



ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ФИБРОБЛАСТОВ ДЕСНЫ ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ Сперанская Е.М., Салеева А.Ф., Мухамеджанова Л.Р., Голубцова Н.Н.

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия, e-mail: katerina_dumspirospetro@mail.ru

Для цитирования:

Сперанская Е.М., Салеева А.Ф., Мухамеджанова Л.Р., Голубцова Н.Н. Пролиферативная активность фибробластов десны взрослых людей при хроническом пародонтите. Морфологические ведомости. 2023;31(2):745. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(2\).745](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(2).745)

Резюме. Пародонтит является заболеванием, прогрессирующим с возрастом и способствующим биологическому старению зубочелюстного аппарата. Одна из причин этого явления - старение фибробластов десны человека. Низкоинтенсивная лазерная терапия стимулирует высвобождение факторов роста из фибробластов и их деление. Целью исследования стало определение численности, пролиферативной активности и апоптоза фибробластов десны у людей без признаков воспаления пародонта, с хроническим пародонтитом и после лазеротерапии. В работе был использован биопсийный материал, полученный по пародонтологическим, хирургическим, ортопедическим и ортодонтическим показаниям под инфильтрационной анестезией в двух возрастных группах пациентов 20–40 и 41–60 лет. Клеточные маркеры Ki-67 и p53 выявляли иммуногистохимическим методом, общую численность фибробластов десны оценивали при окрашивании гематоксилином и эозином. Результаты проведенных исследований показали, что численность фибробластов в соединительнотканной пластинке десны имеет возрастные особенности. У людей молодого возраста от 20 до 40 лет число фибробластов в препаратах десны в 1,12 раза больше по сравнению с аналогичным у людей в возрасте 41–60 лет. Среди причин уменьшения числа десневых фибробластов – снижение их пролиферативной активности и активация проапоптотического белка p53 с возрастом. Хроническое воспаление пародонта приводит к значительному увеличению численности фибробластов независимо от возраста исследуемых. Пролиферация фибробластов и экспрессия белка p53 были более чувствительны к микробному воспалению у пациентов в возрасте от 41 до 60 лет по сравнению с молодыми пациентами. Трехкратное воздействие лазером оказывало дифференцированное модулирующее влияние на состояние популяции фибробластов десны в зависимости от возраста пациентов, численность фибробластов десны восстанавливалась до показателей, характерных для здоровых людей и это наблюдалось только в группе молодых пациентов. Таким образом, численность фибробластов собственной пластинки десны человека изменяется с возрастом, в условиях воспаления и при воздействии диодного лазера, что необходимо учитывать в стоматологической практике.

Ключевые слова: фибробласты, пролиферация, апоптоз, пародонтит, лазерная терапия

Статья поступила в редакцию 11 июля 2022

Статья принята к публикации 15 июля 2023

THE PROLIFERATIVE ACTIVITY OF FIBROBLASTS OF GINGIVA IN ADULTS AT CHRONIC PERIODONTITIS Speranskaya EM, Saleeva AF, Mukhamedzhanova LR, Golubtsova NN

Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia, e-mail: golubnata@list.ru

For the citation:

Speranskaya EM, Saleeva AF, Mukhamedzhanova LR, Golubtsova NN. The proliferative activity of fibroblasts of gingiva in adults at chronic periodontitis. *Morphologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter*. 2023;31(2):745. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(2\).745](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(2).745)

Summary. Periodontitis is a disease that progresses with age and contributes to the biological aging of the dentition. One of the reasons for this phenomenon is the aging of human gum fibroblasts. Low-intensity laser therapy stimulates the release of growth factors from fibroblasts and their division. The aim of the study was to determine the number, proliferative activity and apoptosis of gingival fibroblasts in people without signs of periodontal inflammation, with chronic periodontitis and after laser therapy. We used biopsy material obtained for periodontal, surgical, orthopedic and orthodontic indications under infiltration anesthesia in two age groups of patients aged 20–40 and 41–60 years. Cell markers Ki-67 and p53 were detected by immunohistochemical methods, the total number of gingival fibroblasts was estimated by staining with hematoxylin and eosin. The results of the conducted studies showed that the number of fibroblasts in the connective tissue lamina of the gums has age-related features. In young people from 20 to 40 years, the number of fibroblasts in gum preparations is 1.12 times higher than in people aged 41–60 years. Among the reasons for the decrease in the number of gingival fibroblasts is a decrease in their proliferative activity and activation of the proapoptotic p53 protein with age. Chronic periodontal inflammation leads to a significant increase in the number of fibroblasts, regardless of the age of the subjects. Fibroblast proliferation and p53 protein expression were more sensitive to microbial inflammation in patients aged 41 to 60 years compared to younger patients. Three-fold laser exposure had a differentiated modulating effect on the state of the gingival fibroblast population, depending on the age of the patients, the number of gingival fibroblasts was restored to the levels characteristic of healthy people, and this was observed only in the group of young patients. Thus, the number of fibroblasts in the human gingival connective tissue lamina changes with age, under conditions of inflammation and under the influence of a diode laser, which must be taken into account in dental practice.

Keywords: fibroblasts, cell division, apoptosis, periodontitis, laser therapy

Article received 11 July 2022

Article accepted 15 July 2023

Введение. Изучение морфофункциональных изменений в тканях десны при хроническом воспалении пародонта у людей в возрасте от 20 до 60 лет, как преобладающей категории пациентов стоматологических клиник, является актуальной и до конца не решенной междисциплинарной проблемой возрастной патоморфологии и клинической стоматологии [1]. В ряде исследований было показано, что пародонтит может быть не просто заболеванием, прогрессирующим с возрастом, но и способствующим более быстрому биологическому старению зубочелюстного аппарата [2]. В качестве одной из причин заболеваний поддерживающего аппарата зуба рассматривают старение фибробластов десны человека. Считается, что течение и исход хронического пародонтита во многом связан с возраст-зависимыми изменениями фибробластов соединительной ткани десен [3]. В результате клеточного старения, которое сопровождается потерей теломерных структур и митохондриальной активности, продуцированием активных форм кислорода, фибробласты становятся более чувствительны к неблагоприятным воздействиям [4]. Эта взаимосвязь модифицируется факторами, которые также влияют на прогрессирование пародонтита: полом, расой, этнической принадлежностью и курением [2]. На модели старения фибробластов десны, индуцированного перекисью водорода, было показано снижение экспрессии генов основного фактора роста фибробластов (bFGF), p16/INK4a и p21, белков, связанных с аутофагией LC3II, p62 и Becline, увеличение доли фазы G0/G1 клеточного цикла [3]. В результате старения снижается пролиферативная активность фибробластов десны и периодонтальной связки, что угнетает синтез коллагена I и III типов и приводит к нарушению прикрепления зубов к альвеолярному отростку [5]. Фибробласты десны участвуют в воспалительных реакциях и ремоделировании структур пародонта за счет продукции цитокинов, которые активируют миграцию клеток и способствуют восстановлению тканей [6].

Белок p53 выполняет фундаментальную регуляторную роль в апоптозе [7-

8]. Короткий период полураспада делает его экспрессию почти незаметной в здоровых тканях, однако белок p53 вызывает апоптоз в терминально дифференцированных клетках, включая воспалительные [9]. Активация синтеза p53 тесно связана с остановкой клеточного цикла, инициированного патогенным стрессом [10]. После активации гена белка p53 в результате определенных мутаций происходит накопление белка таким образом, что его экспрессия определяется с помощью иммуногистохимических антител [11].

Низкоинтенсивная лазерная терапия (далее - НИЛТ) стимулирует высвобождение факторов роста из фибробластов, таких как инсулиноподобный фактор роста, VEGF, TGF- β и bFGF [12]. Также НИЛТ противодействует негативному влиянию высоких концентраций воспалительных цитокинов, особенно ИЛ-6 и ИЛ-8, на функции фибробластов, находящихся в соединительной ткани слизистой оболочки полости рта [13-14]. Однако особенности регенерации тканей воспаленного пародонта при воздействии НИЛТ с учетом возраста пациента не изучены. Сведения об активности пролиферативных и проапоптотических белков в фибробластах клинически здоровой десны, при хроническом пародонтите и после лазеротерапии у людей молодого и среднего возраста в литературе отсутствуют. Понимание молекулярно-биологических механизмов фотомодуляции пролиферативной активности фибробластов могло бы дать пародонтологам возможность остановить биологическое старение, когда оно еще находится в субклиническом состоянии, и принять меры для остановки или замедления траектории старения и потери зубов, пока пациенты молоды [15].

Цель исследования: изучение механизмов регуляции численности десневых фибробластов при хроническом воспалении у людей молодого и среднего возраста.

Материалы и методы исследования. Исследование проводили на образцах десны человека, полученных при биопсии по пародонтологическим, хирургическим, ортопедическим и ортодонтическим показаниям. В настоящем исследо-

вании приняли участие 60 человек (30 мужчин и 30 женщин в возрасте 20–60 лет), которые были разделены на 2 группы: группа I – пациенты молодого возраста (20–40 лет), группа II – пациенты среднего возраста (41–60 лет). Каждая группа включала в себя подгруппы (табл. 1).

Таблица 1
Распределение пациентов по группам

| Группа и возраст | Подгруппа и количество пациентов (n) |
|----------------------------------|---|
| I (молодой возраст) 20–40 лет | Контрольная подгруппа 1, пациенты без воспаления пародонта, женщин 8, мужчин 7 |
| | Подгруппа с воспалением пародонта 1, пациенты с хроническим пародонтитом легкой и средней степени тяжести, женщин 8, мужчин 7 |
| | Подгруппа после лазеротерапии 1, пациенты с хроническим пародонтитом легкой и средней степени тяжести после воздействия диодным лазером, женщин 8, мужчин 7 |
| II (зрелый возраст) 41–60 лет | Контрольная подгруппа 2, пациенты без воспаления пародонта, женщин 8, мужчин 7 |
| | Подгруппа с воспалением пародонта 2, пациенты с хроническим пародонтитом легкой и средней степени тяжести, женщин 8, мужчин 7 |
| | Подгруппа после лазеротерапии 2, пациенты с хроническим пародонтитом легкой и средней степени тяжести после воздействия диодным лазером, женщин 8, мужчин 7 |

Перед началом вмешательства все пациенты оформили информированное добровольное согласие на исследование. До биопсии всем исследуемым выполняли инфильтрационную анестезию 2% раствором лидокаина. Пародонтальные карманы пациентов с хроническим пародонтитом обрабатывали трехкратно в первый (после проведения профессиональной гигиены и закрытого кюретажа) и третий дни лечения диодным лазером с длиной волны 940 нм, мощностью 0,5 Вт, импульсно-периодическим режимом 10 Гц без инициации оптического волокна в течение 1 минуты 30 секунд. Биопсийный материал десны размером 0,3х0,3 см фиксировали при комнатной температуре в течение 24 часов в 4% забуференном растворе формалина (pH 7,2–7,4), промывали в течение 24 часов в проточной воде, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, в каждом по 2 часа, выдерживали в двух порциях ксилола в течение 2 часов при комнатной температуре, затем в смеси из

ксилола и парафина в соотношении 1:1 при температуре +37° в течение 2 часов. Далее кусочки десны последовательно погружали при температуре +60° на 1 час в две порции чистого расплавленного парафина и после этого заливали в парафин [16]. Изготавливали срезы десны толщиной 3–5 мкм, которые наносили на стекла, обработанные L-полилизинном. Для подсчета общей численности фибробластов в собственной пластинке десны на 1 мм² применяли общую окраску гематоксилином и эозином (рис. 1) [16].

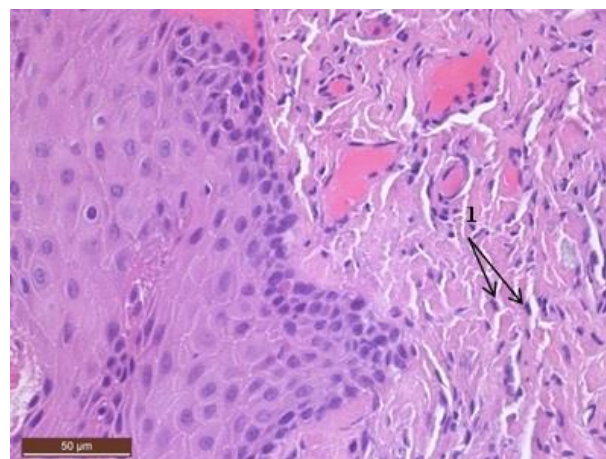


Рис. 1. Микрофото препарата собственной пластинки десны человека. Обозначения: 1 – фибробласты. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x400

Маркер Ki-67 выявляли с использованием моноклональных мышиных антител к Ki-67 в разведении 1:400 (Dako, Дания) на 0,05M трис-буфере с pH 7,4 с добавлением 0,15M натрия хлорида. Для выявления белка p53 применяли моноклональные антитела в разведении 1:800 (Leica, Германия). Визуализацию антигенов осуществляли с помощью системы EnVision, конъюгированной с пероксидазой (K 4002, DakoCytomation, Дания). Выявление пероксидазы проводили с использованием 3,3-диаминобензидина [16]. Продукт реакции окрашивали в коричневый цвет. В качестве контроля специфичности окрашивания применяли такую же процедуру обработки срезов, но вместо первых антител использовали нормальную сыворотку в конечной концентрации 1%. После завершения основного протокола иммуногистохимических реакций

производили окрашивание гематоксилином. В соединительной ткани собственной пластинки подсчитывали общее число фибробластов при 400-кратном увеличении микроскопа и количество Ki-67- и p53-позитивных фибробластов в этом же поле зрения (рис. 2 и 3).

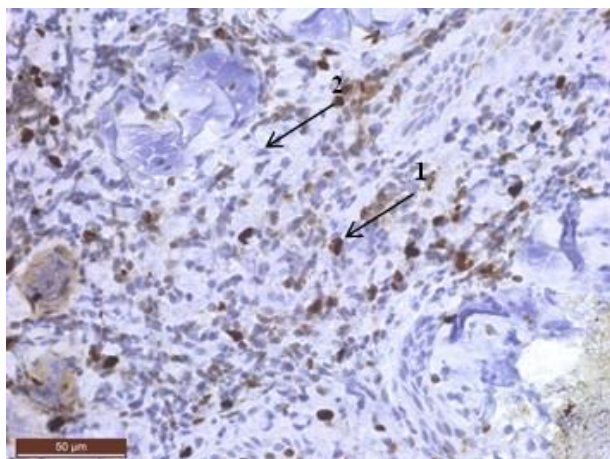


Рис. 2. Микрофото препарата собственной пластинки десны человека. Обозначения: 1– иммунопозитивная, 2 - иммунонегативная реакция на маркер Ki-67 в фибробластах. Окр.: иммуногистохимическим методом с докраской ядер гематоксилином. Ув.: x400

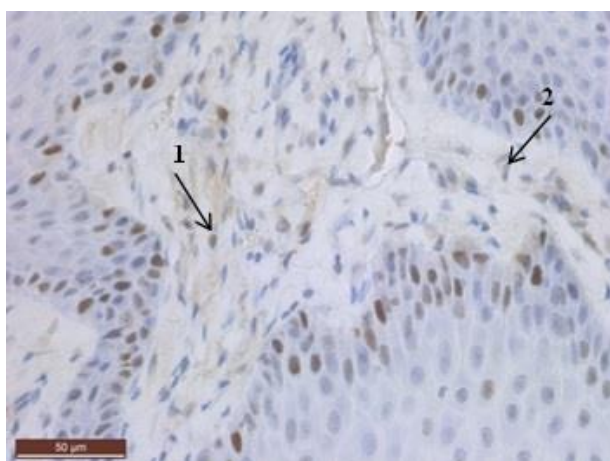


Рис. 3. Микрофото препарата собственной пластинки десны человека. Обозначения: 1 – иммунопозитивная реакция, 2-иммунонегативная реакция на маркер p53 в фибробластах. Окр.: иммуногистохимическим методом с докраской ядер гематоксилином. Ув.: x400

Для каждого случая оценивали количество клеток в 3–5 полях зрения. В результате рассчитывали процент положительно окрашенных фибробластов на од-

но поле зрения. Количественную оценку результатов исследования проводили с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из светового микроскопа Leica DM4000B, персонального компьютера с операционной системой Windows 10 и лицензионных программ Leica application suite 3.6.0 (Германия) и «Микроанализ» (Россия). В каждой группе переменных рассчитывали средние арифметические величины и их стандартные ошибки [17]. Достоверность влияния возраста на исследуемые параметры десны оценивали с помощью дисперсионного анализа ANOVA с последующим тестом Тьюки ($p \leq 0,05$). Проведение исследования одобрено этическим комитетом медицинского факультета Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова» (протокол № 20/06 от 16.06.2020).

Результаты исследования и обсуждение. Фибробласты собственной пластинки десны человека выявляли по характерным гистологическим критериям: вытянутой форме, веретенообразному ядру и небольшому количеству цитоплазмы. Распределение фибробластов в соединительной ткани собственной пластинки зависело от возраста исследуемых. У пациентов контрольной подгруппы 1 (20–40 лет) подсчитано $1558,22 \pm 51,15$ фибробластов на 1 мм² десны. В контрольной подгруппе 2 (41–60 лет) фибробласты также имели равномерное распределение, но плотность расположения клеток была ниже по сравнению с данными контрольной подгруппы 1. Так, на 1 мм² десны находилось $1389,83 \pm 61,45$ фибробластов, что в 1,12 раза меньше ($p = 0,00002$), чем число фибробластов в группе людей молодого возраста (рис. 4).

При окрашивании на маркер Ki-67 срезов десны людей 20–40 лет без признаков воспаления пародонта (контрольная подгруппа 1) было обнаружено $19,13 \pm 2,12\%$ позитивных фибробластов. В образцах десны пациентов зрелого возраста 41–60 лет без воспаления пародонта (контрольная подгруппа 2) процент Ki-67-положительных фибробластов составил $14,52 \pm 2,15\%$, что в 1,3 раза достоверно меньше ($p = 0,038$), чем в более молодом

возрасте (рис. 5). В контрольной подгруппе 1 отмечали содержание $8,46 \pm 1,88\%$ фибробластов, иммунопозитивных к p53 (рис. 6), что статистически достоверно меньше ($p < 0,05$), чем после 40 лет (контрольная подгруппа 2) в 1,6 раза ($p = 0,00002$). Таким образом, содержание фибробластов в условно здоровой десне человека в возрасте от 20 до 60 лет имеет тенденцию к уменьшению. Среди причин возрастного уменьшения числа десневых фибробластов отмечается снижение их пролиферативной активности и активация проапоптотического белка p53. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния возраста на численность ($p < 0,05$), изменение процента пролиферирующих и p53-положительных фибробластов.

Влияние фактора микробного поражения пародонта на изменение численности фибробластов десны, их пролиферативной и апоптотической функции было изучено у пациентов с клиническим диагнозом хронического пародонтита. В подгруппах с воспалением пародонта 1 и 2 наблюдали увеличение общей численности фибробластов в 1,3 раза независимо от возраста по сравнению с подгруппами без воспаления 1 и 2 соответственно (рис. 4). Одновременно отмечали увеличение количества клеток лейкоцитарно-моноцитарного воспалительного инфильтрата в собственной пластинке десны. Микрососуды были расширены, наполнены кровью, эндотелий отечный. Доля положительно окрашенных на Ki-67 фибробластов в подгруппе 1 с воспалением пародонта 20–40 лет была больше на уровне тенденции по сравнению с контрольной подгруппой 1. В подгруппе 2 с воспалением пародонта 41–60 лет наблюдали увеличение количества пролиферирующих фибробластов до $18,16 \pm 2,25\%$, что в 1,3 раза больше ($p = 0,00002$), чем при отсутствии воспаления (рис. 5).

В подгруппе пациентов с хроническим пародонтитом молодого возраста (подгруппа 1 с воспалением пародонта) выявили в 1,4 раза меньше ($p = 0,00002$) p53-положительных фибробластов по сравнению с подгруппой 2 с воспалением пародонта 41–60 лет (рис. 6). Таким образом,

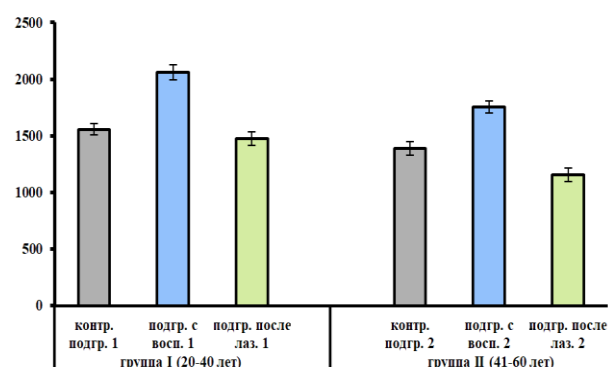


Рис. 4. Диаграмма числа фибробластов в собственной пластинке десны человека на 1 мм² в разных группах. Ось абсцисс - группы и подгруппы, ось ординат - число фибробластов на 1 мм² в у.е. ($M \pm m$)

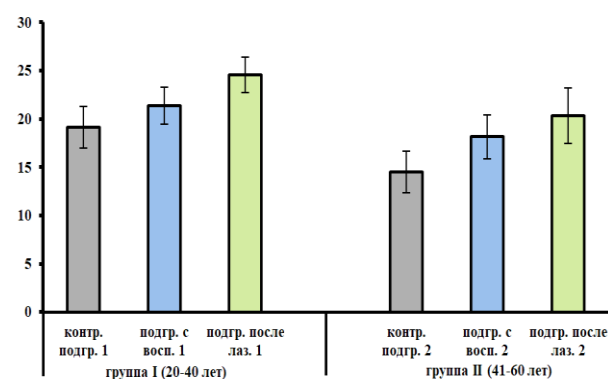


Рис. 5. Диаграмма относительного числа Ki-67+ фибробластов собственной пластинки десны в двух возрастных группах. Ось абсцисс - группы и подгруппы, ось ординат - число фибробластов на 1 мм² в у.е. ($P \pm p_m$)

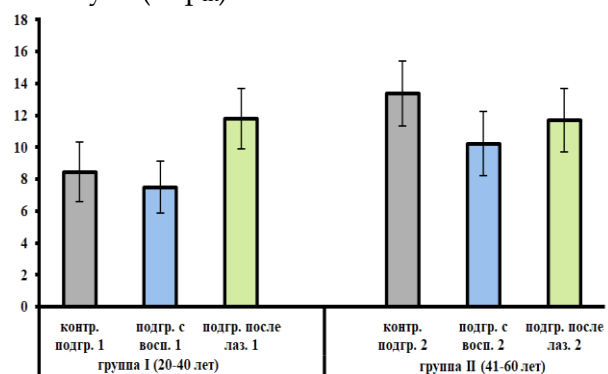


Рис. 6. Диаграмма относительного числа p53+ фибробластов собственной пластинки десны в двух возрастных группах. Ось абсцисс - группы и подгруппы, ось ординат - число фибробластов на 1 мм² в у.е. ($P \pm p_m$)

хроническое воспаление пародонта приводит к значительному увеличению численности фибробластов независимо от возраста исследуемых. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния воспаления на численность фибробластов десны ($p=0,00002$). Пролиферация фибробластов и активность проапоптотического белка были более чувствительны к микробному воспалению у пациентов в возрасте от 41 до 60 лет по сравнению с молодыми пациентами. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния хронического воспаления на изменение процента фибробластов, положительно окрашенных на Ki-67 ($p=0,00002$) и p53 ($p=0,0013$) в десне людей от 41 до 60 лет.

В результате трехкратного применения диодного лазера в подгруппе 1 после лазеротерапии (от 20 до 40 лет) общая численность фибробластов уменьшилась до значений, характерных для условно здоровых пациентов (контрольная подгруппа 1), и составила $1476,76 \pm 61,41$ фибробластов на 1 мм^2 десны. В подгруппе 2 после лазеротерапии (от 41 до 60 лет) численность фибробластов была ниже в 1,2 раза ($p=0,0002$), чем в контрольной подгруппе того же возраста (рис. 4). Содержание Ki-67-положительных фибробластов в подгруппе 1 после лазеротерапии было больше в 1,2 раза ($p=0,0002$) по сравнению с подгруппой 1 с воспалением пародонта (рис. 5). Доля пролиферирующих фибробластов в образцах десны после терапии диодным лазером в подгруппе 2 превышала их содержание в 1,1 раза ($p=0,0002$) у подгруппы 2 с воспалением пародонта (рис. 5).

В подгруппе 1 после лазеротерапии (20–40 лет) процент положительно окрашенных фибробластов на p53 был выше в 1,5 раза ($p=0,0002$) по сравнению с подгруппой 1 пациентов с хроническим пародонтитом. В подгруппе 2 после лазеротерапии (41–60 лет) была установлена тенденция к увеличению числа фибробластов, иммунопозитивных к p53, по сравнению с подгруппой 2 с воспалением пародонта (рис. 6), что статистически не подтвердилось при проведении однофакторного дисперсионного анализа ($p=0,9$). Та-

ким образом, лазеротерапия оказывала дифференцированное модулирующее влияние на морфофункциональное состояние десны в зависимости от возраста пациентов. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния лазеротерапии на общую численность фибробластов, изменение процента положительно окрашенных фибробластов на Ki-67 в десне ($p<0,05$).

Результаты исследования показали, что общая численность фибробластов десны снижается с возрастом. По мнению Cáceres et al. (2014), процесс старения вызывает замедление регенерации тканей пародонта в результате изменения клеточного фенотипа и дефектов пролиферации клеток [5]. Наше исследование также демонстрирует тот факт, что один из механизмов уменьшения числа фибробластов десны с возрастом связан со снижением их пролиферативной активности. Изменение цитоскелета и ингибирование клеточной пролиферации представляют собой ранние модификации структуры и функции стареющих фибробластов десны, которые не связаны с приобретением воспалительного фенотипа [18]. Дефекты пролиферации фибробластов при этом объясняются потерей рецепторов эпидермального фактора роста (EGF) и высокой экспрессией проапоптотических генов в тканях [5]. Микробное воспаление изменяет пародонтальный гомеостаз. Воспаление, постоянная стимуляция липополисахаридами бактериальных клеток влияет на общую численность фибробластов у пациентов в возрасте от 20 до 60 лет. Независимо от возраста пациентов наблюдается повышенная экспрессия Ki-67 в фибробластах десны, в результате чего их общая численность увеличивается. Применение диодного лазера оказывает стимулирующее влияние на экспрессию p53 только у пациентов молодого возраста. Существует мнение, что белок p53 ингибирует процесс воспаления, а функциональная потеря p53 вызывает чрезмерные воспалительные реакции [19]. По данным Liu et al. (2021), повышенный уровень p53 способствует окислительному стрессу и выработке провоспалительных цитокинов в обработанных липополисахаридами

здоровых фибробластах десны человека [20]. Фотомодуляция лазерным облучением усиливает пролиферацию, миграцию и секрецию хемокинов и цитокинов фибробластов, подавляет экспрессию генов, связанных с воспалением, в остеобластах, фибробластах, клетках периодонтальной связки человека и эндотелиальных клетках [21]. Тем не менее, после троекратного применения диодного лазера у пациентов среднего возраста, мы наблюдали изменение в экспрессии Ki-67, p53 и численности фибробластов десны по сравнению с условно здоровыми пациентами того же

возраста и пациентами от 20 до 40 лет в пределах исследованного возраста.

Заключение. Таким образом, молекулярно-биологические эффекты применения диодного лазера у молодых пациентов 20–40 лет с хроническим воспалением пародонта связаны с восстановлением численности фибробластов десны. В возрасте от 41 до 60 лет восстановления общего числа десневых фибробластов после применения лазеротерапевтического воздействия при инфекции полости рта не происходит.

Литература References

1. Wellapuli N, Ekanayake L. Prevalence, severity and extent of chronic periodontitis among Sri Lankan adults. *Community Dent Health*. 2017;34(3):152-156. DOI:10.1922/CDH_4070Wellapuli05
2. Nguyen LM, Chon JJ, Kim EE et al. Biological Aging and Periodontal Disease: Analysis of NHANES (2001-2002). *JDR Clin Trans Res*. 2022;7(2):145-153. DOI:10.1177/2380084421995812
3. Kang Y, Yang R, Wei Z et al. Phenytoin sodium-ameliorated gingival fibroblast aging is associated with autophagy. *J Periodontal Res*. 2020;55(5):642-650. DOI:10.1111/jre.12750
4. Soares ASLS, Scelza MZ, Spoladore J et al. Comparison of primary human gingival fibroblasts from an older and a young donor on the evaluation of cytotoxicity of denture adhesives. *J Appl Oral Sci*. 2018;26:e20160594. DOI:10.1590/1678-7757-2016-0594
5. Cáceres M, Oyarzun A, Smith PC. Defective Wound-healing in Aging Gingival Tissue. *J Dent Res*. 2014;93(7):691-707. DOI:10.1177/0022034514533126
6. Boström EA, Kindstedt E, Sulniute R et al. Increased Eotaxin and MCP-1 Levels in Serum from Individuals with Periodontitis and in Human Gingival Fibroblasts Exposed to Pro-Inflammatory Cytokines. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134608. DOI:10.1371/journal.pone.0134608
7. Bulut S, Uslu H, Ozdemir BH, Bulut OE. Expression of caspase-3, p53 and Bcl-2 in generalized aggressive periodontitis. *Head Face Med*. 2006;2:17. DOI:10.1186/1746-160X-2-17
8. Sharma P, Wadhwan V, Aggarwal P, Sharma A. Oral verrucous hyperplasia versus oral verrucous carcinoma: A clinicopathologic dilemma revisited using p53 as immunohistochemical marker. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016; 20(3):362-368. DOI:10.4103/0973-029X.190902
9. Shivanikar SS, Faizuddin M, Bhat K. Effect of smoking on neutrophil apoptosis in chronic periodontitis: an immunohistochemical study. *Indian J Dent Res*. 2013;24(1):147. DOI:10.4103/0970-9290.114935
10. Kiyoshima T, Enoki N, Kobayashi I et al. Oxidative stress caused by a low concentration of hydrogen peroxide induces senescence-like changes in mouse gingival fibroblasts. *Int J Mol Med*. 2012;30(5):1007-1012. DOI:10.3892/ijmm.2012.1102
11. Ahmed AG, Raziq AH. Evaluation of Light-Emitting Diodes' Effects on the Expression Level of P53 and EGFR in the Gingival Tissues of Albino Rats. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):605. DOI:10.3390/medicina55090605
12. Sağlam M, Köseoğlu S, Pekbağrıyanık T et al. Effects of high power-pulsed Nd:YAG laser irradiation on the release of transforming growth factor-beta (TGF-β) and vascular endothelial growth factor (VEGF) from human gingival fibroblasts. *J Cosmet Laser Ther*. 2017;19(8):469-474. DOI:10.1080/14764172.2017.1342042
13. Basso FG, Soares DG, Pansani TN et al. Response of a co-culture model of epithelial cells and gingival fibroblasts to zoledronic acid. *Braz Oral Res*. 2016;30(1):e122. DOI:10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0122
14. Malgikar S, Reddy SH, Sagar SV et al. Clinical effects of photodynamic and low-level laser therapies as an adjunct to scaling and root planing of chronic periodontitis: A split-mouth randomized controlled clinical trial. *Indian J Dent Res*. 2016;27(2):121-126. DOI:10.4103/0970-9290.183130
15. Baima G, Romandini M, Citterio F et al. Periodontitis and Accelerated Biological Aging: A Geroscience Approach. *J Dent Res*. 2022;101(2):125-132. DOI:10.1177/00220345211037977
16. Golubtsova NN, Kornilova NK, Gunin AG. Vozrastnye izmeneniya soderzhaniya serin-arginin proteinkinazy 1 (SRPK1) v derme cheloveka. *Uspekhi gerontologii*. 2017;30(5):652-658. In Russian
17. Gunin AG, Golubtsova NN, Kornilova NK. Mekhanochuvstvitel'ny YES-assotsirovanny protein v kozhe cheloveka v protsesse starenia. *Uspekhi Gerontologii*. 2019;32(4):509-515. In Russian
18. Pérez J, Hernández R, Espinoza J et al. Uncoupled inflammatory, proliferative, and cytoskeletal responses in senescent human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*. 2020;55(3):432-440. DOI:10.1111/jre.12727
19. Mijit M, Caracciolo V, Melillo A et al. Role of p53 in the Regulation of Cellular Senescence. *Biomolecules*. 2020;10(3):420. DOI:10.3390/biom10030420
20. Liu J, Wang X, Zheng M, Luan Q. Oxidative stress in human gingival fibroblasts from periodontitis versus healthy counterparts. *Oral Dis*. 2021. DOI:10.1111/odi.14103
21. Ohsugi Y, Niimi H, Shimohira T et al. In Vitro Cytological Responses against Laser Photobiomodulation for Periodontal Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9002. DOI:10.3390/ijms21239002

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сперанская Екатерина Михайловна, старший преподаватель, аспирант кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия; **e-mail: katerina_dumspirospero@mail.ru**

Салеева Альбина Файзенуровна, старший преподаватель кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия; **e-mail: albina13_@mail.ru**

Мухамеджанова Любовь Рустемовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия; **e-mail: lr71@bk.ru**

Голубцова Наталья Николаевна, доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой общей и клинической морфологии и судебной медицины Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия; **e-mail: golubnata@list.ru**

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ekaterina M. Speranskaya, Senior Lecturer, Aspirant of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine of the Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia; **e-mail: katerina_dumspirospero@mail.ru**

Al'bina F. Saleeva, Senior Lecturer of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine of the Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia; **e-mail: albina13_@mail.ru**

Lyubov' R. Muhamedzhanova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of the Propaedeutic of Dental Diseases and the New Technologies of the Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia; **e-mail: lr71@bk.ru**

Natal'ya N. Golubcova, Doctor of Biological Sciences, Docent, Head of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine of the Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia; **e-mail: golubnata@list.ru**