

# Патогенез хронических воспалительных процессов в челюстно-лицевой области (периимплантита и пародонтита) и плоскоклеточного рака полости рта: сходство и различия (обзор литературы)

А.М. Аванесов<sup>1,2</sup>, Ю.Г. Седов<sup>1</sup>, М.Е. Балашова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Юрий Георгиевич Седов sedov135@gmail.com

*В настоящее время внутрикостная имплантация — один из наиболее широко применяемых методов устранения различных дефектов зубных рядов. Несмотря на достижения современной медицины, частота воспалительных осложнений, таких как периимплантит, после проведения имплантации остается относительно высокой. Патогенетические механизмы периимплантита до конца не изучены. Существует мнение о сходстве патогенеза периимплантита с патогенезом плоскоклеточного рака полости рта; описаны случаи мимикрии этих нозологических единиц. В обзоре рассмотрены механизмы патогенеза периимплантита, плоскоклеточного рака полости рта и пародонтита, а также их сравнение и поиск возможной взаимосвязи. Основная цель обзора — обобщить сведения о сходстве патогенетических механизмов этих нозологических единиц. Полученные данные в первую очередь необходимы врачам-стоматологам, которые должны помнить о принципе онкологической настороженности, тщательно проводить дифференциальную диагностику, менять тактику лечения периимплантита при подозрении на опухолевый процесс.*

**Ключевые слова:** периимплантит, плоскоклеточный рак полости рта, пародонтит, патогенез, цитокины

**Для цитирования:** Аванесов А.М., Седов Ю.Г., Балашова М.Е. Патогенез хронических воспалительных процессов в челюстно-лицевой области (периимплантита и пародонтита) и плоскоклеточного рака полости рта: сходство и различия (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2019;9(1):79–84.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-79-84

## Pathogenesis of chronic inflammatory processes in the maxillofacial area (peri-implantitis and periodontitis) and squamous cell carcinoma: similarities and differences (review)

A.M. Avanesov<sup>1,2</sup>, Yu.G. Sedov<sup>1</sup>, M.E. Balashova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>2</sup>Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

*Currently, intraosseous dental implantation is one of the most widely used methods to eliminate various defects of the dentition. Despite the achievements of modern medicine, the frequency of inflammatory complications, such as peri-implantitis, in patients after dental implantation remains relatively high. Some authors suggest the presence of similarity of peri-implantitis with squamous cell carcinoma of the oral cavity at the level of pathogenesis, as well as cases of mimicry of these different nosological units are described. In this review, we study the pathogenetic mechanisms of the emergence and development of chronic inflammatory processes on the example of dental peri-implantitis, squamous cell carcinoma of the oral cavity and periodontitis, as well as the comparison of pathogenetic patterns of these processes with the study of the possible relationship. The objective of the review was to provide readers with knowledge about the common pathogenetic mechanisms of different nosological units. First of all, the data are necessary for dentists, who must remember the principle of cancer alertness, carefully carry out differential diagnosis, change the tactics of treatment of peri-implantitis with suspected tumor process.*

**Key words:** peri-implantitis, squamous cell carcinoma of the oral cavity, periodontitis, pathogenesis, cytokines

**For citation:** Avanesov A.M., Sedov Yu.G., Balashova M.E. Pathogenesis of chronic inflammatory processes in the maxillofacial area (peri-implantitis and periodontitis) and squamous cell carcinoma: similarities and differences (review). Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(1):79–84.

## Введение

В настоящее время внутрикостная дентальная имплантация — широко применяемый метод устранения различных дефектов зубных рядов. По опубликованным данным, только в 2008 г. в США было установлено 900 тыс. дентальных имплантатов [1]. Использование современного оборудования и материалов позволяет значительно уменьшить риск осложнений после проведения дентальной имплантации. Несмотря на это, частота воспалительных осложнений остается относительно высокой и варьирует от 8 до 14 % [2–4].

Одно из осложнений дентальной имплантации — периимплантит, который характеризуется воспалением мягких тканей и резорбцией кости вокруг имплантата. В результате нарушается процесс остеоинтеграции, что ставит под угрозу успешное функционирование и даже сохранение имплантата.

По мнению ряда исследователей, патогенетические механизмы периимплантита изучены недостаточно полно. Во многом это объясняется отсутствием четкой систематизации сведений о данной патологии. Несмотря на это, некоторые авторы предполагают наличие сходства между периимплантитом и плоскоклеточным раком полости рта на уровне патогенеза. Описаны также случаи мимикрии этих нозологических единиц [5–11]. Но более детальное описание общих черт периимплантита и первичных опухолевых поражений тканей периимплантационной зоны отсутствует.

Широкое применение имплантации, риск осложнений, отсутствие ясных представлений о сходстве клинической картины опухолевых и воспалительных процессов обуславливает высокую актуальность проблемы их дифференциальной диагностики. К тому же плоскоклеточный рак считается наиболее распространенной формой рака полости рта: на его долю приходится 95 % всех случаев злокачественных опухолей [12].

**Цель исследования** — обобщить сведения о сходстве патогенетических механизмов хронических воспалительных процессов (периимплантита, пародонтита) и плоскоклеточного рака полости рта, а также выявить их возможную взаимосвязь на уровне патогенеза.

Проведен анализ научной литературы по исследуемой проблеме. Использовались электронные ресурсы Medline (PubMed), eLIBRARY.ru. Всего найдено 26 публикаций. В 1 исследовании за 21-летний период наблюдения (с 1996 по 2017 г.) зарегистрированы случаи канцерогенеза в области дентальных имплантатов у 28 пациентов [5]. Отметим, что описания подобных случаев в отечественной научной литературе отсутствуют.

## Патогенез периимплантита

Конкретные патогенетические механизмы периимплантита до сих пор остаются малоизученными. Однако особое внимание исследователи уделяют инфекционному фактору (пародонтопатогенной

микрофлоре) и нарушениям функционирования иммунной системы. В настоящее время роль иммунных механизмов в возникновении и течении воспалительного процесса считается доказанной [2, 13].

Большое значение имеет состояние адаптационно-приспособительных систем организма, в том числе цитокиновой системы. Цитокины — низкомолекулярные растворимые белки, которые продуцируются макрофагами, нейтрофилами и моноцитами и обеспечивают передачу сигналов между клетками. Цитокиновый дисбаланс способен создать условия для нарушения остеоинтеграции, разрушения мягкотканых и костных структур периимплантационной зоны, что в дальнейшем может привести к отторжению имплантата. В прогностическом отношении изменения в системе цитокинов являются неблагоприятным цитохимическим признаком, который свидетельствует об усилении воспалительно-деструктивных процессов [14].

Уровень цитокинов определяют путем исследования сыворотки крови или ротовой жидкости методом иммуноферментного анализа с использованием специальных тест-систем. Полученные данные позволяют оценить активность процессов местного воспаления и иммунных механизмов защиты, уточнить характер и степень поражения тканей [15].

Определяют уровень основных показателей цитокинового статуса: интерлейкинов (ИЛ) 1 $\beta$ , 4, 6, 8, 10, фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ . Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов — важный фактор регуляции воспалительного ответа. От этого зависит течение заболевания и его исход.

В исследованиях было обнаружено, что концентрация ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови статистически значимо повышается по мере усиления воспаления. Установлена корреляционная связь между их концентрацией и тяжестью заболевания. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 — ведущий медиатор, инициирующий ослабление защитных реакций [16]. Если уровень провоспалительных цитокинов резко повышается на фоне низкого уровня ИЛ-10, это усиливает воспалительную реакцию, приводя к повреждению тканей медиаторами воспаления и свободными радикалами.

При изучении содержания перечисленных цитокинов в сыворотке крови и слюнной жидкости пациентов обнаружены изменения цитокинового профиля:

- до имплантации,
- сразу после имплантации,
- в отдаленном периоде (до 6 мес после имплантации) [13, 14, 17, 18].

Так, при воспалении мягких тканей вокруг дентального имплантата цитокиновый профиль изменялся умеренно: наблюдалось повышение уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  и снижение уровня ИЛ-4. Уровень цитокинов после имплантации статистически значимо

не отличался от уровня до имплантации. Следовательно, развитие периимплантитного мукозита не сопровождается накоплением в ротовой жидкости избыточных количеств регуляторных цитокинов с разнонаправленными эффектами.

Другие данные были получены у пациентов с дентальным периимплантитом. Наблюдалось повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 (гиперцитокинемия) на фоне резкого снижения концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 в ротовой жидкости. При этом умеренное повышение содержания ИЛ-1 $\beta$ , его синергистов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 способствует переходу воспаления из острой фазы в хроническую [17]. У пациентов с быстро прогрессирующим периимплантитом были зарегистрированы максимальные значения ИЛ-1 $\beta$  по сравнению с другими показателями [19, 22]. Можно предположить, что именно усиление выработки ИЛ-1 $\beta$  стимулирует процесс резорбции костной ткани.

Выявленные изменения цитокинового статуса свидетельствуют о серьезном нарушении функционирования цитокиновой системы, которое оказывает прямое повреждающее действие. Следовательно, в основе патогенеза периимплантитита лежит хронический воспалительный процесс, связанный с дисбалансом цитокиновой системы.

#### **Патогенез хронического пародонтита**

В микробиоценозе зоны периимплантита выявлено преобладание анаэробных бактерий, в том числе пародонтопатогенных: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* [19, 20]. Факторы патогенности данных микроорганизмов стимулируют цитокиновую систему и поддерживают нарушения в ней, тем самым пролонгируя хроническое воспаление в тканях не только при периимплантите, но и при хроническом пародонтите. Важно, что, по данным ряда исследований, при периимплантите и хроническом пародонтите выявляется сходный состав микроорганизмов [22, 23].

При пародонтите прогрессирует воспалительная деструкция окружающих зуб мягких тканей, которая сопровождается нарушением эпителиального прикрепления и деструкцией костной ткани и ведет к образованию пародонтального кармана.

Известно, что в патогенезе хронического воспалительного процесса в тканях пародонта играют большую роль иммунокомпетентные клетки (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), которые быстро реагируют на малейшие изменения внешней среды, активируя защитные механизмы. Многие продукты жизнедеятельности микробов (экзо- и эндотоксины) идентифицированы как активаторы, опосредованно воздействующие на макроорганизм. В научной литературе такие вещества микробной природы обозначаются термином

«модулины» [24]. Эти микробные продукты модулируют и состояние цитокиновой системы.

Установлено, что у больных хроническим генерализованным пародонтитом с неактивным воспалительным процессом в пародонте исходный уровень основных цитокинов повышен по сравнению с показателями здоровых людей [18]. Это подтверждает, что состояние цитокиновой системы объективно отражает происходящие в пародонтальном комплексе воспалительные процессы и во многом определяет направление их развития.

Таким образом, можно сделать вывод об однотипности патологических изменений исследуемых показателей в ротовой жидкости при дентальном периимплантите и хроническом пародонтите. Налицо сходство патогенетических механизмов этих нозологий. Это означает, что дентальная имплантация у пациентов с хроническим пародонтитом может вызывать явление «метаболического резонанса» и усилить местный дисбаланс цитокиновой системы.

#### **Патогенез плоскоклеточного рака полости рта**

Плоскоклеточный рак полости рта рассматривается как полиэтиологическое заболевание, в основе развития которого лежат нарушения иммунологического статуса. Поддержание хронического воспаления за счет усиления продукции определенных цитокинов может привести к развитию онкологических процессов в зоне имплантации.

Как известно, воспаление представляет собой защитную реакцию тканей на раздражение, вызванное внедрением инородного тела (в данном случае имплантатом). Следует помнить, что даже биоинертные, гипоаллергенные материалы, используемые для изготовления дентальных имплантатов, в сочетании с хирургической травмой могут запустить реакцию макроорганизма — активировать синтез цитокинов. Хроническое воспаление считают одним из факторов канцерогенеза [12, 24–27]. Такие провоспалительные медиаторные пептиды, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, участвуют не только в реакциях воспаления, но и в подавлении апоптоза, стимулировании клеточной пролиферации, ангиогенеза, инвазии, неоваскуляризации и метастазирования опухоли [28, 29]. Противовоспалительные ИЛ-10 и ИЛ-4 влияют на процессы воспалительной регенерации, стимулируя пролиферацию эндотелиоцитов, кератиноцитов.

В систематическом обзоре, включавшем данные 21-летнего периода наблюдения (с 1996 по 2017 г.), были описаны случаи канцерогенеза вокруг дентальных имплантатов у 28 пациентов [5]. При этом у 11 пациентов был поставлен диагноз первичного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (в анамнезе отсутствовали данные об онкологических и предраковых заболеваниях полости рта). Такие

данные указывают на то, что ведущим фактором канцерогенеза, возможно, было хроническое воспаление в периимплантационной зоне, поддерживаемое дисбалансом цитокиновой системы. Представлены и сведения о том, что в исследованиях 2000–2014 гг. из 42 злокачественных новообразований, ассоциированных с установкой имплантатов, 85,7 % составляли именно плоскоклеточные карциномы, из них 69 % были первичными и 9,4 % метастатическими [23].

Подобные случаи, в том числе и случаи мимикрии рака и периимплантита (когда на протяжении многих лет плоскоклеточный рак стоматологи принимали за периимплантит), описаны и в других исследованиях [5–11]. Предположительно это связано с тем, что клинико-рентгенографические признаки плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и периимплантита могут быть сходными. Среди таких признаков:

- вовлечение костной ткани в патологический процесс,
- кровоточивость,
- отек,
- гиперемия,
- гипертрофия пораженных мягких тканей в периимплантационной зоне,
- иногда подвижность имплантата [30, 31].

### Заключение

Особое место в патогенезе дентального периимплантита занимают нарушения местного гуморального

иммунитета. Уровень цитокинов в десневой жидкости и сыворотке крови может служить критерием оценки метаболических процессов, происходящих в периимплантационной зоне.

В данном обзоре были рассмотрены патогенетические параллели между периимплантитом, пародонтитом и плоскоклеточным раком полости рта. Развитие хронического воспаления на фоне цитокинового дисбаланса при периимплантите и пародонтите может быть воспалительным кофактором, увеличивающим риск развития опухолей. Таким образом, подтверждается общность протекания гуморальных процессов при плоскоклеточном раке полости рта, периимплантите и хроническом генерализованном пародонтите, что требует повышенного внимания к пациентам с этими заболеваниями. Врачам-стоматологам необходимо регулярно наблюдать пациентов с дентальными имплантатами, помнить о принципе онкологической настороженности, как можно тщательнее проводить дифференциальную диагностику, менять тактику лечения при подозрении на опухолевый процесс.

Нельзя исключать вероятность развития плоскоклеточного рака при длительном безуспешном лечении периимплантита. Однако требуются более детальные исследования для клинического подтверждения данной теории, а также систематизация данных о периимплантите для создания четких алгоритмов его диагностики и лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bhatavdekar N.B. Squamous cell carcinoma in association with dental implants: an assessment of previously hypothesized carcinogenic mechanisms and a case report. *J Oral Implantol* 2012;38(6):792–8. DOI: 10.1563/AOID-JOI-D-11-00045. PMID: 21574824.
2. Гударьян А.А., Самойленко И.А. Значение нарушений свободно-радикальных процессов и разбалансировки функции цитокиновой системы в развитии периимплантитов различной активности. *Медицині перспективи* 2010;17(1):105–10. [Gudaryan A.A., Samoylenko I.A. Significance of violations of free radical processes and imbalance of the function of the cytokine system in the development of different activity periimplantitis. *Medichni perspektivy = Medical Prospects* 2010;17(1):105–10. (In Russ.)].
3. Бер М., Миссика П., Джованьоли Ж.-Л. Устранение осложнений имплантологического лечения. Пер. с нем. М.: Азбука, 2007. 356 с. [Bert M., Missika P., Giovannoli J.L. Management of implant complications. Transl. from German. Moscow: Azbuka, 2007. 356 p. (In Russ.)].
4. Бреггер У., Хетц-Мейфилд Л. Руководство по имплантологии. Т. 8. Биологические и технические осложнения имплантологического лечения. Пер. с англ. М.: Азбука, 2016. 215 с. [Brägger U., Heitz-Mayfield L. ITI treatment guide. Vol. 8. Biological and hardware complications in implant dentistry. Transl. from English. Moscow: Azbuka, 2016. 215 p. (In Russ.)].
5. Pinchasov G., Haimov H., Druseikaite M. et al. Oral cancer around dental implants appearing in patients with/without a history of oral or systemic malignancy: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res* 2017;8(3):e1. DOI: 10.5037/jomr.2017.8301. PMID: 29142653.
6. Kaplan I., Zeevi I., Tal H. et al. Clinicopathologic evaluation of malignancy adjacent to dental implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;123(1):103–12. DOI: 10.1016/j.oooo.2016.08.023. PMID: 27720649.
7. Gulati A., Puthussery F.J., Downie I.P., Flood T.R. Squamous cell carcinoma presenting as peri-implantitis: a case report. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91(7):W8–10. DOI: 10.1308/147870809X450584. PMID: 19833011.
8. Eguia del Valle A., Martínez-Conde Llamas R., López Vicente J. et al. Primary oral squamous cell carcinoma arising around dental osseointegrated implants mimicking peri-implantitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(8):E489–91. PMID: 18667981.
9. Oh S.H., Kang J.H., Seo Y.K. et al. Unusual malignant neoplasms occurring around dental implants: a report of 2 cases. *Imaging Sci Dent* 2018;48(1):59–65. DOI: 10.5624/isd.2018.48.1.59. PMID: 29581951.
10. Raiser V., Abu-El Naaj I., Shlomi B. et al. Primary oral malignancy imitating peri-implantitis. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(7):1383–90. DOI: 10.1016/j.joms.2016.02.008. PMID: 26973225.
11. Clapp C., Wheeler J.C., Martof A.B., Levine P.A. Oral squamous cell carcinoma

- in association with dental osseointegrated implants. An unusual occurrence. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;122(12):1402–3. PMID: 8956760.
12. Игнатова А.В., Мудунов А.М., Нариманов М.Н. Прогностическое значение биомаркеров при плоскоклеточном раке полости рта. Обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2014;(4):28–33. [Ignatova A.V., Mudunov A.M., Narimanov M.N. Prognostic significance of biomarkers in oral squamous cell carcinoma. Review. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2014;(4):28–33. (In Russ.)].
  13. Шнайдер С. А., Прудюс А.Г. Клиническая оценка состояния слизистой оболочки полости рта в околоимплантационной зоне в послеоперационном периоде дентальной имплантации у здоровых лиц. Вестник стоматологии 2015;(1):73–5. [Shchnayder S.A., Prudius A.G. Clinical assessment of the condition of the mucous membrane of the oral cavity in a zone of implantation in the postoperative period of dental implantation at healthy persons. Vestnik stomatologii = Bulletin of Dentistry 2015;(1):73–5. (In Russ.)].
  14. Панахов Н.А., Махмудов Т.Г. Уровни циркулирующих цитокинов в ранние сроки после перимплантационного периода. Казанский медицинский журнал 2017;98(6):938–43. [Panakhov N.A., Makhmudov T.G. The levels of circulating cytokines in the early post-implantation period. Kazansky meditsinsky zhurnal = Kazan Medical Journal 2017;98(6):938–43. (In Russ.)].
  15. Сабирова А.И. Цитокиновый статус у больных генерализованным пародонитом и метаболическим синдромом. Вестник Кыргызско-Российского славянского университета 2016;16(7):102–5. [Sabirowa A.I. Cytokine status in patients with generalized periodontitis and metabolic syndrome. Vestnik Kirgizsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta = Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University 2016;16(7):102–5. (In Russ.)].
  16. Ковальчук Л.В., Буданова Е.В., Ганковская Л.В. и др. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в ткани пародонта. Иммунология 2000;(6):24–6. [Kovalchuk L.V., Budanova E.V., Gankovskaya L.V. et al. Role of cytokines in the mechanisms of chronic inflammation in periodontal tissue. Immunologiya = Immunology 2000;(6):24–6. (In Russ.)].
  17. Хараева З.Ф., Мустафаева Ф.М., Мустафаев М.Ш., Виссарионов В.А. Интерлейкиновый статус у пациентов с перимплантатами. Известия Кабардино-Балкарского научного центра РАН 2014;(5):254–7. [Kharaeva Z.F., Mustafaeva F.M., Mustafaev M.Sh., Vissarionov V.A. Interleukin's status of patients with periimplantitis. Izvestiya Kabardino-Balkarskogo nauchnogo tsentra RAN = News of Kabardino-Balkarian Scientific Center of the RAS PAN 2014;(5):254–7. (In Russ.)].
  18. Гударьян А.А., Самойленко И.А. Роль нарушений функции цитокиновой и иммунной систем в патогенезе перимплантита. Вестник стоматологии 2012;(4):63–7. [Gudarjan A.A., Samoilenko I.A. The role of the impairments in the function of cytokine and immune systems in pathogenesis of periimplantitis. Vestnik stomatologii = Bulletin of Dentistry 2012;(4):63–7. (In Russ.)].
  19. Машенко И.С., Гударьян А.А., Катан Е.А., Самойленко И.А. Клинико-иммунологический мониторинг в раннем и отсроченном послеоперационном периоде после внутрикостной дентальной имплантации. Вестник стоматологии 2013;(1):55–61. [Mashchenko I.S., Gudarjan A.A., Katan E.A., Samoilenko I.A. The clinico-immunological monitoring in early and remote postoperative period after intraosseous dental implantation. Vestnik stomatologii = Bulletin of Dentistry 2013;(1):55–61. (In Russ.)].
  20. Гударьян А.А., Ширинкин С.В. Современные подходы к комплексной терапии дентального перимплантита. Клиническая медицина Казахстана 2015;(4):50–5. [Mashchenko I., Gudaryan A., Shirinkin S. Modern approaches to complex treatment of dental periimplantitis. Klinicheskaya meditsina Kazakhstana = Clinical Medicine of Kazakhstan 2015;(4):50–5. (In Russ.)].
  21. Гударьян А.А., Ширинкин С.В. Результаты комплексного лечения дентального перимплантита. Sciences of Europe 2016;9-2:38–44. [Gudaryan A.A., Shirinkin S.V. Results of complex treatment of dental periimplantitis. Sciences of Europe 2016;9-2:38–44. (In Russ.)].
  22. Ренверт С., Джованьоли Ж.-Л. Перимплантит. Пер. с англ. М.: Азбука, 2014. С. 238. [Renvert S., Giovannoli J.-L. Periimplantitis. Transl. from English. Moscow: Azbuka, 2014. P. 238. (In Russ.)].
  23. Тлустенко Е.С. Клинико-метаболические критерии дентального перимплантита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2004. 22 с. [Tlustenko E.S. Clinical and metabolic criteria of dental peri-implantitis. Abstract of dis. ... cand. med. sciences. Samara, 2004. 22 p. (In Russ.)].
  24. Булкина Н.В., Моргунова В.М. Современные аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Особенности клинических проявлений рефрактерного пародонтита. Фундаментальные исследования 2012;(2-2):415–20. [Bulкина N.V., Morgunova V.M. Modern aspects of inflammatory periodontal disease etiology and pathogenesis. Features of refractory periodontitis clinical manifestations. Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research 2012;(2-2):415–20. (In Russ.)].
  25. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2009. С. 480. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 2000. P. 480. (In Russ.)].
  26. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И. Иммунная система и рак. Практическая онкология 2016;17(2):62–73. [Kadagidze Z.G., Chertkova A.I. Immunity and cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2016;17(2):62–73. (In Russ.)].
  27. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности. Цитокины и воспаление 2004;3(1):8–19. [Antonov V.G., Kozlov V.K. Pathogenesis of oncologic diseases: immune and biochemical phenomena and mechanisms. Extracellular and cellular mechanisms of general immunodepression and immune resistance. Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation 2004;3(1):8–19. (In Russ.)].
  28. Sahingur S.E., Yeudall W.A. Chemokine function in periodontal disease and oral cavity cancer. Front Immunol 2015;6:214. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00214. PMID: 25999952.
  29. Aggarwal B.B., Shishodia S., Sandur S.K. et al. Inflammation and cancer: how hot is the link? Biochemical Pharmacology 2006;72(11):1605–21. DOI: 10.1016/j.bcp.2006.06.029. PMID: 16889756.
  30. Bhandari S., Rattan V., Panda N. et al. Oral cancer or periimplantitis: a clinical dilemma. J Prosthet Dent 2016;115(6):658–61. DOI: 10.1016/j.prosdent.2015.10.022. PMID: 26803178.
  31. Javed F., Al-Askar M., Qayyum F. et al. Oral squamous cell carcinoma arising around osseointegrated dental implants. Implant Dent 2012;21(4):280–6. DOI: 10.1097/ID.0b013e31824cde85. PMID: 22814551.

#### Вклад авторов

А.М. Аванесов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи;  
Ю.Г. Седов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
М.Е. Балашова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

**Authors' contributions**

A. M. Avanesov: developing the research design, analysis of the obtained data, scientific editing of the article;  
Yu. G. Sedov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
M. E. Balashova: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

A. M. Аванесов/A. M. Avanesov: <https://orcid.org/0000-0003-4068-7698>

Ю. Г. Седов/Yu. G. Sedov: <https://orcid.org/0000-0002-6543-8404>

М. Е. Балашова/M. E. Balashova: <https://orcid.org/0000-0002-1120-4055>

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 11.01.2019. **Принята к публикации:** 18.02.2019.

**Article received:** 11.01.2019. **Accepted for publication:** 18.02.2019.