КНР) – маркер В-лимфоцитов;

- кроличьи IgG поликлональные антитела к TBX21 (T-bet), рабочее разведение 1:200 (кат. № PAP605Ra01) (Cloud-Clone®, КНР) – маркер Т-хелперов 1 типа (Th1);

- кроличьи IgG поликлональные антитела к GATA3, рабочее разведение 1:200 (кат. № AF6233) (Affinity Biosciences®, КНР) – маркер Т-хелперов 2 типа (Th2);

- кроличьи IgG поликлональные антитела к Foxp3, рабочее разведение 1:200 (кат. № AF6544) (Affinity Biosciences®, КНР) – маркер регуляторных Т-лимфоцитов;

- кроличьи IgG поликлональные антитела к CD68, рабочее разведение 1:200 (кат. № DF7518) (Affinity Biosciences®, КНР) – пан-макрофагальный маркер;

- кроличьи IgG поликлональные антитела к CD80, рабочее разведение 1:200 (кат. № AF5233) (Affinity Biosciences®, КНР) – макрофагальный маркер; маркер M1 субпопуляции макрофагов;

- кроличьи IgG поликлональные антитела к CD163, рабочее разведение 1:200 (кат. № PAB726Ra01) (Cloud-Clone®, КНР) – макрофагальный маркер сквенджер-рецепторов гемоглобин-гаптоглобин комплексов; маркер M2 субпопуляции макрофагов;

- кроличьи IgG поликлональные антитела к CD1a, рабочее разведение 1:200 (кат. № DF13391) (Affinity Biosciences®, КНР) – маркер клеток Лангханса;

- кроличьи IgG поликлональные антитела к CD83, рабочее разведение 1:200 (кат. № DF6774) (Affinity Biosciences®, КНР) – макрофагальный маркер, маркер зрелых дендритных клеток.

Для визуализации ядер клеток дополнительно проводили окраску гематоксилином по стандартной методике на протяжении 2 минут. Гистологические

препараты сканировали с использованием гистосканера Aperio CS2 (Leica Biosystems, Германия) с последующим анализом цифровых изображений с использованием программного обеспечения Aperio ImageScope и ImageJ [13].

Интенсивность иммунопозитивного окрашивания (при наличии ядерной, цитоплазматической или мембранной иммуногистохимической экспрессии маркера) по диаминобензидиновой метке оценивали полуквантитативным методом в качестве суммы общей интенсивности коричневого окрашивания в клеточной популяции в качестве слабopоложительной или минимальной, умеренно положительной или выражено положительной реакции. Для количественного анализа иммуногистохимической экспрессии использовали 2-3 стандартных поля зрения при увеличении $\times 600$ в областях наиболее выраженной реакции в каждом образце с подсчетом в каждом из них количества иммунопозитивных клеток. В качестве положительного контроля выступали образцы небных миндалин человека. В качестве негативного контроля выступали образцы, обработанные с отсутствием первичного антитела.

Статистическая обработка полученных данных, включая исходные демографические и клиничко-анамнестические данные, проводилась с использованием методов описательной статистики с использованием программного обеспечения Statistica (версия 10, StatSoft, Inc.) и статистического пакета надстройки Microsoft Excel. Полученные результаты описательного статистического анализа по результатам сбора демографических и клиничко-анамнестических данных предоставляли в качестве медианы (Me), значений первого (Q1) и третьего (Q3) квартиля и межквартильного размаха (IQR). Полученные данные количественного анализа иммунопозитивных клеток предоставляли в качестве среднего арифметического значения и ошибки среднего значения ($M \pm m$).

Данное исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и в рамках одобренного локальным комитетом по биоэтике направления научно-исследовательской работы кафедры ортопедической стоматологии. Все стоматологические лечебно-диагностические манипуляции осуществлялись в соответствии со стандартами и порядком оказания медицинской помощи взрослому населению при стоматологических заболеваниях (приказ Министерства здравоохранения РФ №786н от 31.07.2020). В целях соблюдения конфиденциальности, все персональные данные пациентов в рамках данного исследования были обезличены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование было проведено с использованием биопсийных образцов десны из области беззубого альвеолярного края челюсти, полученных от 25 пациентов, все из которых соответствовали критериям

отбора в рамках данной серии клинических случаев. После подписания формы информированного согласия и получения исходных демографических и клиничко-анамнестических данных все пациенты прошли комплекс мероприятий, направленных на санацию полости рта. В серии изученных клинических случаев исходные демографические показатели были следующими: медиана (Me) возраста пациентов – 47 лет (Q1 41; Q3 54; IQR 13), 14 пациентов (56%) – лица мужского пола, 11 пациентов (44%) – лица женского пола. Медиана периода времени после утраты зуба (в области беззубого участка с биопсией десны) вследствие его удаления составляла 2 года (Q1 1; Q3 5; IQR 4). У 12 пациентов (48%) утрата зуба произошла меньше 1 года назад, у 4 пациентов – 3 года назад, у 3 пациентов – 5 лет назад, по 2 пациента – 2 года и 7 лет назад и по 1 пациенту – 10 и 12 лет назад. В качестве преобладающих дефектов зубных рядов в рамках серии клинических случаев выступали дефекты 2 и 3 класса по Кеннеди: в области верхней челюсти – 5 пациентов (20%), в области нижней челюсти – 8 пациентов (32%), сочетанные дефекты зубного ряда на верхней и нижней челюсти – 12 пациентов (48%).

Обзорный анализ на предмет гистопатологических изменений в тканях десны выявил наличие в 7 из 25 проанализированных случаев признаки хронического воспаления. Данные образцы послужили основой для проведения дальнейшего иммуногистохимического анализа с использованием различных маркеров на предмет иммунофенотипирования клеток воспалительной инфильтрации.

Во всех семи образцах, вне зависимости от характера и выраженности воспалительной реакции в собственной соединительнотканной пластинке десны, воспалительный инфильтрат была преимущественно CD3+ клетками с выраженной мембранной иммунопозитивной реакцией, образующими плотные очаговые или диффузные субэпителиальные скопления (рис. 1а и 1б, соответственно). В двух из семи проанализированных случаях (случаи №4 и №17) отмечалась активная миграция CD3+ клеток в базальные и вышележащие слои эпителиального пласта, указывая на активность воспалительного процесса (рис. 1в). В глублежащих слоях соединительнотканной пластинки выявляли периваскулярные скопления CD3+ клеток (рис. 1г). Усредненное количество CD3+ клеток в поле зрения составляло $95,48 \pm 11,66$.

Также как и в отношении CD3+ клеток воспалительный инфильтрат во всех семи проанализированных случаях с признаками воспалительной реакции в соединительнотканной пластинке десны включал в себя В-лимфоцитарный клеточный компонент. По большей части CD20+ клетки с выраженной мембранной иммунопозитивной реакцией были представлены в относительно небольшом или умеренном количестве в составе смешанного лимфогио-

цитарного воспалительного инфильтрата в глубоких слоях соединительнотканной стромы (рис. 1д). В трех из семи проанализированных случаев (случаи № 2, 5 и 21) CD20+ клетки формировали массивные очаговые скопления по типу лимфоидных узелков без признаков активных герминативных центров (рис. 1е). Подобные скопления располагались субэпителиально, при отсутствии, в отличие от CD3+ клеток, активной миграции CD20+ клеток в толщу эпителиального пласта. По данным анализа наиболее репрезентативных полей зрения в семи образцах количество CD20+ клеток составляло $37,14 \pm 5,84$.

Иммуногистохимический анализ распределения субпопуляций доминирующих в воспалительном инфильтрате Т-лимфоцитов выявил существенное преобладание Т-хелперов 1 типа (TBX21+ клеток) со значительно меньшей долей или практически отсутствием Т-хелперов 2 типа (GATA3+) и регуляторных Т-лимфоцитов (Foxp3+). В частности, во всех семи проанализированных образцах значительная часть воспалительного инфильтрата в собственной соединительнотканной пластинке десны была представлена TBX21+ клетками, образующими диффузные субэпителиальные или очаговые скопления (рис. 2а). В качестве интраэпителиальных лимфоцитов также выступали TBX21+ клетки (рис. 2б). В отличие от Т-хелперов 1 типа, в изученных образцах реакция с анти-GATA3 антителом характеризовалась отсутствием иммуногистохимической экспрессии (рис. 2в), с наличием лишь единичных иммунопозитивных GATA3+ клеток в отдельных полях зрения (рис. 2г). Количество регуляторных Т-лимфоцитов (Foxp3+ клеток) в составе воспалительного инфильтрата было выше, однако составляя при этом не более 10% от общей популяции клеток воспаления. Вне зависимости от характера и выраженности воспалительной инфильтрации Foxp3+ клетки были представлены отдельными элементами с выраженной ядерной иммуногистохимической экспрессией, располагающимися в ассоциации с другими клетками лимфоидного ряда (рис. 2д и 2е). Количественно представленность TBX21+, GATA3+ и Foxp3+ клеток в репрезентативных полях зрения изученных биопсийных образцов с признаками воспалительной инфильтрации в собственной соединительнотканной пластинке десны составляла $53,62 \pm 6,89$, $1,28 \pm 0,25$ и $11,14 \pm 1,22$, соответственно.

Во всех изученных биопсийных образцах с признаками воспалительной инфильтрации в состав смешанного клеточного инфильтрата входили клетки моноцитарно-макрофагального происхождения (CD68+), составляющие приблизительно до 1/3 от общей популяции в репрезентативных полях зрения. Иммунопозитивные клетки с выраженной цитоплазматической экспрессией CD68 маркера в значительно большей степени были представлены в областях Т-лимфоцитарной инфильтрации в собственной соединительнотканной пластинке десны (рис. 3а) и в

меньшей степени, с наличием лишь небольшого числа CD68+ клеток, – в области В-лимфоцитарных скоплений (рис. 3б). Иммуногистохимический анализ поляризации клеток макрофагального ряда на M1 (CD80+) и M2 (CD163+) клетки выявил единообразное преобладание клеток M2 фенотипа. В частности, иммуногистохимическая экспрессия маркера CD80 в клетках воспалительного инфильтрата была минимальной или низкой, с наличием лишь единичных скоплений CD80+ клеток с умеренной цитоплазматической экспрессией в глубоких слоях собственной соединительнотканной пластинки десны (рис. 3в и 3г). В отличие от этого, подавляющее большинство клеток с типичной отростчатой морфологией были представлены элементами с выраженной цитоплазматической экспрессией маркера CD163. Данные клетки располагались поодиночке или группами в тесной ассоциации, как с клетками лимфоидного ряда, так и с эпителиальными клетками, в ряде случаев даже проникая в базальные слои эпителиального пласта (рис. 3д). В поверхностных слоях собственной соединительнотканной пластинки десны характерной локализацией CD163+ клеток являлись периваскулярные области (рис. 3е). Количественно представленность CD68+, CD80+ и CD163+ клеток в репрезентативных полях зрения изученных биопсийных образцов с признаками воспалительной инфильтрации в собственной соединительнотканной пластинке десны составляла $23,28 \pm 3,17$, $5,85 \pm 0,73$ и $19,71 \pm 2,84$, соответственно.

Иммуногистохимический анализ представленности в биопсийных образцах десны антиген-представляющих клеток выявил особенности, заключающиеся в наличии лишь небольшого количества иммунопозитивных CD1a+ клеток (клеток Лангханса) с низкой или умеренной степенью экспрессии маркера, с увеличением количества зрелых дендритных клеток в подлежащих слоях собственной соединительнотканной пластинки десны. В частности, CD1a+ клетки в проанализированных образцах с признаками воспалительной инфильтрации присутствовали в единичном количестве в репрезентативных полях зрения, характеризуясь лишь минимальной цитоплазматической экспрессией маркера. Единичные CD1a+ клетки располагались либо в поверхностных слоях соединительнотканной пластинки десны (рис. 4а), либо в базальном слое эпителиального пласта (рис. 4б). CD83+ клетки в небольшом количестве локализовались в поверхностных слоях собственной соединительнотканной пластинки десны и характеризовались выраженной цитоплазматической экспрессией маркера (рис. 4в и 4г). Данные клетки располагались в тесной ассоциации с окружающими клетками лимфоцитарного воспалительного инфильтрата. По данным анализа наиболее репрезентативных полей зрения, в семи образцах количество CD1a+ и CD83+ клеток составляло $1,71 \pm 0,32$ и $8,28 \pm 0,96$, соответственно.

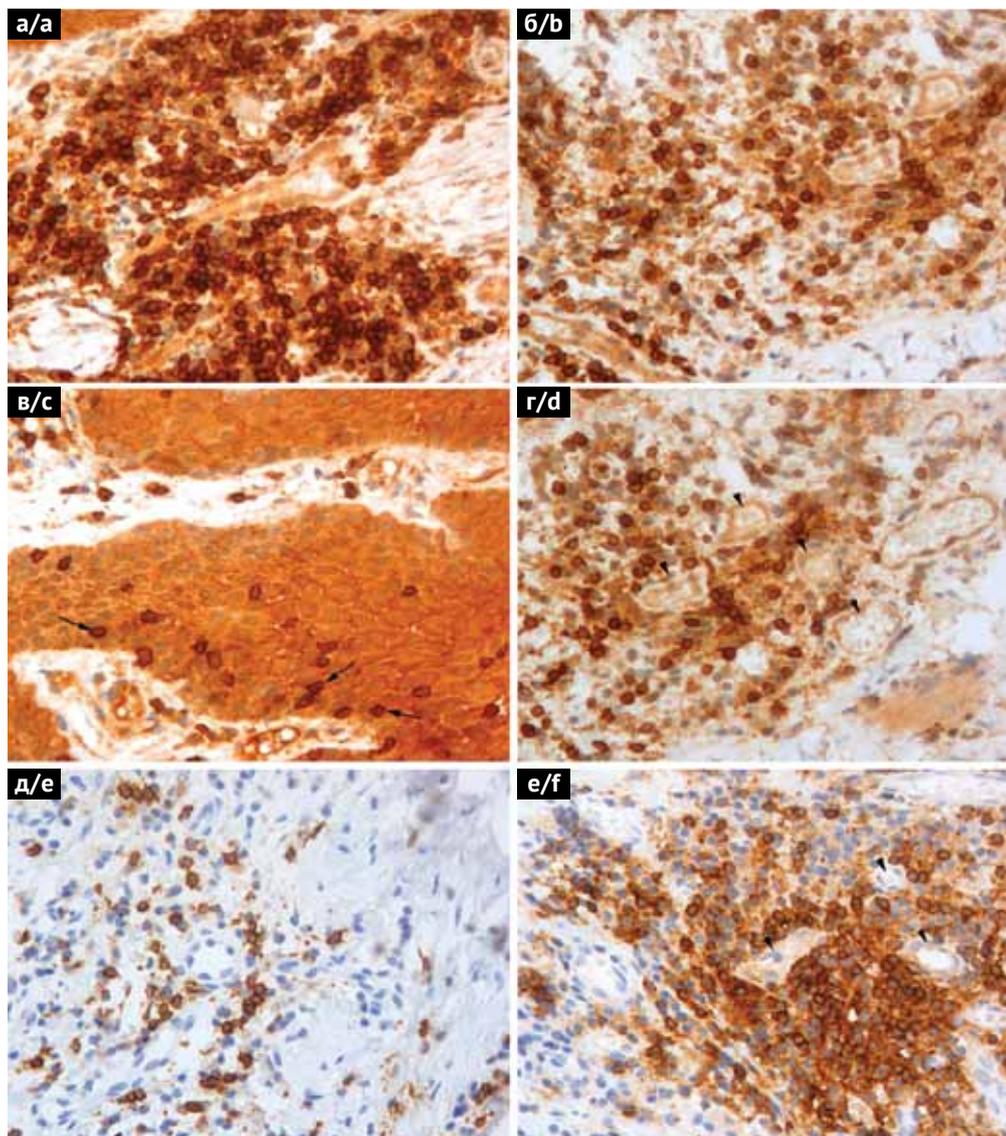


Рис. 1. **а** – участок собственной соединительнотканной пластинки десны с выраженным очаговым скоплением CD3+ клеток. Клинический случай №24, ИГХ реакция с анти-CD3. Ув. х600. **б** – участок собственной соединительнотканной пластинки десны с диффузным характером инфильтрации CD3+ клетками. Клинический случай №2, ИГХ реакция с анти-CD3. Ув. х600. **в** – участок десны с активной миграцией CD3+ клеток (стрелки) в базальные слои эпителиального пласта. Клинический случай №4, ИГХ реакция с анти-CD3. Ув. х600. **г** – участок собственной соединительнотканной пластинки десны с преимущественным скоплением CD3+ клеток вокруг сосудов микроциркуляторного русла (указатели). Клинический случай № 25, ИГХ реакция с анти-CD3. Ув. х600. **д** – участок собственной соединительнотканной пластинки десны с умеренным количеством CD20+ клеток в составе воспалительного инфильтрата. Клинический случай №4, ИГХ реакция с анти-CD20. Ув. х600. **е** – участок собственной соединительнотканной пластинки десны с выраженной очаговой инфильтрацией CD20+ клетками вокруг сосудов микроциркуляторного русла (указатели). Клинический случай № 2, ИГХ реакция с анти-CD20. Ув. х600

Fig. 1. **a** – a segment of the gingival lamina propria with a notable focal accumulation of CD3+ cells. Clinical case No.24, anti-CD3 IHC reaction. Magnification x600. **b** – a segment of the gingival lamina propria with diffuse infiltration of CD3+ cell. Clinical case No.2, anti-CD3 IHC reaction. Magnification x600. **c** – a segment of the gum displaying active migration of CD3+ cell (indicated by arrows) into the basal layers of the epithelium. Clinical case No. 4, anti-CD3 IHC reaction. Magnification x600. **d** – a segment of the gingival lamina propria with accumulation of CD3+ cells primarily around microcirculatory vessels (pointers). Clinical case No. 25, anti-CD3 IHC reaction. Magnification x600. **e** – a segment of the gingival lamina propria with a moderate presence of CD20+ cells within the inflammatory infiltrate. Clinical case No. 4, anti-CD20 IHC reaction. Magnification x600. **f** – a segment of the gingival lamina propria with pronounced focal infiltration of CD20+ cell around microcirculatory vessels (pointers). Clinical case No. 2, anti-CD20 IHC reaction. Magnification x600.

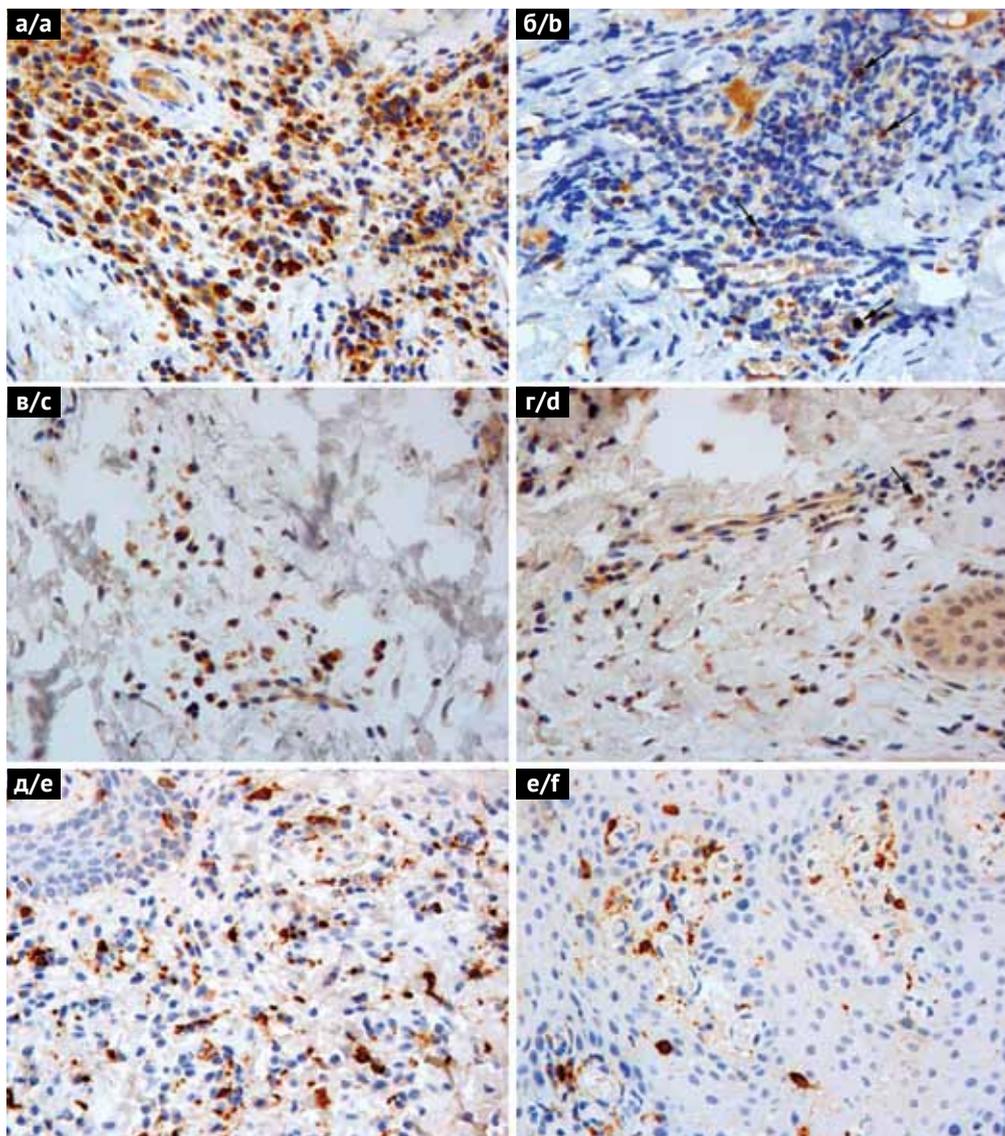


Рис. 2. **а** – участок десны с диффузными субэпителиальными скоплениями TBX21+ клеток (пунктирная область) в составе воспалительного инфильтрата. Клинический случай №17, ИГХ реакция с анти-TBX21. Ув. x200. **б** – участок десны с умеренной инфильтрацией TBX21+ клетками в поверхностных слоях собственной соединительнотканной пластинки и активной миграцией клеток в базальные слои эпителиального пласта (стрелки). Клинический случай № 4, ИГХ реакция с анти-TBX21. Ув. x600. **в** – участок эпителиального пласта десны с подлежащей соединительнотканной стромой с отсутствием иммуногистохимической GATA3 реактивности. Клинический случай №1, ИГХ реакция с анти-GATA3. Ув. x600. **г** – участок собственной соединительнотканной пластинки десны с единичными GATA3+ клетками (указатель) в составе воспалительного инфильтрата. Клинический случай №25, ИГХ реакция с анти-GATA3. Ув. x600. **д** – участок собственной соединительнотканной пластинки десны с незначительным количеством иммунопозитивных Foxp3+ клеток в составе воспалительного инфильтрата. Клинический случай № 17, ИГХ реакция с анти-Foxp3. Ув. x600. **е** – участок соединительнотканной пластинки десны с умеренным присутствием Foxp3+ клеток в составе воспалительного инфильтрата в ассоциации с другими клетками лимфоидного ряда. Клинический случай №2, ИГХ реакция с анти-Foxp3. Ув. x600

Fig. 2. **a** – a segment of the gingiva with diffuse sub-epithelial clusters of TBX21+ cells (marked within the dashed line) within the inflammatory infiltrate. Clinical case No. 17, anti-TBX21 IHC reaction. Magnification x200. **b** – a segment of the gingiva with moderate infiltration of TBX21+ cell in the superficial layers of the gingival lamina propria and active migration of cells into the basal layers of the epithelium (indicated by arrows). Clinical case No. 4, anti-TBX21 IHC reaction. Magnification x600. **c** – a segment of the gingival epithelium and underlying connective tissue stroma showing no GATA3 immunohistochemical reactivity. Clinical case No. 1, anti-GATA3 IHC reaction. Magnification x600. **d** – a segment of the gingival lamina propria with solitary GATA3+ cells (pointer) within the inflammatory infiltrate. Clinical case No. 25, anti-GATA3 IHC reaction. Magnification x600. **e** – a segment of gingival lamina propria with a minimal count of immunopositive Foxp3+ cells within the inflammatory infiltrate. Clinical case No. 17, anti-Foxp3 IHC reaction. Magnification x600. **f** – a segment of the gingival lamina propria with a moderate quantity of Foxp3+ cells within the inflammatory infiltrate, alongside other lymphoid cells. Clinical case No. 2, anti-Foxp3. Magnification x600

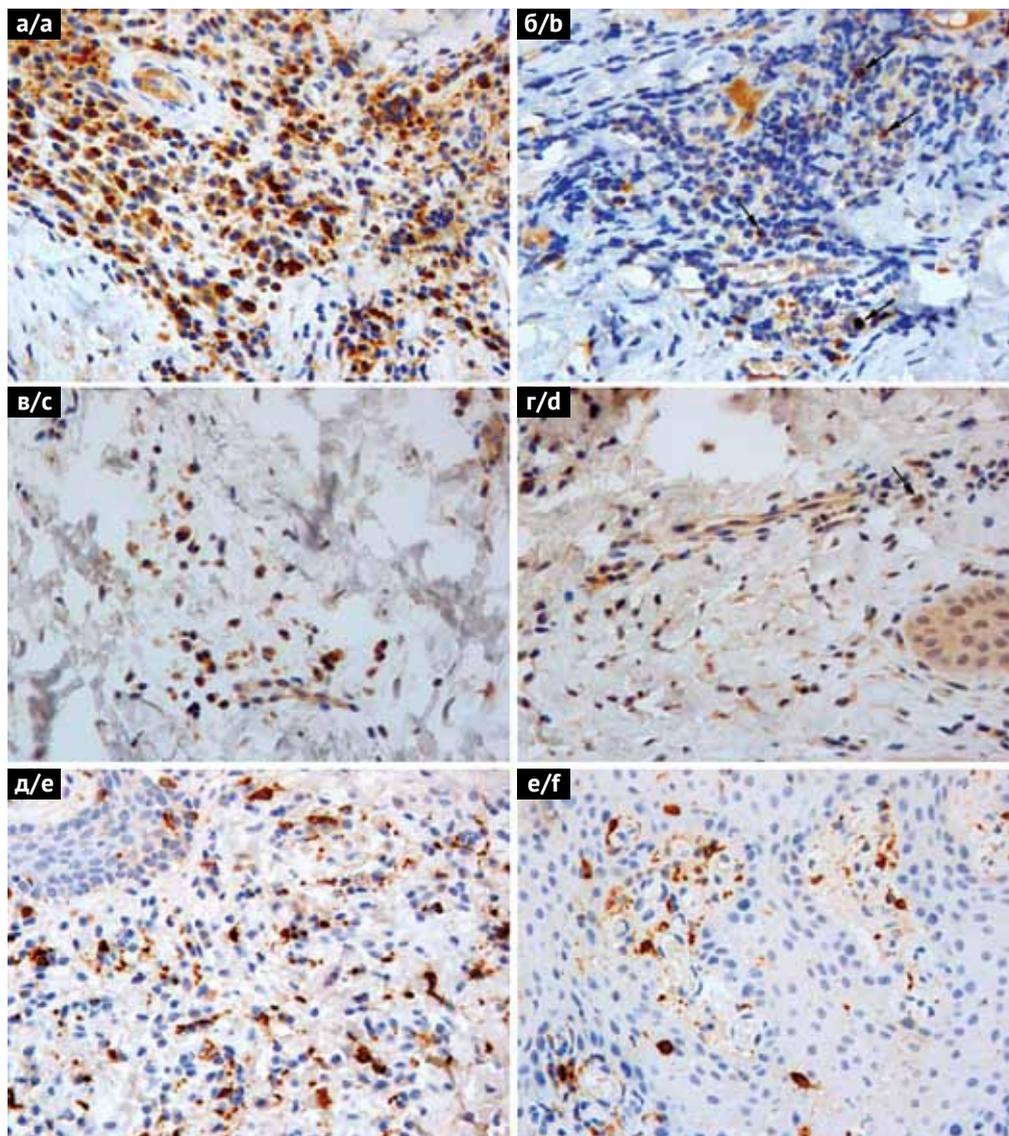


Рис. 3. **а** – участок десны со значительным количеством CD68+ клеток в составе смешанного лимфогистиоцитарного воспалительного инфильтрата. Клинический случай №2, ИГХ реакция с анти-CD68. Ув. х600. **б** – участок собственной соединительнотканной пластинки десны с наличием лишь единичных CD68+ клеток (стрелки) в области В-лимфоцитарных скоплений. Клинический случай № 5, ИГХ реакция с анти-CD68. Ув. х600. **в** – участок собственной соединительнотканной пластинки десны с наличием в глубоких отделах единичных иммунопозитивных CD80+ клеток, характеризующихся низкой или умеренной цитоплазматической экспрессией маркера. Клинический случай № 21, ИГХ реакция с анти-CD80. Ув. х600. **г** – участок десны с единичными CD80+ клетками (стрелка) с незначительной цитоплазматической экспрессией маркера. Клинический случай № 4, ИГХ реакция с анти-CD80. Ув. х600. **д** – участок эпителиального пласта десны с подлежащей соединительнотканной стромой со значительным количеством CD163+ клеток с типичной отростчатой морфологией и выраженной цитоплазматической экспрессией маркера. Клинический случай № 17, ИГХ реакция с анти-CD163. Ув. х600. **е** – участок десны с поверхностным слоем собственной соединительнотканной пластинки с периваскулярными скоплениями CD163+ клеток. Клинический случай № 4, ИГХ реакция с анти-CD163. Ув. х600

Fig. 3. **a** – a segment of the gingiva displaying a substantial presence of CD68+ cells within a mixed lymphohistiocytic infiltrate. Clinical case No. 2, anti-CD68 IHC reaction. Magnification x600. **b** – a segment of the gingival lamina propria exhibiting only isolated CD68+ cells (indicated by arrows) amidst areas featuring B-cell clusters. Clinical case No. 5, anti-CD68 IHC reaction. Magnification x600. **c** – a segment of the gingival lamina propria with solitary immunopositive CD80+ cells situated in the deeper layers, with characteristically low or moderate cytoplasmic marker expression. Clinical case No. 21, anti-CD80 IHC reaction. Magnification x600. **d** – a segment of the gingiva with solitary CD80+ cells (arrow) displaying insignificant cytoplasmic marker expression. Clinical case No. 4, anti-CD80 IHC reaction. Magnification x600. **e** – a segment of the gingival epithelial layer with the underlying connective tissue stroma with a substantial presence of CD163+ cells exhibiting true-to-type spike morphology and prominent cytoplasmic marker expression. Clinical case No. 17, anti-CD163 IHC reaction. Magnification x600. **f** – a segment of the gingiva with a superficial layer of the lamina propria with perivascular clusters of CD163+ cells. Clinical case No. 4, anti-CD163 IHC reaction. Magnification x600

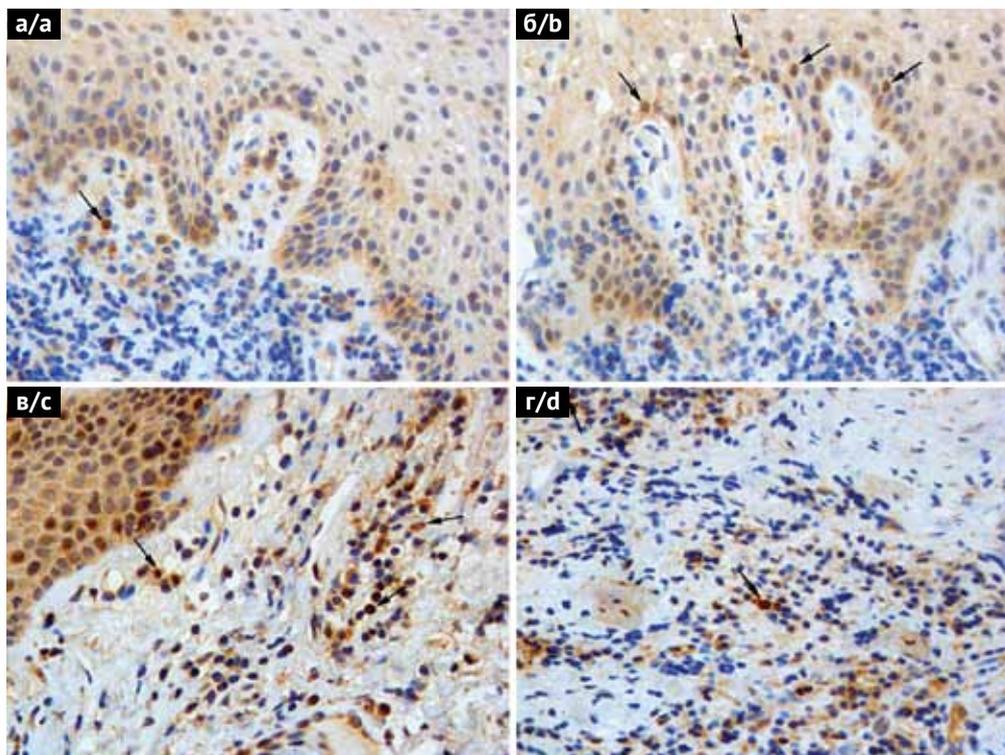


Рис. 4. **а** – участок десны с единичными иммунопозитивными CD1a клетками (стрелка) в поверхностных слоях собственной соединительнотканной пластинки. Клинический случай №4, ИГХ реакция с анти-CD1a. Ув. х600. **б** – участок десны с единичными CD1a+ клетками (стрелки) с низкой иммуногистохимической экспрессией маркера в базальных слоях многослойного плоского эпителия. Клинический случай №17, ИГХ реакция с анти-CD1a. Ув. х600. **в** – участок десны с небольшим количеством CD83+ клеток (стрелки) в составе смешанного воспалительного инфильтрата в собственной соединительнотканной пластинке. Клинический случай №17, ИГХ реакция с анти-CD83. Ув. х600. **г** – участок собственной соединительнотканной пластинки десны с единичными CD83+ клетками (стрелки) с выраженной цитоплазматической экспрессией маркера. Клинический случай №21, ИГХ реакция с анти-CD83. Ув. х600

Fig. 4. **a** – a segment of the gingiva exhibiting solitary immunopositive CD1a cells (arrow) in the superficial layers of the lamina propria. Clinical case No. 4, anti-CD1a IHC reaction. Magnification x600. **b** – a segment of the gingiva displaying isolated CD1a+ cells (arrows) with low immunohistochemical marker expression in the basal layers of the stratified squamous epithelium. Clinical case No. 17, anti-CD1a IHC reaction. Magnification x600. **c** – a segment of the gingiva with a small presence of CD83+ cells (arrows) within a mixed inflammatory infiltrate in the lamina propria. Clinical case No. 17, anti-CD83 IHC reaction. Magnification x600. **d** – a segment of the gingival lamina propria with isolated CD83+ cells (arrows) exhibiting prominent cytoplasmic marker expression. Clinical case No. 21, anti-CD83 IHC reaction. Magnification x600

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные, включая данные описательного гистологического анализа и результаты иммуногистохимического исследования с использованием панели из 10 иммуногистохимических маркеров, охватывающих различные субпопуляции клеток лимфоидного и моноцитарно-макрофагального ряда, в значительной степени расширяют имеющиеся представления о состоянии десны в области беззубого альвеолярного края челюсти.

Сопоставление полученных в рамках описания серии клинических случаев результатов с данными других исследований ограничено в свете практического отсутствия морфологических исследований, которые основывались бы на биопсийном материале, полученном в области беззубого участка на

этапе перед имплантацией. При этом выявленная морфологическая картина с преобладанием в соединительнотканной пластинке десны смешанного лимфогистиоцитарного инфильтрата указывает на хронический воспалительный процесс. Несмотря на отсутствие зуба и, соответственно, пародонта, общий характер выявленных гистопатологических изменений в мягких тканях соответствует описанной в литературе морфологической картине хронического пародонтита. В частности, выявленное в рамках данного исследования преобладание в воспалительном инфильтрате Т-лимфоцитов (CD3+ клеток) согласуется с данными других исследователей [14, 15]. Полученные результаты также согласуются с данными, свидетельствующими о существенной роли Т-лимфоцитов, в частности Т-хелперов (CD4+), в реализации местного иммунного ответа в тканях дес-

ны [16, 17]. При этом нельзя исключить возможность задействования тех же механизмов при персистенции воспалительного процесса в десне и после удаления зуба за счёт самоподдерживающейся популяции Т-клеток памяти в глубоких слоях собственной соединительнотканной пластинки десны.

В рамках данного анализа также было изучено распределение Т-хелперов (CD4) по субпопуляциям: Т-хелперы 1 типа (TBX21+), Т-хелперы 2 типа (GATA3+) и регуляторные Т-лимфоциты (Foxp3+). Выявленное подавляющее преобладание Т-хелперов 1 типа (TBX21+) с относительно небольшим количеством регуляторных Т-лимфоцитов и практически полным отсутствием Т-хелперов 2 типа свидетельствует о преимущественно провоспалительном векторе реализации иммунного ответа в изученных биопсийных образцах десны, несмотря на утрату зуба. Это подтверждается данными как экспериментальных, так и клинических исследований, в которых продемонстрирована ведущая роль Т-хелперов 1 типа в качестве оркестрантов провоспалительного ответа [18, 19]. При этом в качестве еще одной значимой клеточной субпопуляции Т-лимфоцитов в настоящее время рассматриваются Т-хелперы 17 типа [20, 21], которые, однако, в рамках данного анализа серии клинических случаев не изучались.

Применительно к В-лимфоцитарному звену, который во всех проанализированных случаях с наличием воспалительного инфильтрата неизменно присутствовал в соединительнотканной пластинке десны, имеющиеся в литературе данные указывают на него, как на неблагоприятный прогностический фактор с точки зрения дальнейшего прогрессирования поражения тканей с переходом воспаления в хроническую фазу. В частности, в ряде экспериментальных исследований было показано, что именно В-клеточный компонент в значительной степени опосредует активацию остеокластов [22, 23], что реализуется за счет экспрессии TNF α и RANKL [24, 25]. Помимо этого, также В-лимфоциты способны выступать и в качестве антиген-представляющих клеток, опосредуя тем самым индукцию иммунного ответа даже в отсутствие «традиционных» антиген-представляющих клеток в виде макрофагов или дендритных клеток [26, 27]. Подтверждением этого является также и ряд клинических исследований, в частности исследование L. Artese (2011), в котором по данным анализа биопсийных образцов десны от пациентов с хроническим пародонтитом было продемонстрировано статистически значимое увеличение количества CD20+ клеток в воспалительном инфильтрате на фоне агрессивного течения заболевания [28].

Выявленные в воспалительном инфильтрате клетки моноцитарно-макрофагального ряда (CD68+ клетки) выступали в качестве неизменного компонента смешанного воспалительного инфильтрата, составляя в целом до 1/3 от общей численности клеточной популяции в изученных образцах. При этом

интересны полученные данные в отношении поляризации субпопуляций макрофагов с существенным количественным преобладанием и более выраженной иммуногистохимической экспрессией маркера M2 макрофагов (CD163+ клетки). Данное разделение на субпопуляции представляется одним из ключевых факторов прогрессирования поражения тканей десны, в том числе за счет различных модальностей секреции про- и противовоспалительных цитокинов, включая IL-1 β и различные металлопротеиназы. При этом субпопуляция M1 макрофагов выступает, преимущественно, в качестве провоспалительных агентов, тогда как M2 макрофаги способствуют разрешению воспалительного процесса, регенерации и ремоделированию поврежденных тканей [29]. Выявленное преобладание субпопуляции M2 макрофагов (CD163+) в изученных биопсийных образцах в целом согласуется с концепцией хронизации и персистенции воспалительного процесса в десне после утраты зуба и, возможно, выступает в качестве «уравновешивающего» фактора в системе тканевого гомеостаза в противовес преобладанию провоспалительных Т-хелперов 1 типа. Полученные данные согласуются с результатами клинических исследований, в частности с данными изучения биопсийных образцов десны, полученных от пациентов с гингивитом с прогрессирующим сдвигом соотношения в сторону M1 субпопуляции макрофагов (CD80+) по мере прогрессирования воспалительного процесса [30]. Вместе с тем интерпретировать полученные данные следует с осторожностью, принимая во внимание отсутствие абсолютной специфичности указанных иммуногистохимических маркеров, а также возможность их ко-экспрессии по мере трансдифференцировки клеточных субпопуляций.

Аналогичные ограничения применимы и в отношении распределения субпопуляций основных антиген-представляющих клеток: клеток Лангханса (CD1a+) и дендритных клеток (CD83+). Имеющиеся в литературе данные указывают на наличие иммунореактивности с анти-CD1a клеток Лангханса, а также ряда других клеточных субпопуляций, включая незрелые дендритные клетки [31]. Аналогично, иммунореактивность с анти-CD83 характерна не только для зрелых дендритных клеток, но также и в отношении других субпопуляций клеток моноцитарно-макрофагального ряда и В-лимфоцитов [32]. Несмотря на эти ограничения, полученные в результате анализа серии клинических случаев данные со сдвигом в сторону преобладания CD83+ клеток, находят свое подтверждение в ряде других клинических исследований и наблюдений, свидетельствующих об уменьшении представленности CD1a+ клеток и увеличении количества зрелых дендритных клеток (CD83+) в условиях развития хронического пародонтита [33, 34]. В качестве отдельного заслуживающего внимания факта следует указать, что дендритные клетки не только способны высту-

пать в качестве антиген-представляющих клеток, инициируя воспалительный ответ, но и могут трансдифференцироваться в остеокласты в присутствии RANKL и макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [35, 36], что делает преобладание данной клеточной популяции неблагоприятным прогностическим фактором.

В целом, в рамках анализа серии клинических случаев, был выявлен провоспалительный характер местного иммунного ответа с преобладанием Т-хелперов 1 типа, значительной долей В-лимфоцитарного звена и сдвигом в сторону менее толерогенных дендритных клеток. Применительно к этому присутствие очага воспаления в тканях десны у части пациентов в проанализированной выборке может выступать в качестве значимого фактора риска последующего развития осложнений в виде периимплантационного мукозита и периимплантита. Несмотря на то что в четырех из семи случаев утрата зуба имела место ≤ 1 года назад, что может иметь определяющее значение в персистенции воспалительных изменений со стороны десны, фактор времени может не иметь определяющего значения. Это подтверждается и данными клинических исследований, в которых были продемонстрированы статистически достоверные различия в отношении конечных точек развития осложнений дентальной имплантации в виде периимплантита, приживаемости дентальных имплантатов и степени атрофии костной ткани альвеолярного отростка челюсти после установки имплантата между пациентами с наличием в анамнезе перенесенного пародонтита и без такового [37, 38]. В этой связи наличие в критериях исключения хронического генерализованного пародонтита не исключает того факта, что на момент, предшествующий утрате зуба, у включенных в данное исследование пациентов могли иметь место воспалительные изменения в тканях пародонта, которые продолжают персистировать и в прилегающих тканях десны спустя достаточно продолжительное время. Проведенное исследование указывает на потенциал возможной персистенции воспалительного очага в десне спустя определенное время после перенесенного пародонтита в анамнезе и открывает перспективы дальнейших исследований в этой области с целью изучения закономерностей местного

иммунного ответа, определения прогностических факторов с последующей коррекцией тактики ведения подобных пациентов для минимизации развития потенциальных осложнений дентальной имплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным описательного гистологического анализа и иммуногистохимического исследования биопсийных образцов десны, полученных из беззубых участков альвеолярного отростка челюсти на этапе перед дентальной имплантацией, выявлены характерные морфологические признаки хронического воспаления с преобладанием Т-лимфоцитарного звена со сдвигом в сторону провоспалительных Т-хелперов 1 типа на фоне незначительного количества регуляторных Т-лимфоцитов и практически полного отсутствия Т-хелперов 2 типа. Также в составе смешанного воспалительного инфильтрата выявлена значительная доля В-лимфоцитарного звена, клеток моноцитарно-макрофагального ряда (преимущественно, за счет M2 субпопуляции макрофагов) и менее толерогенных зрелых CD8⁺ дендритных клеток. Представленные данные анализа серии клинических случаев расширяют имеющиеся представления о состоянии десны в области беззубого альвеолярного края челюсти на этапе перед постановкой дентальных имплантатов и открывают перспективы дальнейших исследований в этой области.

Ограничения исследования

Представленное исследование построено по принципу анализа серии клинических случаев, включающей в себя относительно небольшое количество образцов, не позволяющее в полной мере делать однозначные выводы. Помимо этого, учитывая характер исследования, отсутствовала группа сравнения и полученные результаты сопоставлялись с имеющимися литературными данными. Также, несмотря на использование в исследовании широкой панели иммуногистохимических маркеров, проведенное иммунофенотипирование клеток воспалительного инфильтрата является неполным и не учитывает целый ряд других принципиально важных клеточных субпопуляций, включая CD8⁺ клетки, Т-хелперы 17 типа и т. д.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Garcia-Sanchez R, Dopico J, Kalemaj Z, Buti J, Pardo Zamora G, Mardas N. Comparison of clinical outcomes of immediate versus delayed placement of dental implants: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2022;33(3):231-277. doi: 10.1111/clr.13892
2. Kochar SP, Reche A, Paul P. The Etiology and Management of Dental Implant Failure: A Review. *Cureus.*

2022;14(10):e30455.

doi: 10.7759/cureus.30455

3. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol.* 2015;42 Suppl 16:S158-71.

doi: 10.1111/jcpe.12334

4. Scarano A, Khater A GA, Gehrke SA, Serra P, Francesco I, Di Carmine M et al. Current Status of Peri-Im-

- plant Diseases: A Clinical Review for Evidence-Based Decision Making. *J Funct Biomater.* 2023;14(4):210.
doi: 10.3390/jfb14040210
5. Turkmen M, Firatli E. The study of genetic predisposition on periodontitis and peri-implantitis. *Niger J Clin Pract.* 2022;25(11):1799-1804.
doi: 10.4103/njcp.njcp_19_22
6. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Smoking and the risk of peri-implantitis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(4):e62-e67.
doi: 10.1111/clr.12333
7. Alberti A, Morandi P, Zotti B, Tironi F, Francetti L, Taschieri S et al. Influence of Diabetes on Implant Failure and Peri-Implant Diseases: A Retrospective Study. *Dent J (Basel).* 2020;8(3):70.
doi: 10.3390/dj8030070
8. Oliveira de PGFP, Bonfante EA, Bergamo ETP, de Souza SLS, Riella L, Torroni A et al. Obesity/Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus on Peri-implantitis. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(8):596-610.
doi: 10.1016/j.tem.2020.05.005
9. Ferreira SD, Martins CC, Amaral SA, Vieira TR, Albuquerque BN, Cota LOM et al. Periodontitis as a risk factor for peri-implantitis: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Dent.* 2018;79:1-10.
doi: 10.1016/j.jdent.2018.09.010
10. Casado PL, Pereira MC, Duarte ME, Granjeiro JM. History of chronic periodontitis is a high risk indicator for peri-implant disease. *Braz Dent J.* 2013;24(2):136-41.
doi: 10.1590/0103-6440201302006
11. Anitua E, Montalvillo A, Eguia A, Alkhraisat MH. Clinical outcomes of dental implants placed in the same region where previous implants failed due to peri-implantitis: a retrospective study. *Int J Implant Dent.* 2021;7(1):109.
doi: 10.1186/s40729-021-00392-1
12. Kotsakis GA, Olmedo DG. Peri-implantitis is not periodontitis: Scientific discoveries shed light on microbiome-biomaterial interactions that may determine disease phenotype. *Periodontol 2000.* 2021;86(1):231-240.
doi: 10.1111/prd.12372
13. Schroeder AB, Dobson ETA, Rueden CT, Tomanca P, Jug F, Eliceiri KW. The ImageJ ecosystem: Open-source software for image visualization, processing, and analysis. *Protein Sci.* 2021;30(1):234-249.
doi: 10.1002/pro.3993
14. Radvar M, Shafae H, Mohtasham N, Shiezadeh F, Zamanpour M. The effect of smoking on inflammatory cell infiltrate subtypes in gingival tissue of patients with chronic periodontitis. *Electron Physician.* 2017;9(8):4961-4967.
doi: 10.19082/4961
15. Popa GV, Costache A, Badea O, Cojocaru MO, Mitroi G, Lazăr AC et al. Histopathological and immunohistochemical study of periodontal changes in chronic smokers. *Rom J Morphol Embryol.* 2021;62(1):209-217.
doi: 10.47162/RJME.62.1.20
16. Dutzan N, Konkel JE, Greenwell-Wild T, Moutsoopoulos NM. Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier. *Mucosal Immunol.* 2016;9(5):1163-1172.
doi: 10.1038/mi.2015.136
17. Li W, Zhang Z, Wang ZM. Differential immune cell infiltrations between healthy periodontal and chronic periodontitis tissues. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):293.
doi: 10.1186/s12903-020-01287-0
18. Figueredo CM, Lira-Junior R, Love RM. T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):3949.
doi: 10.3390/ijms20163949
19. Sommer MEL, Dalia RA, Nogueira AVB, Cirelli JA, Vinolo MAR, Fachi JL et al. Immune response mediated by Th1 / IL-17 / caspase-9 promotes evolution of periodontal disease. *Arch Oral Biol.* 2019;97:77-84.
doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.09.009
20. Adibrad M, Deyhimi P, Ganjalikhani Hakemi M, Behfarnia P, Shahabuei M, Rafiee L. Signs of the presence of Th17 cells in chronic periodontal disease. *J Periodontol Res.* 2012;47(4):525-31.
doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01464.x
21. Huang N, Dong H, Luo Y, Shao B. Th17 Cells in Periodontitis and Its Regulation by A20. *Front Immunol.* 2021;12:742925.
doi: 10.3389/fimmu.2021.742925
22. Oliver-Bell J, Butcher JP, Malcolm J, MacLeod MK, Adrados Planell A, Campbell L et al. Periodontitis in the absence of B cells and specific anti-bacterial antibody. *Mol Oral Microbiol.* 2015;30:160-169.
doi: 10.1111/omi.12082
23. Abe T, AlSarhan M, Benakanakere MR, Maekawa T, Kinane DF, Cancro MP et al. The B Cell-Stimulatory Cytokines BLYS and APRIL Are Elevated in Human Periodontitis and Are Required for B Cell-Dependent Bone Loss in Experimental Murine Periodontitis. *J Immunol.* 2015;195:1427-1435.
doi: 10.4049/jimmunol.1500496
24. Malcolm J, Awang RA, Oliver-Bell J, Butcher JP, Campbell L, Adrados Planell A, и др. / et al. IL-33 Exacerbates Periodontal Disease through Induction of RANKL. *J Dent Res.* 2015;94:968-975.
doi: 10.1177/0022034515577815
25. Kanzaki H, Makihira S, Suzuki M, Ishii T, Movila A, Hirschfeld J et al. Soluble RANKL Cleaved from Activated Lymphocytes by TNF-alpha-Converting Enzyme Contributes to Osteoclastogenesis in Periodontitis. *J Immunol.* 2016;197:3871-3883.
doi: 10.4049/jimmunol.1601114
26. Hong S, Zhang Z, Liu H, Tian M, Zhu X, Zhang Z et al. B Cells Are the Dominant Antigen-Presenting Cells that Activate Naive CD4+ T Cells upon Immunization with a Virus-Derived Nanoparticle Antigen. *Immunity.* 2018;49(4):695-708.e4.
doi: 10.1016/j.immuni.2018.08.012
27. Hua Z, Hou B. The role of B cell antigen presentation in the initiation of CD4+ T cell response. *Immunol Rev.* 2020;296(1):24-35.
doi: 10.1111/imr.12859

28. Artese L, Simon MJ, Piattelli A, Ferrari DS, Cardoso LA, Favari M et al. Immunohistochemical analysis of inflammatory infiltrate in aggressive and chronic periodontitis: a comparative study. *Clin Oral Investig*. 2011;15(2):233-40. doi: 10.1007/s00784-009-0374-1

29. Yin L, Li X, Hou J. Macrophages in periodontitis: A dynamic shift between tissue destruction and repair. *Jpn Dent Sci Rev*. 2022;58:336-347. doi: 10.1016/j.jdsr.2022.10.002

30. Yang J, Zhu Y, Duan D, Wang P, Xin Y, Bai L et al. Enhanced activity of macrophage M1/M2 phenotypes in periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2018;96:234-242. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.03.006

31. Chang CC, Wright A, Punnonen J. Monocyte-derived CD1a+ and CD1a- dendritic cell subsets differ in their cytokine production profiles, susceptibilities to transfection, and capacities to direct Th cell differentiation. *J Immunol*. 2000;165(7):3584-91. doi: 10.4049/jimmunol.165.7.3584

32. Li Z, Ju X, Silveira PA, Abadir E, Hsu WH, Hart DNJ et al. CD83: Activation Marker for Antigen Presenting Cells and Its Therapeutic Potential. *Front Immunol*. 2019;10:1312. doi: 10.3389/fimmu.2019.01312

33. Stelin S, Ramakrishan H, Talwar A, Arun KV, Kumar TS. Immunohistological analysis of CD1a Langerhans cells and CD57 natural killer cells in healthy and diseased human gingival tissue: A comparative study. *J Indian Soc Periodontol*. 2009;13(3):150-154. doi: 10.4103/0972-124X.60228

34. Pejčić A, Andjelković Z, Marjanović D, Minić I, Matvijenko V, Arsić Z et al. Comparative analysis of antigen-presenting cells in gingival tissues in healthy and periodontitis patients. *J Clin Pathol*. 2023; jclin-path-2021-207975. doi: 10.1136/jcp-2021-207975

35. Speziani C, Rivollier A, Gallois A, Coury F, Mazzorana M, Azocar O et al. Murine dendritic cell transdifferentiation into osteoclasts is differentially regulated by innate and adaptive cytokines. *Eur J Immunol*. 2007;37(3):747-57. doi: 10.1002/eji.200636534

36. Tucci M, Stucci S, Savonarola A, Ciavarella S, Cafforio P, Dammacco F et al. Immature dendritic cells in multiple myeloma are prone to osteoclast-like differentiation through interleukin-17A stimulation. *Br J Haematol*. 2013;161(6):821-31. doi: 10.1111/bjh.12333

37. Hardt CR, Gröndahl K, Lekholm U, Wennström JL. Outcome of implant therapy in relation to experienced loss of periodontal bone support: a retrospective 5-year study. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13(5):488-94. doi: 10.1034/j.1600-0501.2002.130507.x

38. Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Brägger U, Hämmerle CH, Lang NP. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(3):329-39. doi: 10.1034/j.1600-0501.000.00934.x

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Куликов Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии Медицинского института имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Для переписки: easykulikov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3453-5030>

Жадько Сергей Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии Медицинского института имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Для переписки: profsirh@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1622-1011>

Романенко Инесса Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии Медицинского института имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Для переписки: romanenko-inessa@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3678-7290>

Непрелюк Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии Медицинского института имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Для переписки: oneprelyuk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0033-9878>

Макалиш Татьяна Павловна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинского института имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Для переписки: gemini_m@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Кривенцов Максим Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с секционным курсом Медицинского института имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Для переписки: maksimkgmu@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5193-4311>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexey S. Kulikov, DMD, PhD, Assistant Professor, Department of Dentistry, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

For correspondence: easykulikov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3453-5030>

Sergey I. Zhad'ko, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Orthopedic Dentistry, Medical Institute named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

For correspondence: profsirh@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1622-1011>

Inessa Gennadievna Romanenko, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dentistry, Medical Institute named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

For correspondence: romanenko-inessa@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3678-7290>

Olga A. Neprelyuk, DMD, PhD, Associate Professor, Department of the Orthopedic Dentistry, Medical Institute named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

For correspondence: oneprelyuk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0033-9878>

Tatyana P. Makalish, MD, PhD, Leading Research Scientist, Central Research Laboratory, Medical Institute named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

For correspondence: gemini_m@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

Corresponding author:

Maxim A. Kriventsov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the the Department of Pathological Anatomy with an Affiliated Autopsy Course, Medical Institute named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

For correspondence: maksimkgmu@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5193-4311>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов / Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 31.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 11.12.2023

Принята к публикации / Accepted 18.12.2023



ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ РПА

Журнал «Стоматология детского возраста и профилактика»

Стоимость подписки в печатном виде на 2023 год по России – 2700 рублей

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс» – ВН018524

Электронная версия в открытом доступе

www.detstom.ru

PubMed NLM ID:101516363

Импакт-фактор: 1.3