

© Team of authors, 2026 / © Коллектив авторов, 2026

3.1.7. Dentistry, 1.5.22 Cell Biology, 3.3.3. Pathological physiology /

3.1.7. Стоматология, 1.5.22 Клеточная биология, 3.3.3. Патологическая физиология

## Immunohistochemical and ultrastructural features of gingival epithelium and lamina propria in young individuals with concomitant connective tissue dysplasia

D.A. Domenyuk <sup>1</sup>, I.I. Fedko <sup>2</sup>, S.D. Domenyuk <sup>3</sup>, A.D. Dzhaubaeva <sup>1</sup>,  
Z.V. Malysheva <sup>1</sup>, O.A. Solovyova <sup>1</sup>, L.Yu. Ostrovskaya <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

<sup>2</sup>Regional Bureau of Forensic Medical Examination, Stavropol, Russia

<sup>3</sup>North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

<sup>4</sup>Saratov State Medical University name V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Contacts: Domenyuk Dmitry Anatolyevich – e-mail: domenyukda@mail.ru

## Иммуногистохимические, ультраструктурные особенности эпителия и собственной пластинки десны у лиц молодого возраста с сопутствующей дисплазией соединительной ткани

Д.А. Доменюк <sup>1</sup>, И.И. Федько <sup>2</sup>, С.Д. Доменюк <sup>3</sup>, А.Д. Джаубаева <sup>1</sup>,  
З.В. Малышева <sup>1</sup>, О.А. Соловьёва <sup>1</sup>, Л.Ю. Островская <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

<sup>2</sup>Краевое бюро судебно-медицинской экспертизы, Ставрополь, Россия

<sup>3</sup>Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

<sup>4</sup>Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Контакты: Доменюк Дмитрий Анатольевич – e-mail: domenyukda@mail.ru

## 伴发结缔组织发育不良的青年个体牙龈上皮与固有层的免疫组织化学及超微结构特征

D.A. Domenyuk <sup>1</sup>, I.I. Fedko <sup>2</sup>, S.D. Domenyuk <sup>3</sup>, A.D. Dzhaubaeva <sup>1</sup>,  
Z.V. Malysheva <sup>1</sup>, O.A. Solovyova <sup>1</sup>, L.Yu. Ostrovskaya <sup>4</sup>

<sup>1</sup>斯塔夫罗波尔国立医科大学, 斯塔夫罗波尔, 俄罗斯

<sup>2</sup>斯塔夫罗波尔地区法医学鉴定局, 斯塔夫罗波尔, 俄罗斯

<sup>3</sup>北高加索联邦大学, 斯塔夫罗波尔, 俄罗斯

<sup>4</sup>以 V.I. Razumovsky 命名的萨拉托夫国立医科大学, 萨拉托夫, 俄罗斯

联系人: Domenyuk Dmitry Anatolyevich – e-mail: domenyukda@mail.ru

**Aim of study.** The aim of this study was to identify pathogenetically meaningful immunohistochemical and morphological features in the gingival epithelium and lamina propria in patients suffering from concomitant connective tissue dysplasia (CTD).

**Materials and methods.** The material for histological and immunohistochemical (IHC) studies were gingival biopsies obtained with punch biopsy needles. In view of the clinical, instrumental, and dental examination data, the patients (n=60; age – 18-25) with intact periodontium were divided into two groups where the main group were individuals (n=30) with malocclusions and moderate to severe undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD), while the control group included individuals (n=30) with physiological occlusion and featuring no UCTD signs. The biopsy material was used for morphological examination, namely, staining with hematoxylin and eosin, polychrome toluidine blue, and Picro-Sirius Red Stain Kit; IHC reactions were performed with primary antibodies to Ki-67, p53, E-cadherin, VEGFR-3, and CD68. The distribution of Type I and Type III collagen was analyzed with polarized light microscopy. Morphometric measurements were performed on photographic images employing ImageJ 1.47i software.

**Results.** The data obtained through the study pointed at morphological changes involving the epithelium and lamina propria of the gingiva in individuals with intact periodontium and concomitant UCTD. In the main group – as compared to the control group – multi-vector dynamics of quantitative changes in the gingival structures was detected (by Me): a decrease in the number of fibroblasts (1.19 times,  $p < 0.05$ ); lymphatic vessels with positive staining for VEGFR-3 (1.16 times,  $p < 0.05$ ); the share of Ki-67+ epithelial cells (1.11 times,  $p > 0.05$ ); the share of Ki-67+ fibroblasts (1.36 times,  $p < 0.05$ ), as well as Type I/III collagen ratio (1.51 times,  $p < 0.05$ ), with an increase in the number of labrocytes (1.65 times,  $p < 0.05$ ); the share of p-53+ epithelial cells (1.45 times,  $p < 0.05$ ), and the share of p-53+ fibroblasts (1.68 times,  $p < 0.05$ ). No significant differences ( $p < 0.05$ ) were identified between the number of CD68+ macrophages in the groups. The data obtained through the qualitative assessment of cell adhesion demonstrate a decrease (1.86-2.0 times;  $p < 0.05$ ) in the number of patients with «moderate» staining for E-cadherin in the basal

and spinous layers in the main group, which is indicative of a weakening intercellular interaction in the germinative layers of the gingival epithelium in individuals with UCTD.

**Conclusion.** Interpretation of the results of histological and IHC studies revealed dynamic changes in the quantitative composition of macrophages (CD68+), lymphatic vessels (VEGFR-3+), adipocytes, qualitative intercellular contacts, proliferative activity of epithelial cells and fibroblasts, as well as Type I/III collagen ratio, which expands scientific knowledge regarding the structural arrangement in the stratified squamous epithelium and lamina propria of the gingiva in patients with UCTD syndrome. A significant ( $p < 0.05$ ) reduction affecting the proliferative activity of fibroblasts, the number of lymphatic vessels with positive staining for VEGFR-3, and the intensity of E-cadherin cell adhesion protein expression, combined with an increase in p53 protein expression as well as in the number of adipocytes, serve key links in the mechanism of reducing the total number of fibroblasts in the gingival epithelium and lamina propria, which stands behind the decrease in regenerative potential in individuals with UCTD.

**Keywords:** connective tissue dysplasia, immunohistochemical markers, morphology, expression level, E-cadherin, Type I and III collagen

**Conflicts of interest.** The author have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study.

**For citation:** Domenyuk D.A., Fedko I.I., Domenyuk S.D., Dzhaubaeva A.D., Malysheva Z.V., Solovyeva O.A., Ostrovskaya L.Yu. Immunohistochemical and ultrastructural features of gingival epithelium and lamina propria in young individuals with concomitant connective tissue dysplasia. *Head and Neck. Russian Journal.* 2026;14(2):56–72

**Doi:** 10.25792/HN.2026.14.2.56-72

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

---

**Цель исследования.** Определить патогенетически значимые иммуногистохимические, морфологические особенности в эпителии и собственной пластинки десны у пациентов с сопутствующей дисплазией соединительной ткани (ДСТ).

**Материалы и методы.** Материалом для гистологических, иммуногистохимических (ИГХ) исследований послужили биоптаты десны, полученные иглами для Punch-биопсии. По результатам клинико-инструментального, стоматологического обследования пациенты ( $n=60$ ) в возрасте 18-25 лет с интактным пародонтом распределены на две группы. Основная группа – лица ( $n=30$ ) с аномалиями окклюзии и умеренной, выраженной степенью недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), контрольная группа – лица ( $n=30$ ) с физиологической окклюзией без признаков НДСТ. Биопсийный материал подвергнулся морфологическому исследованию: окрашивание гематоксилином и эозином, полихромным толуидиновым синим, реактивом Picro-Sirius Red Stain Kit; проводились ИГХ реакции к первичным антителам Ki-67, p53, E-кадгерин, VEGFR-3, CD68. При анализе распределения коллагена I и III типов использован метод поляризационной микроскопии. Морфометрические измерения выполняли на фотоизображениях в программе ImageJ 1.47i.

**Результаты.** Данные исследований установили наличие морфологических изменений в эпителии и в собственной пластинке десны у людей с интактным пародонтом и сопутствующей НДСТ. У пациентов основной группы в сопоставлении с контрольной группой выявлена разнонаправленная динамика количественных изменений в структурах десны (по Me) – сокращение количества фибробластов (в 1,19 раза,  $p < 0,05$ ), лимфатических сосудов с позитивным окрашиванием на VEGFR-3 (в 1,16 раза,  $p < 0,05$ ), доли Ki-67+ эпителиоцитов (в 1,11 раза,  $p \geq 0,05$ ), доли Ki-67+ фибробластов (в 1,36 раза,  $p < 0,05$ ), соотношения коллагена I/III (в 1,51 раза,  $p < 0,05$ ) при увеличении числа лейкоцитов (в 1,65 раза,  $p < 0,05$ ), доли p-53+ эпителиоцитов (в 1,45 раза,  $p < 0,05$ ), доли p-53+ фибробластов (в 1,68 раза,  $p < 0,05$ ). Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между числом CD68+ макрофагов в группах отсутствуют. Результаты качественной оценки клеточной адгезии демонстрируют сокращение в 1,86-2,0 раза ( $p < 0,05$ ) числа пациентов с «умеренным» окрашиванием на E-кадгерин в базальном и в шиповатом слоях в основной группе, что указывает на ослабление межклеточных взаимодействий в ростковых слоях десневого эпителия у людей с НДСТ.

**Заключение.** Интерпретация результатов гистологических, ИГХ исследований выявила наличие динамических изменений количественного состава макрофагов (CD68+), лимфатических сосудов (VEGFR-3+), адипоцитов, качественных межклеточных контактов, пролиферативной активности эпителиоцитов и фибробластов, а также соотношения коллагена I/III, что расширяет научные знания об организации структур в многослойном плоском эпителии и собственной пластинки десны у пациентов с синдромом НДСТ. До-

стоверное ( $p \leq 0,05$ ) сокращение пролиферативной активности фибробластов, количества лимфатических сосудов с позитивным окрашиванием на VEGFR-3, интенсивности экспрессии белка клеточной адгезии E-кадгерина в сочетании с приростом экспрессии белка p53 и числа адипоцитов является ключевыми звеньями механизма сокращения общего количества фибробластов в эпителии и собственной пластинки десны, что определяет снижение регенераторного потенциала у лиц с НДСТ.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, иммуногистохимические маркеры, морфология, уровень экспрессии, E-кадгерин, коллаген I и III типов

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Доменюк Д.А., Федько И.И., Доменюк С.Д., Джаубаева А.Д., Малышева З.В., Соловьёва О.А., Островская Л.Ю. Иммуногистохимические, ультраструктурные особенности эпителия и собственной пластинки десны у лиц молодого возраста с сопутствующей дисплазией соединительной ткани. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2026;14(2):56–72

**Doi:** 10.25792/HH.2026.14.2.56-72

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

**Цели:** Исследование:本研究旨在识别伴发结缔组织发育不良 (CTD) 患者牙龈上皮与固有层中具有发病机制意义的免疫组织化学与形态学特征。

**材料与方法:** 组织学与免疫组织化学 (IHC) 研究材料为使用穿刺活检针获得的牙龈活检标本。基于临床、器械及口腔检查资料, 牙周组织完整的患者 ( $n=60$ ; 年龄 18–25 岁) 被分为两组: 主组为存在错颌畸形且中到重度未分化结缔组织发育不良 (UCTD) 的个体 ( $n=30$ ); 对照组为生理性咬合且无 UCTD 体征的个体 ( $n=30$ )。活检材料用于形态学检查, 包括苏木精-伊红染色、多色甲苯胺蓝染色以及 Picro-Sirius Red Stain Kit 染色; IHC 反应使用针对 Ki-67、p53、E-cadherin、VEGFR-3 和 CD68 的一抗进行。I 型与 III 型胶原的分布通过偏振光显微镜分析。形态计量测量在照片图像上使用 ImageJ 1.47i 软件完成。

**结果:** 研究获得的数据提示, 在牙周组织完整且伴发 UCTD 的个体中, 牙龈上皮与固有层存在形态学改变。与对照组相比, 主组检测到牙龈结构数量变化的多向动态 (按 Me): 成纤维细胞数量减少 (1.19 倍,  $p \leq 0.05$ ); VEGFR-3 阳性染色的淋巴管减少 (1.16 倍,  $p \leq 0.05$ ); Ki-67+ 上皮细胞比例减少 (1.11 倍,  $p \geq 0.05$ ); Ki-67+ 成纤维细胞比例减少 (1.36 倍,  $p \leq 0.05$ ), 以及 I/III 型胶原比值减少 (1.51 倍,  $p \leq 0.05$ ); 同时肥大细胞 (mastocytes) 数量增加 (1.65 倍,  $p \leq 0.05$ ); p-53+ 上皮细胞比例增加 (1.45 倍,  $p \leq 0.05$ ), 以及 p-53+ 成纤维细胞比例增加 (1.68 倍,  $p \leq 0.05$ )。两组间 CD68+ 巨噬细胞数量未发现显著差异 ( $p \leq 0.05$ )。细胞黏附的定性评估数据显示, 在主组中, E-cadherin 在基底层与棘层呈“中等”染色的患者比例降低 (1.86–2.0 倍;  $p \leq 0.05$ ), 提示 UCTD 个体牙龈上皮生发层细胞间相互作用减弱。

**结论:** 对组织学与 IHC 研究结果的解读显示, 巨噬细胞 (CD68+)、淋巴管 (VEGFR-3+)、脂肪细胞的数量组成, 细胞间接触的质量, 上皮细胞与成纤维细胞的增殖活性, 以及 I/III 型胶原比值均存在动态变化, 从而扩展了关于 UCTD 综合征患者牙龈复层鳞状上皮与固有层结构组织的科学认识。成纤维细胞增殖活性、VEGFR-3 阳性淋巴管数量、E-cadherin 细胞黏附蛋白表达强度显著降低 ( $p \leq 0.05$ ), 并伴随 p53 蛋白表达增加以及脂肪细胞数量增加, 是导致牙龈上皮与固有层成纤维细胞总数减少机制中的关键环节, 这一变化是 UCTD 个体再生潜能降低的基础。

**关键词:** 结缔组织发育不良; 免疫组织化学标志物; 形态学; 表达水平; E-cadherin; I 型与 III 型胶原

**利益冲突:** 作者声明无利益冲突。

**经费来源:** 本研究未获得任何经费资助。

**引用格式:** Domenyuk D.A., Fedko I.I., Domenyuk S.D., Dzhaubaeva A.D., Malysheva Z.V., Solovyeva O.A., Ostrovskaya L.Yu. Immunohistochemical and ultrastructural features of gingival epithelium and lamina propria in young individuals with concomitant connective tissue dysplasia. *Head and Neck. Russian Journal.* 2026;14(2):56–72

**Doi:** 10.25792/HH.2026.14.2.56-72

作者对所呈现数据的原创性以及发表插图材料 (表格、图示、患者照片) 的可能性负责。

## Введение

Согласно современным представлениям, ДСТ – патологическое состояние соединительной ткани (СТ), вызванное генетически детерминированным нарушением её развития в эмбриональном и постнатальном периодах, морфологической основой которых являются дефекты строения коллагена, преимущественно IV-VII типов. Дефекты волокнистых структур / основного вещества СТ, обусловленные морфофункциональными, метаболическими расстройствами дифференцировки компонентов экстрацеллюлярного матрикса с дисбалансом между деградацией и синтезом его компонентов, приводят к нарушению формообразования и физиологических функций органов и систем с последующим развитием диспластикозависимых клинических проявлений [1–3].

У пациентов с НДСТ патологические нарушения СТ реализуются в виде внешних проявлений в сочетании с клинически значимой дисфункцией одного / нескольких органов, при этом набор клинических признаков не укладывается ни в один из моногенных наследственных синдромов, а выраженность морфологических изменений, как суммарного эффекта «семейного накопления» диспластических нарушений на тканевом и органном уровнях, является неспецифичной и определяется вариантами дисплазий [4].

Научно-практический интерес специалистов к НДСТ, как самостоятельному синдрому полигенно-мультифакториальной природы, обусловлен комплексом следующих факторов: высокой распространённостью (выявляемость отдельных признаков НДСТ у лиц молодого возраста составляет 14–85%); широким спектром фенотипических (внешних / висцеральных) признаков; сложностью патогенеза; полиморфной клинической симптоматикой; склонностью к прогрессирующему течению; формированием вторичных (ассоциированных) патологических состояний со стороны внутренних органов и систем, имеющих особенности течения и низкую эффективность традиционной терапии. Медико-социальная значимость НДСТ связана с появлением в молодом возрасте серьезных осложнений, ограничивающих трудовую деятельность (инвалидизация), снижающих качество жизни и негативно влияющих на прогноз жизни [5–9].

НДСТ, как наследственно обусловленная аномалия развития мезенхимального матрикса организма, приводит к снижению стабильности, устойчивости, прочности соединительной ткани. Мезенхимальное происхождение имеют структурные компоненты опорно-двигательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной, нервной систем, а также органов зрения. Интенсивность диспластических расстройств определяется числом/видом мутаций, избирательностью поражения соединительной ткани («плотная»/«рыхлая»), характером морфофункциональных нарушений на этапе онтогенеза. Абнормальные морфофункциональные изменения при НДСТ со стороны соединительнотканых структур существенным образом не влияют на деятельность организма, но вследствие неполноценности коллагеновых и эластических волокон способны оказать модифицирующее воздействие на протекание большинства патологических процессов, в том числе и в кранио-фациальной области [10–14].

Выраженные поражения при НДСТ претерпевают органы и системы с высоким содержанием коллагена. У пациентов с НДСТ структуры кранио-фациальной области, образованные соединительной тканью, вовлечены в патологические механизмы, результатом которых является формирование врождённых аномалий, нарушений (острых / хронических) кровообращения, функциональных расстройств, предопределяя особенности

течения адаптационных и воспалительно-деструктивных реакций при стоматологических заболеваниях. В научной литературе представлены убедительные сведения о высокой выявляемости у больных с НДСТ зубочелюстных аномалий / деформаций, дисфункций ВНЧС, пародонтопатий, множественного кариеса зубов, заболеваний СОПР, аномалий прорезывания зубов [15–19].

Авторами доказано, что при разработке персонализированных программ стоматологической реабилитации пациентов с НДСТ целесообразно учитывать следующие особенности: высокий риск развития осложнений из-за предрасположенности к геморрагиям / гипертрофическому рубцеванию; наличие нарушений костного формообразования и замедленной консолидации отломков; вероятность повреждения капсулярно-связочного аппарата ВНЧС; «незрелость» пучков коллагеновых волокон в структурах периодаонта [20–23].

Несмотря на большое число научных публикаций по проблеме НДСТ исследования, посвящённые изучению закономерностей и особенностей структурной организации слизистой оболочки десны у лиц молодого возраста с диспластическими фенотипами единичны и носят разрозненный характер [24].

В современной медицине ИГХ методы, позволяющие выявлять точную локализацию клеточного / тканевого антигена с единовременным иммунологическим анализом клеток / тканей при сохранении морфологии изучаемых объектов, являются одними из превалирующих в изучении морфофизиологических, патологоанатомических, онкоморфологических и биологических аспектов жизнедеятельности организмов [25–27]. Использование морфологических, ИГХ методов у пациентов с НДСТ позволит изучить состояние межклеточных контактов, количественно установить превалирование пролиферативной или апоптотической клеточной активности в эпителии / соединительнотканых структурах десны, а также выявить особенности распределения коллагена I и III типов. Полученные результаты расширят представления о характере компенсаторно-приспособительных механизмов у лиц с НДСТ, выявят информативные клеточные признаки, ассоциированные с диспластическими фенотипами, оценка которых позволит стратифицировать пациентов на группы риска, а также будет способствовать разработке эффективных лечебных программ, ориентированных на коррекцию выявленных диспластических нарушений.

**Цель исследования:** определить патогенетически значимые иммуногистохимические, морфологические особенности в эпителии и собственной пластинки десны у пациентов с сопутствующей ДСТ.

## Материалы и методы

На базе кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «СтГМУ», судебно-гистологического отделения ГБУЗ СК «Краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» проведены клинические, параклинические исследования 30 пациентов (мужчин –  $n=12$ ; 40,0%, женщин –  $n=18$ ; 60,0%) с аномалиями окклюзии и фенотипическими признаками НДСТ, из которых была сформирована основная группа. Тип исследования: открытое, когортное, поперечное, проспективное. Клинико-инструментальное обследование на предмет выявления фенотипических маркеров (внешних/висцеральных) дисэмбриогенеза проводилось в соответствии с разработанным комитетом экспертов ВНОК Российских рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани» (2012). Степень выраженности диспластических нарушений оценива-

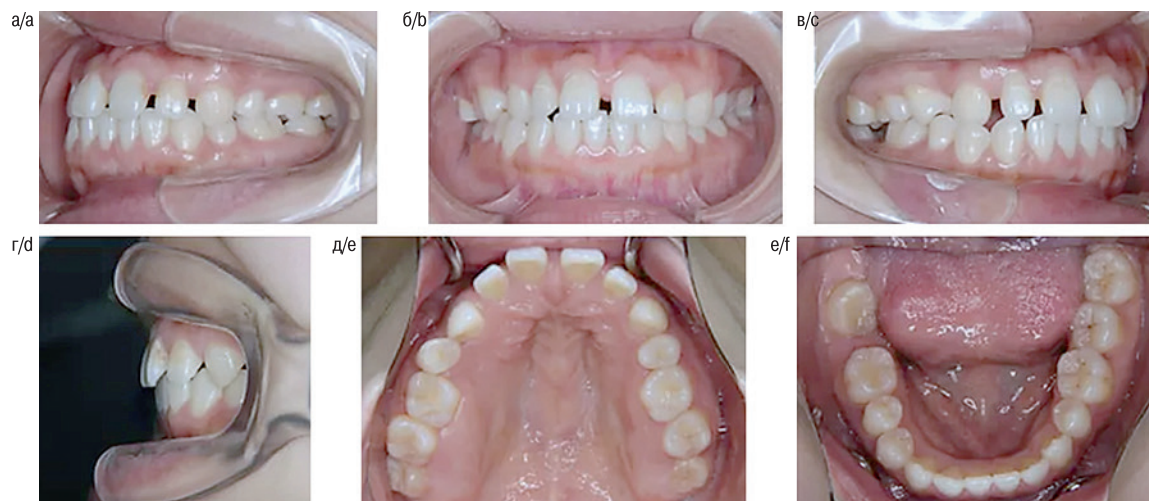


Рис. 1. Фотографии зубных рядов пациента К., 19 лет, с фенотипическими маркерами НДСТ (готическое / высокое нёбо, сужение зубных дуг / челюстей, асимметрия зубных дуг, аномалии прорезывания / положения зубов, диастемы, патология прикуса, хруст / подвывихи ВНЧС): а – боковая левая проекция; б – прямая проекция; в – боковая правая проекция; г – профиль, д – верхняя зубная дуга; е – нижняя зубная дуга.

Fig. 1. Photographs of the dental arches of patient K., 19 years old, with phenotypic markers of UCTD (gothic/high palate, narrowing of the dental arches/jaws, asymmetry of the dental arches, anomalies of eruption/position of teeth, diastema, pathology of bite, crunching/subluxation of the TMJ): а – lateral left projection; б – direct projection; в – lateral right projection; г – profile, д – upper dental arch; е – lower dental arch.

ли по диагностическим критериям Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашова (1987) и балльной шкале значимости клинических маркеров НДСТ Т.И. Кадуриной (2008). Верификация диагноза НДСТ по совокупности комплекса клинико-инструментальных, лабораторных обследований проводилась в кардиологическом отделении ГБУЗ СК «КККД». Исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (принята на 18-й Ассамблее ВМА в Хельсинки в июне 1964 г., последняя редакция утверждена на 64-й Ассамблее в г. Форталеза в октябре 2013 г.), Правилами Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), требованиями, представленными в законодательстве РФ (Национальный стандарт ГОСТ Р 52379-2005; Приказ Минздрава РФ от 29.11. 2012 года № 986н; Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266). В основную группу включены пациенты с «умеренной», «выраженной» степенью НДСТ (три и более «главных», два и более «второстепенных» признаков по критериям Т. Милковска-Димитровой; более 21 балла по шкале Т.И. Кадуриной). *Критерии включения:* лица мужского/женского полов в возрасте 18-25 лет (средний возраст – 20,4±1,6 лет); подтверждённый симптомокомплекс НДСТ; вертикальные, сагиттальные, трансверсальные аномалии окклюзии; клинически здоровый пародонт; санированная полость рта; хороший уровень гигиены; согласие на обработку персональных данных; наличие информированного согласия на участие в исследовании. *Критерии исключения:* возраст моложе 18 и старше 25 лет; беременность/лактация; травмы и врождённые пороки развития кранио-фациальной области; хронические заболевания СОПР; заболевания пародонта воспалительного, дистрофического, идиопатического, неопластического характера; проведённая ранее ортодонтическая коррекция; наличие моногенно наследуемых синдромов поражения СТ (Syndrom Ehlers-Danlos, Syndrom Marfan, Osteogenesis imperfecta, MASS-фенотип и др.); наличие общесоматических заболеваний в «острой» фазе и хронической патологии в фазе обострения/декомпенсации; расстройства

поведения и психические расстройства (рис. 1, 2). Контрольную группу составили 30 добровольцев (мужчин – n=14; 46,7%, женщин – n=16; 53,3%) 18–25 лет (средний возраст – 21,1±1,3 лет) с интактным пародонтом, хорошим уровнем оральной гигиены, физиологическими видами прикуса без фенотипических признаков НДСТ.

Для проведения морфологических методов (гистологический, иммуногистохимический, поляризационной микроскопии) исследований у лиц основной группы биопсийный материал десны получали стерильными одноразовыми иглами-стилетами (Ø=2мм) для дермальной Punch-биопсии («SteryLab») на этапе экстракции зубов по ортодонтическим показаниям, у пациентов контрольной группы – в области непрорезавшихся зубов мудрости после обработки раствором антисептика и проводниковой анестезии «Ultracain®D» (рис. 3).

Биопсийный материал (0,2×0,2 см) при t=21–24°C на протяжении 24 часов фиксировали в 10% забуференном р-ре формалина (pH=7,2-7,4). В лаборатории биоптаты после проводки на гистопроцессоре карусельного типа «STP 120» («Thermo Fisher Scientific Inc.») заливали в парафин в модульной гистологической системе заливки «EC 350» («Especialidades Medicas Myr SL»). Изготовленные с помощью микротомы «Microm HM 325» («Thermo Fisher Scientific Inc.») срезы (толщина 5µ) фиксировали на поли-L-лизиновые стекла и далее высушивали в течение 24 часов при комнатной температуре.

*Гистологические методы.* На приготовленных препаратах (обзорная окраска гематоксилином и эозином) ядра фибробластов окрашены в фиолетовый цвет, межклеточное вещество (тканевой матрикс) собственной пластинки десны и клеточная цитоплазма – в розовый цвет. Для количественной оценки популяции лаброцитов в соединительнотканной пластинке десны выполняли дополнительное окрашивание полихромным толуидиновым синим (метод P.G. Unna). Специфические морфологические признаки лаброцитов: крупные размеры, овальная



Рис. 2. Фотографии зубных рядов пациентки П., 22 лет, с фенотипическими признаками НДСТ (готическое / высокое нёбо, сужение зубных дуг / челюстей, асимметрия зубных дуг, аномалии прорезывания / положения зубов, патология прикуса – класс II/1 по Е.Н. Angle, хруст / подвывихи ВНЧС): а – боковая левая проекция; б – прямая проекция; в – боковая правая проекция; г – профиль, д – верхняя зубная дуга; е – нижняя зубная дуга.

Fig. 2. Photographs of the dental arches of patient P., 22 years old, with phenotypic features of UCTD (gothic/high palate, narrowing of the dental arches/jaws, asymmetry of the dental arches, anomalies of eruption/position of teeth, bite pathology – class II/1 according to E.H. Angle, crunching/subluxation of the TMJ): а – lateral left projection; б – direct projection; в – lateral right projection; д – profile, е – upper dental arch; ф – lower dental arch.

форма, обильная метакроматическая зернистость в цитоплазме, умеренное развитие аппарата Гольджи, большое число микроворсинок по периферии клетки, ядро овальное / светлое. Из-за содержания гепарина, гистамина, вазоактивного интестинального пептида, гранулы окрашиваются в фиолетовый, голубой, фиолетово-красный цвет.

**Иммуногистохимические (ИГХ) методы** выявляют точную локализацию антигена (клеточного/тканевого) благодаря его связыванию с маркированными специфическими антителами. Для ИГХ исследований биоптаты после фиксации (формалин – 10,0 % нейтральный забуференный; 24 часа) заливали в парафин с последующим изготовлением срезов (толщина 4μ). Срезы наносили на поли-L-лизинные стекла и высушивали 18 часов при +37°C. Для визуализации антигенов (Ki-67, p53, E-кадгерин, VEGFR-3, CD68) применяли систему QUANTO на основе пероксидазы хрена и диаминобензидина. ИГХ окрашивание (одинарное/двойное) выполнялось на полностью автоматизированном Bond™-maX модуле («Leica Biosystems»), для детекции применяли системы Bond Polymer Refine Detection (protocol F) и Bond Polymer Refine Red Detection (protocol J) («Leica Biosystems»). Докрашивание срезов осуществляли гематоксилином Майера. В ИГХ исследовании использованы следующие антитела:

- Ki-67 – ядерный белок, связанный с клеточной пролиферацией и транскрипцией рибосомальной РНК. Для определения Ki-67 позитивных эпителиоцитов и фибробластов применяли моноклональные кроличьи антитела к Ki-67 (Clone SP6) («Cell Marque») с окрашиванием клеток в коричневый цвет;
- белок p53 (транскрипционный фактор), выполняющий супрессорную функцию (апоптоз, остановка клеточного цикла, репарация ДНК). Для детекции p53-позитивных эпителиоцитов и фибробластов использовали моноклональные антитела к p53 (CloneAb-5(DO-7)) («LabVision») в разведении 1:100 с окрашиванием клеток в коричневый цвет;

– кодируемый геном CDH1 кадгерин I типа E-кадгерин, как ключевая гомофильная молекула клеточной адгезии, обеспечивает целостность эпителиального пласта за счёт образования межклеточных контактов сцепляющего типа (десмосом), защищает клетки эпителиальной ткани от апоптоза путём регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и поляризации. Для детекции E-кадгерин позитивных эпителиоцитов использовали моноклональные мышиные антитела к E-cadherin (Clone SMP471) («Diagnostic BioSystems») в разведении 1:30. Контакты между эпителиальными клетками окрашивались в коричневый цвет разной интенсивности. Качественный анализ экспрессии E-кадгерина выполняли с учётом степени окрашивания плазмолемм по критериям: окрашивание отсутствует – «0 баллов»; слабое окрашивание – «1 балл»; умеренное окрашивание – «2 балла»; интенсивное окрашивание – «3 балла»;



Рис. 3. Помещение биопсийного материала иглой-стилетом в 10% р-р формалина.

Fig. 3. Placement of biopsy material with a stylet needle in a 10% formalin solution.

- основной митогенный рецептор лимфатического эндотелия VEGFR-3 является трансмембранным гликопротеидом, регулирующим лимфангиогенез, а его активация приводит к пролиферации, дифференцировке и миграции лимфатических эндотелиоцитов. Для детекции VEGFR-3 позитивных эндотелиоцитов лимфатических сосудов применяли мышинные антитела против антигена VEGFR-3 (Clone D-6) («Santa Cruz Biotechnology») в разведении 1:200. Эндотелиоциты лимфатических сосудов, иммунопозитивных к VEGFR-3, окрашивались в коричневый цвет;
- CD68 (макросиалин), как трансмембранный гликопротеин I типа из семейства LAMP, принимает непосредственное участие в фагоцитарной активности тканевых макрофагов, во внутриклеточном лизосомальном метаболизме и во внеклеточных взаимодействиях «клетка-клетка» / «клетка-патоген», имеет способность к связыванию с селектинами / лектинами, а также возможность рециркуляции между лизосомами и эндосомами. Для детекции CD68 позитивных клеток использовали первичные моноклональные антитела к антигенному маркеру CD68 (CloneKP1) («Dako») в разведении 1:50. Результатом позитивной ИГХ-реакции на CD68 являлось окрашивание макрофагов в коричневый цвет, негативной ИГХ-реакции – отсутствие окрашивания.

*Метод поляризационной микроскопии* применяли для установления степени зрелости («созревания») соединительной ткани десны путём оценки соотношения коллагена I типа к коллагену III типа (I/III) в соединительной ткани десны с использованием набора реактивов Picro-Sirius Red Stain Kit (Connective Tissue Stain). На первом этапе срезы (толщина 5µ) погружали на 30 минут в р-р «Picro Sirius» (0,1% р-р Sirius Red F3BA + пикриновая к-та; рН=2). Второй этап включал промывание срезов в течение 2 минут 0,01% р-ром NHCl с последующей дегидратацией и помещением в синтетическую монтирующую среду «Bio-Mount» («Bio Optica Milano S.P.A.»). При проведении количественного морфометрического анализа препаратов использовали световой микроскоп «Carl Zeiss Axio Lab.A1» с камерой «ZEISS AxioCam 208 color», микроскоп «Leica DM3000 LED» с камерой «Leica DFC 425» («LEICA Microsystems»), систему анализа («HIPLAN 20x/0.10») с возможностью получения фотоизображений (JPEG), программу обработки графических файлов ImageJ 1.47i (US National Institutes of Health). Для оценки экспрессии антигена на каждом образце при увеличении  $\times 400$  изучали не менее 10 случайно выбранных областей интереса (размер  $100 \times 100$  pixels) и для каждого слайда рассчитывали среднюю величину изучаемых признаков.

В десневом эпителии на 100 клеток базального, шиповатого слоёв определяли численность позитивных Ki-67 и p53 эпителиоцитов, а также долю Ki-67+ и p53+ эпителиоцитов в данном поле зрения. В собственной пластинке слизистой оболочки десны устанавливали общее количество фибробластов ( $\times 400$ ) и долю позитивных Ki-67 и p53 фибробластов в данном поле зрения, а также определяли долю фибробластов с позитивной реакцией на одно поле зрения. Количественно определяли фибробласты, лаброциты, CD68 макрофаги, лимфатические сосуды на  $1 \text{ мм}^2$  ткани десны (среза) при  $\times 400$ . Для морфометрической оценки результатов поляризационной микроскопии в цветных гистограммах рассчитывали площадь красных и зелёных пикселей. Исходное сопоставление площади красных и зелёных пикселей соответствовало соотношению между I (зрелым) и III (незрелым) типами коллагена (I / III).

Статистическую обработку проводили в программе Statistical Package for the Social Science 16.0 (SPSS, USA). Для провер-

ки соответствия анализируемых данных закону нормального распределения применяли Shapiro-Wilk's W test. Для количественных непрерывных показателей при нормальном распределении производился расчет средних значений и стандартного отклонения с представлением в формате  $M \pm SD$ . При отсутствии нормального распределения рассчитывали медиану (Me), минимальное (Min), максимальное (Max) значения, 10-й, 25-й (Q1), 75-й (Q3), 90-й перцентили. Рассчитывали критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) для независимых выборок с поправкой Бонферрони (Bonferroni correction) для определения значимых различий в числовых величинах между группами. Статистическая значимость различий между выборками принималась за достоверную при показателях  $p \leq 0,05$ .

## Результаты исследования

Данные изучения количественного состава клеточной популяции и лимфатических сосудов многослойного плоского эпителия, собственной пластинки десны у пациентов контрольной, основной групп по результатам гистологических, морфометрических и иммуногистохимических исследований представлены в табл. 1,2.

По результатам гистологических исследований биоптатов в обеих группах установлено, что для участвующих в формировании волокон соединительной ткани и синтезе межклеточного вещества фибробластов собственной пластинки десны специфичны следующие морфологические признаки: звёздчатая / веретенообразная форма; овальное ядро с одним или несколькими ядрышками; незначительный объём цитоплазмы с развитой эндоплазматической сетью с рибосомами, большим количеством митохондрий, увеличенными размерами аппарата Гольджи. В биоптатах десны пациентов контрольной и основной групп отмечается равномерность распределения фибробластов, как в сосочковом, так и в сетчатом слоях собственной пластинки десны. Количественная оценка (по Me) данных микроскопии указывает, что в образцах десны пациентов с внешними стигмами НДСТ (рис. 4-а) количество фибробластов в  $1 \text{ мм}^2$  среза собственной пластинки (плотность) на 16,43% ( $p \leq 0,05$ ) меньше аналогичных параметров, установленных у лиц без фенотипических маркеров НДСТ (рис. 4-б). Статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) снижение общей численности фибробластов в собственной пластинке десны, отображающее структурно-функциональную «незрелость» развития соединительной ткани у людей с диспластическими фенотипами, обусловлено сокращением их пролиферативной активности. Важно отметить, что недостаточность фибробластов в сочетании с их структурно-функциональными изменениями способствует замедлению процессов восстановления (регенерации) тканей пародонтального комплекса у лиц с НДСТ.

Расположенные около сосудов кровеносного русла собственной пластинки десны лаброциты являются многофункциональными специализированными эффекторными (сигнальными) клетками врождённого иммунитета. В физиологических условиях лаброциты выполняют следующие функции: продукция / накопление / высвобождение биологически активных веществ; поддержание постоянства соединительной ткани; сохранение баланса сосудистого тонуса и состава белков межклеточного матрикса; участие в репаративных процессах (восстановление тканей, заживление ран, ангиогенез) и в аллергическом воспалении; защита от инфекционных патогенов; индукция иммунологической толерантности. Данные морфометрического анализа

**Таблица 1. Количественные показатели клеточной популяции и лимфатических сосудов в биоптатах десны у пациентов контрольной группы (n=30)**  
**Table 1. Quantitative indices of cell population and lymphatic vessels in gingival biopsies from patients in the control group (n=30)**

Показатели, ед. измерения <i>Indicators, units change</i>	Медиана (Me) <i>Median (Me)</i>	Min	Max	Перцентили / <i>Percentiles</i>			
				Q-25 <i>25th</i>	Q-75 <i>75th</i>	Q-10 <i>10th</i>	Q-90 <i>90th</i>
Число фибробластов в 1 мм <sup>2</sup> среза, n <i>Number of fibroblasts per 1 mm<sup>2</sup> of section, n</i>	1637,3	1522,9	1769,1	1561,9	1718,6	1536,8	1741,5
Число CD68+ макрофагов в 1 мм <sup>2</sup> среза, n <i>Number of CD68+ macrophages per 1 mm<sup>2</sup> of tissue section, n</i>	751,2	679,6	809,7	713,9	787,4	686,3	801,1
Число лаброцитов в 1 мм <sup>2</sup> среза, n <i>Number of mast cells per 1 mm<sup>2</sup> of section, n</i>	100,73	92,91	107,66	96,38	104,82	93,84	106,97
Число лимфатических сосудов с экспрессией VEGFR-3 в 1 мм <sup>2</sup> среза, n <i>Number of VEGFR-3-expressing lymphatic vessels per 1 mm<sup>2</sup> of tissue section, n</i>	2137,4	1911,7	2348,8	2011,9	2259,6	1943,9	2321,3
Доля Ki-67+ эпителиоцитов, % <i>The proportion of Ki-67+ epithelial cells, %</i>	28,68	26,41	31,22	27,17	30,15	26,63	30,84
Доля Ki-67+ фибробластов, % <i>The proportion of Ki-67+ fibroblasts, %</i>	19,37	17,56	21,39	18,33	20,40	17,71	21,04
Доля p-53+ эпителиоцитов, % <i>The proportion of p-53+ epithelial cells, %</i>	12,41	11,23	13,40	11,76	13,08	11,35	13,29
Доля p-53+ фибробластов, % <i>The proportion of p-53+ fibroblasts, %</i>	8,19	7,23	8,98	7,76	8,61	7,31	8,84

(по Me) биоптатов десны указывают, что у лиц без фоновой соединительнотканной патологии количество лаброцитов в 1 мм<sup>2</sup> среза собственной пластинки десны составляет 100,73 (рис. 5-а). У пациентов с внешними признаками синдрома НДСТ численность лаброцитов в соединительнотканном компоненте десны (по Me) приравнена к 166,27 на 1 мм<sup>2</sup> среза, что на 65,07% выше ( $p < 0,05$ ) по отношению к показателям людей контрольной группы (рис. 5-б). По нашему мнению, достоверный прирост ( $p < 0,05$ ) лаброцитов в собственной пластинке десны у лиц с фенотипическими маркерами НДСТ связан с усилением ангио-

генеза, стимуляцией процессов ремоделирования (регенерации) соединительной ткани, активизацией метаболических процессы в ответ на избыточное (внутри- / внеклеточное) накопление «незрелого» коллагена III типа.

Результаты морфометрии свидетельствуют, что у лиц контрольной группы в 1 мм<sup>2</sup> среза соединительнотканного компонента десны (по Me) содержится 751,2 макрофагов с положительной экспрессией на CD68 (рис. 6-а). У пациентов основной группы число CD68+ макрофагов (по Me) составляет 748,3 на 1 мм<sup>2</sup> среза собственной пластинки десны, при этом разница между

**Таблица 2. Количественные показатели клеточной популяции и лимфатических сосудов в биоптатах десны у пациентов основной группы (n=30)**  
**Table 2. Quantitative indices of cell population and lymphatic vessels in gum biopsies in patients of the main group (n=30)**

Показатели, ед. измерения <i>Indicators, units change</i>	Медиана (Me) <i>Median (Me)</i>	Min	Max	Перцентили / <i>Percentiles</i>			
				Q-25 <i>25th</i>	Q-75 <i>75th</i>	Q-10 <i>10th</i>	Q-90 <i>90th</i>
Число фибробластов в 1 мм <sup>2</sup> среза, n <i>Number of fibroblasts per 1 mm<sup>2</sup> of section, n</i>	1368,1*	1272,8*	1481,9*	1319,0*	1414,9*	1288,6*	1455,2*
Число CD68+ макрофагов в 1 мм <sup>2</sup> среза, n <i>Number of CD68+ macrophages per 1 mm<sup>2</sup> of tissue section, n</i>	748,3	653,1	829,4	702,2	791,4	667,0	812,5
Число лаброцитов в 1 мм <sup>2</sup> среза, n <i>Number of mast cells per 1 mm<sup>2</sup> of section, n</i>	166,27*	147,08*	179,54*	158,11*	173,43*	149,38*	176,60*
Число лимфатических сосудов с экспрессией VEGFR-3 в 1 мм <sup>2</sup> среза, n <i>Number of VEGFR-3-expressing lymphatic vessels per 1 mm<sup>2</sup> of tissue section, n</i>	1836,1*	1688,3*	1959,2*	1767,8*	1909,4*	1713,2*	1940,6*
Доля Ki-67+ эпителиоцитов, % <i>The proportion of Ki-67+ epithelial cells, %</i>	25,76	23,73	27,58	24,39	27,17	23,88	27,47
Доля Ki-67+ фибробластов, % <i>The proportion of Ki-67+ fibroblasts, %</i>	14,22*	12,69*	15,62*	13,53*	14,94*	12,82*	15,38*
Доля p-53+ эпителиоцитов, % <i>The proportion of p-53+ epithelial cells, %</i>	18,03*	16,84*	19,34*	17,12*	18,97*	16,91*	19,22*
Доля p-53+ фибробластов, % <i>The proportion of p-53+ fibroblasts, %</i>	13,73*	11,56*	16,12*	12,94*	14,55*	11,80*	15,71*

Примечание: \* – достоверность статистических различий на уровне  $p < 0,05$  по критерию Mann-Whitney по отношению к контрольной группе.  
 Note: \* – the statistical significance of differences at the  $p < 0,05$  level by the Mann-Whitney test compared to the control group.

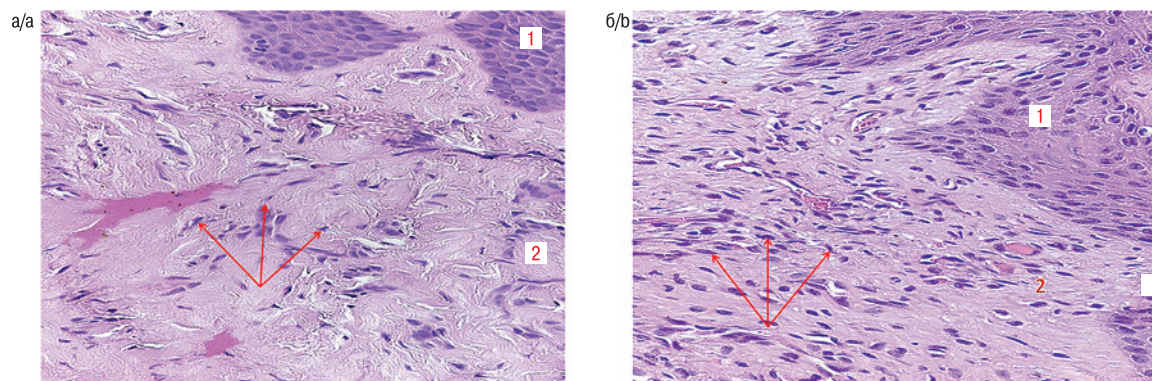


Рис. 4. Биоптат слизистой оболочки десны у пациентки О., 20 лет, с фенотипическими признаками НДСТ (а) и у пациента Г., 23 лет, без соединительнотканной недостаточности (б): 1 – многослойный плоский неороговевающий эпителий, 2 – собственная пластинка. Стрелками обозначены фибробласты. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 400$ .

Fig. 4. Biopsy of the gingival mucosa in patient O., 20 years old, with phenotypic features of UCTD (a) and in patient G., 23 years old, without connective tissue insufficiency (b): 1 – multilayered squamous nonkeratinizing epithelium, 2 – lamina propria. Arrows indicate fibroblasts. Stained with hematoxylin and eosin; (magnification 400 $\times$ ).

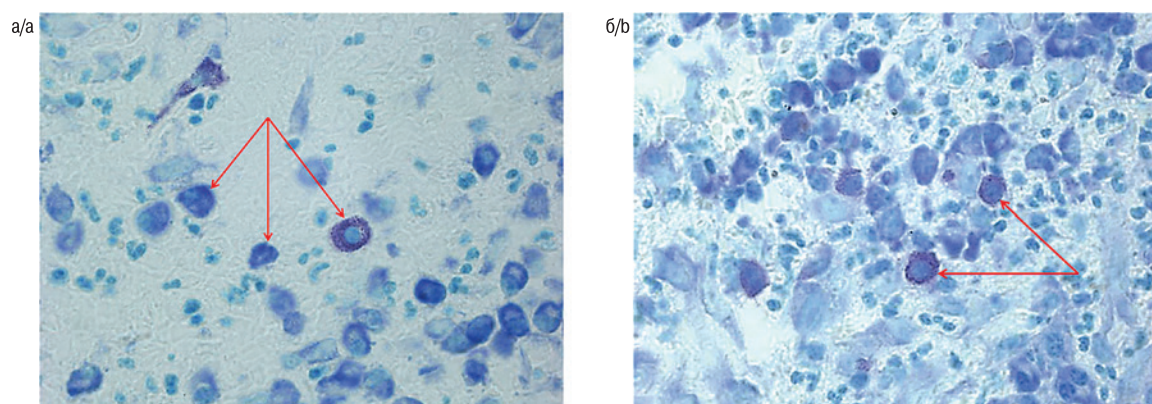


Рис. 5. Биоптат слизистой оболочки десны у пациентки З., 24 лет, без фоновой соединительнотканной патологии (а) и у пациентки А., 22 лет, с фенотипическими признаками НДСТ (б). Стрелками обозначены лаброциты собственной пластинки десны. Гистохимическая окраска по Унна;  $\times 1200$ .

Fig. 5. Biopsy of the gingival mucosa in patient Z., 24 years old, without underlying connective tissue pathology (a) and in patient A., 22 years old, with phenotypic features of UCTD (b). Arrows indicate labrocytes of the gingival lamina propria. Histochemical staining according to Unna; (magnification 1200 $\times$ ).

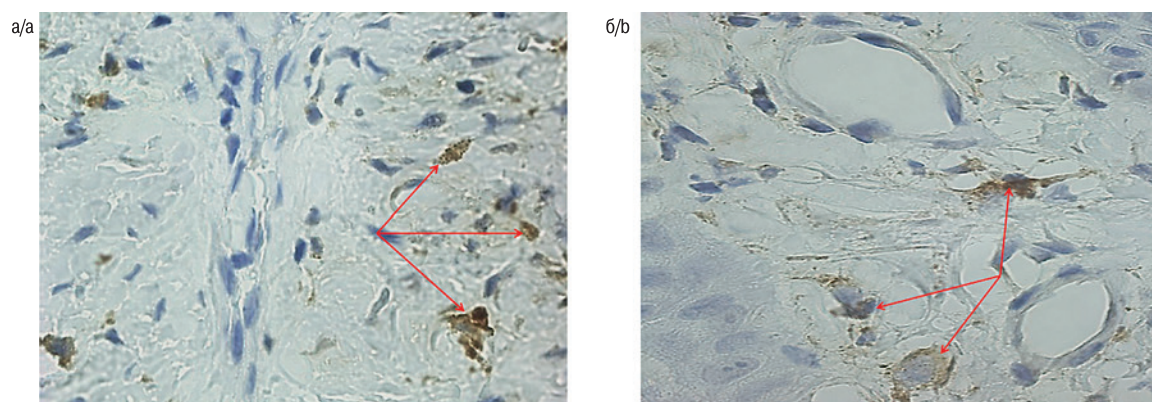


Рис. 6. Собственная пластинка слизистой оболочки десны у пациента Н., 19 лет, без соединительнотканной недостаточности (а) и у пациентки К., 25 лет, с фенотипическими маркерами НДСТ (б). Стрелками обозначено положительное окрашивание на CD68 макрофаги. ИГХ-реакция на CD68 с докрасиванием ядер гематоксилином;  $\times 1200$ .

Fig. 6. The lamina propria of the gingival mucosa in patient H., 19 years old, without connective tissue insufficiency (a) and in patient K., 25 years old, with phenotypic markers of UCTD (b). Arrows indicate positive staining for CD68 macrophages. IHC reaction for CD68 with hematoxylin staining of nuclei; (magnification 1200 $\times$ ).

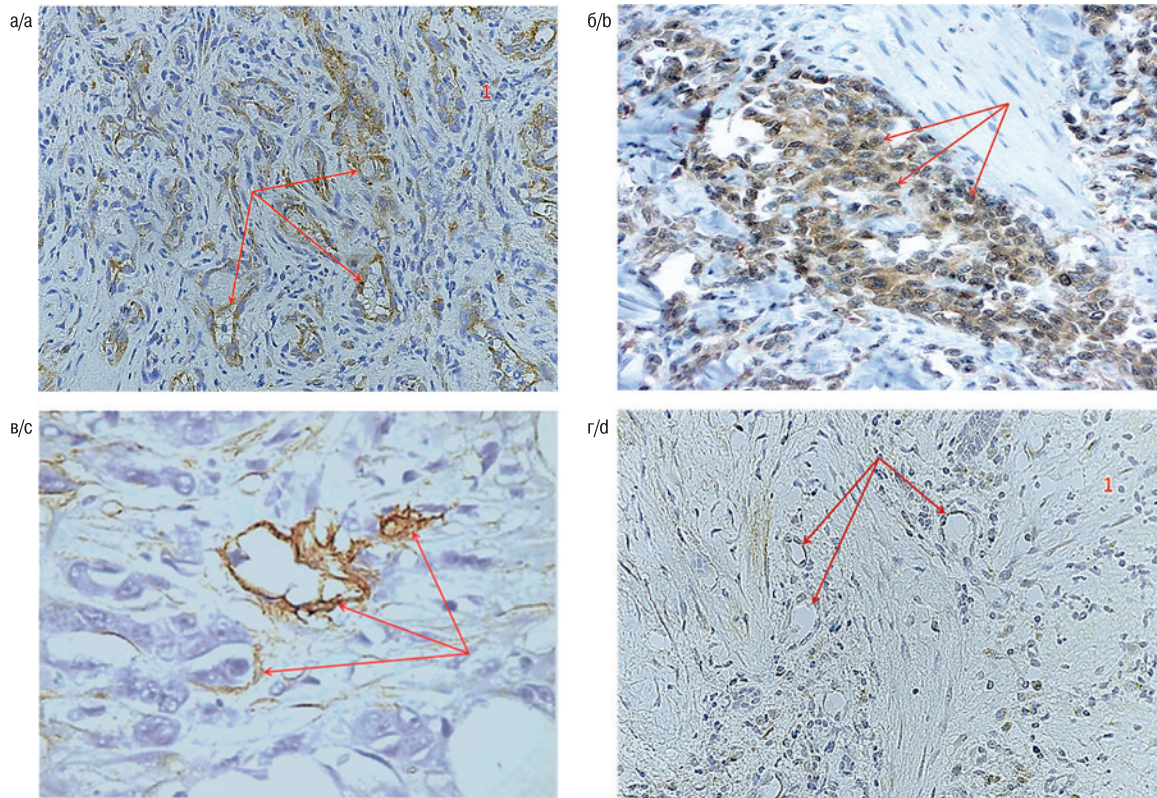


Рис. 7. Лимфатические сосуды собственной пластинки (1) слизистой оболочки десны. Пациентка Е., 23 лет, без соединительнотканной патологии (а  $\times 400$ ; б  $\times 1200$ ; в  $\times 2400$ ), стрелками обозначены эндотелиоциты лимфатических сосудов со слабой экспрессией VEGFR-3. Пациент П., 19 лет, с маркерами НДСТ (в  $\times 400$ ), стрелками обозначены эндотелиоциты лимфатических сосудов без экспрессии VEGFR-3. ИГХ-реакция на VEGFR-3 с докрасиванием ядер гематоксилином.

Fig. 7. Lymphatic vessels of the lamina propria (1) of the gingival mucosa. Patient E., 23 years old, without connective tissue pathology (magnification: a – 400 $\times$ ; b – 1200 $\times$ ; c – 2400 $\times$ ), arrows indicate endothelial cells of the lymphatic vessels with weak expression of VEGFR-3. Patient P., 19 years old, with UCTD markers (magnification: 400 $\times$ ), arrows indicate endothelial cells of the lymphatic vessels without VEGFR-3 expression. IHC reaction for VEGFR-3 with nuclear staining with hematoxylin.

количественными показателями CD68+ макрофагов в исследуемых группах является статистически недостоверной ( $p \geq 0,05$ ) (рис. 6-6).

Продуцируемый клетками сигнальный белок VEGF принимает участие в дифференцировке ангиобластов, стимулирует образование кровеносных сосудов (васкулогенез/ангиогенез), способствует усилению роста скелетных мышц, обеспечивает коллатеральное кровообращение. Обладая митогенной активностью, VEGF регулирует миграцию эндотелиоцитов, проникаемость сосудов, индуцирует экспрессию антиапоптотических белков в этих клетках. Кодированный геном Flt-4 рецептор-3 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-3) экспрессируется в лимфатических эндотелиоцитах, участвует в функционировании лимфо- и ангиогенеза, а результатом активации VEGFR-3 является дифференцировка / миграция лимфатических эндотелиоцитов, реорганизация эпителиальной ткани в трубчатые структуры (тубулогенез), пролиферация в межклеточных соединениях с последующим изменением проницаемости монослоя эпителиальных клеток. По данным морфометрии у лиц без фоновой соединительнотканной патологии число лимфатических сосудов с позитивным окрашиванием на VEGFR-3 в 1 мм<sup>2</sup> среза собственной пластинки десны (по Me) составляет 2137,4, при этом значительная часть лимфатических сосудов с эндотелиоцитами имеет отсутст-

вие или слабую интенсивность экспрессии (окрашивания) VEGFR-3 (рис. 7 а-в). У людей с внешними фенотипическими маркерами НДСТ (по Me) установлено 1836,1 лимфатических сосудов в 1 мм<sup>2</sup> среза биоптата десны, позитивно окрашенных на VEGFR-3. Отмечено, что численность лимфатических сосудов, позитивно окрашенных на VEGFR-3 в собственной пластинке десны у лиц основной группы на 14,09% меньше ( $p < 0,05$ ) аналогичных величин людей контрольной группы, а встречаемость лимфатических сосудов без окрашивания преобладает над выявляемостью сосудов со слабой выраженностью экспрессии VEGFR-3 (рис. 7-г).

Кодируемый геном MKI67 – Ki-67 (ядерный антиген пролиферирующих клеток) является человеческим протеином. В период интерфазы Ki-67 имеет внутриядерную локализацию, с последующим его перемещением в фазе митоза к поверхности хромосом. Присутствие Ki-67 во всех активных фазах клеточного цикла (G1, S, G2, митоз), но отсутствие в покоящихся клетках (G0), делает его оптимальным маркером клеточной пролиферации. Среди пациентов контрольной группы в биоптатах десны позитивная реакция на Ki-67 определяется (по Me) у 28,68% эпителиоцитов базального и шиповатого слоёв (рис. 8-а). У лиц основной группы доля эпителиоцитов базального и шиповатого слоёв, демонстрирующих Ki-67 положительную реакцию, приравнена (по Me) к 25,76%, при этом разница между количест-

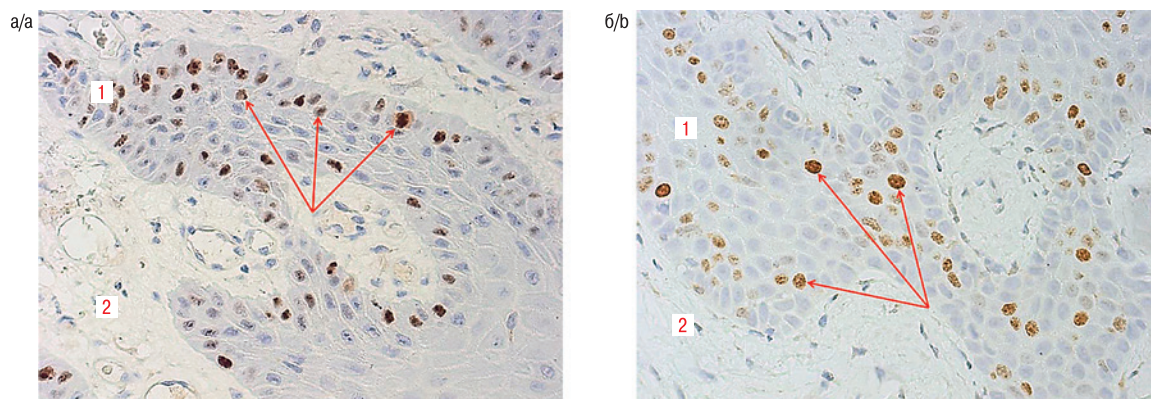


Рис. 8. Биоптат слизистой оболочки десны у пациента Б., 20 лет, без фоновой соединительнотканной патологии (а) и у пациентки Ю., 19 лет, с фенотипическими маркерами НДСТ (б): 1 – многослойный плоский неороговевающий эпителий, 2 – собственная пластинка. Стрелками обозначены Ki-67 позитивные эпителиоциты. ИГХ-реакция на Ki-67 с докрасиванием ядер гематоксилином;  $\times 400$ .  
 Fig. 8. Biopsy of the gingival mucosa in patient B., 20 years old, without underlying connective tissue pathology (a) and in patient Yu., 19 years old, with phenotypic markers of UCTD (b): 1 – multilayered squamous nonkeratinizing epithelium, 2 – lamina propria. Arrows indicate Ki-67-positive epithelial cells. IHC reaction to Ki-67 with nuclear staining with hematoxylin; (magnification 400 $\times$ ).

венными показателями Ki-67+ эпителиоцитов в исследуемых группах является недостоверной ( $p \geq 0,05$ ) (рис. 8-б).

Доля фибробластов с позитивной экспрессией маркера пролиферации Ki-67 в собственной пластинке десны у людей контрольной группы (по Me) составляет 19,37% (рис. 9-а). У пациентов основной группы доля пролиферирующих фибробластов (по Me) в биоптатах десны – 14,22%, что на 26,59% достоверно меньше ( $p \leq 0,05$ ) аналогичных показателей, установленных у лиц контрольной группы (рис. 9-б). Значимое ( $p \leq 0,05$ ) снижение числа фибробластов и доли Ki-67+-фибробластов у людей с фенотипическими признаками НДСТ, по отношению к лицам без соединительнотканной патологии, свидетельствует об уменьшении скорости обновления и сокращении биосинтетической / пролиферативной активности данной клеточной популяции, нарушении динамического равновесия (дезорганизации) между компонентами (эластин, коллаген, протеогликаны, адгезивные белки) межклеточного матрикса, расстройстве процессов ремоделирования (самообновления) с последующим

изменением архитектоники и замедлением регенерации слизистой оболочки десны.

Белок p53 как транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, экспрессируется во всех клетках организма. В здоровых тканях при отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а короткий период полураспада делает его экспрессию практически незаметной. При накоплении повреждений ДНК происходит экспрессия гена p53 и соответствующего протеина, который блокирует клеточный цикл в переходе из G1 в S фазу, ингибируя дальнейшую репликацию поврежденной ДНК. В случае отсутствия удаления поврежденных участков ДНК включаются другие механизмы запуска апоптоза. Данные характеристики белка p53 делают его информативным показателем, как для оценки клеточного повреждения, так и для опосредованного определения клеточного потенциала к запуску апоптоза. У пациентов контрольной группы (по Me) доля p53 позитивных эпителиоцитов к общему количеству эпителиальных клеток

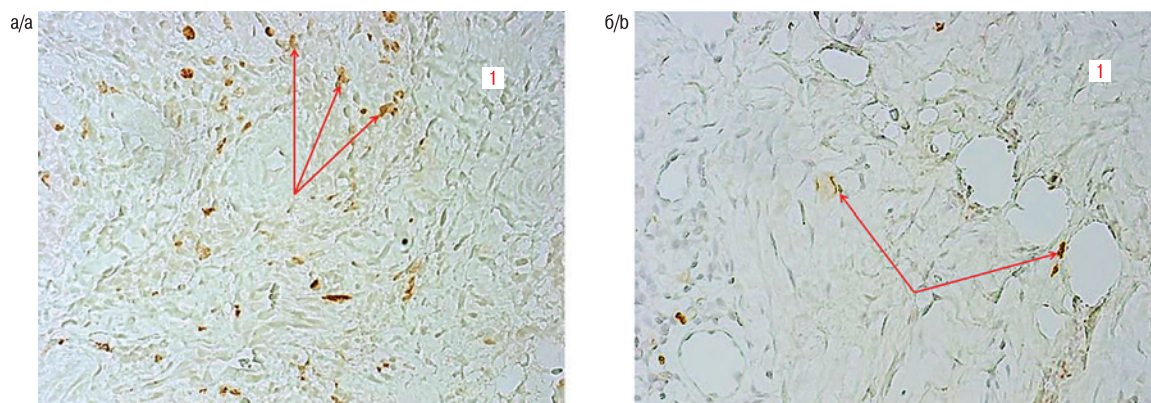


Рис. 9. Биоптат слизистой оболочки десны у пациентки Е., 18 лет, без патологии соединительной ткани (а) и у пациента М., 24 лет, с фенотипическими проявлениями НДСТ (б): 1 – собственная пластинка. Стрелками обозначены позитивно окрашенные Ki-67 фибробласты. ИГХ-реакция на Ki-67 с докрасиванием ядер гематоксилином;  $\times 400$ .

Fig. 9. Biopsy specimen of the gingival mucosa in patient E., 18 years old, without connective tissue pathology (a) and in patient M., 24 years old, with phenotypic manifestations of UCTD (b): 1 – lamina propria. Arrows indicate fibroblasts positively stained with Ki-67. IHC reaction to Ki-67 with nuclear staining with hematoxylin; (magnification 400 $\times$ ).

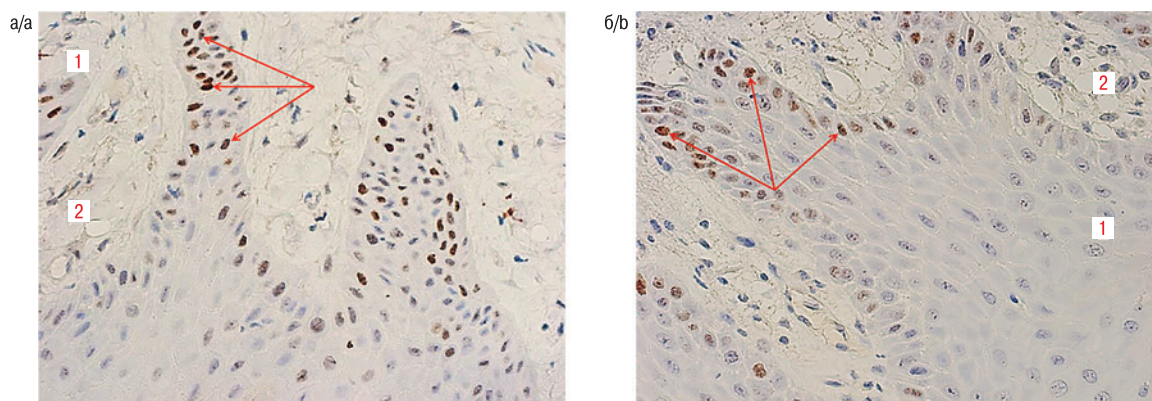


Рис. 10. Биоптат слизистой оболочки десны у пациентки Л., 22 лет, без заболеваний соединительной ткани (а) и у пациентки В., 23 лет, с синдромом НДСТ (б): 1 – многослойный плоский неороговевающий эпителий, 2 – собственная пластинка. Стрелками обозначены p53 позитивные эпителиоциты. ИГХ-реакция на p53 с докрасиванием ядер гематоксилином;  $\times 400$ .

Fig. 10. Biopsy of the gingival mucosa in patient L., 22 years old, without connective tissue diseases (a) and in patient V., 23 years old, with UCTD syndrome (b): 1 – multilayered squamous nonkeratinizing epithelium, 2 – lamina propria. Arrows indicate p53-positive epithelial cells. IHC reaction for p53 with hematoxylin staining of nuclei; (magnification 400 $\times$ ).

базального и шиповатого слоёв десны составляет 12,41% (рис. 10-а). Экспрессия белка p53, как маркера каспаза-зависимого апоптоза, в эпителиоцитах ростковой зоны десны у лиц основной группы (по Me) – 18,03%, что на 45,29% достоверно больше ( $p \leq 0,05$ ) аналогичных величин у людей контрольной группы (рис. 10-б). По нашему мнению, значимый ( $p \leq 0,05$ ) прирост доли эпителиоцитов базального и шиповатого слоёв, находящихся в состоянии апоптоза, обусловлен усилением процессов клеточного обновления в многослойном плоском неороговевающем эпителии десны у пациентов с маркерами НДСТ.

Среди лиц контрольной группы (по Me) от общего количества фибробластов собственной пластинки десны выявлено 8,19% фибробластов, иммунопозитивных к p53 (рис. 11-а). У пациентов основной группы (по Me) доля фибробластов собственной пластинки десны, находящихся в состоянии апоптоза, приравнена к 13,73%, что на 67,64% достоверно больше ( $p \leq 0,05$ ) аналогичных параметров у лиц контрольной группы (рис. 11-б). Можно предполагать, что значимое ( $p \leq 0,05$ ) увеличение экспрессии

p53 в фибробластах собственной пластинки десны у людей с «незрелой» соединительную тканью связано с нарушением морфологии и функциональной активности экстрацеллюлярного матрикса из-за наноструктурных, морфометрических, физико-механических и конформационных изменений. Результатом диспластикозависимых нарушений морфофункциональной организации соединительной ткани является снижение физиологического / репаративного гистогенеза десны, пролонгирование процессов регенерации / ранозаживления, высокий риск формирования рубцов.

Качественная оценка (интенсивность окрашивания) в межклеточных соединениях эпителиоцитов базального и шиповатого слоёв десны по результатам иммуногистохимического окрашивания на E-кадгерин у пациентов контрольной, основной групп представлена в табл. 3,4.

По результатам ИГХ-окрашивания многослойного плоского неороговевающего эпителия десны установлено, что у людей контрольной группы превалирует встречаемость «умеренного»

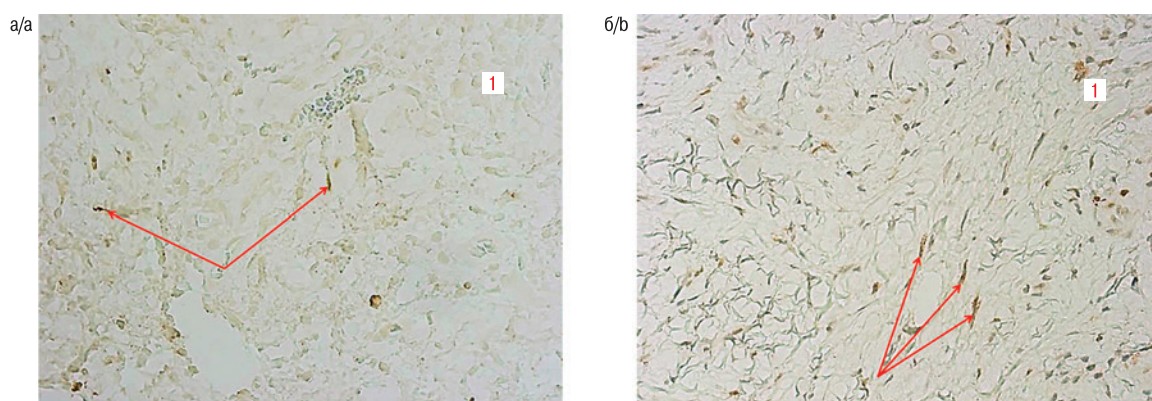


Рис. 11. Биоптат слизистой оболочки у пациента П., 18 лет, без патологии соединительной ткани (а) и у пациентки И., 24 лет, с фенотипическими маркерами НДСТ (б): 1 – собственная пластинка. Стрелками обозначены p53 позитивные фибробласты. ИГХ-реакция на p53 с докрасиванием ядер гематоксилином;  $\times 400$ .

Fig. 11. Biopsy specimen of the mucous membrane of patient P., 18 years old, without connective tissue pathology (a) and of patient I., 24 years old, with phenotypic markers of UCTD (b): 1 – lamina propria. Arrows indicate p53-positive fibroblasts. IHC reaction for p53 with nuclear staining with hematoxylin; (magnification 400 $\times$ ).

Таблица 3. Распределение экспрессии E-кадгерина в межклеточных соединениях эпителиоцитов базального и шиповатого слоёв десны у пациентов контрольной группы (n=30)  
 Table 3. Distribution of E-cadherin expression in the intercellular junctions of epithelial cells of the basal and spinous layers of the gingival epithelium in patients of the control group (n=30)

Частота встречаемости признака, n / % Feature occurrence frequency, n / %	Степень окрашивания / Degree of coloration			
	Окрашивание отсутствует No staining	Слабое окрашивание Faint staining	Умеренное окрашивание Moderate staining	Интенсивное окрашивание Intense staining
<b>Базальный слой десневого эпителия / Basal layer of gingival epithelium</b>				
Абсолютная, n Absolute, n	4	10	13	3
Относительная, % Relative, %	13,3	33,3	43,4	10,0
<b>Шиповатый слой десневого эпителия / Spiny layer of gingival epithelium</b>				
Абсолютная, n Absolute, n	3	8	14	5
Относительная, % Relative, %	10,0	26,7	46,6	16,7

окрашивания на E-кадгерин (базальный слой – 43,4% (n=13); шиповатый слой – 46,6% (n=14)), что указывает на устойчивые межклеточные взаимодействия (контакты), как в базальном, так и в шиповатом слоях десневого эпителия (рис. 12-а). У лиц основной группы наиболее часто выявляются межклеточные взаимодействия со «слабым» окрашиванием на E-кадгерин, как базальном (40,0% (n=12)), так и в шиповатом (40,0% (n=12)) слоях. Достоверное ( $p \leq 0,05$ ) сокращение доли (1,86–2,0 раза) пациентов с «умеренным» окрашиванием на E-кадгерин в основной группе

относительно контрольной группы, указывает на ослабление межклеточных взаимодействий в ростковых слоях многослойного плоского неороговевающего десневого эпителия у лиц с диспластическими изменениями соединительной ткани (рис. 12-б).

Величина соотношения коллагена I/III в собственной пластинке десны у пациентов исследуемых групп представлена в табл. 5.

Оценка распределения коллагена I, III типов в собственной пластинке слизистой оболочки десны у людей контрольной группы по данным поляризационной микроскопии позволяет

Таблица 4. Распределение экспрессии E-кадгерина в межклеточных соединениях эпителиоцитов базального и шиповатого слоёв десневого эпителия у пациентов основной группы (n=30)  
 Table 4. Distribution of E-cadherin expression in the intercellular junctions of epithelial cells of the basal and spinous layers of the gingival epithelium in patients of the main group (n=30)

Частота встречаемости признака, n / % Feature occurrence frequency, n / %	Степень окрашивания / Degree of coloration			
	Окрашивание отсутствует No staining	Слабое окрашивание Faint staining	Умеренное окрашивание Moderate staining	Интенсивное окрашивание Intense staining
<b>Базальный слой десневого эпителия / Basal layer of gingival epithelium</b>				
Абсолютная, n Absolute, n	9	12	7	2
Относительная, % Relative, %	30,0*	40,0*	23,3*	6,7
<b>Шиповатый слой десневого эпителия / Spiny layer of gingival epithelium</b>				
Абсолютная, n Absolute, n	8	12	7	3
Относительная, % Relative, %	26,7*	40,0*	23,3*	10,0*

Примечание: \* – достоверность статистических различий на уровне  $p < 0,05$  по критерию Mann-Whitney по отношению к распространённости признака в контрольной группе.

Note: \* – the reliability of statistical differences at the level of  $p < 0,05$  according to the Mann-Whitney criterion in relation to the prevalence of the trait in the control group.

Таблица 5. Параметры соотношения коллагена I типа / III типа в собственной пластинке слизистой оболочки десны у пациентов исследуемых групп, (ед)  
 Table 5. Parameters of the ratio of type I/type III collagen in the lamina propria of the gingival mucosa in patients of the study groups, (un)

Группы исследований Research groups	Медиана (Me) Median (Me)	Min	Max	Перцентили / Percentiles			
				Q-25 25th	Q-75 75th	Q-10 10th	Q-90 90th
Контрольная группа Control group	2,02	1,88	2,15	1,93	2,10	1,90	2,12
Основная группа Main group	1,34*	0,89*	1,63*	1,10*	1,57*	0,93*	1,61*

Примечание: \* – достоверность статистических различий на уровне  $p < 0,05$  по критерию Mann-Whitney по отношению к контрольной группе.

Note: \* – the statistical significance of differences at the  $p < 0,05$  level by the Mann-Whitney test compared to the control group.

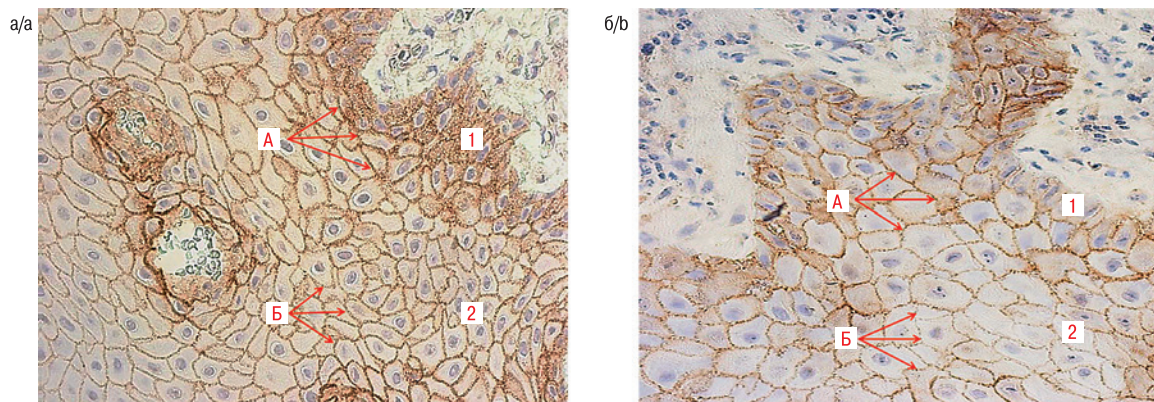


Рис. 12. Биопат слизистой оболочки десны. Пациентка В., 19 лет, без патологии соединительной ткани (а), стрелками обозначено «интенсивное» (А) и «умеренное» (Б) окрашивание межклеточных контактов. Пациент Т., 20 лет, с синдромом НДСТ, стрелками обозначено «умеренное» (А) и «слабое» (Б) окрашивание межклеточных контактов. Базальный (1), шиповатый (2) слои многослойного плоского неороговевающего эпителия. ИГХ-реакция на E-кадгерин с докрасиванием ядер гематоксилином;  $\times 400$ .

Fig. 12. Biopsy specimen of the gingival mucosa. Patient V., 19 years old, without connective tissue pathology (a), arrows indicate «intense» (A) and «moderate» (B) staining of intercellular contacts. Patient T., 20 years old, with UCTD syndrome, arrows indicate «moderate» (A) and «weak» (B) staining of intercellular contacts. Basal (1), spinous (2) layers of stratified squamous nonkeratinizing epithelium. IHC reaction for E-cadherin with nuclear counterstaining with hematoxylin (magnification:  $400\times$ )

утверждать, что «зрелый» коллаген I типа с высокой степенью флюоресценции распределён гомогенно (равномерно), и представлен в виде «толстых», упорядоченных фибриллярных структур. В отличие от коллагена I типа, «незрелый» коллаген III типа имеет низкую степень флюоресценции, «истончённые» фибриллярные структуры, с хаотичной (апериодичной) пространственной организацией (рис. 13-а). Данные соотношения коллагена I/III в соединительной (плотной, рыхлой) ткани десны указывают, что в сравнении с контрольной группой, у людей основной группы величина снижения данного соотношения (по Me) составила 33,67% ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 13-б).

## Обсуждение

Результаты ИГХ исследований демонстрируют наличие морфологических изменений в эпителии, а также соединительной

ткани десны у людей с интактным пародонтом и фенотипическими признаками синдрома соединительнотканной дисплазии.

Результаты морфологических исследований свидетельствуют, что по отношению к лицам без маркеров НДСТ у пациентов основной группы отмечается усиленный синтез и аккумуляция «незрелого» коллагена с низкими механическими параметрами (твёрдость, прочность, пластичность), имеющего не значительный диаметр коллагеновых фибрилл без структурированной надмолекулярной пространственной организации.

Следует отметить, что у лиц с проявлениями НДСТ нарушение морфологии собственной пластинки десны реализуется в виде низкого количественного соотношения коллагена I/III с преобладанием (накоплением) коллагена III типа, «разрыхления» и дезорганизации соединительнотканых структур десны, при этом отсутствие «созревания» полноценных коллагеновых волокон сочетается с негативными качественными / количе-

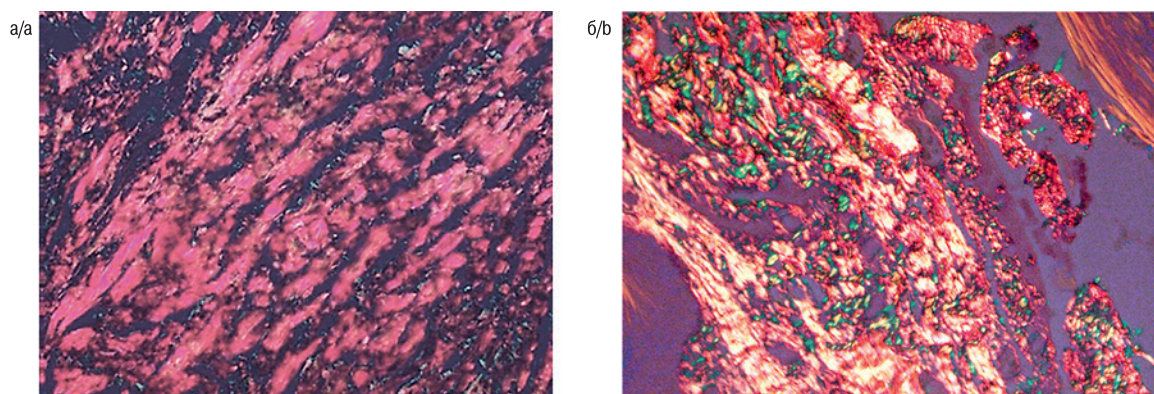


Рис. 13. Гистограмма собственной пластинки слизистой оболочки десны у пациентки Б., 23 лет, без заболеваний соединительной ткани (а) и у пациентки Ф., 22 лет, с фенотипическими маркерами НДСТ (б). Содержание коллагена I (пиксели красного цвета) и III (пиксели зелёного цвета) типов. Окрашивание Sirius Red 0,1% в насыщенной пикриновой кислоте;  $\times 400$ .

Fig. 13. Histogram of the lamina propria of the gingival mucosa in patient B., 23 years old, without connective tissue diseases (a) and in patient F., 22 years old, with phenotypic markers of UCTD (b). The content of collagen types I (red pixels) and III (green pixels). Stained with Sirius Red 0.1% in saturated picric acid; (magnification  $400\times$ ).

ственными изменения в эластических волокнах. Нарушение распределения эластина и сокращение его содержания негативно влияет на развитие сосудистого русла, что приводит к расстройству микроциркуляции в тканях пародонтального комплекса у пациентов с НДСТ.

Высокая экспрессия E-кадгерина в межклеточных соединениях эпителиоцитов базального и шиповатого слоёв десны у людей с интактным пародонтом без фенотипических маркеров НДСТ, по данным ИГХ-окрашивания, за счёт поддержания целостности эпителиального пласта сохраняет выраженные барьерные свойства десневого эпителия, обеспечивая защиту от различных (механических, физических, химических) раздражителей. Снижение экспрессии E-кадгерина у лиц с клиническими проявлениями НДСТ запускает механизм эпителиально-мезенхимального перехода, при котором эпителиоциты утрачивают эпителиальные характеристики (множественные межклеточные взаимодействия, апикально-базальная ориентация) и приобретают мезенхимальный клеточный фенотип (низкая адгезия к клеткам, высокая миграционная активность в соединительную ткань с дифференцировкой в фибробластоподобные клетки). Результатом изменения клеточного фенотипа на мезенхимальный, специфичного для фиброза и репаративных процессов, является реорганизация цитоскелета эпителиоцитов, изменение состояния из адгезивного на подвижное, а также усиление уровня экспрессии кодирующих MMP генов, которые принимают участие в деградации базальной мембраны и экстрацеллюлярного матрикса. Сокращение экспрессии E-кадгерина создаёт благоприятные условия для проникновения пародонтопатогенных бактерий и их токсинов в собственную пластинку десны, разрушения десневого эпителиального барьера десны и развития процессов воспаления в тканях пародонта [28-29].

У лиц с системной соединительнотканной недостаточностью накопление «незрелого» коллагена обусловлено следующими факторами: «незавершённость» механизмов созревания; низкая синтетическая активность коллагена на клеточном и внеклеточном уровнях; изменение цитоскелета и ингибирование клеточной пролиферации фибробластов; значительная доля фибробластов в собственной пластинке десны, находящихся в состоянии апоптоза; преобладание механизмов деградации над синтезом. Включение в волокнисто-сетчатую и волокнисто-параллельную организацию соединительной ткани значительной доли тонких / мелких, фрагментированных, хаотично расположенных фибрилл изменяет пространственную ориентацию коллагеновых волокон, что наряду с уменьшением соотношения I/III прогнозирует, как снижение интенсивности механизмов ремоделирования и репаративной регенерации, так и увеличение риска развития фоновой патологии, ассоциированных заболеваний, дисфункциональных нарушений в челюстно-лицевой области.

При выполнении рутинных морфологических исследований использование реактивов «Picro-Sirius Red Stain Kit» и метода поляризационной микроскопии для оценки распределения коллагена I и III типов в соединительной ткани десны значительно повышает качество и специфичность морфологической диагностики синдрома НДСТ у пациентов на стоматологическом приёме.

Включение в панель для ИГХ-исследований анализа интенсивности (степень окрашивания) экспрессии E-кадгерина, как маркера межклеточной адгезии, расширит представления о состоянии межклеточных взаимодействий в ростковых слоях многослойного плоского неороговевающего десневого эпителия

при воспалительных и воспалительно-деструктивных процессах в пародонте, а также позволит разработать патогенетически обоснованные подходы к лечению заболеваний пародонта у пациентов с сопутствующей НДСТ [30].

Сердечно-сосудистая, опорно-двигательная, пищеварительная, мочевыделительная, дыхательная, нервная системы организма («органы-мишени») мезенхимального происхождения являются коллагенизированными и облигатно вовлечёнными в патологический процесс у людей с синдромом НДСТ. Нарушение архитектоники соединительной ткани является основой для формирования диспластико ассоциированной патологии, а внешние и висцеральные фенотипические признаки НДСТ целесообразно рассматривать в концепции единства диспластикозависимых изменений, при этом «незрелость» соединительнотканной структур оказывает модифицирующее влияние не только на течение многих соматических заболеваний, но и выступает в качестве патогенетического фактора развития послеоперационных (ранних, поздних) осложнений [31].

Клеточный потенциал соединительнотканной структуры десны у лиц молодого возраста с интактным пародонтом подтверждает наличие в ней клеток, обладающих высоким пролиферативным и дифференцировочным потенциалом, а также способностью к репаративной регенерации. Это позволяет рассматривать десну в качестве перспективного тканевого источника клеточного материала (стволовые клетки / клеточная терапия) для использования в регенеративной медицине [32, 33].

## Заключение

У пациентов со здоровым пародонтом и сопутствующей НДСТ, в сравнении с лицами без фоновой соединительнотканной патологии, установлена разнонаправленная динамика количественных изменений в структурах десны (по Me) – сокращение количества фибробластов (в 1,19 раза,  $p \leq 0,05$ ), лимфатических сосудов с положительным окрашиванием на VEGFR-3 (в 1,16 раза,  $p \leq 0,05$ ), доли Ki-67 позитивных эпителиоцитов (в 1,11 раза,  $p \geq 0,05$ ), доли Ki-67 позитивных фибробластов (в 1,36 раза,  $p \leq 0,05$ ) при увеличении числа лаброцитов (в 1,65 раза,  $p \leq 0,05$ ), доли p-53 позитивных эпителиоцитов (в 1,45 раза,  $p \leq 0,05$ ), доли p-53 позитивных фибробластов (в 1,68 раза,  $p \leq 0,05$ ). Статистически достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ) между количеством CD68 позитивных макрофагов в исследуемых группах не выявлены.

Достоверное ( $p \leq 0,05$ ) сокращение пролиферативной активности фибробластов, количества лимфатических сосудов с позитивным окрашиванием на VEGFR-3, интенсивности экспрессии белка клеточной адгезии E-кадгерина в сочетании с природом экспрессии белка p53 и числа адипоцитов является ключевыми звеньями механизма сокращения общего количества фибробластов в эпителии и собственной пластинке десны, что определяет снижение регенераторного потенциала у лиц с НДСТ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Кадурин Т.И. и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. *Педиатрия*. 2016;7;4:5-36. <https://doi.org/10.17816/PED745-36>. [Abbakumova L.N., Arsentiev V.G., Kadurina T.I. et al. Multiple organ disorders in connective tissue dysplasia in children. Diagnostic algorithms.

- Lead tactics. Draft Russian recommendations. *Pediatrician*. 2016;7:4:5-36. <https://doi.org/10.17816/PED745-36>. (In Russ.).
2. Micale L., Fusco C., Castori M. Ehlers-Danlos Syndromes, Joint Hypermobility and Hypermobility Spectrum Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1348:207-233. DOI: 10.1007/978-3-030-80614-9\_9.
  3. Кадурина Т.И., Гнусаев С. Ф., Арсентьев В.Г. и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект Российских рекомендаций. Часть 2. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(2-2): 239-263. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11050>. [Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Arsentiev V.G. et al. Multiple organ disorders in connective tissue dysplasia in children. Diagnostic algorithms. Lead tactics. Draft Russian recommendations. Part 2. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2016;11(2-2): 239-263. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11050>. (In Russ.).]
  4. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). *Терапия*. 2019; 5(7): 9-42. DOI: 10.18565/therapy.2019.7.9-42. [Undifferentiated connective tissue dysplasia (the project of guidelines). *Therapy*. 2019; 5(7): 9-42. (In Russ.) DOI: 10.18565/therapy.2019.7.9-42].
  5. Доменюк Д.А., Кочконян Т.С., Чуков С.З. Гистологические и морфометрические особенности костной ткани альвеолярных отростков челюстей у лиц с признаками дисплазии соединительной ткани. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал*. 2024;12(2):9-18. DOI: 10.25792/HN.2024.12.2.9-18 [Domenyuk D.A., Kochkonyan T.S., Chukov S.Z. Histological and morphometric specifics of jaws alveolar process bone tissue in individuals with connective tissue dysplasia symptoms. *Head and neck*. 2024;12(2):9-18. (In Russ.) DOI: 10.25792/HN.2024.12.2.9-18].
  6. Beighton, P. *Hypermobility of joints* / P. Beighton, R. Grahame, H. Bird. – 3rd ed. – London : Springer-Verlag, 1999. 218 p.
  7. Narutyunyan Yu., Kondratyeva T., Dmitrienko S.V. Undifferentiated connective tissue dysplasia as a key factor in pathogenesis of maxillofacial disorders in children and adolesce. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(2):83-94. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2020/10/2.24>.
  8. Avanisyan V., Al-Harazi G., Kondratyeva T. [et al.] Morphology of facial skeleton in children with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(3): 130-141. <https://dx.doi.org/10.35630/2199-885X/2020/10/3.32>
  9. Кочконян Т.С., Давыдов Б.Н. Особенности строения шейного отдела позвоночника и положения головы у детей с аномалиями окклюзии, ассоциированными с дисплазией соединительной ткани. Часть I. *Институт стоматологии*. 2023;4(101):22-25. [Kochkonyan T.S., Davydov B.N. Features of the structure of the cervical spine and head position in children with anomalies of occlusion associated with connective tissue dysplasia. Part I. *Institute of Dentistry*. 2023;4(101):22-25. (In Russ.).]
  10. Simpson M.R. Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *J Am Osteopath Assoc*. 2006 Sep;106(9):531-6.
  11. Давыдов Б.Н., Шумилина В.А. Распространённость внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава при аномалиях окклюзии и генерализованной гипермобильности суставов. *Институт стоматологии*. 2025;4(109):21-23. [Davydov B.N., Shumilina V.A. Prevalence of internal disorders of the temporomandibular joint in cases of occlusal anomalies and generalized joint hypermobility. *Institute of Dentistry*. 2025;4(109):21-23. (In Russ.).]
  12. Давыдов Б.Н., Порфириадис М.П. Особенности топографии элементов височно-нижнечелюстного сустава у лептопропов с синдромом соединительнотканной дисплазии (Часть I). *Институт стоматологии*. 2025;1(106):76-78. [Davydov B.N., Porfiriadis M.P. Features of the topography of the elements of the temporomandibular joint in leptoprosopes with connective tissue dysplasia syndrome (Part I). *Institute of Dentistry*. 2025;1(106):76-78. (In Russ.).]
  13. Мартынов А.И., Нечаева Г.И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1-2):137-209. DOI:10.14300/mnnc.2018.13037 [Martynov A.I., Nechaeva G.I. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018;13(1-2):137-209. (In Russ.) DOI:10.14300/mnnc.2018.13037].
  14. Доменюк Д.А., Чуков С.З., Бойко Е.М. Структура и фиброангиоархитектоника связочного аппарата височно-нижнечелюстного сустава у лиц с системной дисплазией соединительной ткани. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал*. 2025;13(3):51-61. DOI: 10.25792/HN.2025.13.3.51-61 [Domenyuk D.A., Chukov S.Z., Boyko E.M. Structure and fibroangio-architectonics of the temporomandibular joint ligament set in patients with systemic connective tissue dysplasia. *Head and neck. Russian Journal*. 2025;13(3):51-61. (In Russ.) DOI: 10.25792/HN.2025.13.3.51-61].
  15. Давыдов Б.Н., Кочконян Т.С. Анализ профиля системы матриксных металлопротеиназ и их эндогенных ингибиторов у детей с заболеваниями пародонта и различными диспластическими фенотипами. *Пародонтология*. 2023;28(4):323-335. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-814>. [Davydov B.N., Kochkonyan T.S. Matrix metalloproteinases system profile analysis and their endogenous inhibitors in children with periodontal diseases and various dysplasia phenotypes. *Parodontologiya*. 2023;28(4):323-335. (In Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-814>. (In Russ.).]
  16. Bascom R., Schubart J.R., Mills S. Heritable disorders of connective tissue: description of a data repository and initial cohort characterization. *Am J Med Genet A*. 2019;179(4):552-560. DOI: 10.1002/ajmg.a.61054
  17. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Бойко Е.М. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии в изучении диспластикозависимой патологии височно-нижнечелюстного сустава. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал*. 2024;12(4):79-89. DOI: 10.25792/HN.2024.12.4.79-89 [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Boyko E.M. Diagnostic capacity of magnetic resonance imaging in studying dysplastic-dependent pathology of temporomandibular joint. *Head and neck. Russian Journal*. 2024;12(4):79-89. DOI: 10.25792/HN.2024.12.4.79-89. (In Russ.).]
  18. Maljait F., Hakim A.J., De Paepe A. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 May;45(5):502-7. DOI: 10.1093/rheumatology/kei268.
  19. Островская Л.Ю., Захарова Н.Б., Багирова И.Н. Иммунологические механизмы инфламмеджинга в патогенезе хронического генерализованного пародонтита. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал*. 2025;13(4):128-143 DOI: 10.25792/HN.2025.13.4.128-143 [Ostrovskaya L.Yu., Zakharova N.B., Bagirova I.N. Immunological mechanisms behind inflammation in the pathogenesis of chronic generalized periodontitis. *Head and Neck. Russian Journal*. 2025;13(4):128-143 DOI: 10.25792/HN.2025.13.4.128-143. (In Russ.).]
  20. Sabharwal A., Strelrecht E., Scannapieco F.A. Associations between dental caries and systemic diseases: a scoping review. *BMC Oral Health*. 2021 Sep 25;21(1):472. DOI: 10.1186/s12903-021-01803-w
  21. Al-Habib F., Al Abdulbaqi F., Albrahim H. Physicians' awareness of oral-systemic links and its association with physician-reported patient referral to dentists. *PLoS One*. 2022 Oct 20;17(10):e0276479. DOI: 10.1371/journal.pone.0276479.
  22. Доменюк Д.А., Кочконян Т.С. Особенности стоматологического статуса у пациентов с фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани : Монография. Ставрополь: Издательство СГМУ, 2026. 232 с. – ISBN 978-5-89822-923-8 [Domenyuk D.A.,

Kochkonyan T.S. Features of dental status in patients with phenotypic signs of connective tissue dysplasia: Monograph. Stavropol: Publishing house of Stavropol State Medical University, 2026. 232 p. — ISBN 978-5-89822-923-8. (In Russ.).

23. Вагнер В.Д., Конев В.П., Коршунов А.С. Влияние дисплазии соединительной ткани на сроки прорезывания и степень минерализации зубов человека. *Стоматология*. 2021;100(5):7-14. DOI: 10.17116/stomat20211000517 [Vagner V.D., Konev V.P., Korshunov A.S. The research of the connective tissue dysplasia effect on dental eruption and hard tissues mineralization. *Stomatologia*. 2021;100(5):7-14. DOI: 10.17116/stomat20211000517. (In Russ.)].
24. Domyuk D.A., Gilmiryarova F.N., Shkarin V.V., Dmitrienko S.V., Kochkonyan T.S. Biochemical and immunohistochemical studies of matrix metalloproteinases in periodontal disease pathogenesis affecting children with connective tissue dysplasia syndrome. *Archiv EuroMedica*. 2023;13(1):219. <https://doi.org/10.35630/2023/13/1.219>.
25. Fisher C. Immunohistochemistry in diagnosis of soft tissue tumours. *Histopathology*. 2011 Jun;58(7):1001-12. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03707.x.
26. Mourzoukou D., Thway K. Evaluation of Molecular and Immunohistochemical Adjunct Modalities in the Diagnosis of Soft Tissue Neoplasms. *Int J Surg Pathol*. 2015 Dec;23(8):601-8. DOI: 10.1177/1066896915600521.
27. Jo V.Y. Applications of Ancillary Testing in the Cytologic Diagnosis of Soft Tissue Neoplasms. *Surg Pathol Clin*. 2018 Sep;11(3):633-656. DOI: 10.1016/j.path.2018.06.002.
28. Abe-Yutori M., Chikazawa T., Shibasaki K., Murakami S. Decreased expression of E-cadherin by *Porphyromonas gingivalis*-lipopolysaccharide attenuates epithelial barrier function. *J Periodontal Res*. 2017 Feb;52(1):42-50. DOI: 10.1111/jre.12367.
29. Lee G., Kim H.J., Kim H.M. RhoA-JNK Regulates the E-Cadherin Junctions of Human Gingival Epithelial Cells. *J Dent Res*. 2016 Mar;95(3):284-91. DOI: 10.1177/0022034515619375.
30. Fujita T, Yoshimoto T., Kajiya M. Regulation of defensive function on gingival epithelial cells can prevent periodontal disease. *Jpn Dent Sci Rev*. 2018 May;54(2):66-75. DOI: 10.1016/j.jdsr.2017.11.003
31. Grahame R., Hakim A.J. Arachnodactyly—a key to diagnosing heritable disorders of connective tissue. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Jun;9(6):358-64. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.24.
32. Fournier B.P., Larjava H., Häkkinen L. Gingiva as a source of stem cells with therapeutic potential. *Stem Cells Dev*. 2013 Dec 15;22(24):3157-77. DOI: 10.1089/scd.2013.0015.
33. Häkkinen L., Larjava H., Fournier B.P. Distinct phenotype and therapeutic potential of gingival fibroblasts. *Cytotherapy*. 2014 Sep;16(9):1171-86. DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.04.004.

Поступила 19.02.2026

Получены положительные рецензии 02.03.26

Принята в печать 10.03.26

Received 19.02.2026

Positive reviews received 02.03.26

Accepted 10.03.26

**Вклад авторов:** Научная идея, руководство — Д.А. Доменюк, И.И. Федько. Сбор и обработка материала — С.Д. Доменюк, О.А. Соловьёва, А.Д. Джаубаева, З.В. Малышева. Статистическая обработка данных — З.В. Малышева, С.Д. Доменюк. Написание текста — Д.А. Доменюк. Редактирование — Л.Ю. Островская.

**Authors' contribution:** Scientific idea and management — D.A. Domyuk, I.I. Fedko. Collection and processing of materials — S.D. Domyuk, O.A. Solovieva, A.D. Dzhaubaeva, Z.V. Malysheva. Statistical data processing — Z.V. Malysheva, S.D. Domyuk. Writing of the text — D.A. Domyuk. Editing — L.Yu. Ostrovskaya.

## Информация об авторах:

Доменюк Дмитрий Анатольевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: domenyukda@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-5020>

Федько Илья Игоревич — начальник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевое бюро судебно-медицинской экспертизы», к.м.н., доцент. Адрес: 355000, Ставрополь, ул. Дзержинского, д. 70; e-mail: fedkoi@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7314-1221>

Доменюк Станислав Дмитриевич — студент Северо-Кавказского федерального университета. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1; e-mail: sdomenyuk@bk. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5239-4601>

Джаубаева Альбина Джаашаровна — аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: albina091997@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1402-679X>

Малышева Злата Витальевна — студент Ставропольского государственного медицинского университета. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: zlatamalysheva0803@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6035-4091>

Соловьёва Оксана Александровна — д.м.н., доцент, профессор кафедры терапевтической стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: terstom@stgmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1343-2959>

Островская Лариса Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой стоматологии терапевтической Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; e-mail: ost-lar@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-1931>

## Information about the authors:

Domyuk Dmitry Anatolyevich — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General Dentistry and Pediatric Dentistry, Stavropol State Medical University. Address: 310 Mira str., Stavropol, 355017; e-mail: domenyukda@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-5020>

Fedko Ilya Igorevich — Head of the State Budgetary Healthcare Institution of the Stavropol Territory “Regional Bureau of Forensic Medical Examination”, PhD, Associate Professor. Address: 70 Dzerzhinsky str., Stavropol, 355000; e-mail: fedkoi@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7314-1221>

Domyuk Stanislav Dmitrievich — Student at North Caucasus Federal University. Address: 1 Pushkin str., Stavropol, 355017; e-mail: sdomenyuk@bk. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5239-4601>

Dzhaubaeva Albina Dzhasharovna — postgraduate student of the Department of General Dentistry and Pediatric Dentistry of the Stavropol State Medical University. Address: 310 Mira str., Stavropol, 355017; e-mail: albina091997@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1402-679X>

Malysheva Zlata Vitalievna — student of Stavropol State Medical University. Address: 355017, Stavropol, st. Mira, 310; e-mail: zlatamalysheva0803@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6035-4091>

Solovieva Oksana Alexandrovna — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Stavropol State Medical University. Address: 310 Mira St., Stavropol, 355017; e-mail: terstom@stgmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1343-2959>

Ostrovskaya Larisa Yurievna — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Saratov State Medical University name V.I. Razumovsky. Address: 410012, Saratov, st. Bolshaya Kazachya, 112; e-mail: ost-lar@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-1931>