

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-59-67
УДК 616.311.2-002:616-091.8+577.161.22

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ДЕСНЕ НА ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННОМ ЭТАПЕ: АНАЛИЗ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Куликов А. С., Жадько С. И., Романенко И. Г., Кривенцов М. А.

Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» — структурное подразделение Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, г. Симферополь, Россия

Аннотация

Предшествующий имплантации воспалительный процесс в тканях десны и/или пародонта представляется существенным фактором риска, провоцирующим нарушение остеоинтеграции с отторжением имплантата на ранних или поздних сроках вследствие развития периимплантационного мукозита с последующим периимплантитом. В связи с этим чрезвычайно актуальной остается задача поиска высокоинформативных маркеров, как морфологических и лабораторных, так и молекулярно-генетических, позволяющих прогнозировать риск развития периимплантита в различных популяциях. Не менее актуальной задачей является и поиск эффективных средств адьювантной терапии и профилактики воспалительных осложнений после дентальной имплантации. **Целью** данного исследования явилась комплексная гистопатологическая оценка состояния десны путем проведения биопсии на этапе перед имплантацией в серии клинических случаев.

В серии клинических случаев (25 пациентов) с использованием описательного гистологического метода был проведен гистопатологический анализ биопсийных образцов десны, полученных на этапе установки имплантата. Данные описательного гистологического анализа дополнились результатами иммуногистохимического исследования на предмет экспрессии рецепторов к витамину D (VDR) в тканях десны и клетках воспалительной инфильтрации.

По результатам описательного гистопатологического анализа, в 7 из 25 случаев (28%) в тканях десны беззубого участка челюсти в области дефекта зубного ряда были выявлены явления хронического воспаления, проявляющиеся в лимфоцитарной или смешанной лимфогистиоцитарной инфильтрации. В качестве других значимых гистопатологических изменений выступали изменения со стороны эпителия десны, а также нарушения со стороны сосудов микроциркуляторного русла. Иммуногистохимический анализ продемонстрировал наличие выраженной ядерной и/или цитоплазматической экспрессии VDR как в эпителии, так и в клетках воспалительного инфильтрата вне зависимости от возраста/пола пациентов или выраженности воспалительных изменений в тканях десны.

Полученные результаты представляют интерес для дальнейшего изучения поражений тканей десны/пародонта на этапе перед имплантацией, могут способствовать идентификации биомаркеров последующего развития периимплантита, а также предоставляют фундаментальное обоснование применения витамина D в качестве профилактического или терапевтического адьювантного средства.

Ключевые слова: десна, морфология, воспаление, рецептор к витамину D, дентальная имплантация

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Алексей Сергеевич КУЛИКОВ ORCID ID 0000-0003-3453-5030

ассистент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров ВК и ДПО, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» — структурное подразделение Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, г. Симферополь, Россия
easjukulikov@gmail.com

Сергей Игоревич ЖАДЬКО ORCID ID 0000-0003-1622-1131

д.м.н., профессор, зав. кафедрой ортопедической стоматологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» — структурное подразделение Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, г. Симферополь, Россия
profsirh@gmail.com

Инесса Геннадьевна РОМАНЕНКО ORCID ID 0000-0003-3678-7290

д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров ВК и ДПО, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» — структурное подразделение Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, г. Симферополь, Россия
romanenko-inessa@mail.ru

Максим Андреевич КРИВЕНЦОВ ORCID ID 0000-0001-5193-4311

д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с секционным курсом, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» — структурное подразделение Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, г. Симферополь, Россия
maksimkgmi@mail.ru

Адрес для переписки: Инесса Геннадьевна РОМАНЕНКО

295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7
кафедра стоматологии факультета подготовки медицинских кадров ВК и ДПО
Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
+7 (978) 8330643
romanenko-inessa@mail.ru

Образец цитирования:

Куликов А. С., Жадько С. И., Романенко И. Г., Кривенцов М. А.
ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ДЕСНЕ НА ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННОМ ЭТАПЕ: АНАЛИЗ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ.
Проблемы стоматологии. 2023; 2: 59-67.
© Куликов А. С. и др., 2023
DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-59-67

Поступила 16.07.2023. Принята к печати 01.08.2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-59-67

PRE-IMPLANTATION GINGIVAL HISTOPATHOLOGICAL CHANGES: CLINICAL CASE SERIES

Kulikov A.S., Zhad'ko S.I., Romanenko I.G., Kriventsov M.A.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Annotation

An inflammatory process in the gingival and/or periodontal tissues prior to implantation seems to be a significant risk factor contributing to impaired osteointegration with implant rejection in the early or late stages due to the development of periimplantation mucositis followed by periimplantitis. In this regard, the task of searching for highly informative markers, both morphological and laboratory, as well as molecular genetic markers, remains extremely relevant, allowing predicting the risk of developing periimplantitis in various populations. An equally urgent task is the search for effective means of adjuvant therapy and prevention of inflammatory complications after dental implantation. **The aim of this study** was a comprehensive histopathological assessment of the state of the gingiva by biopsy at the stage before implantation in a clinical case series.

In a clinical case series (25 patients), using a descriptive histological method, a histopathological analysis of gingival biopsy samples obtained at the stage of implant placement was performed. The data of the descriptive histological analysis were supplemented by the results of an immunohistochemical study for the expression of vitamin D receptors (VDR) in the gingival tissues and inflammatory infiltration cells.

According to the results of a descriptive histopathological analysis, in 7 out of 25 cases (28%) in the gingival tissues of the edentulous area of the jaw in the area of the included defect of the dentition, the phenomenon of less or more pronounced chronic inflammation was revealed, manifested in lymphocytic or mixed lymphohistiocytic infiltration. Other significant histopathological changes were presented by the changes in the gingival epithelium, as well as disorders in the vessels of the microvasculature. Immunohistochemical analysis demonstrated the presence of a strong nuclear and/or cytoplasmic expression of VDR both in the epithelium and cells of the inflammatory infiltrate, regardless of the age and gender of the patients or the severity of inflammatory changes in the gingival tissues.

The results of the pilot analysis of clinical case series are of interest for further study of pre-implantation gingival or periodontal lesions, and may help identify biomarkers of the subsequent development of periimplantitis, as well also provide a fundamental rationale for the use of vitamin D as a prophylactic or therapeutic adjuvant.

Keywords: *gingiva, morphology, inflammation, vitamin D receptor, dental implantation*

The authors declare no conflict of interest.

Alexey S. KULIKOV ORCID ID 0000-0003-3453-5030

Assistant of Dentistry Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
easykulikov@gmail.com

Sergey I. ZHAD'KO ORCID ID 0000-0003-1622-1131

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Head of Orthopedic Dentistry Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
profsirh@gmail.com

Inessa G. ROMANENKO ORCID ID 0000-0003-3678-7290

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Head of Dentistry Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
romanenko-inessa@mail.ru

Maxim A. KRIVENTSOV ORCID ID 0000-0001-5193-4311

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Head of Pathomorphology Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
maksimgmu@mail.ru

Correspondence address: Inessa G. ROMANENKO

295051, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina boulevard, 5/7

Dentistry Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University

+7 (978) 8330643

romanenko-inessa@mail.ru

For citation:

Kulikov A.S., Zhad'ko S.I., Romanenko I.G., Kriventsov M.A.

PRE-IMPLANTATION GINGIVAL HISTOPATHOLOGICAL CHANGES: CLINICAL CASE SERIES

Actual problems in dentistry. 2023; 2: 59-67. (In Russ.)

© Kulikov A.S. et al., 2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-59-67

Received 16.07.2023. Accepted 01.08.2023

Введение

На протяжении последних трех десятилетий дентальная имплантация все чаще выступает в качестве альтернативы различным ортопедическим конструкциям. При этом в целом ряде клинических исследований было продемонстрировано, что восстановление зубного ряда с помощью имплантатов имеет достаточно благоприятный долгосрочный прогноз с высокой вероятностью остеоинтеграции зубного имплантата [1, 2]. Несмотря на это, хотя дентальная имплантация, в целом, ассоциирована с высоким уровнем успеха и достижения желаемых результатов, в этой области по-прежнему имеются проблемы и актуальные научно-практические задачи, связанные, прежде всего, с вопросами прогнозирования и профилактики отторжения имплантатов. Раннее отторжение имплантата большинство исследователей связывает с качеством костной ткани альвеолярного отростка челюсти, хирургической травмой, контаминацией бактериальной флорой, а также с наличием таких системных заболеваний, как сахарный диабет [3]. Причины, связанные со случаями позднего отторжения имплантата и нарушениями остеоинтеграции, изучены в меньшей степени и включают в себя целый ряд факторов, как экзогенных, так и эндогенных, обусловленных в первую очередь особенностями иммунной реактивности реципиента [4].

В качестве одного из подобных факторов большинство исследователей рассматривает явления пародонтита в анамнезе с сохранением очага хронического воспаления в мягких тканях даже спустя значительное время после утраты зуба. Реактивация хронического очага воспаления в условиях хирургического вмешательства и установки инородного тела (имплантата) может сопровождаться развитием периимплантационного мукозита, а в последующем — периимплантита, что в значительной степени снижает шансы успешной остеоинтеграции [5, 6]. В исследованиях было показано, что микробиота, ассоциированная с перимплантитом, соответствует той, которая характерна для пациентов с запущенными формами пародонтита, хотя и подвержена индивидуальным вариациям [7, 8]. Установлено, что у пациентов с частичными дефектами зубных рядов микроорганизмы в пародонтальных десневых карманах могут выступать в качестве резервуара для последующей поддесневой колонизации тканей вокруг имплантата. В качестве подтверждения этого были получены данные, указывающие на пре-

обладание у пациентов с периимплантитом таких микроорганизмов, как *Actiobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia*, характерных для активного воспаления тканей пародонта, чего не наблюдалось у пациентов с успешной дентальной имплантацией [9].

В связи с этим чрезвычайно актуальной остается задача поиска высокоинформативных маркеров, как морфологических и лабораторных, так и молекулярно-генетических, позволяющих прогнозировать риск развития периимплантита в различных популяциях. Не менее актуальной задачей является и поиск эффективных средств адьювантной терапии и профилактики воспалительных осложнений после дентальной имплантации. В отношении этого, исходя из имеющихся теоретических предпосылок, а также данных ряда экспериментальных и клинических исследований, в качестве перспективного адьювантного средства профилактики и терапии периимплантационного мукозита и периимплантита рассматриваются агонисты рецептора витамина D, как селективные, так и неселективные [10, 11], реализующие свои эффекты как по геномному, так и по внегеномному пути с точками приложения на клетках-эффекторах иммунного ответа и регенераторном потенциале мягких тканей и кости [12].

Исходя из вышесказанного, целью данного пилотного исследования, основанного на серии клинических случаев, явилась комплексная гистопатологическая оценка состояния десны путем проведения биопсии на этапе перед имплантацией на предмет выявления признаков хронического очага воспаления, а также выраженности и локализации иммуногистохимической экспрессии рецепторов к витамину D в тканях десны.

Материалы и методы

Исследование проведено с использованием биопсийных образцов десны, полученных у пациентов в рамках первого этапа постановки дентального имплантата на беззубом альвеолярном крае верхней или нижней челюсти в области включенного или концевое дефекта зубного ряда. Критериями включения пациентов в серию клинических случаев выступали:

- возраст от 35 до 60 лет, включительно;
- наличие единичного или комбинированного включенного или концевое дефекта зубного ряда на верхней или нижней челюсти (частичное отсутствие зубов [частичная вторичная адентия]) (код МКБ-10: K08.1);

- удовлетворительное состояние гигиены полости рта;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.
- Критериями исключения пациентов из серии клинических случаев выступали:
- наличие острого воспалительного процесса в области хирургического вмешательства;
- наличие явлений генерализованного хронического пародонтита (код МКБ-10: K05.31);
- наличие выраженной системной патологии; курение.

После подписания пациентами формы информированного согласия проводилась комплексная оценка стоматологического статуса, включая оценку состояния десны в области предполагаемой дентальной имплантации. При необходимости пациентам выполнялась санация полости рта, включая процедуры профессиональной гигиены с удалением наддесневых и поддесневых зубных отложений.

В общей сложности, в серию клинических случаев было включено 25 пациентов, удовлетворяющих указанным выше критериям отбора. Комплекс лечебно-диагностических мероприятий и взятие биопсийных образцов осуществлялись в период с апреля по июнь 2023 года. От каждого пациента, даже при условиях одномоментной установки нескольких имплантатов, осуществлялось взятие одного биопсийного образца десны. Взятие образца осуществляли путем инцизионной биопсии.

Биопсийные образцы десны размерами около 2x2 мм фиксировали в нейтральном забуференном 10% формалине в течение 24–48 часов с последующей гистологической обработкой 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 описательного гистологического анализа.

Для иммуногистохимического выявления экспрессии рецептора витамина D (VDR) использовали фиксированные в формалине и залитые в парафин гистологические срезы толщиной 4 мкм. Окрашивание проводили с использованием полуавтоматического иммуногистостейнера BondMax (Leica Biosystems, Германия). Протокол окрашивания включал в себя депарафинизацию, термическую демаски-

ровку 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 качестве первичных антител использовали кроличьи IgG поликлональные антитела к VDR в разведении 1:200 (VDR Antibody, CSB-PA060063, Cusabio®, США). Для лучшей визуализации ядер клеток проводили дополнительную 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.

Интенсивность иммунореактивности (с использованием диаминобензидиновой метки), в случае наличия таковой, оценивали полуколичественным методом в качестве суммы общей интенсивности ядерного и/или цитоплазматического коричневого окрашивания в клеточной популяции в качестве слабоположительной или минимальной (+ или +/-), умеренно положительной (++) или выражено положительной (+++) реакции. В качестве положительного контроля выступали образцы почек человека, эпителиоциты проксимальных канальцев которых характеризовались выраженной положительной иммунореактивностью. В качестве внутреннего положительного контроля также выступали лимфоциты, присутствующие в том или ином количестве в изучаемых гистологических образцах и характеризующиеся выраженной положительной иммуногистохимической экспрессией VDR. В качестве негативного контроля выступали образцы, обработанные с отсутствием первичного антитела.

Морфологическая часть исследования проведена в центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» на сертифицированном оборудовании, прошедшем метрологическую поверку.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью непараметрических методов описательной статистики, с использованием программного обеспечения

Statistica (версия 10, StatSoft, Inc.) и статистического пакета надстройки Microsoft Excel. Полученные данные описательного статистического анализа предоставляли в качестве медианы (Me), значений первого (Q1) и третьего (Q3) квартиля и межквартильного размаха (IQR).

Данное исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и в рамках одобренного локальным комитетом по биоэтике направления научно-исследовательской работы кафедры ортопедической стоматологии Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». 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

В серию клинических случаев было включено 25 пациентов, соответствующих критериям отбора и обратившихся за стоматологической помощью на предмет восстановления зубного ряда на нижней и/или верхней челюсти путем дентальной имплантации. После сбора демографических и анамнестических данных всем пациентам были проведены комплексные мероприятия по санации полости рта. Медиана (Me) возраста пациентов составляла 47 лет (Q1 41; Q3 54; IQR 13). Из 25 пациентов 14 пациентов были представлены лицами мужского пола (56%), 11 пациентов — лицами женского пола (44%). Исходя из анамнестических данных, 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). Преобладающей популяцией в выборке были пациенты с относительно недавней утратой зуба (≤ 1 года) — 12 пациентов (48%). Обобщенные данные, касающиеся возраста, пола, класса дефекта зубного ряда и периода времени после утраты зуба, представлены в таблице 1.

В качестве преобладающих дефектов зубных рядов в рамках серии клинических случаев выступали дефекты 2 и 3 класса по Кеннеди. Расположение дефектов было распределено следующим образом: 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%).

При проведении осмотра перед инцизионной биопсией во всех случаях слизистая оболочка десны была бледно-розового цвета без каких-либо видимых патологических изменений. Полученные биопсийные образцы при микроскопическом исследовании характеризовались отсутствием аутолитических изменений при сохранении, в целом, типичной гистоархитектоники десны с наличием многослойного плоского неороговевающего эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки.

В качестве наиболее распространенных гистопатологических изменений в полученных биоптатах десны выступали изменения со стороны многослойного плоского эпителия, представленные, в целом, в 21 из 25 проанализированных случаев (84%). Подобные изменения были представлены явлениями нарушения ороговения эпителия — гиперкератозом (в 8 из 25 случаев, 32%), а также дис- и паракератозом (в 5 из 25 случаев, 20%). Эпителий в большинстве случаев был утолщен и характеризовался явлениями выраженного в той или иной степени акантоза с глубоким врастанием эпителиальных гребней в подлежащую соединительнотканную пластинку десны (в 18 из 25 случаев, 72%) (рис. 1А). Также в большинстве изученных случаев отмечали фиброзные изменения со стороны собственной соединительнотканной пластинки десны.

В качестве наиболее значимых находок при проведении микроскопического исследования биоптатов выступали явления хронического воспаления в десне, выявленные в 7 из 25 случаев (28%) (случаи № 2, 4, 5, 17, 21, 24 и 25). Признаки воспалительной реакции характеризовались наличием в собственной соединительнотканной пластинке десны очагового или диффузного воспалительного инфильтрата с типичными изменениями со стороны сосудов микроциркуляторного русла, включая полнокровие, микротромбы и небольшие очаговые кровоизлияния (рис. 1Б). Скопления клеток воспалительного инфильтрата отмечали в области периваскулярных пространств, либо имело место их диффузное расположение в непосредственном контакте с базальной мембраной эпителия или даже проникновение в толщу эпителиального пласта (рис. 1В).

В качестве преобладающего варианта в собственной соединительнотканной пластинке десны выступал смешанный лимфогистиоцитарный инфильтрат (рис. 1Г). В ряде случаев

Таблица 1

Сводные демографические и ключевые клинико-anamnестические данные пациентов, включенных в серию клинических случаев

Table 1. Summary demographic and key clinical and anamnestic data of patients included in the series of clinical cases

№ пациента (n/n)	Возраст (полных лет)	Пол	Класс/подкласс дефекта зубного ряда по Кеннеди*	Период времени после утраты зуба (годы)†
1	35	М	2 класс (ВЧ)	≤1
2	41	Ж	3 класс / 1 подкласс (ВЧ) 3 класс (НЧ)	3
3	55	М	2 класс (ВЧ)	≤1
4	43	М	3 класс / 1 подкласс (ВЧ)	3
5	60	М	1 класс / 2 подкласс (ВЧ) 3 класс (НЧ)	≤1
6	54	Ж	2 класс / 1 подкласс (НЧ)	≤1
7	37	М	3 класс (ВЧ) 2 класс (НЧ)	12
8	41	Ж	3 класс (НЧ)	5
9	40	М	2 класс (ВЧ) 3 класс / 1 подкласс (НЧ)	2
10	56	Ж	2 класс / 2 подкласс (НЧ)	3
11	44	Ж	1 класс / 1 подкласс (ВЧ)	≤1
12	35	Ж	3 класс (ВЧ) 3 класс (НЧ)	7
13	49	М	2 класс / 2 подкласс (ВЧ) 3 класс (НЧ)	≤1
14	51	М	3 класс / 1 подкласс (НЧ)	≤1
15	55	Ж	3 класс (ВЧ) 3 класс (НЧ)	3
16	60	М	2 класс / 2 подкласс (ВЧ) 3 класс (НЧ)	2
17	59	Ж	2 класс / 2 подкласс (НЧ)	≤1
18	47	М	3 класс (НЧ)	5
19	44	М	3 класс (ВЧ) 2 класс (НЧ)	10
20	48	Ж	3 класс (НЧ)	≤1
21	36	Ж	3 класс / 1 подкласс (ВЧ) 3 класс (НЧ)	≤1
22	45	М	2 класс (НЧ)	≤1
23	50	М	3 класс / 1 подкласс (ВЧ) 3 класс (НЧ)	7
24	38	Ж	3 класс (ВЧ)	5
25	48	М	2 класс / 3 подкласс (ВЧ) 2 класс (НЧ)	≤1

Примечания: * — оценка класса / подкласса дефекта зубных рядов по Кеннеди представлена для верхней челюсти (ВЧ) и нижней челюсти (НЧ) (при наличии дефектов зубного ряда); † — период времени после утраты (удаления) зуба, в случае отсутствия нескольких зубов, указан в отношении конкретной беззубой области верхней или нижней челюсти, из которой осуществлялась биопсия десны

Notes: * — assessment of the class / subclass of the defect of the dentition according to Kennedy is presented for the upper jaw (UJ) and the lower jaw (LW) (if defects in the dentition are present); † — the time period after the loss (extraction) of a tooth, in the case of the absence of several teeth, is indicated in relation to the specific edentulous area of the upper or lower jaw where gingival biopsy was performed

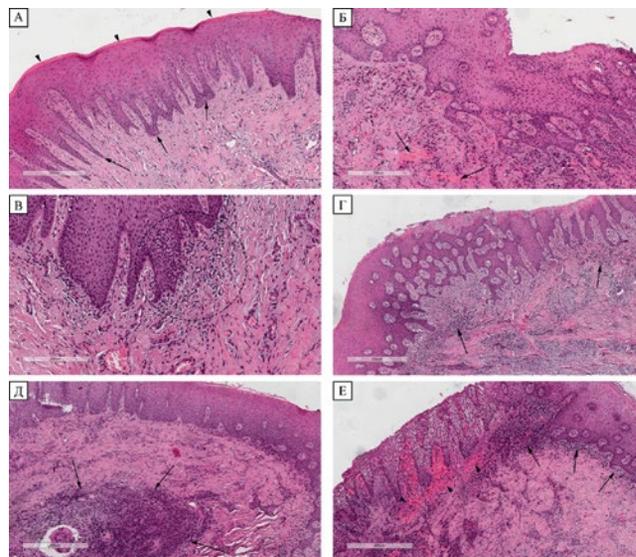


Рис. 1. А — участок десны с умеренными признаками гиперкератоза (указатели) и акантоза (стрелки) на фоне фибротических изменений собственной соединительнотканной пластинки. Клинический случай № 6, окраска — гематоксилин и эозин. Б — участок десны с явлениями субэпителиальной воспалительной инфильтрации, очагами небольших кровоизлияний (стрелки) и микротромбами. Клинический случай № 17, окраска гематоксилин и эозин. В — участок десны с очаговой лимфогистиоцитарной воспалительной инфильтрацией в поверхностных слоях собственной пластинки десны с активной миграцией лимфоцитов в толщу эпителия (пунктирная область). Клинический случай № 4, окраска — гематоксилин и эозин. Г — участок десны с явлениями умеренной очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрации (стрелки) на фоне выраженных фибротических изменений собственной соединительнотканной пластинки. Клинический случай № 5, окраска — гематоксилин и эозин. Д — участок десны с массивной воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрацией в виде очага (стрелки) в глубоких слоях соединительнотканной пластинки. Клинический случай № 21, окраска — гематоксилин и эозин. Е — участок десны с массивной диффузной воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрацией (стрелки) с признаками выраженных гемодинамических нарушений (указатели) на фоне выраженного фиброза. Клинический случай № 2, окраска — гематоксилин и эозин

Fig. 1. A) Gingival area with moderate signs of hyperkeratosis (pointers) and acanthosis (arrows) against the background of fibrotic changes in the proper connective tissue plate. Clinical case No. 6. H&E stain. B) Gingival area with signs of subepithelial inflammatory infiltration, foci of small hemorrhages (arrows) and microthrombi. Clinical case No. 17. H&E stain. C) Gingival area with focal lymphohistiocytic inflammatory infiltration in the surface layers of the lamina propria with active migration of lymphocytes into the epithelium (dotted area). Clinical case No. 4. H&E stain. D) Gingival area with moderate focal lymphohistiocytic infiltration (arrows) against the background of pronounced fibrotic changes in the proper connective tissue plate. Clinical case No. 5. H&E stain. E) Gingival area with massive inflammatory lymphocytic infiltration in the form of a focus (arrows) in the deep layers of the connective tissue plate. Case No. 21. H&E stain. F) Gingival area with massive diffuse inflammatory lymphohistiocytic infiltration (arrows) with signs of severe hemodynamic disorders (arrows) and severe fibrosis. Clinical case No. 2. H&E stain

в воспалительном клеточном инфильтрате также присутствовал плазмноклеточный компонент. Характер воспалительной инфильтрации был представлен как очаговыми скоплениями, вплоть до формирования фолликулоподобных лимфоидных структур в глубоких слоях собственной соединительнотканной пластинки десны (рис. 1Д), так и выраженными диффузными, преимущественно, субэпителиальными скоплениями лимфоцитов и клеток моноцитарно-макрофагального ряда (рис. 1Е).

Во всех случаях, вне зависимости от выявленных гистопатологических изменений, включая случаи с признаками хронической воспалительной инфильтрации, полученные

биопсийные образцы десны характеризовались наличием иммуногистохимической реакции с анти-VDR антителом. Иммуногистохимическая экспрессия VDR варьировала от умеренной (в 5 из 25 случаев, 20%) (рис. 2А) до выраженной (в 20 из 25 случаев, 80%) (рис. 2Б).

Иммунопозитивный статус реакции с анти-VDR антителом был представлен как ядерным, так и цитоплазматическим/мембранным окрашиванием. Цитоплазматическая или мембранная реакция была характерна главным образом для эпителия десны с преимущественной экспрессией маркера со стороны клеток базального слоя. Ядерная экспрессия была характерна для клеток воспалительной инфильтрации и неизменно была выраженной, даже при наличии умеренной экспрессии VDR со стороны эпителия (рис. 2В). Во всех случаях с выявленной воспалительной инфильтрацией (случаи № 2, 4, 5, 17, 21, 24 и 25) клетки лимфоидного ряда и клетки моноцитарно-макрофагального ряда в собственной соединительнотканной пластинке десны характеризовались выраженной ядерной иммуногистохимической экспрессией VDR. При этом клетки стромального микроокружения и эндотелиоциты характеризовались отсутствием экспрессии VDR или лишь минимальной иммунореактивностью (рис. 2Г).

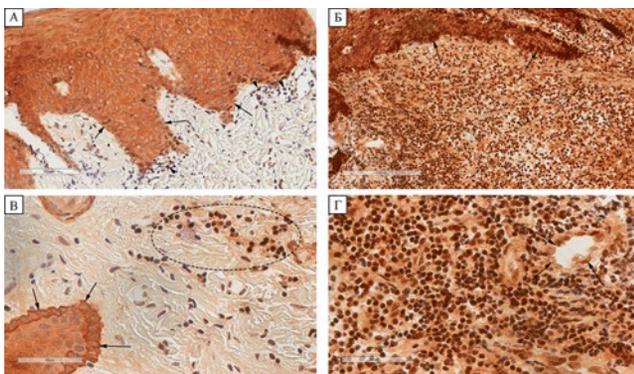


Рис. 2. А — участок десны с умеренной иммуногистохимической экспрессией VDR в эпителии (цитоплазматическая экспрессия) и единичных клетках лимфоидного ряда в поверхностном слое собственной соединительнотканной пластинки (ядерная экспрессия) (стрелки). Клинический случай № 10, ИГХ реакция с анти-VDR. Б — участок десны с выраженной иммуногистохимической экспрессией VDR, как со стороны эпителия (стрелки), так и со стороны клеток воспалительной инфильтрации. Клинический случай № 5, ИГХ реакция с анти-VDR. В — участок десны с умеренной цитоплазматической и мембранной экспрессией VDR в клетках базального слоя эпителия (стрелки) при сохранении выраженной ядерной экспрессии в клетках лимфоидного ряда (пунктирная область). Клинический случай № 4, ИГХ реакция с анти-VDR. Г — участок десны с наличием выраженной ядерной иммуногистохимической экспрессии VDR в клетках лимфогистиоцитарного воспалительного инфильтрата; наличие умеренной иммуногистохимической экспрессии VDR со стороны эндотелиоцитов сосудов микроциркуляторного русла (стрелки). Клинический случай № 21, ИГХ реакция с анти-VDR

Fig. 2. A) Gingival area with moderate immunohistochemical expression of VDR in the epithelium (cytoplasmic expression) and single lymphoid cells in the surface layer of the proper connective tissue plate (nuclear expression) (arrows). Clinical case No. 10, IHC reaction with anti-VDR antibody. B) Gingival area with a pronounced immunohistochemical expression of VDR, both from the side of the epithelium (arrows) and inflammatory infiltration cells. Clinical case No. 5. IHC reaction with anti-VDR antibody. C) Gingival area with moderate cytoplasmic and membrane expression of VDR in the cells of the basal layer of the epithelium (arrows) with pronounced nuclear expression in the lymphoid cells (dotted area). Clinical case No. 4, IHC reaction with anti-VDR antibody. D) Gingival area with pronounced nuclear immunohistochemical expression of VDR in lymphohistiocytic inflammatory infiltrate cells; the presence of moderate immunohistochemical expression of VDR on the part of endotheliocytes of the vessels of the microvasculature (arrows

Обсуждение

По результатам описательного гистопатологического анализа серии клинических случаев были получены данные в отношении морфологии десны на этапе перед проведением дентальной имплантации. В качестве наиболее значимых наблюдений следует отметить, что в 7 из 25 случаев (28%) в тканях десны беззубого участка челюсти в области дефекта зубного ряда были выявлены выраженные в той или иной степени явления хронического воспаления, проявляющиеся в лимфоцитарной или смешанной лимфогистиоцитарной инфильтрации. В качестве других значимых гистопатологических изменений выступали изменения со стороны эпителия десны, а также нарушения со стороны сосудов микроциркуляторного русла.

Хотя в литературе имеются крайне ограниченные данные в отношении морфологии десны беззубого участка челюсти на этапе перед дентальной имплантацией, выявленные гистопатологические изменения являются довольно неспецифическими и соответствуют описанной морфологической картине хрони-

ческого мукозита/пародонтита [13–15]. Лимфогистиоцитарный характер воспалительной инфильтрации указывает на хронический процесс, а в случае интраэпителиальной миграции клеток лимфоидного ряда — на активность воспаления.

При этом анализ случаев с выявленной воспалительной инфильтрацией в собственной соединительнотканной пластинке десны показал, что в 4 из 7 случаев утрата зуба имела место ≤ 1 года назад, что может иметь определяющее значение в сохранении воспалительных изменений со стороны десны при наличии пародонтита в анамнезе. В этом отношении наличие воспалительных изменений в десне у приблизительно 1/3 пациентов в проанализированной выборке может представлять собой существенный фактор риска развития последующего периимплантационного мукозита и периимплантита за счет реактивации воспаления, отягощенной реакцией на установку инородного тела (имплантата). В частности, на это указывают данные клинических исследований, проведенных в группах пациентов с дентальной имплантацией.

В исследовании Karoussis et al. (2003) в группе пациентов с предшествующим пародонтитом частота развития осложнений после дентальной имплантации (в виде периимплантита) составляла 28,6% в сравнении с 5,8% в группе сравнения (без предшествующего пародонтита). Статистически достоверно различался и общий показатель приживаемости имплантата на протяжении 10-летнего периода последующего наблюдения, который составил 90,5% в группе пациентов с предшествующим пародонтитом и 96,5% — в группе сравнения [16]. Аналогично этому, данные 5-летней приживаемости дентальных имплантатов в исследовании Hardt et al. (2002) составили 92 и 97%, соответственно. Помимо этого, была установлена статистически достоверно более выраженная встречаемость атрофии костной ткани (≥ 2 мм с момента хирургического вмешательства) после установки дентального имплантата в группе пациентов с наличием пародонтита в анамнезе (у 64% пациентов в группе с предшествующим пародонтитом в сравнении с 24% пациентов в группе сравнения) [17].

В связи с этим, проведенный анализ серии клинических случаев представляет убедительные доказательства возможной персистенции воспалительного процесса в тканях десны спустя некоторый промежуток времени после перенесенного пародонтита в анамнезе и ставит вопрос о целесообразности морфологи-

ческой оценки биоптатов десны на этапе перед дентальной имплантацией с целью последующей возможной коррекции тактики ведения подобных пациентов для минимизации развития потенциальных осложнений в виде периимплантационного мукозита и периимплантита.

Помимо описательной характеристики гистопатологических изменений, в данном исследовании был также проведен дополнительный иммуногистохимический анализ, который продемонстрировал наличие, в большинстве случаев, выраженной ядерной и/или цитоплазматической экспрессии VDR как в эпителии, так и в клетках воспалительного инфильтрата вне зависимости от возраста/пола пациентов или выраженности воспалительных изменений в тканях десны. Представленная выше информация является достаточно ограниченной, в частности, в отношении изучения десны как в норме, так и в условиях различной патологии. В литературе имеются лишь единичные публикации, посвященные изучению вопроса экспрессии VDR в десне в норме и в условиях различной патологии [18, 19]. Полученные в этом исследовании данные о наличии выраженной экспрессии VDR как в эпителии, так и в иммунокомпетентных клетках, определяют фундаментальный потенциал реализации эффектов $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D_3 применительно к десне, в том числе в условиях хронического воспаления, за счет лиганд-ассоциированной активации его рецепторов. Выявленная представленность иммуногистохимической экспрессии VDR в ядре и цитоплазме клеток свидетельствует о потенциале реализации как геномных, так и внегеномных эффектов [20–22]. В частности, спектр потенциальных эффектов лиганд-ассоциированной активации VDR включает в себя предотвращение TNF- α -индуцированного разобщения плотных межклеточных E-кадгериновых контактов в эпителиальном пласте за счет подавления выработки металлопротеиназы (MMP-9) и ингибирования сигнального пути NF- κB [18]. Также в литературе имеется большое количество экспериментальных и клинических данных, указывающих на значимую точку приложения активации VDR в иммунокомпетентных клетках с общим противовоспалительным вектором иммуномодуляции, затрагивающих как систему неспецифического, так и адаптивного иммунного ответа в условиях поражения тканей пародонта [23–26].

Заключение

По результатам описательного гистопатологического анализа, в 28% случаев в тканях десны беззубого участка челюсти в области дефекта зубного ряда отмечены явления хронического воспаления, что может представлять собой значительный фактор риска развития последующего периимплантационного мукозита и периимплантита. Иммуногистохимический анализ продемонстрировал наличие выраженной ядерной и/или цитоплазматической экспрессии VDR как в эпителии, так и в клетках воспалительного инфильтрата десны. Полученные результаты пилотного анализа серии клинических случаев представляют интерес для дальнейшего изучения поражений тканей десны/пародонта на этапе перед имплантацией, могут способствовать иденти-

фикации биомаркеров последующего развития периимплантита, а также предоставляют фундаментальное обоснование применения витамина D в качестве профилактического или терапевтического адьювантного средства.

Ограничения исследования

Данное пилотное исследование представляет собой анализ серии клинических случаев. В связи с этим в исследовании отсутствует группа сравнения, а полученные данные основываются на небольшом количестве биопсийных образцов. В дальнейшем планируется расширение количества пациентов с целью их стратификации по различным исходным критериям, а также применение в рамках комплексного анализа дополнительных морфологических и молекулярно-генетических методов.

Литература/References

1. Corvino E., Pesce P., Camodeca F., Moses O., Iannello G., Canullo L. Clinical and radiological outcomes of implants with two different connection configurations: A randomized controlled trial // *Int J Oral Implantol (Berl)*. – 2020;13(4):355-368. PMID: 33491367.
2. 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. <https://doi.org/10.1111/clr.13892>.
3. Kochar S.P., Reche A., Paul P. The Etiology and Management of Dental Implant Failure: A Review // *Cureus*. – 2022;19;14(10):e30455. <https://doi.org/10.7759/cureus.30455>.
4. Do T.A., Le H.S., Shen Y.W., Huang H.L., Fuh L.J. Risk Factors related to Late Failure of Dental Implant-A Systematic Review of Recent Studies // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020;2;17(11):3931. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113931>.
5. Rokaya D., Srimaneepong V., Wisitrasameewon W., Humagain M., Thunyakitpisal P. Peri-implantitis Update: Risk Indicators, Diagnosis, and Treatment // *Eur J Dent*. – 2020;14(4):672-682. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715779>.
6. Anitua E., Montalvillo A., Eguia A., Alkhraisat M.H. 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;9;7(1):109. <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00392-1>.
7. Maruyama N., Maruyama F., Takeuchi Y., Aikawa C., Izumi Y., Nakagawa I. Intraindividual variation in core microbiota in peri-implantitis and periodontitis // *Sci Rep*. – 2014;4:6602. <https://doi.org/10.1038/srep06602>.
8. Rajasekar A., Varghese S.S. Microbiological Profile in Periodontitis and Peri-Implantitis: A Systematic Review // *J Long Term Eff Med Implants*. – 2022;32(4):83-94. <https://doi.org/10.1615/JLongTermEffMedImplants.2022043121>.
9. Leonhardt A., Renvert S., Dahlén G. Microbial findings at failing implants // *Clin Oral Implants Res*. – 1999;10(5):339-345. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.1999.100501.x>.
10. Alsulaimani L., Alqarni A., Almarghani A., Hassoubah M. The Relationship Between Low Serum Vitamin D Level and Early Dental Implant Failure: A Systematic Review // *Cureus*. – 2022;15;14(1):e21264. <https://doi.org/10.7759/cureus.21264>.
11. Werny J.G., Sagheb K., Diaz L., Kämmerer P.W., Al-Nawas B., Schiegnitz E. Does vitamin D have an effect on osseointegration of dental implants? A systematic review // *Int J Implant Dent*. – 2022;11;8(1):16. <https://doi.org/10.1186/s40729-022-00414-6>.
12. Fletcher J., Cooper S.C., Ghosh S., Hewison M. The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: mechanism to management // *Nutrients*. – 2019;11(5):1019. <https://doi.org/10.3390/nu11051019>.
13. Кулаков А.А., Коган Е.А., Николенко В.Н., Брайловская Т.В., Ведяева А.П., Блинова Е.В., Жарков Н.В., Боев С.П. Клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование тканей при перимплантите и пародонтите. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;14(4):653-659. [А.А. Kulakov, E.A. Kogan, V.N. Nikolenko, T.V. Brailovskaya, A.P. Vedyayeva, E.V. Blinova, N.V. Zharkov, S.P. Boev. Clinical-morphological and immunohistochemical study of tissues in peri-implantitis and periodontitis. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(4):653-659. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14162>.
14. Leuci S., Coppola N., Adamo N., Bizzoca M.E., Russo D., Spagnuolo G., Lo Muzio L., Mignogna M.D. Clinico-Pathological Profile and Outcomes of 45 Cases of Plasma Cell Gingivitis // *J Clin Med*. – 2021;18;10(4):830. <https://doi.org/10.3390/jcm10040830>.
15. Popa G.V., Costache A., Badea O., Cojocaru M.O., Mitroi G., Lazăr A.C., Olimid D.A., Mogoantă L. Histopathological and immunohistochemical study of periodontal changes in chronic smokers // *Rom J Morphol Embryol*. – 2021;62(1):209-217. <https://doi.org/10.47162/RJME.62.1.20>.
16. Karoussis I.K., Salvi G.E., Heitz-Mayfield L.J., Brägger U., Hämmerle C.H., Lang N.P. 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):329-339. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.000.00934.x>.
17. Hardt C.R., Gröndahl K., Lekholm U., Wennström J.L. 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):488-494. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2002.130507.x>.
18. Oh C., Kim H.J., Kim H.M. Vitamin D maintains E-cadherin intercellular junctions by downregulating MMP-9 production in human gingival keratinocytes treated by TNF- α // *J Periodontol Implant Sci*. – 2019;21;49(5):270-286. <https://doi.org/10.5051/jpis.2019.49.5.270>.
19. Taskan M.M., Gevrek F. PPAR- γ , RXR, VDR, and COX-2 Expressions in gingival tissue samples of healthy individuals, periodontitis and peri-implantitis patients // *Niger J Clin Pract*. – 2020;23(1):46-53. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_349_19.
20. Trochoutsou A.I., Kloukina V., Samitas K., Xanthou G. Vitamin-D in the Immune System: Genomic and Non-Genomic Actions // *Mini Rev Med Chem*. – 2015;15(11):953-963. <https://doi.org/10.2174/1389557515666150519110830>.
21. Hii C.S., Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D // *Nutrients*. – 2016;2;8(3):135. <https://doi.org/10.3390/nu8030135>.
22. Lu M., Taylor B.V., Körner H. Genomic Effects of the Vitamin D Receptor: Potentially the Link between Vitamin D, Immune Cells, and Multiple Sclerosis // *Front Immunol*. – 2018;12;9:477. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00477>.
23. Minton K. Vitamin D shuts down T cell-mediated inflammation // *Nat Rev Immunol*. – 2022;22(1):1. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00663-3>.
24. Hafkamp F.M.J., Taanman-Kueter E.W.M., van Capel T.M.M., Kormelink T.G., de Jong E.C. Vitamin D3 Priming of Dendritic Cells Shifts Human Neutrophil-Dependent Th17 Cell Development to Regulatory T Cells // *Front Immunol*. – 2022;13:872665. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.872665>.
25. Rodríguez-Archilla A., Mohamed-El-Founti N. Association of periodontitis with vitamin D and calcium levels: a meta-analysis // *Iberoam J Med*. – 2023;5(1):36-45. <https://doi.org/10.53986/ibjm.2023.0003>.
26. Machado V., Lobo S., Proença L., Mendes J.J., Botelho J. Vitamin D and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Nutrients*. – 2020;12(8):2177. <https://doi.org/10.3390/nu12082177>.