

Светооптическое и электронно-микроскопическое изучение эпителиального покрова свободной части десны на различных стадиях хронического гингивита у пациентов с большой β -талассемией

Эльдар Кочари оглы Гасымов*, Рамида Вагиф кызы Шадлинская,
Сабина Алиага кызы Исрафилова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Изучение характера и выраженности реорганизации структурных элементов эпителиального покрова десны в стадии ремиссии и обострения хронического катарально-склерозирующего гингивита у пациентов с большой β -талассемией на светооптическом и ультраструктурном уровнях.

Методы. Из аралдит-эпоновых блоков биоптатов десны 18 пациентов с большой β -талассемией посредством ультрамикротомы были получены полутонкие (1–2 мкм) и ультратонкие (35–70 нм) срезы. Полутонкие срезы подвергали трихромному окрашиванию. Просмотр окрашенных и неокрашенных ультратонких срезов производили на электронном микроскопе при ускоряющем напряжении 80–120 кВ.

Результаты. Увеличение в эпителиальном покрытии десны количества молекул ферритина в межклеточном пространстве и цитоплазме всех клеточных элементов (кроме нейтрофилов), а также наличие сидерофагов в экссудативной фазе показывает, что одна из основных причин обострения хронического катарально-склерозирующего гингивита у пациентов с большой β -талассемией — увеличение уровня загрузки их организма железосодержащими элементами. Присутствующие в эпителиальном покрове десны, особенно в стадии обострения, расширенные щелевидные пространства различных форм и размеров нужно рассматривать как признак межклеточного отёка-спонгиоза, а не акантолиза. Нарушения тонофиламенто-десмосомальных комплексов эпителиальных клеток десны и увеличение скоплений гранул гликогена в условиях развитой гипоксии можно считать основными факторами, участвующими в изменении цитодифференцировки эпителиоцитов десны в экссудативной фазе хронического катарально-склерозирующего гингивита, в результате которых в роговом слое оказываются светлые клетки без каких-либо признаков кератинизации, а также отсутствует эпителиальный барьер.

Вывод. Выявление молекулярных механизмов нарушений нейтрофильного и эпителиального барьеров слизистой оболочки десны может быть использовано в диагностике и разработке новых принципов лечения воспалительных процессов у пациентов с большой β -талассемией.

Ключевые слова: большая β -талассемия, ферритин, свободная часть десны, хронический гингивит, кератинизация, электронная микроскопия.

Для цитирования: Гасымов Э.К., Шадлинская Р.В., Исрафилова С.А. Светооптическое и электронно-микроскопическое изучение эпителиального покрова свободной части десны на различных стадиях хронического гингивита у пациентов с большой β -талассемией. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (4): 598–605. DOI: 10.17816/KMJ2018-598.

Light and electron-microscopic study of epithelium covering free gingiva at various stages of chronic gingivitis in patients with β -thalassemia major

E.K. Gasymov, R.V. Shadlinskaya, S.A. Israfilova
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. Study of the nature and severity of reorganization of the structural elements of gingival epithelium in remission and exacerbation of chronic catarrhal sclerosing gingivitis in patients with β -thalassemia major at the

light-microscopic and ultrastructural levels.

Methods. From araldite-epon blocks of gingival biopsy specimens taken from 18 patients with β -thalassemia major, the semithin (1–2 μm) and ultrathin (35–70 nm) sections were obtained by means of ultramicrotome. Semithin sections were stained by trichrome. Viewing of stained and unstained ultrathin sections was performed on an electron microscope at an accelerating voltage of 80–120 kV.

Results. The increase of ferritin molecules in the intercellular space and in cytoplasm of all cellular elements (except for neutrophils) of the epithelial coverage of the gingiva, as well as the presence of siderophages in the exudative phase demonstrate that one of the main causes of exacerbation of chronic catarrhal sclerosing gingivitis in patients with β -thalassemia major is an increase of congestion of their body with iron-containing elements. The widened slit-like spaces of various shapes and sizes existing in gingival epithelium especially in the acute stage, should be considered as a sign of intercellular edema — spongiosa, and not acantholysis. Disruption of tonofilament-desmosomal complexes of gingival epithelial cells and increased accumulation of glycogen granules in developed hypoxia can be considered the main factors involved in altering the cytodifferentiation of gingival epitheliocytes in the exudative phase of chronic catarrhal sclerosing gingivitis that results in occurring in stratum corneum of light cells without any signs of keratinization, as well as the absence of an epithelial barrier.

Conclusion. Identification of molecular mechanisms of disorders of neutrophil and epithelial barriers of gingival mucous membrane can be used in the diagnosis and development of new principles of treatment of inflammatory processes in patients with β -thalassemia major.

Keywords: β -thalassemia major, ferritin, free gingiva, chronic gingivitis, keratinization, electron microscopy.

For citation: Gasymov E.K., Shadlinskaya R.V., Israfilova S.A. Light and electron-microscopic study of epithelium covering free gingiva at various stages of chronic gingivitis in patients with β -thalassemia major. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (4): 598–605. DOI: 10.17816/KMJ2018-598.

Большая β -талассемия (также известная как гомозиготный тип β -талассемии, анемия Кули или средиземноморская анемия) — наследственное заболевание крови, обусловленное генетическим дефектом синтеза β -цепи гемоглобина. Начиная с первых лет жизни, больные страдают тяжёлой формой анемии. Оказание лечебной помощи больным большой β -талассемией осуществляют регулярными гемотрансфузиями, что быстро приводит к перегрузке органов и тканей железом с последующим развитием гемосидероза, способствующего отягощению общего состояния организма [1].

Железо служит одним из самых распространённых микроэлементов в живых организмах, дефицит и избыток которого сопровождаются системными нарушениями функций различных органов. Так, если дефицит железа сопровождается уменьшением транспорта кислорода и пониженной активностью Fe-зависимых ферментов [2], то его избыток может катализировать оксидативный стресс, перекисное окисление липидов и повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты, что в конечном счёте поставит под угрозу жизнеспособность клеток [3]. Таким образом, неизбежные метаболические нарушения, возникающие в условиях перегрузки организма железом у больных большой β -талассемией, формируют дополнительный риск повреждения и клеточной модификации органов и тканей, их инфицирования

и хронизации воспалительных процессов, в том числе и в полости рта.

Следует подчеркнуть, что основным объектом для выяснения характера патоморфологических перестроек при различных формах воспалительных заболеваний пародонта с помощью гистологических, иммуногистохимических [4] и ультраструктурных [5] методов служат материалы, взятые из различных частей десны. Наряду с этим отмечают отсутствие прямого соответствия между клиническими признаками и микроскопической картиной воспалительных процессов в тканях десны [6].

Всё это указывает на необходимость исследования биоптатов для уточнения как характера, так и фазы воспалительных процессов. Несмотря на доступность и во многом безопасность техники взятия биоптатов, до сих пор не уточнены в полной мере морфологические параметры элементов эпителиального покрова десны в различных фазах воспалительного процесса у пациентов с большой β -талассемией.

Цель настоящего исследования — изучение характера и выраженности реорганизации структурных элементов эпителиального покрова десны в стадии ремиссии и в эксудативной фазе обострения хронического катарально-склерозирующего гингивита (ХКСГ) у пациентов с большой β -талассемией на светооптическом и ультраструктурном уровнях.

Проведено электронно-микроскопическое исследование биоптатов десны у 18 пациентов

с большой β -талассемией обоего пола в возрасте от 14 до 26 лет. На основе клинико-рентгенографических показателей у всех диагностированы различные формы хронического гингивита. Фрагменты десневой ткани объёмом 2 мм³ были взяты во время плановых удалений зубов, не подлежащих консервативному лечению, или во время снятия зубных отложений под инфильтрационной анестезией с применением 4% раствора артикаина с эпинефрином в разведении 1:200 000. Биоптаты были получены после информирования о безопасности процедуры и получения согласия пациентов и/или их родителей. У 4 больных была установлена стадия ремиссии, а у 5 — экссудативная фаза обострения ХКСГ.

Материал для электронной микроскопии фиксировали иммерсией в течение 15 мин смесью 2,5% раствора глутаральдегида, 2,5% раствора параформальдегида и 0,1% раствора пикриновой кислоты на фосфатном буфере (рН=7,4). Затем биоптаты на ночь помещали в свежую порцию фиксатора. Последующую фиксацию проводили в 1% растворе тетраоксида осмия и 1,5% растворе феррицианида калия на 0,1 М фосфатном буфере (рН=7,4) в течение 2 ч.

После процедуры обезвоживания были приготовлены аралдит-эпоновые блоки, полутонкие и ультратонкие срезы которых получали с помощью ультрамикротомы Leica EM UC7 (Германия).

Полутонкие срезы (1–2 мкм) подвергали трихромному окрашиванию с метиленовым синим, азуром II и фуксином [7], затем изучали под световым микроскопом Primo Star (Zeiss, Германия). Фотографировали цифровой фотокамерой Canon (Япония).

Ультратонкие срезы (35–70 нм) окрашивали 2% насыщенным водным раствором уранилацетата, затем 0,4% раствором чистого цитрата свинца («Serva») на 0,1 М растворе NaOH. Просмотр и фотографирование окрашенных и неокрашенных ультратонких срезов производили на электронном микроскопе JEM-1400 (Япония) при ускоряющем напряжении 80–120 кВ. Фотографирование и получение морфометрических показателей структурных элементов десны осуществляли с помощью боковой цифровой камеры Veleta и программного обеспечения iTEM (Olympus, Япония, Германия).

Для сравнительной характеристики изменений, происходящих на различных стадиях ХКСГ, существенна, на наш взгляд, демонстрация состояния эпителиального покрова десны в стадии ремиссии и в экссудативной фазе

обострения. Как видно из рис. 1, А, в стадии ремиссии ХКСГ эпителиальный покров у больных большой β -талассемией расположен над склеротически изменённой собственной пластинкой десны, сосочковый (показаны цветочками) и сетчатый (показаны звёздочками) слой которого состоят из плотно упакованных разнонаправленных пучков коллагеновых волокон. Второе, что обращает на себя внимание, — наличие сформированного рогового слоя эпителиального покрытия оральной поверхности десны (на рис. 1, А показано стрелками).

Абсолютно противоположное отмечено при экссудативной фазе ХКСГ. Как видно из рис. 1, Б, как сосочковый (показано цветочками) так и сетчатый (показано звёздочками) слой собственной пластинки десны состоят из рыхлой соединительной ткани (более детальные данные об этом приведены в нашем предыдущем сообщении) [8]. Кроме этого, как правило, отсутствует сплошной роговой слой эпителиального покрова оральной поверхности свободной части десны (см. далее). Наряду с перечисленным при экссудативной фазе

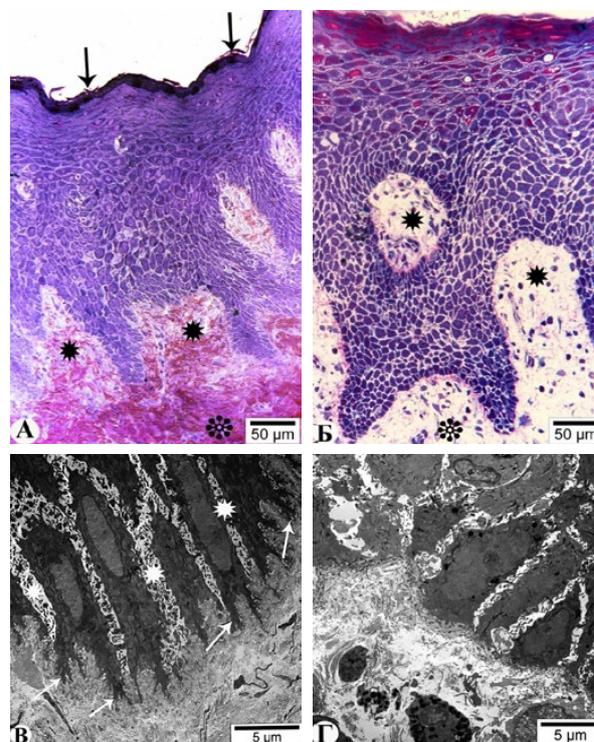


Рис. 1. Светооптические и электронно-микроскопические особенности строения структурных элементов десны в стадии ремиссии (А и В) и экссудативной фазе обострения (Б и Г) хронического катарально-склерозирующего гингивита у пациентов с большой β -талассемией. Объяснение дано в тексте. А и В — полутонкие срезы, полихромное окрашивание. В и Г — ультратонкие срезы, электронограммы, окрашивание 2% уранилацетатом и 0,6% чистым цитратом свинца

ХКСГ возникшие под действием отёчной жидкости признаки спонгиоза (межклеточный отёк) видны даже при средних увеличениях светового микроскопа (см. рис. 1, Б).

Полученные нами данные показывают, что независимо от формы и стадии воспаления слизистой оболочки десны существенные ультраструктурные перестройки элементов десны присутствуют в пограничной зоне — между собственной пластинкой и базальным слоем эпителиоцитов. В стадии ремиссии первое, что обращает на себя внимание, — разрастания в виде многочисленных ветвящихся отростков базальных поверхностей эпителиоцитов (на рис. 1, В показаны стрелками, на рис. 2, А — снежинками), направленных в сторону собственной пластинки десны.

При этом в экссудативной фазе ХКСГ под действием отёчной жидкости, выходящей из просвета микрососудов, расположенных как в сосочковых, так и в сетчатых частях собственной пластинки десны [8], базальные поверхности кератиноцитов сглаживаются и, кроме некоторых неглубоких неровностей отростчатых выростов, не обнаруживаются (рис. 1, Г; 2, В–Д).

Нами проведено морфометрическое измерение ширины ядросодержащих частей и длины базальных поверхностей эпителиоцитов в обсуждаемых стадиях ХКСГ. Установлено, что, несмотря на изменчивость вариационного ряда (коэффициент вариации от 27,14 до 31,97%), среднее значение диаметра ядросодержащих частей базальных эпителиоцитов в обеих сравниваемых стадиях ХКСГ существенно не различается (соответственно $4,84 \pm 0,78$ и $4,9 \pm 0,78$ мкм; $p=0,05$). При этом средняя величина длины базальной поверхности эпителиоцитов в стадии ремиссии почти в 2 раза больше, чем соответствующий показатель в стадии обострения ХКСГ (соответственно $13,35 \pm 1,24$ и $7,87 \pm 0,60$ мкм). Эти факты можно оценивать как признаки уменьшения обменных процессов между структурными элементами собственной пластинки и эпителиальным покровом десны при экссудативной фазе ХКСГ у пациентов с большой β -талассемией.

Следует подчеркнуть, что ультраструктурные изменения базальных эпителиоцитов у больных хроническим гингивитом без наследственной патологии были описаны [9] в качестве ультраструктурного (морфологического) маркера хронического гингивита:

– формирование, как было отмечено выше, базальными эпителиоцитами большого количества разветвлённых (древовидных) базальных выростов (на рис. 2, А показаны снежинками);

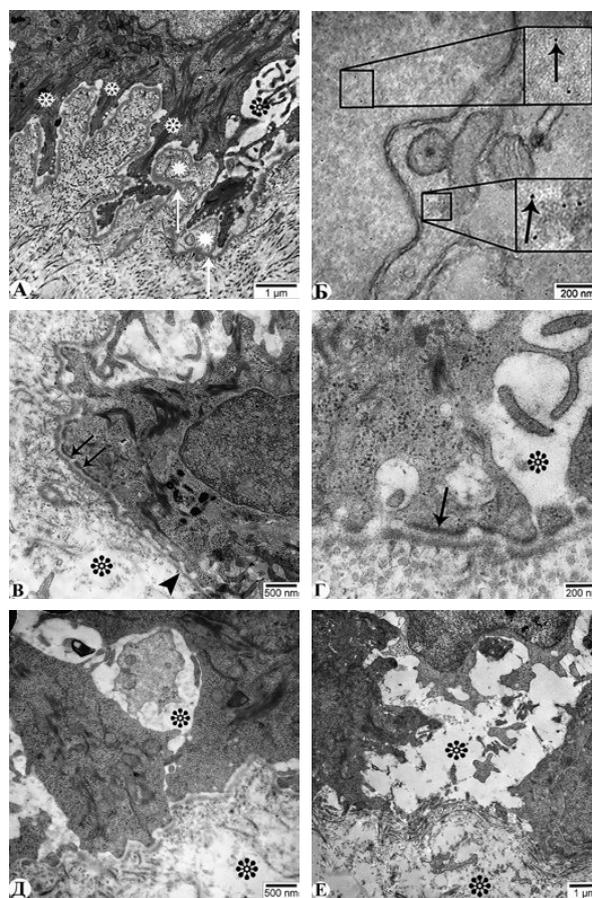


Рис. 2. Ультраструктурная характеристика элементов базального слоя десны в стадии ремиссии (А и В) и экссудативной фазе обострения (Б и Г) хронического катарально-склерозирующего гингивита у пациентов с большой β -талассемией. А–Г — электронограммы; Б — неокрашенные, а остальные окрашенные 2% уранилацетатом и 0,6% чистым цитратом свинца ультратонкие срезы. Звёздочками показаны места расположения отёчной жидкости

– «мультипликация» базальной мембраны (на рис. 2, А показана стрелками);

– втягивания базальной мембраны, не соприкасающиеся с базальной плазмалеммой эпителиоцитов, охватывающие ретикулярные волокна и основное вещество базальной фиброретикулярной пластинки (на рис. 2, А обозначены звёздочками); а также уменьшение межклеточных контактов, приводящее к расширению межклеточных пространств между клетками базального слоя (на рис. 1, В обозначено звёздочками, а на рис. 2, А — цветочками), характерные для пациентов с большой β -талассемией на стадии ремиссии ХКСГ.

Однако только у последних групп больных как в составе цитоплазмы, так и в составе нуклеоплазмы на ультратонких срезах (при увеличении электронного микроскопа $\times 100\ 000$

и более) обнаруживаются молекулы ферритина. Как видно на увеличенных фрагментах рис. 2, Б, молекулы ферритина (показаны стрелками) состоят из двух компонентов: электронно-светлой (осмиофобной) по сравнению с окружающими элементами матрикса белковой оболочки (апоферритина) и электронно-плотной кристаллической сердцевинки (коллоидного гидроксида железа).

У пациентов с большой β -талассемией определённый интерес (причём не только теоретический) представляет состояние структурных элементов базальной мембраны:

- служащей границей мезенхимально-эпителиального перехода;
- принимающей непосредственное участие в обеспечении обменных процессов;
- первой встречающейся с воздействиями факторов различного генеза;
- играющей существенно важную роль в обеспечении цитодифференцировки эпителиоцитов в процессе формирования рогового слоя;
- обеспечивающей барьерную функцию эпителиального покрова слизистой оболочки десны.

Как видно из рис. 2, В и Г, только в центральной части электронограмм сохранены трёхслойное строение базальной мембраны (фиброретикулярная пластинка, тёмный и светлый слои) и внутриклеточное уплотнение (пластинка), характерное для полудесмосом (показаны стрелками). В боковых частях данной электронограммы (см. рис. 2, В) под действием отёчной жидкости наряду с резким истончением тёмного слоя базальной мембраны (показано кончиками стрелок) отсутствует внутриклеточное уплотнение полудесмосом и связанных с ними пучков тонофиламентов, что характерно для подавляющего большинства базальных кератиноцитов (см. рис. 2, Д) в экссудативной фазе ХКСГ у больных большой β -талассемией.

Нередко обнаруживают деструктивно изменённые или же вообще лишённые эпителиоцитов участки базального слоя эпителиального покрытия десны (рис. 2, Е), где ввиду резкой деформации фибриллярных элементов проследить ход частей элементов базальной мембраны становится невозможным. Описанные участки, по всей вероятности, представляют собой основное место беспрепятственного распространения отёчной жидкости в толщу эпителиального покрытия десны, приводящего к появлению щелевидных межклеточных пространств (рис. 3, А), которые описывают [9] как проявление признаков акантолиза эпителиального покрытия десны при различных формах хронического гингивита.

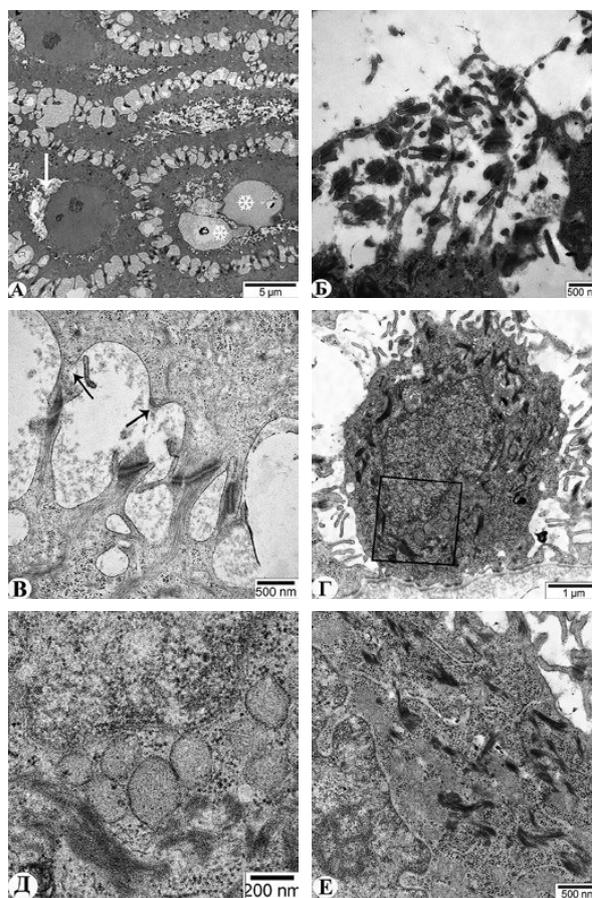


Рис. 3. Ультраструктурная характеристика межклеточных контактов (А–В) и органелл (Г–Е) клеточных элементов в составе десны в экссудативной фазе обострения хронического катарально-склерозирующего гингивита у пациентов с большой β -талассемией. А–Е — ультратонкие срезы, электронограммы, окрашивание 2% уранилацетатом и 0,6% чистым цитратом свинца

Следует подчеркнуть, что расширения межклеточных пространств иногда достигают значительных размеров и, вызывая деформацию окружающих структур на светооптическом уровне, напоминают признаки вакуолизации эпителиоцитов. Однако при внимательном рассмотрении продемонстрированной электронограммы нетрудно отметить здесь наличие резкого расширения межклеточного пространства, заполненного осмиофобными хлопьевидными преципитатами отёчной жидкости.

В межклеточном пространстве базального и шиповатого слоёв десны в экссудативной фазе ХКСГ у пациентов с большой β -талассемией обнаруживают многочисленные фрагменты эпителиоцитов с сохранившимися внутриклеточными и межклеточными десмосомными уплотнениями (рис. 3, Б). Выявлено, что перед разрушением частей эпителиоцитов, участвующих в формировании десмосом,

первоначально происходит отделение пучков тонофиламентов от десмосомной пластинки, а затем разрушается целостность плазмолеммы эпителиоцитов (на рис. 3, В показано стрелкой), за счёт которых в конечном итоге фрагменты эпителиоцитов, принимающие участие в формировании десмосом, оказываются в межклеточном пространстве эпителиального покрова десны (см. рис. 3, Б).

В большинстве случаев, начиная с базального слоя, происходит потеря связи элементов цитоскелета эпителиоцитов с десмосомальными пластинками, в результате чего на различных участках цитоплазмы обнаруживают свободно лежащие крупные пучки тонофиламентов (рис. 3, Г).

Существенным изменениям подвергаются митохондрии, в которых в большинстве случаев нет двухслойного мембранного покрытия, а в матриксе вместо крист локализовано однородное гранулярное содержимое (рис. 3, Д). Нарушения периферического расположения элементов гетерохроматина и разрушение мембранных структур ядерной оболочки не позволяют определить места расположения ядерных пор (рис. 3, Е).

Перечисленные отклонения от нормы описанных структур не замечают как в базальных эпителиоцитах в стадии ремиссии ХКСГ (даже на неокрашенных ультратонких срезах, см. рис. 2, Б), так и в клетках костномозгового происхождения, которые определяют в составе эпителиального покрытия десны.

Обнаруженные профили гранулярной эндоплазматической сети обычно обладают узким просветом, и в частях с дезагрегацией (диссоциацией) рибосом отмечают их вакуолизацию (см. рис. 3, Е). В ядрышках базальных эпителиоцитов многочисленные островки фибриллярной части окружены петлистыми нуклеолонемомами с меньшим количеством гранулярных элементов. Количество ядрышек иногда достигает трёх, и между ними выявляются отдельные скопления гранулярной части нуклеолонемома.

Начиная с супрабазального слоя эпителиального покрытия десны, в цитоплазме эпителиоцитов появляются скопления гранул гликогена, которые чётко выявляются с помощью трихромного окрашивания по D'Amico [7]. Как видно из рис. 4, А, в шиповатом и зернистых слоях эпителиального покрытия больше половины цитоплазмы занята скоплениями гранул гликогена. Необходимо подчеркнуть, что в зернистом слое утолщённые пучки тонофиламентов вместо кератогиалиновых гранул

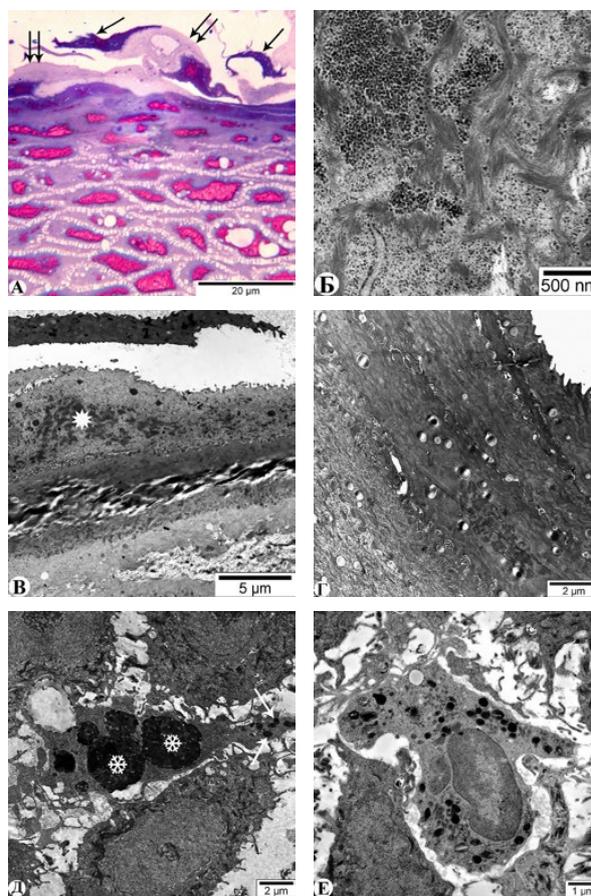


Рис. 4. Структурные особенности клеточных элементов шиповатого и рогового слоёв десны в стадии ремиссии (Д), остальные — в экссудативной фазе обострения хронического катарально-склерозирующего гингивита у пациентов с большой β -талассемией. А — полутонкий срез, полихромное окрашивание; Б–Е — ультратонкие срезы. Электронограммы, окрашивание 2% уранилацетатом и 0,6% чистым цитратом свинца

соприкасаются со скоплениями гликогена (рис. 4, Б). Очаги секвестрации (на рис. 3, А показаны стрелкой) и лизиса (на рис. 3, А отмечены снежинками) скоплений гликогена приводят к вакуолизации околоядерной и периферических частей цитоплазмы эпителиоцитов шиповатого и зернистых слоёв, которые видны и на светооптическом уровне (см. рис. 4, А). Наряду с этим, как видно из рис. 4, В, даже в роговом слое часть цитоплазмы занята скоплениями гликогенных гранул (отмечены звёздочкой).

Ещё одна из выявленных нами особенностей эпителиального покрытия десны в стадии обострения ХКСГ у пациентов с большой β -талассемией — резко выраженное нарушение в формировании рогового слоя. Если в стадии ремиссии ХКСГ роговой слой формируется с участием минимум четырёх слоёв

корнеоцитов (рис. 4, Г), то в стадии обострения в роговом слое наряду со сформировавшимися корнеоцитами (на рис. 4, А показаны одинарными стрелками) находятся и клетки без каких-либо признаков ороговевания (на рис. 4, А показаны парными стрелками) — светлые клетки.

Следует особо подчеркнуть, что только в экссудативной фазе ХКСГ в межклеточном пространстве эпителиального покрытия десны располагаются специализированные макрофагальные клетки — сидерофаги (рис. 4, Д), в цитоплазме которых наряду с отдельными молекулами ферритина (см. рис. 4, Д) и сидеросомами (лизосомами, содержащими молекулы ферритина; на рис. 4, Д показаны стрелками) находятся гранулы гемосидерина (отмечены снежинками) диаметром от 1,0 до 3,55 мкм ($1,75 \pm 0,13$ мкм).

Нужно отметить, что наряду с мононуклеарными фагоцитами в составе цитозоля тучных клеток и даже самих эпителиоцитов десны обнаруживают отдельные молекулы ферритина или их скопления, тогда как наличие их у нейтрофилов (рис. 4, Е) нами не выявлено, несмотря на тщательный просмотр многочисленных их профилей на неокрашенных ультратонких срезах.

Анализируя полученные данные, следует подчеркнуть, что при акантолизе, невзирая на отсутствие единого мнения о молекулярных механизмах, целостность самих эпителиальных клеток не нарушается. По данным S.A. Grando, J.C. Vustryн и A.I. Chernyavsky [10], акантолиз появляется за счёт разрушения молекулярных связей межклеточных десмосомальных уплотнений, вызванных фосфорилированием молекул адгезии. В результате происходит разделение частей клеточных мембран, участвующих в формировании десмосом.

Подытоживая приведённые данные, можно заключить, что в экссудативной фазе ХКСГ у пациентов с большой β -талассемией формирование в эпителиальном покрове десны расширенных щелевидных пространств различных форм и размеров нужно рассматривать как признак спонгиоза, возникший за счёт распространения отёчной жидкости (транссудата) из сосочкового слоя собственной пластинки десны, где увеличение проницаемости тонкостенных микрососудов (особенно посткапиллярных венул) носит тотальный характер [8].

За счёт нарушения тонофиламенто-десмосомальных комплексов в полудесмосомах на базальной поверхности и десмосомах остальных поверхностей эпителиальных клеток

базального слоя десны, именуемого коллапсом, а также ретракции тонофиламентов [11] происходит уменьшение общего объёма цитоплазмы эпителиоцитов, возникает деформация ядер различной степени, отсутствуют в непосредственной близости от клеточной мембраны эпителиоцитов как нежные, так и утолщённые пучки тонофиламентов.

Сглаживание базальных поверхностей кератиноцитов и значительное увеличение объёма межклеточных пространств (спонгиоз) в результате воздействия отёчной жидкости приводят к снижению интенсивности обменных процессов между собственной пластинкой и эпителиальным покрытием десны, а также к выраженной гипоксии последнего в экссудативной фазе ХКСГ. По последним данным [12], синтезируемый эпителиальными клетками фактор-1 α , индуцированный гипоксией (в англоязычной литературе *hypoxia-induced factors-1 α* — HIF1 α), имеет существенное значение в неограниченном скоплении гликогена в цитоплазме клеток, что и продемонстрировано на рис. 4, А–В.

По мнению G. Nussbaum и L. Shapira [13], при хроническом противостоянии между нейтрофилами десны и бактериальным сообществом ротовой полости уклонение бактерий от нейтрофильного клиренса (очистительной функции) — основная характеристика периодонтита. Однако молекулярные основы супрессии защитных механизмов врождённого иммунитета в отношении патогенных бактерий при периодонтите ещё не установлены.

На первый взгляд, анализируя полученные данные, можно заключить, что обнаруженные трансформации структурных элементов десны в экссудативной фазе обострения ХКСГ являются первичным острым воспалительным процессом, который за счёт выделения вазоактивных веществ, выделяемых тучными клетками и макрофагами в ответ на патогенные факторы, сопровождается резким увеличением проницаемости сосудов. Однако накопление достаточного количества гемосидерина в цитоплазме сидерофагов независимо от места их расположения, выявление гетерофагосом, занимающих более половины цитоплазмы мононуклеарных фагоцитов, и резкое нарушение кератинизации (почти отсутствие дифференцированных корнеоцитов) свидетельствуют о наличии хронического процесса, но в стадии обострения.

ВЫВОДЫ

1. Увеличение количества молекул ферритина в межклеточном пространстве эпителиального

покрытия десны и цитоплазме всех клеточных элементов (кроме нейтрофилов), а также наличие сидерофагов в экссудативной фазе показывает, что одной из основных причин обострения хронического катарально-склерозирующего гингивита у пациентов с большой β -талассемией становится увеличение загрузки их организма железистыми элементами.

2. В экссудативной фазе обострения хронического катарально-склерозирующего гингивита, начиная с базальных слоёв, нарушения тонофиламенто-десмосомальных комплексов и увеличение скоплений гранул гликогена в условиях развитой гипоксии можно считать основными факторами, приводящими к изменению цитодифференцировки эпителиоцитов, в результате чего в десне резко нарушается процесс кератинизации.

3. Лечебные процедуры при хроническом катарально-склерозирующем гингивите следует назначать в соответствии со стадией развития болезни, установленной с учётом изучения биоптатов при помощи современных методов, в частности электронной микроскопии.

4. Результаты дальнейшего изучения молекулярных механизмов ультраструктурных характеристик нарушений нейтрофильного и эпителиального барьеров слизистой оболочки десны могут быть использованы при диагностике и разработке новых принципов лечения воспалительных процессов у пациентов с большой β -талассемией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье

ЛИТЕРАТУРА

- Iancu T.C. Ultrastructural aspects of iron storage, transport and metabolism. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2011; 118 (3): 329–35. DOI: 10.1007/s00702-011-0588-7.
- Gozzelino R., Arosio P. Iron homeostasis in health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (1): 130. DOI: 10.3390/ijms17010130.
- Zhang C. Essential functions of iron-requiring proteins in DNA replication, repair and cell cycle control. *Protein Cell.* 2014; 5 (10): 750–760. DOI: 10.1007/s13238-014-0083-7.
- Gürsoy U., Zeidán-Chuliá F., Yilmaz D. et al. Analyses of gingival adhesion molecules in periodontitis: Theoretical in silico, comparative in vivo, and explanatory in vitro models. *J. Periodontol.* 2016; 87 (2): 193–202. DOI: 10.1902/jop.2015.150361.
- Lushnikova E., Nepomnyashchikh L., Oskolsky G. et al. Ultrastructure of gingival epithelium in chronic gingivitis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 152 (5): 637–641. DOI: 10.1007/s10517-012-1596-9.
- Шустер Д.И., Григорович Э.Ш., Скороспехова С.Ф. и др. Клинико-морфологическая оценка состояния десны при воспалительных заболеваниях пародонта в динамике лечения. *Омский науч. вестн.* 2006; 3 (37): 242–245. [Shuster D.I., Grigorovich E.Sh., Skrospehova S.F. et al. Clinical and morphological assessment of the gingiva in inflammatory periodontal diseases during the dynamics of treatment. *Omskiy nauchnyy byulleten'*. 2006; 3 (37): 242–245. (In Russ.)]
- D'Amico F. A polychromatic staining method for epoxy embedded tissue: a new combination of methylene blue and basic fuchsin for light microscopy. *Biotech. Histochem.* 2005; 80 (5–6): 207–210. DOI: 10.1080/10520290600560897.
- Гасымов Э.К., Шадлинская Р.В., Гусейнова Т.Г. и др. Светооптическое и электронно-микроскопическое изучение элементов собственной пластинки слизистой оболочки свободной части десны в экссудативной фазе воспалений у больных с большой β -талассемией. *Qafqazın Stomatoloji Yeniliklari.* 2017; (24): 11–21. [Gasymov E.K., Shadlinskaya R.V., Guseynova T.H. et al. Light and electron microscopic studies of changes taking place in gingival lamina propria elements during the exudative phase of inflammatory process in patients with β -thalassemia major. *Caucasian dental news.* 2017; (24): 11–21. (In Azerb.)]
- Лушников Е.Л., Бакулин И.И. Ультраструктурный анализ слизистой оболочки десны при хроническом воспалении. *Бюлл. Сибирского отд. РАМН.* 2008; (6): 125–131. [Lushnikova E.L., Bakulin I.I. Ultrastructural analysis of gingival mucous membrane in chronic inflammation. *Byulleten' sibirskogo otdeleniya RAMN.* 2008; (6): 125–131. (In Russ.)]
- Grando S.A., Bystryn J.C., Chernyavsky A.I. et al. Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis. *Exp. Dermatol.* 2009; 18 (9): 764–770. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.00934.x.
- Seshadri D., Kumaran M.S., Kanwar A.J. Acantholysis revisited: back to basics. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2013; 79 (1): 120–126. DOI: 10.4103/0378-6323.104688.
- Fu L., Wang G., Shevchuk M.M. et al. Activation of HIF2 α in kidney proximal tubule cells causes abnormal glycogen deposition but not tumorigenesis. *Cancer Res.* 2013; 73 (9): 2916–2925. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3983.
- Nussbaum G., Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38 (suppl. 11): 49–59. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2010.01678.x.