

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Панферова Ольга Игоревна

**Онконастороженность как компонент стоматологического здоровья у  
пациентов с риском развития злокачественных новообразований полости рта**

3.1.7. Стоматология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, доцент

Кочурова Екатерина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Решетов Игорь Владимирович

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	12
1.1. Этиология, патогенез и профилактика возникновения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.....	12
1.2. Современные взгляды на диагностику плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.....	23
1.3. Ротовая жидкость в диагностике заболеваний органов полости рта.....	28
1.4. Влияние стоматологического статуса на возникновение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.....	33
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	42
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	42
2.2. Методы обследования.....	51
2.2.1. Методы стоматологического обследования.....	51
2.2.2. Забор, подготовка и анализ ротовой жидкости.....	59
2.2.3. Методы морфологической верификации.....	61
2.2.4. Кодирование патологии слизистой оболочки полости рта .....	64
2.2.5. Стадирование плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта..	65
2.2.6. Оценка общесоматического статуса.....	69
2.3. Статистическая обработка результатов исследования.....	71
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	73
3.1. Характеристика стоматологического здоровья у группы клинического контроля (здоровых волонтеров).....	74
3.2. Оценка экспрессии матриксных протеиназ и их ингибиторов в ротовой жидкости у группы клинического контроля (здоровых волонтеров).....	78
3.3. Характеристика стоматологического здоровья у пациентов группы клинического сравнения.....	83

3.4. Оценка экспрессии матриксных протеиназ и их ингибиторов в ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения.....	90
3.5. Характеристика стоматологического здоровья у пациентов основной группы.....	103
3.6. Оценка экспрессии матриксных протеиназ и их ингибиторов в ротовой жидкости у пациентов основной группы.....	111
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>153</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>164</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>165</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>166</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>167</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Роль онконастороженности в стоматологии год от года возрастает, так как количество патологии в полости рта с высоким риском малигнизации имеет неизменный прирост. Несмотря на хорошую визуализацию опухолей полости рта, в большинстве случаев пациенты обращаются за медицинской помощью на последних стадиях заболевания [44]. На неблагоприятный прогноз оказывает влияние не только поздняя обращаемость пациентов. В связи с тем, что восприятие человеческого глаза ограничено, что особенно осложняется влажной и блестящей слизистой оболочкой, дающей переменное отражение [78, 158, 170], что при развитии заболевания приводит к высокой инвалидизации пациента. Начальная стадия процесса, по статистике, диагностируется приблизительно в 30% случаев [13]. В связи с чем актуальным является поиск маркеров ранней диагностики. Новые диагностические подходы разрабатываются с использованием биомаркеров, но без учета особенностей стоматологического здоровья пациента [3, 19, 21].

Злокачественная патология органов головы и шеи требует особого внимания в связи с высоким риском ограничения жизненной деятельности пациента даже при ранней стадии процесса. Общемировая статистика свидетельствует о ежегодном возрастании числа случаев выявления опухолевого процесса, несмотря на активное проведение профилактических мероприятий [13, 39]. По распространенности из общего объема всех новообразований онкопатология области головы и шеи составляет 20% [3, 4].

В Российской Федерации в 2020 году впервые выявлено 556 036 случаев злокачественных новообразований, среднегодовой прирост — 14,2% [44]. Наиболее распространенным среди всех злокачественных опухолей (до 90% случаев) является плоскоклеточный рак (ПКР), особенно органов полости рта и слизистой оболочки полости рта (СОПР) [2, 37, 55, 60, 63]. Тем не менее, несмотря на стремительное развитие диагностических подходов при исследовании ПКР СОПР, заболеваемость и смертность от этого заболевания все еще сохраняют неизменный прирост [13, 41].

Данная патология все чаще стала встречаться у людей молодого и среднего возраста, хотя ранее эта болезнь была более характерной для лиц пожилого возраста.

Отмечено, что рецидивы опухоли чаще встречается у более молодых пациентов с раком полости рта [141].

Неудовлетворительные тенденции течения болезни можно объяснить длительностью большинства современных диагностических мероприятий [1], что приводит к задержке постановки диагноза и, соответственно, назначения лечения, а также отсутствием стоматологического здоровья [182, 200, 216]. Большую роль в развитии ПКР СОПР играют недостаточная санация полости рта, вредные привычки и низкая онконастороженность пациентов [102].

В свою очередь биомаркеры, как молекулярные сигнатуры, являются индикаторами нормального биологического или патологического процесса и фармакологическим ответом на лечение, поэтому они могут предоставить полезную информацию для обнаружения, диагностики и прогноза заболевания [11, 29].

Таким образом, самым доступным вариантом профилактики развития ПКР СОПР является своевременная санация полости рта, но, учитывая высокую степень малигнизации и неблагоприятный прогноз, необходимы также следующие мероприятия: ранняя диагностика и диспансеризация, регулярная профессиональная гигиена, просветительская работа среди населения и образовательные мероприятия для врачей.

### **Степень ее разработанности**

К настоящему времени стоматологическое здоровье пациентов с опухолевой патологией полости рта стало предметом изучения многих как отечественных [9, 12, 26, 39], так и зарубежных авторов [78, 90, 158]. Значимость проблемы отражается в частоте встречаемости врачом-стоматологом в клинической практике пациентов с элементами поражения СОПР, также она обозначена в научных публикациях, тезисах конференций. Согласно статистическим данным, обращаемость пациентов при злокачественных новообразованиях полости рта за специализированной помощью на III стадии составляет 27,0% и на IV стадии — 36,0% [44], 10-летний прирост — 28,58% [13]. Влияние стоматологического статуса на риск развития опухолевой патологии в полости рта или изменения здоровья в связи с онкологической интоксикацией у данной категории пациентов требуют

анализа, систематизации и поиска научно-клинического решения для врачей-стоматологов, что обосновывает актуальность исследования. Практическим обоснованием для выполнения диссертационного исследования является определение влияния стоматологического здоровья на возникновение злокачественной патологии в полости рта. Актуально изучение иммуноферментного анализа матриксинов ротовой жидкости для повышения эффективности ранней диагностики злокачественной патологии слизистой оболочки полости рта.

**Цель исследования:** выявить характер возможного влияния неблагоприятных факторов стоматологического здоровья на возникновение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта на основе комплексного анализа клинических, морфологических и лабораторных данных.

**Задачи исследования:**

1. Определить распространенность нарушений стоматологического статуса у пациентов с элементами поражения слизистой оболочки полости рта на этапе первичного обращения.
2. Охарактеризовать значение индексов стоматологического здоровья у пациентов с элементами поражения слизистой оболочки полости рта на этапе первичного обращения.
3. Уточнить основные анатомические локализации патологических элементов у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.
4. Выявить уровень матриксинов у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от признака стоматологического здоровья.
5. Составить определяющие взаимосвязи возникновения патологии слизистой оболочки, стоматологического статуса и реакции биомаркеров ротовой жидкости.

### **Научная новизна**

Впервые изучен стоматологический статус, в том числе в аспекте наличия/отсутствия признака здоровья, индексы стоматологического состояния полости рта при сопоставлении с локализацией элемента поражения слизистой оболочки полости рта и морфологическим диагнозом.

Выявлены особенности стоматологического здоровья и индексов его определения у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Впервые выявлены значимые корреляционные взаимосвязи для неинвазивной ранней диагностики плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта на стоматологическом приеме:

1. «Способ дифференциальной диагностики образования слизистой оболочки ретромолярной области по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента» (патент на изобретение RU 2777180).

2. «Способ дифференциальной диагностики образования слизистой оболочки губы по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента» (патент на изобретение RU 2782092).

3. «Способ дифференциальной диагностики образования слизистой оболочки щеки по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента» (патент на изобретение RU 2782093).

4. «Способ дифференциальной диагностики воспаления и плоскоклеточного рака слизистой оболочки языка по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента» (патент на изобретение RU 2786804).

### **Личный вклад**

Исследования, указанные в диссертации, включая сбор материала и документации, обработка историй болезни, клинико-стоматологическое обследование, анализ ротовой жидкости, стоматологическая санация пациентов, выполнены лично О.И. Пнферовой. Автор самостоятельно проанализировала результаты исследований и провела статистическую обработку полученных

данных. Использование объективных и вспомогательных операционных характеристик позволило подтвердить информативность полученных данных. Научные положения, выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию диссертационной работы, обоснованы с теоретической и практической позиции.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Подтверждена роль врача-стоматолога в ранней диагностике плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, особенно на этапе первичного стоматологического обращения.

Охарактеризовано стоматологическое здоровье, а также его влияние на развитие элемента поражения слизистой оболочки полости рта.

Разработаны и внедрены в стоматологическую практику неинвазивные наборы дифференциальной диагностики плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Установлен объем и характер оказания экстренной стоматологической помощи пациентам с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Полученные результаты внедрены в лечебный процесс клиники ООО «Гармония», отделения центра челюстно-лицевой хирургии ФГБУ ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко Минобороны России; отделения онкологии хирургического профиля ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; стоматологическое отделение ФГБУЗ «72 центральная поликлиника МЧС России».

Основные положения диссертации используются в учебном процессе кафедр анатомии и гистологии человека, онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского; кафедры ортопедической стоматологии Института стоматологии им. Е. В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

## Методология и методы исследования

Научное исследование выполнено в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Морфологическая верификация биопсийного материала проведена цитологическим и/или гистологическим способами. Экспериментальный метод по определению экспрессии матриксинов выполнен иммуноферментным анализом. Динамическое наблюдение пациентов с элементами поражения слизистой оболочки полости рта включало клинικο-стоматологический осмотр, опрос, сбор анамнеза, изучение стоматологического здоровья. Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SAS 9.3. Уровень статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. Информативность диагностического теста определяли диагностической эффективностью/точностью (Efficiency/accuracy,  $E/Ac > 60\%$ ).

## Положения, выносимые на защиту

1. Стоматологический статус не является специфическим детерминантом плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта даже в сравнительном аспекте наличия/отсутствия признака ( $p < 0,05$ ). Диагностическая эффективность неинвазивного теста не показала достоверного значения в зависимости от признака стоматологического здоровья ( $De < 60\%$ ).

2. Показатели индексов, определяющих стоматологическое здоровье, у пациентов с поражением слизистой оболочки полости рта при подозрении на плоскоклеточный рак достоверно ( $p < 0,005$ ) отличаются от значений при неопухолевых поражениях у референтной группы.

3. Локализация элемента поражения слизистой оболочки полости рта коррелирует со стоматологическим здоровьем и экспрессией матриксинов ротовой жидкости. Стоматологический статус, а также индексы его определения имеют корреляционную взаимосвязь с тяжестью морфологического диагноза патологии слизистой оболочки полости рта.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология п. 5, занимающейся изучением этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта; этиологии, патогенеза основных стоматологических заболеваний, разработкой методов их профилактики, диагностики и лечения.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия п. 3, занимающейся разработкой и совершенствованием программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний.

Отрасль наук: медицинские науки.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности определяется проведением клинико-стоматологического, иммуноферментного и морфологического исследований достаточного количества пациентов с элементами поражения слизистой оболочки полости рта различной локализации и этиологии, в том числе в динамическом наблюдении. Полученные данные обработаны в соответствии с требованиями, предъявляемыми в области медицины.

Апробация диссертационной работы проведена 23 декабря 2022 г. на совместном заседании кафедр ортопедической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии им. акад. Н.Н. Бажанова, пропедевтики стоматологических заболеваний Института стоматологии им. Е.В. Боровского; кафедр анатомии и гистологии человека, онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные результаты и положения исследования доложены и обсуждены на конференциях кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Россия, Москва 2021–2022 гг.); на международных конференциях «Современные аспекты комплексной

стоматологической реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области» (Россия, Краснодар, 2021–2022 гг.).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 6 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России и индексируемых в международных базах данных Scopus, Chemical Abstracts; 4 патента на изобретение РФ; 2 публикации – в сборниках материалов международных научных конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы из 262 источников (51 отечественных и 211 зарубежных авторов). Работа проиллюстрирована 70 таблицами и 46 рисунками (гистограммы, диаграммы, схемы и фотографии).

## **ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Онконастороженность на стоматологическом приеме является базовым принципом профилактики и ранней диагностики новообразований полости рта. Важность ранней диагностики определяется не только частотой случаев, но и особенностью течения злокачественных процессов челюстно-лицевой области. Характерными областями локализации плоскоклеточного рака являются боковая поверхность языка, слизистая оболочка дна полости рта, щеки и Ретромолярная область как наиболее подверженные факторам риска [110].

В Российской Федерации за 2019 г. был зафиксирован 640 391 случай злокачественных новообразований (у мужчин — 291 497 случаев, у женщин — 348 894). Число пациентов возросло на 2,5% по сравнению с 2018 годом. Совокупный показатель распространенности составил 2676,6 на 100 тыс. населения [13, 15].

Мировая статистика заболеваемостью раком органов полости рта создает тревожную ситуацию и вызывает озабоченность, поскольку находится на 11-м месте по распространенности из общего объема новообразований области головы и шеи и составляет 20% [22, 89].

Характерными областями локализации плоскоклеточного рака (ПКР) являются боковая поверхность языка, слизистая оболочка дна полости рта, щеки и ретромолярная область как наиболее подверженные факторам риска [110].

### **1.1. Этиология, патогенез и профилактика возникновения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта**

Большая часть злокачественных новообразований, до 90%, приходится на ПКР СОПР. В странах Европы каждый год диагностируют около 700 тыс. новых случаев плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Мужчины болеют примерно

в 2 раза чаще женщин, средний возраст пациента с новообразованием области головы и шеи — около 62 лет [181].

Плоскоклеточная карцинома полости рта является одной из форм рака полости рта с плохим прогнозом и высокой смертностью. Молекулярный патогенез ПКР сложен и является результатом широкого спектра событий, которые включают взаимодействие между генетическими мутациями и измененными уровнями транскриптов, белков и метаболитов [235].

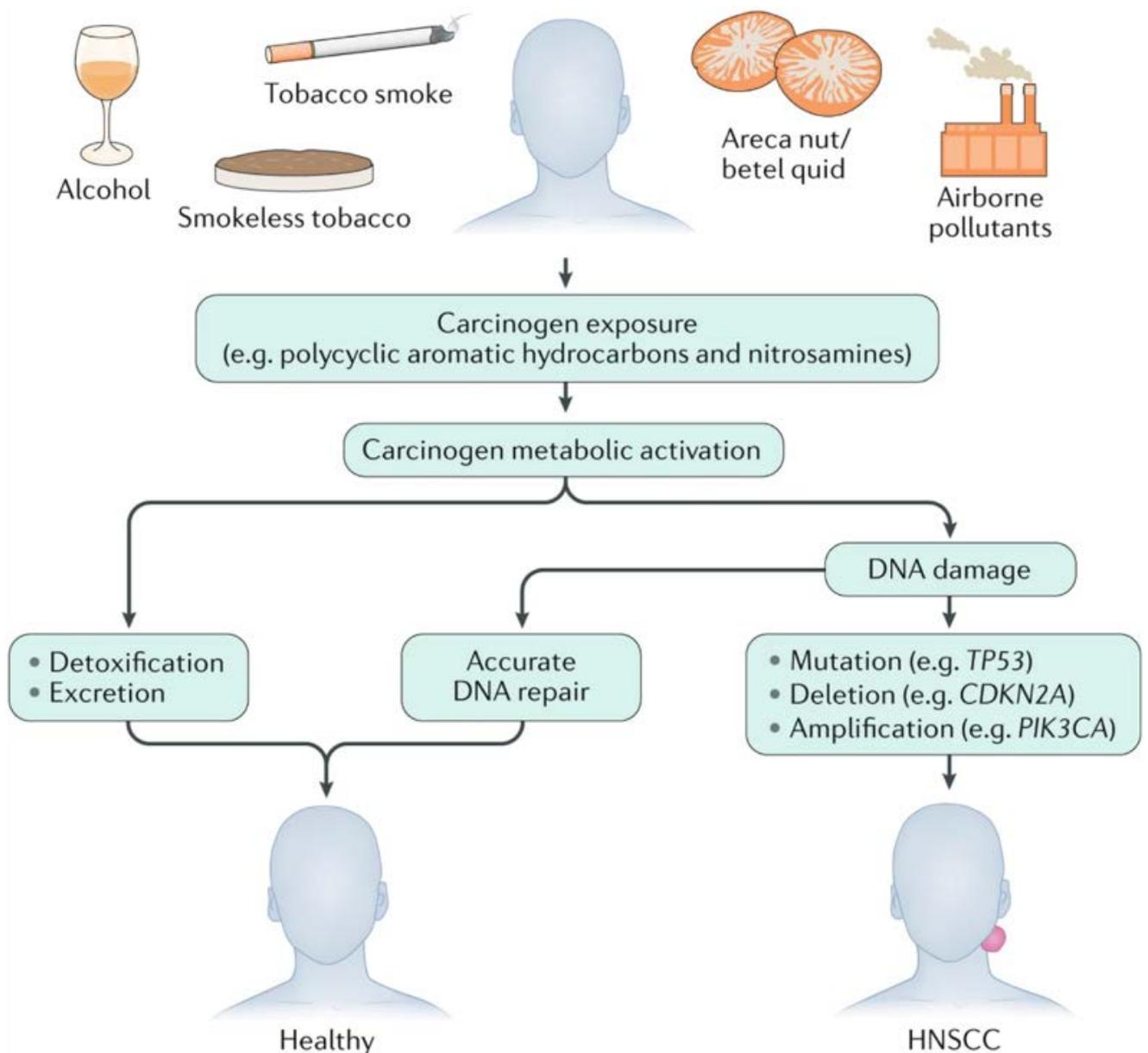


Рисунок 1 — Схема этиологических факторов, приводящих к развитию плоскоклеточного рака челюстно-лицевой области [145]

Плоскоклеточный рак СОПР имеет полиэтиологическую природу [14]. Установлена достоверная взаимосвязь между рядом внешних и внутренних факторов, воздействующих на СОПР, и развитием рака. На рисунке 1 схематично отображены основные факторы риска возникновения ПКР [145]: хронические инфекции полости рта (ВИЧ, СПИД, папиллома вирусы разных типов, грибковые заболевания и др.); хроническая травматизация СОПР (разрушенными зубами и их корнями, некачественно изготовленными протезами); предопухолевые процессы (болезнь Боуэна, веррукозная дейкоплакия, лейкокератоз); биологические канцерогены: вредные привычки (курение/жевание смесей, в том числе табачных, употребление алкогольной продукции); производственные вредности [33, 89].

Несмотря на антитабачную рекламу, уровень заболеваемости раком полости рта практически не изменился [242]. При этом с 1990 г. в США наблюдается устойчивый рост заболеваемости раком полости рта среди некурящих пациентов, среди причин — вирусы, профессиональные вредности, загрязняющие средства, генетическое влияние [33, 112]. Пациенты, употребляющие табак и орехи, имеют более высокую вероятность рака полости рта; наркозависимые женщины страдают раком полости рта в 97% случаев [149].

Табачные изделия содержат более 70 известных канцерогенов, каждый из которых связан с увеличением заболеваемости раком у потребителей табака. Доказано влияние N-нитрозонорникотина, обычно находящегося в табачных изделиях, на развитие онкопатологии головы и шеи [232]. Международное агентство Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по изучению рака классифицировало табак (курящий и бездымный) как канцероген группы 1 при раке полости рта [77], что означает наличие достаточных доказательств, позволяющих сделать вывод о канцерогенности этих продуктов для человека [8].

Во всем мире около 1,2 миллиарда человек жуют бетель-квид, причем самый высокий уровень употребления встречается среди азиатского населения. Хотя орех арека сам по себе канцерогенен, традиционно канцерогенность бетеля-квида приписывалась его содержанию в табаке. Риск развития предраковых поражений и

рака полости рта среди потребителей этих бездымных табачных изделий увеличивается в 2–15 раз среди тех, кто не употребляет табак [185].

Отмечено взаимодействие между генетическими полиморфизмами, связанными с метаболизмом алкоголя и употреблением алкоголя, с риском рака головы и шеи [151]. Исследования показывают, что безопасного нижнего предела потребления не существует. Риск увеличивается с увеличением количества алкоголя, и в большинстве исследований все виды алкогольной продукции оказывают негативное влияние, прямо пропорциональное крепости напитка [191]. Также риск увеличивается в зависимости от дозы-ответа: алкоголь увеличивает проницаемость СОПР для канцерогенов. Общее количество и продолжительность употребления алкоголя более значимы для развития рака полости рта, чем тип употребляемого алкоголя [150].

Хотя большая часть алкоголя метаболизируется в печени, внепеченочный метаболизм алкоголя до ацетальдегида происходит в СОПР, накапливается в тканях [140, 213], вызывает повреждение эпителиальных клеток, препятствует восстановлению ДНК и вызывает системные нарушения клеточного метаболизма, подавление иммунитета [139].

Употребление острой или маринованной пищи примерно 3 раза в неделю, особенно при плохом стоматологическом здоровье, провоцирует развитие плоскоклеточного рака полости рта [34]. При этом замечено, что у людей, употребляющих рыбу и морепродукты более 3 раз в неделю, доля выявления плоскоклеточного рака полости рта была ниже [190].

Исследования последних 5 лет показали, что не столько производственные вредности связаны с плохой выживаемостью пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, сколько низкий социально-экономический статус, пожилой возраст и неправильный образ жизни. Чаще всего это мужчины (77,4%) с низким уровнем образования (67,5%), которые употребляют алкоголь (73,9%) и табак (79,7%), при этом наиболее распространенная локализация новообразования — область языка (45,4%) [55].

Предопухолевые заболевания СОПР напрямую связаны с наличием дисплазии эпителия полости рта. Такие заболевания, как эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы красного плоского лишая, веррукозная и эрозивно-язвенная формы лейкоплакии, болезнь Боуэна, могут малигнизироваться с различной частотой. Сочетание ПКР с красным плоским лишаем показывает более высокий уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови при сравнении с показателями здоровых людей [115, 239].

Красный плоский лишай СОПР рассматривается как предопухолевое состояние с низким уровнем злокачественной трансформации, но риск его развития повышается при курении и употреблении алкоголя или в сочетании с гепатитом С [104]. При этом малигнизация красного плоского лишая СОПР имеет неблагоприятные прогностические параметры, особенно в отношении показателя смертности [240].

Малигнизация лейкоплакии встречается в 3–36% случаев в зависимости от формы патологии, но у большинства пациентов она не прогрессирует до рака [225]. Точная скорость злокачественной трансформации лейкоплакии в ПКР полости рта неизвестна. Исследователи сообщили о более высокой скорости малигнизации для гомогенной лейкоплакии, чем для негетерогенной лейкоплакии, и определили, что область языка находится в зоне риска в большем количестве случаев (более 22%). Факторами, повышающие риск малигнизации лейкоплакии, являются пожилой возраст, наличие *Candida albicans*, поражения лейкоплакией более 200 мм<sup>2</sup> в диаметре, длительность течения болезни, курение, женский пол [241]. Эритроплакия полости рта встречается реже, чем лейкоплакия, менее чем в 1% случаев, и возникает у пожилых людей и пациентов, употребляющих табак и алкоголь [59, 86].

Риск распространенности ПКР в области ротогортаноглотки чаще всего связан с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в первую очередь ВПЧ-16, и в меньшей степени ВПЧ-18 и другими штаммами. Примерно 33–40% пациентов с ПКР СОПР являются носителями ВПЧ-16, а 14,3% — ВПЧ-18. Источником ВПЧ в полости рта, как правило, является зубной камень [192]. Больше случаев ПКР

полости рта наблюдается у некурящих и непьющих пациентов, в основном у женщин с отрицательными анализами на ВПЧ [141].

Несмотря на прогрессирование клеточной атипии через дисплазию различной степени, которая может приводить к возникновению рака, у большинства пациентов на последней стадии опухолевого процесса не был выявлен клинически очевидный предопухолевый процесс. Наличие вируса может использоваться в качестве биомаркера для раннего обнаружения рака [175].

Другие исследования, наоборот, показывают невысокую частоту обнаружения ВПЧ при ПКР СОПР (до 8%) и не считают этот вирус ведущей причиной онкогенеза [91]. Такой разброс в представлениях о значении ВПЧ в этиопатогенезе лишней раз доказывает необходимость дальнейших исследований по данному вопросу. Ведь признание вирусной этиологии в возникновении ПКР ротогортаноглотки улучшит клинические результаты и даст возможность применения специальной профилактики инфекции ВПЧ путем вакцинации [93]. Помимо ВПЧ исследователи отмечают, что вирус герпеса (HSV-2) тоже может стать причиной возникновения ПКР. Основываясь на увеличении частоты ПКР языка и ротогортаноглоточной области у молодых людей, ведущих здоровый образ жизни, выдвинуто предположение, что частота вирусного происхождения ПКР является следствием изменения в сексуальном поведении мужчин и женщин. Отмечается противовирусное метилирование ДНК с сигнатурой экспрессии генов, особенно HSV-2 [106].

Вирус герпеса человека 4 типа, или вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), также был обнаружен в сочетании с ПКР. Еще в 1997 г. Международное агентство по изучению рака (МАИР) [77] объявило, что ВЭБ может являться причиной возникновения онкопатологии носогортаноглотки. При исследовании пациентов с ПКР методом полимеразной цепной реакции и флуоресцентной гибридизации *in situ* в 45% случаев находили геном ВЭБ. При использовании транскриптомных подходов ВЭБ обнаруживали в 80% случаев [186]. Доказано, что бактерии полости рта активируют воспалительные пути, связанные с различными стадиями

трансформации клеток [138]. Микробиом полости рта можно считать идеальным показателем наличия опухолевой прогрессии [83].

Медиаторы воспаления при заболеваниях пародонта способствуют разрушению мягких и твердых тканей рта, активируя остеокласты, что способствует инвазии опухолевых клеток в соседние ткани и может приводить к злокачественной трансформации, ведущей к раку. Известно, что ключевой возбудитель пародонтита *Porphyromonas gingivalis* повреждает местные ткани пародонта, а постоянное его воздействие способствует онкогенным свойствам эпителиальных клеток, что может являться потенциальным фактором риска развития рака полости рта [176].

*P. gingivalis* вызывает изменения морфологии клеток, увеличивает пролиферацию клеток и увеличивает их миграционные и инвазивные свойства, стимулирует рост первичных эпителиальных клеток, которые на ранней стадии заболеваний пародонта регулируют выработку активных форм кислорода. Количество *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus salivarius* и *Lactobacillus rhamnosus* растет при развитии онкологического процесса и коррелирует со стадией рака по классификации TNM. При этом количество *C. jejuni*, *Prevotella melaninogenica* и *P. pallens* корреляционно уменьшается [114].

Учитывая, что одной из распространенных причин развития предопухолевых и злокачественных заболеваний является некачественное стоматологическое лечение, врач-стоматолог играет не последнюю роль в профилактике ПКР СОПР. Главенствующими факторами развития ПКР СОПР являются травма слизистой оболочки щек и боковых поверхностей языка острыми краями протезов или зубов, парафункциональные привычки, такие как прикусывание щеки и толкание языка [83].

Вследствие этих факторов малигнизация боковой поверхности языка у некурящих встречается в 2 раза чаще, чем у курильщиков (66%). Показано, что ПКР боковой поверхности языка чаще возникает у молодых пациентов, а у пожилых пациентов — в области альвеолярной десны и дна полости рта [195].

Многочисленные исследования по оценке влияния хронической травмы при канцерогенезе показали, что, с одной стороны, стойкое механическое раздражение вызывает повреждение ДНК, что сопровождается повышенной активностью поли-АДФ-рибозной полимеразы, с другой стороны, воспаление приводит к окислительному стрессу и сопровождается высвобождением химических медиаторов цитокинов, простагландинов и фактора некроза опухоли [222].

Вышеуказанное вызывает генетические и эпигенетические изменения, повреждая ДНК, подавляет ее репарацию, изменяя факторы транскрипции, предотвращая апоптоз и стимулируя ангиогенез, что опосредованно приводит к канцерогенезу.

На всех участках СОПР расположены рецепторы TRPV1-4 (переходный рецепторный потенциал катионного канала), которые могут вызывать как апоптоз клеток, так и, наоборот, пролиферацию клеток. Исследования показали, что экспрессия TRPV сильнее выражена у пациентов с ПКР. Употребление алкогольной и табачной продукции также оказывает достоверное влияние на экспрессию рецептора TRPV1-4. Стимуляция различными раздражителями TRPV4 способствует не только миграции опухолевых клеток, но и неоваскуляризации [254].

*Основные принципы противоопухолевого лечения плоскоклеточного рака  
слизистой оболочки полости рта*

Признанным стандартом противоопухолевого лечения ПКР СОПР является комбинация [37] или избирательное применение одного из способов лечения, таких как хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия, комбинированное лечение, таргетная терапия. На сегодняшний день единого дизайна полноценного лечения все еще не существует, однако лечение можно представить в виде алгоритма [170], рисунок 2.

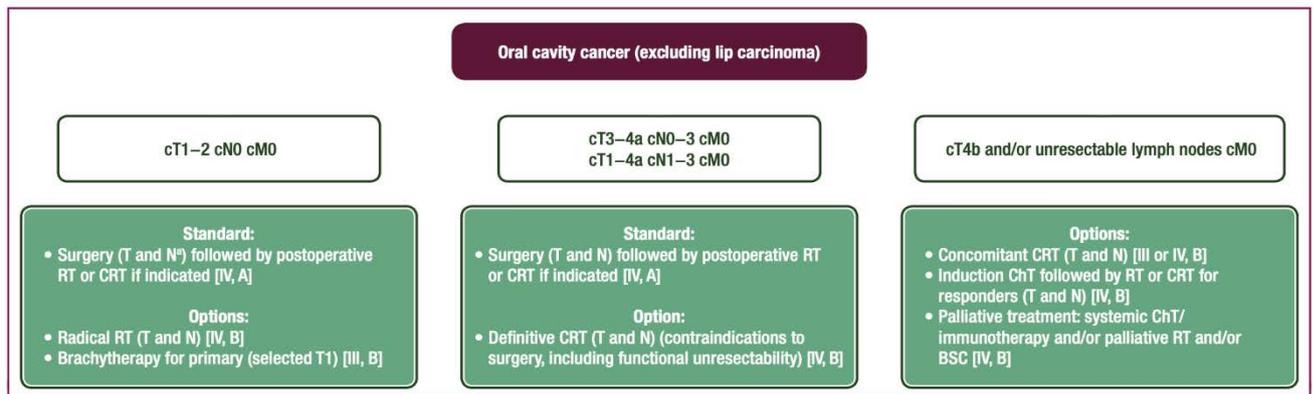


Рисунок 2 — Алгоритм лечения пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта [170]

Важное место в подготовке пациента к противоопухолевому лечению занимает санация полости рта: проведение профессиональной гигиены, замена или снятие несъемных протезов с металлическим каркасом, лечение зубов с несостоятельными коронковыми пломбами, удаление зубов с неблагоприятным прогнозом [174]. При ограниченном поражении ( $T_{is}/T_1$ ), показано хирургическое или криогенное лечение с иссечением не менее 18 лимфатических узлов, в том числе фотодинамическая терапия с ревизией лимфатических узлов [40]. При этом достигается регресс опухоли в 90–100% случаев. Такое лечение ПКР ( $T_1N_0M_0$ ) дает 5-летнюю выживаемость в 81,8%, а безрецидивное 5-летнее течение — в 67,2% случаев [158].

При опухолях  $T_{1-2}$  проводят операцию Крайля или дистанционную лимфодиссекцию и брахитерапию [18].

При поражении  $T_2$  речь уже идет о радикальной хирургической операции (5-летняя выживаемость в 33–71% случаев), в том числе в комбинации с лучевой терапией (5-летняя выживаемость в 50–87% случаев) [78].

Совершенствование подходов к хирургическому лечению онкопатологии на стадиях  $T_1/T_2$  способствовало развитию малоинвазивных доступов, в том числе робот-ассистированных [42]. При  $T_3$  стадии чаще применяют комбинированное лечение, которое способно вызвать полную (79,1%) или частичную регрессию патологии (20,9%), [143]. При расширенном вмешательстве рекомендуют проведение селективной лимфодиссекции шеи с удалением лимфоузлов [81]. При

этом селективная диссекция шеи должна распространиться на 19 или более лимфатических узлов для повышения выживаемости пациентов (67,8%) [165].

Стратегия выборочного иссечения, основанная на оценке глубины инвазии патологического очага, показала достоверность при отсечке 2 мм для языка (18,2%), 3 мм для дна ротовой полости (40,0%) и верхней десны (20%) и 4 мм для нижней десны (33,3%) и без отсечки для твердого нёба (0,0%). Избирательная диссекция шеи у пациентов с раком языка тоже способствует увеличению выживаемости. Однако отсутствуют исследования, которые бы продемонстрировали пользу селективной химиотерапии артериальной инфузией [137].

После избирательной диссекции шеи по поводу метастазов в шейных лимфатических узлах рекомендуется реабилитация для поддержания и восстановления функции плеча [183]. При резекции ПКР полости рта требуется отступить как минимум на 5 мм в здоровую сторону. Однако из-за сложного анатомического устройства челюстно-лицевой области (ЧЛО) четкие границы можно определить лишь у 50-80% пациентов [178].

Сохранение функции органа или повышение выживаемости варьируется от локализации и стадии рака, комбинации с лучевой терапией. Одновременная химиотерапия и адъювантная лучевая терапия способствуют повышению выживаемости в качестве адъювантной терапии запущенной плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациентов с высоким риском развития рецидива [128]. Адъювантное лечение показано на последних (III–IV) стадиях ПКР СОПР по классификации TNM [108]. На поздней стадии развития опухоли адъювантная химиолучевая терапия снижает риск рецидива. Однако при ранних опухолях рекомендуется как повторная хирургия, так и адъювантная лучевая терапия [53].

Предоперационная селективная инфузионная химиотерапии с локальным введением препаратов уменьшает объем резекции первичной опухоли. При этом наблюдали сильную выраженность местных побочных эффектов, но минимальную — системных [130]. Этот метод считали органосохраняющим лечением. Локальных рецидивов не наблюдали в течение 1 года [148].

Исследования показали, что для пациентов с ПКР десны верхней челюсти со стадией T4 протонно-лучевая терапия в сочетании с химиотерапией внутриартериальной инфузией не уступает другим протоколам лечения и должна рассматриваться как безопасный и эффективный вариант. Адьювантная химиолучевая терапия улучшает исходы у пациентов с большим экстранодальным распространением, но польза для пациентов с незначительным распространением неясна [90].

Очень важно определить необходимый метод/режим терапии, так как тяжелые токсические побочные эффекты несут значительный дискомфорт и их преимущество в улучшении исходов требует дальнейшей оценки [108]. К осложнениям радиотерапии относят мукозит полости рта, кандидоз, бактериальную и микст-инфекцию, ксеростомию, тризм, реже — остеорадионекроз [40], что проявляется болевыми симптомами и приводит к потере аппетита, потере веса. Особенно эти симптомы выражены к концу основного лечения, но по наблюдениям к 3 месяцам они стихают. Полное восстановление наблюдалось лишь через год [144].

Анти-EGFR антитело (цетуксимаб) оказывает аддитивный эффект при лучевой терапии или химиотерапии у пациентов с неоперабельным метастатическим или рецидивирующим раком. Тем не менее это лечение не сравнивалось со стандартной химиолучевой терапией [162].

Таргетная терапия в виде моноклональных антител при лечении онкопатологии является весьма перспективным направлением. Наиболее широко используемым препаратом данной группы является цетуксимаб [263], хотя выраженность побочных эффектов тоже значительна. Определено, что у мужчин лучшая выживаемость, чем у женщин. Это связано с тем, что проникающие в опухоль естественные Т-клетки-киллеры, незрелые дендритные клетки и макрофаги M1 связаны с опухолевыми клетками PD-L1. Они программируют апоптоз опухолевых клеток у женщин больше, чем у мужчин [248].

Гены, связанные с иммунитетом, имеют большой потенциал в качестве прогностических маркеров при многих вариантах рака. Часть исследований

показала, что полиморфизм генов XRCC2 rs2040639 (G3063A) связан со снижением риска рецидива ПКР [219].

Повышенная регуляция подопланина (PDPN) в раковых клетках при инвазии и метастазировании опухоли опосредовано может свидетельствовать о связи с неблагоприятным прогнозом при плоскоклеточной карциноме полости рта. Сверхэкспрессия подопланина может быть как независимым прогностическим биомаркером, так и терапевтической мишенью [237]. Обзор результатов современных методов лечения ПКР СОПР и оценка результатов исследования приводят к неоднозначным выводам. С одной стороны, представлена вариабельность препаратов, дозировка и способы введения химиолучевой терапии, органосохраняющие уловки хирургического лечения. С другой стороны, указывается на необходимость учета избирательности действия предложенного лечения, его высокую токсичность, локальную или общую, и спорные вопросы о выживаемости.

## **1.2. Современные взгляды на диагностику и лечение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта**

Основной задачей по снижению заболеваемости и смертности от ПКР СОПР является ранняя диагностика на начальных стадиях заболевания, что позволяет обеспечить эффективное лечение. Своевременная диагностика предопухолевых заболеваний и мониторинг пациента являются основными стоматологическими лечебно-профилактическими мероприятиями, способными значительно снизить риск развития ПКР СОПР [86]. Ранняя диагностика ПКР СОПР позволяет повысить 5-летнюю выживаемость на 84%, однако диагностика оказывается ранней лишь в 30% случаев. При диагностике на последних стадиях онкопроцесса смерть наступает в течение 1 года после установления диагноза [21, 108, 193].

### *Диагностические мероприятия*

Последовательность обследования является важным фактором для обнаружения первичной опухоли и регионарных метастазов [85, 236]. В первую

очередь врачи обращают внимание на симметричность лица пациента и размеров органов головы и шеи, равномерность тургора и цвета кожных покровов и/или слизистой и др. [172], пальпируют регионарные лимфатические узлы глотки, проводят ороскопию [92, 223, 236].

Дополнительные методы диагностики позволяют не только верифицировать диагноз, но и определить стадию процесса, предварительно понять его генез. Однако окончательный диагноз подтверждается результатами морфологической верификации биопсийного материала [25, 113]. К дополнительным средствам диагностики относят иммунологические и лучевые методы исследования, люминесцентную диагностику [15–17, 187, 205, 228, 250].

### *Оптическая визуализация*

Одним из способов неинвазивной диагностики, возможной к проведению в условиях стоматологического кабинета, является люминесцентная или флуоресцентная диагностика.

При люминесцентном методе с помощью лучей Вуда (ультрафиолетовых лучей) определяют разную флуоресценцию интактных (бледно-синеватое свечение) и пораженных тканей слизистой оболочки полости рта (различное при разных патологиях) [10, 63].

При флуоресцентной визуализации используют синий возбуждающий свет для обнаружения разницы в яркости между здоровой тканью и эпителиальной дисплазией, визуализации контраста между здоровыми тканями и патологическим очагом [62]. Флуоресцентное исследование проводят без ионизирующего излучения, красителей или контрастов. Таким образом, это исследование позволяет избежать потенциальных рисков повреждения ДНК или аллергических осложнений. Оптическая флуоресценция безболезненна, не требует контакта устройства с исследуемой тканью, что делает процедуру комфортной. Однако метод широкополосной флуоресценции требует темной среды для адекватной визуализации флуоресценции [63]. При флуоресценции S.A. Andrade и соавт. наблюдали дискретную разницу между флуоресцентным зеленоватым рисунком

прилегающей нормальной ткани и поражения, что связано с гиперкератинизацией и акантозом. Присутствие красноватой флуоресценции связывали с возможным присутствием порфиринов бактериального происхождения при воспалении [61].

Флуоресцентная визуализация может улучшить раннее обнаружение ПКР СОПР. Многие авторы рекомендуют использовать этот метод в первичной медико-санитарной помощи стоматологам общей практики, гигиенистам и стоматологам-терапевтам на первичном приеме [230].

### *Иммунологический метод*

Иммунная система играет важную роль при прогрессировании ПКР [4, 125]. Есть доказательства того, что иммунная система важна не только для прогрессирования, но и для инициации рака [107, 245].

Макрофаги играют ключевую роль при врожденном и приобретенном иммунитете, иммунорегуляторные свойства макрофагов представляют особый интерес в иммунологии опухолей [225]. Помимо количества макрофагов, связанных с опухолью, биологическое значение имеет так называемая поляризация макрофагов М1 по сравнению с М2 [60, 243]. Макрофаги М1 способствуют воспалительным реакциям, связанным с разрушением тканей, но одновременно и с защитой опухоли [225]. Макрофаги М2 обладают иммунорегуляторными свойствами и связаны с заживлением ран, восстановлением тканей, неоангиогенезом, но также с иммуносупрессией и прогрессированием опухоли [159, 234]. CD68 является признанным маркером пан-макрофагов для обнаружения моноцитов и макрофагов независимо от их поляризации [122]. Сообщается, что макрофаги поляризованной ткани М1 экспрессируют антиген CD11c [198], CD163 является наиболее известным маркером макрофагов М2 [163]. В отличие от растущего понимания роли макрофагов в прогрессировании солидных опухолей, пока мало известно о патофизиологической роли макрофагов в трансформации диспластических предшественников эпителиальных поражений в инвазивные карциномы [243, 244].

Исследователи показали, что экспрессия иммуноглобулин-подобного рецептора 1 значительно повышается в строме ПКР СОПР, а его сверхэкспрессия коррелирует с выраженной патологической степенью. Сверхэкспрессия иммуноглобулин-подобного рецептора 1 была в значительной степени связана с опухоль-ассоциированными макрофагами и маркерами клеток-супрессоров миелоидного происхождения (CD68, CD163; CD33, CD11b), индоламин-2,3-диоксигеназой (IDO) и двумя иммунными контрольными точками (B7-H3 и VISTA). Избыточная экспрессия иммуноглобулин-подобного рецептора 1 может быть связана с повышенной патологической степенью и коррелировала с иммуносупрессивными функциями при ПКР [253].

#### *Лучевые методы диагностики*

Самым популярным среди рентгенологических методов исследования является компьютерная томография (КТ). Этот метод позволяет обнаружить различия между опухолевой тканью, жировой клетчаткой и мышцами. КТ является одним из неинвазивных методов, позволяющих уточнить диагноз по TNM [210].

Такие виды исследования, как ортопантомографию или КТ нижней челюсти, не относят к методам ранней диагностики, так как онкологический процесс достоверно визуализируется при потере более трети минерализации кости [166]. Более того, если у пациента имеются большие по объему несъемные протезы с металлическим каркасом или базисом, КТ челюстно-лицевой области будет еще менее информативным [1, 206, 210, 211].

Одним из точных рентгенологических методов является магнитно-резонансная томография (МРТ) [1].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является неинвазивной, доступной, бюджетной технологией, которая хорошо переносится пациентом, по сравнению с другими видами рентгенологической диагностики (КТ, МРТ). Отсутствие лучевой нагрузки дает возможность многократного проведения исследований у пациента [1, 171].

Использование контрастного ультразвука или тонкоигольной биопсии под визуальным контролем позволяет еще больше повысить точность исследования. УЗИ обладает высоким разрешением изображения и является эффективным при ранней диагностике опухоли языка и мягких тканей щеки. Однако применение УЗИ затруднено, если очаг поражения расположен в непосредственной близости от костных структур или в дистальном отделе полости рта [211].

Сцинтиграфию применяют для предоперационного лимфатического исследования при диагностике пораженного первичного лимфатического узла. При этом определяют локализацию основного узла и планируют соответствующую хирургию [82]. Однако ряд авторов исключает диагностику онкопатологии кости нижней челюсти сцинтиграфией дифосфонатом и технецием-99 в связи с высоким риском ложноположительных результатов в виде реакции на нарушения обменных процессов или воспаления/травмы в анамнезе [68].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) используется как эффективный функциональный метод визуализации опухолей, для измерения внутриопухолевой структуры [163, 244, 253], а также для определения стадии, оценки реакции на лечение и диагностики рецидивов и метастазов во время лечения рака полости рта [131]. Введение  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы с выдержкой в течение 90 минут перед ПЭТ/КТ ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT) позволяет заподозрить наличие экстранодулярное распространение метастазов в лимфатические узлы при ПКР. Сочетая общий гликолиз опухолевого поражения с максимальным объемом поглощения лимфатическими узлами, при томографии диагностическая чувствительность, специфичность и эффективность прогноза экстранодулярного распространения составили 89, 92 и 92% соответственно [109].

### *Гистологическая верификация*

Окончательный диагноз основывается на результатах биопсии и гистологического исследования [168]. Биопсия показана при многих язвенных поражениях полости рта. Неопластические язвенные поражения могут имитировать доброкачественные язвенные поражения [117]. В связи с этим для

установления диагноза в случаях, которые не поддаются клинической идентификации, биопсия и гистологическое исследование являются приоритетными методами [105].

Безусловно, ранняя диагностика опухолевого процесса повышает выживаемость и последующее качество жизни пациентов в 5-летний период. В свою очередь, опухоли органов полости рта являются наиболее визуально доступными для ранней диагностики, однако постановка диагноза все еще превалирует на последних стадиях опухолевого процесса, что делает невозможным проведение полноценного лечения и зачастую основывается на паллиативной или симптоматической медицине. Методики УЗИ позволяют выполнять малоинвазивные манипуляции, что намного повышает точность диагностики, но недостаточно исследований, позволяющих сравнить информативность УЗИ с такими методами диагностики, как КТ, МРТ.

### **1.3. Ротовая жидкость в диагностике заболеваний органов полости рта**

Смешанная не стимулированная слюна человека содержит белки, пептиды, электролиты, органические и неорганические соли, секретируемые слюнными железами, а также жидкость десневой борозды и транссудатов слизистой оболочки [30, 202]. Открытие в слюне биомаркеров рака полости рта сделало эту биологическую жидкость превосходным диагностическим методом в молекулярной биологии [51, 208]. Биомаркеры как молекулярные сигнатуры являются индикаторами нормального биологического или патологического процесса и служат ответом на фармакологическое лечение, поэтому биомаркеры предоставляют полезную информацию для обнаружения, диагностики и прогноза заболевания [29, 255].

Состав ротовой жидкости, а также содержание биомаркеров ротовой жидкости могут меняться под воздействием внешних и внутренних факторов. Например, при высокой физической нагрузке наблюдается изменение кристаллической структуры слюны, во многом связанное с изменением белкового состава ротовой жидкости [59].

При стрессовой нагрузке происходит снижение кислотно-щелочного баланса (рН) слюны и увеличение уровня кортизола. Показана роль кортизола при размножении раковых клеток ротовой полости и ингибировании химиотерапевтических агентов [80]. Также кристаллическая структура ротовой жидкости меняется при наличии кариозных поражений и воспалительных заболеваний пародонта.

При кариозном процессе слюна обогащается минеральными компонентами, а при пародонтите — белками, например лактоферрином, уровень которого достоверно соответствует степени пародонтита [84].

#### *Влияние стоматологического здоровья на экспрессию биомаркеров*

Ряд авторов доказал, что заболевание пародонта влияет на уровень экспрессии протеиназ и их ингибиторов [83], их диагностическая значимость не подтверждена, но тем не менее говорит о чувствительности к уровню стоматологическому здоровью. В свою очередь возрастные изменения напрямую влияют на слюнные железы, и угнетение их функций выражается снижением экспрессии биомаркеров в слюне [23, 35]. Аналогичные данные приводят и другие исследователи после определения уровня интерлейкина (IL) 1 $\beta$  в ротовой жидкости пациентов при пародонтите [54, 246].

При лечении пародонтита происходит снижение уровня ряда биомаркеров ротовой жидкости, таких как MMP 8 и 9, TIMP 1, лактоферрина и хитиназы [76, 115]. Для мониторинга эффективности безоперационного лечения пародонтита предложено использование хитотриозидазы в качестве биомаркера состояния пародонта [4, 5]. При пародонтите также отмечается усиление перекисного окисления липидов [46], а после лечения пародонтита установлено повышение уровня антиоксидантов в ротовой жидкости [200].

Также есть исследования, которые показывают при воспалительных заболеваниях пародонта наличие miRNA: miR-15a, miR-29b, miR-125a, miR-146a, miR-148/148a и miR-223, тогда как уровень miR-92 заметно снижался. Связь отдельных микроРНК с уникальными аспектами заболевания пародонта и их стабильность в десневой жидкости подчеркивают их потенциал в качестве

маркеров прогрессирования заболеваний пародонта или восстановления здоровья [169].

В литературных источниках также описывают, что иммуногистохимический анализ показывает повышенное содержание кератина 10 (СК10) [79], а иммуноферментный — матриксинов [156] при таких предопухолевых заболеваниях, как лейкоплакия.

#### *Влияние стоматологического лечения на экспрессию биомаркеров*

Разумеется, существенные изменения ротовой жидкости происходят при стоматологическом лечении. Отмечено, что после проведения скейлинга уменьшается содержание клеток слущенного эпителия и белков в слюне [76], особенно на этапах ортопедического лечения [156].

Альфа-амилаза слюны имеет прямую корреляцию и связь между нейрональной активностью симпатической и парасимпатической ветвей вегетативной нервной системы, доказана ее достоверная корреляционная реакция в зависимости от варианта протетической конструкции и этапа стоматологической реабилитации. После восстановления дефекта зубного ряда мостовидными металлокерамическими протезами наблюдали значительное уменьшение количества амилазы [204], хотя повышение активности амилазы связывают с активацией ресурсов организма, чтобы справиться со стрессовым событием, таким как потеря зуба для пережевывания пищи [197].

#### *Биомаркеры в ранней диагностике*

Использование слюны для раннего выявления рака в поисках новых клинических маркеров является многообещающим подходом из-за неинвазивного отбора проб и простых методов сбора [7, 29].

Определение специфических маркеров в ротовой жидкости относят к неинвазивным методам ранней диагностики, так как прямой контакт слюны с очагами злокачественной патологии в полости рта делает ее более специфичным и потенциально чувствительным инструментом скрининга [220]. Уже

идентифицировано более 100 биомаркеров слюны (ДНК, РНК, мРНК, белковые маркеры), включая цитокины (IL-8, IL-1b, лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )), дефенсин-1, P53, CYFRA 21-1, тканевый полипептид-специфический антиген, фосфатаза с двойной специфичностью, спермидин/сперминN1-ацетилтрансфераза, профилин, кофилин-1, трансферрин и многие другие [12, 24].

Такие молекулярные биомаркеры, как CEA, CA19-9, CA-128, CA-125, CYFRA 21-1, TNF- $\alpha$  [256], протеинов (MMP-2, MMP-8, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2) [154], генома (микро-РНК) [52], гормонального фона (кортизол) [80], иммунного статуса ротовой полости (IL-8, IL-10 $\beta$ , s-IgA, IGF-1, лактоферрин, лизоцим) [221], микробиоты помогают в ранней диагностике, мониторинге и прогнозировании рака полости рта. Опухолевые клетки ПКР не только экспрессируют высокий уровень miRNA, но и секретируют определенные miR-626 и miR-5100 во внеклеточную среду, ученые предполагают, что эти miRNA могут происходить из опухолевых клеток [155, 216].

Существует корреляция между уровнем N-ацетилнейраминовой кислоты и распространением новообразования [120, 215]. Ламинин является важным гликопротеином базальной мембраны, экспрессия которого отражает целостность базальной мембраны более точно, чем другие белки внеклеточного матрикса. Этот гликопротеин можно использовать в качестве полезного маркера при оценке гистологической дифференциации и агрессивности рака полости рта. Экспрессию ламинина определяют в любых ассоциациях с клинико-патологическими параметрами (статус хирургического края, поражение лимфатических узлов, выживаемость и рецидив) [256].

Одним из наиболее важных методов в диагностике ПКР являются внутриклеточные сигнальные пути, в состав которых входят ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы АКТ и mTOR. Согласно исследованиям, в половине случаев при ПКР существует по крайней мере одно молекулярное изменение в этом сигнальном пути. Подтверждена возможность использования

микроРНК в качестве терапевтических инструментов для диагностики, а также лечения многих заболеваний [98, 215].

Ранняя диагностика опухолевого процесса органов полости рта позволяет повысить долгосрочную выживаемость пациентов, особенно при наличии злокачественного процесса. При обнаружении на ранней стадии выживаемость при ПКР доходит до 80% по сравнению с обнаружением на более поздних стадиях [221, 215].

У пациентов с ПКР СОПР микробиота слюны также отличается от макробиоты здоровых людей [124]: в ней достоверно высокое содержание *P. melaninogenica*, *Streptococcus mitis* и *Capnocytophaga gingivalis*, *Fusobacterium periodonticum*. Бактериальные исследования слюны у пациентов с множественным кариозным поражением и с заболеванием пародонта показали увеличение количества бактерий (*Corynebacterium*, *Kingella supp.*, *F. nucleatum*) в слюне при ПКР [116, 134].

К сожалению, из-за длительности диагностических мероприятий и многоэтапности направлений поликлинического звена ранняя диагностика оказывается эффективной лишь в трети случаев [29].

Таким образом, свободная нестимулированная ротовая жидкость является прекрасным диагностическим материалом, в том числе для ранней диагностики заболеваний полости рта. Непосредственная близость к опухолевому очагу позволяет учитывать слюну в комплексе онкологической диагностики.

Однако специфичность секреции слюнных желез, состояние стоматологического здоровья, вредные привычки и характер потребляемой пищи сдвигают изученные показатели, тем самым снижая диагностическую эффективность тестов. Изученные на сегодняшний день биомаркеры не имеют достаточной специфичности для диагностики или дифференцирования заболеваний полости рта, что делает актуальным изучение экспрессии биомаркеров слюны у пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом и корреляции с клиническим статусом в полости рта.

#### **1.4. Влияние стоматологического статуса на возникновение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта**

По данным современной литературы принято считать, что одной из самых частых причин развития ПКР СОПР является некачественное стоматологическое лечение [261].

По мнению ряда авторов, именно курение и алкоголь являются основными факторами риска рака полости рта. Такие факторы, как плохая гигиена полости рта, нездоровое питание и образ жизни, также вовлечены в этиологию плоскоклеточного рака головы и шеи, но не главенствуют [112, 132, 176]. Во избежание хронической травмы СОПР от зубов, пораженных кариозным процессом, несостоятельных пломб [111] и протезов, помимо лечения необходимо постоянное гигиеническое ведение пациента [239].

Важную роль в профилактике возникновения ПКР СОПР играет стоматологическое просвещение населения о необходимости своевременно обращаться за медицинской помощью. Согласно рекомендациям А.М. Мудунова и И.В. Решетова [40, 49], при наличии в течение более 3 недель таких признаков, как незаживающие язвы, пятна, затруднения при глотании, болезненность языка, нарастающая осиплость, односторонняя боль в горле, чувство заложенности носа с одной стороны или при кровянистых выделениях из носового хода, необходимо обследование у онколога [2, 26, 218].

Вариации социальных, культурных и географических факторов также влияют на поведение опухоли и реакцию на лечение [32, 65, 96]. Существует несколько исследований, показывающих связь между плохой гигиеной полости рта и раком полости рта. Эти исследования показывают связь с нечастой чисткой зубов, кровотечением десен и пародонтитом [176].

Плохая гигиена полости рта приводит к изменениям в микробиоме полости рта [56, 249, 260]. Микробиом полости рта значительно изменяется у пациентов с ПКР из-за большого количества пародонтальных патогенов *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Alloprevotella* и уменьшения количества стрептококков [167, 176].

Причем пародонтальные патогены являются фактором риска у некурящих или не употребляющих алкоголь пациентов без факторов риска ВПЧ. Дополнительным доказательством связи между воспалением, вызванным бактериями, и развитием рака полости рта был повышенный уровень IL-1 $\beta$  в слюне — воспалительного цитокина, обнаруженного у пациентов с *Prevotella tanneriae*, *Fusobacterium Nucleatum*, *Prevotella intermedia* [176].

Гальванизм проявляется неприятными ощущениями в виде покалывания в полости рта или окисления слизистой оболочки в области нахождения металла [6], однако достоверной информации как фактора развития опухоли в полости рта не получено [9]. Длительность проявлений гальванизма провоцирует хронический воспалительный процесс в полости рта, что в свою очередь достоверно является причиной возникновения ПКР СОПР [45, 47].

Таким образом, оценка состояния здоровья твердых и мягких тканей полости рта имеет большое значение для диагностики и составления плана комплексного лечения пациента с ПКР СОПР.

Согласно клиническим данным, пациенты с ПКР СОПР характеризуются приобретенными множественными признаками нарушения стоматологического здоровья, эти признаки формируют комплексы, в связи с чем не всегда достоверно можно выделить влияние одного определенного признака [24]. Среди признаков встречаются кариес и его осложнения, несостоятельность терапевтического и/или ортопедического лечения, нарушения гигиены, поражения СОПР, причем как вблизи дефекта, так и поодаль [196].

Во время процесса созревания зубной бляшки ВПЧ может быть вовлечен в структуру зубного камня вместе с некоторыми биологическими компонентами. Присутствие ВПЧ в зубном камне является потенциальным источником для выявления скрытых патогенов в исследованиях патогенеза рака полости рта, особенно ПКР [201].

В ряде случаев пациенты с онкопатологией полости рта возвращаются к проведению качественных гигиенических мероприятий лишь после психологической помощи [71]. Установлено, что проведение гигиенических

мероприятий, а также удаление зубов с признаками воспаления в области верхушек корней перед противоопухолевым лечением существенно снижает риск послеоперационных осложнений и время пребывания в стационаре [99].

Пломбировочные материалы для коронковой части зуба оказывают влияние не только на состав слюны, но и на мягкие ткани непосредственного контакта, а само стоматологическое лечение приводит к окислительно-восстановительному гомеостазу, нарушая клеточный метаболизм [262] (рисунок 3). Изучение искусственной слюны показало, что все стоматологические материалы выделяют химические вещества, однако вариабельность их и срок экстрагирования варьирует. Самую низкую концентрацию камфорхинона (CQ) выявили у Fuji II LC (Япония), высокую — Eна HRi (Италия) [212].

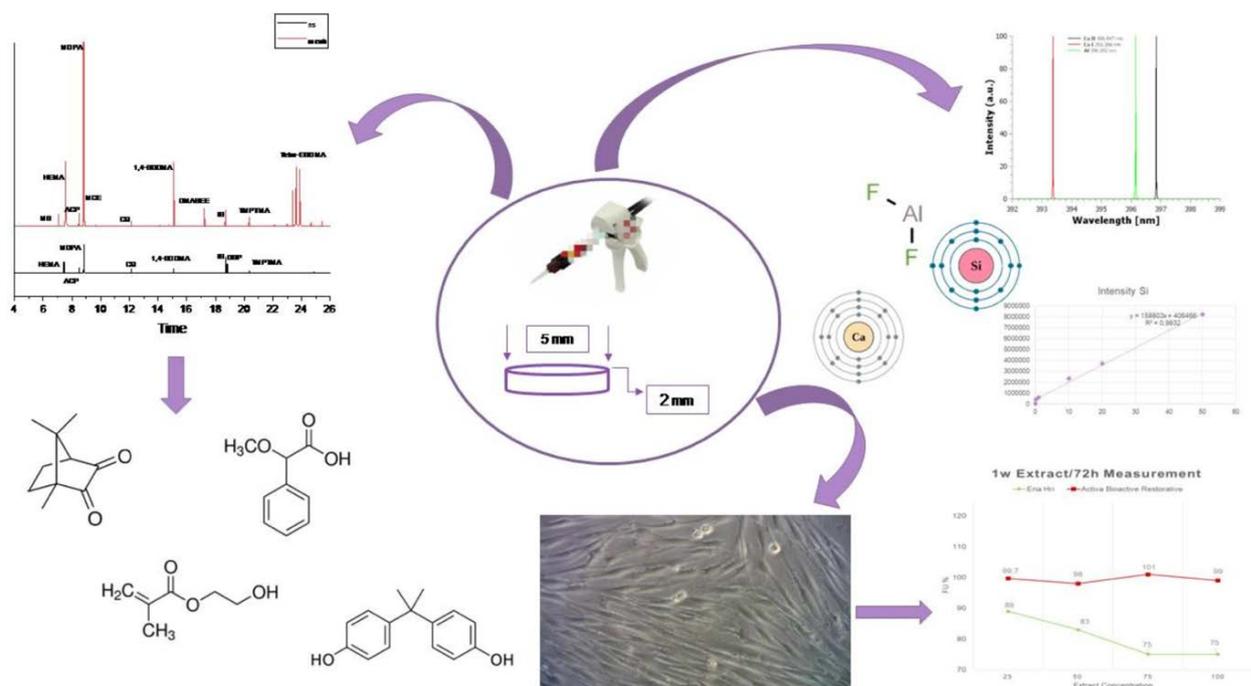


Рисунок 3 — Графический абстракт цитотоксической оценки и определения органических и неорганических элюатов из восстановительных материалов [212]

Композитный материал Activa Bioactive (США) показал значительно более высокое высвобождение НЕМА, СQ и DMAБЕЕ [74]. Однако Fuji IX (Япония) показал высокий выброс кремния, алюминия и натрия [147].

В настоящее время общественность выражает обеспокоенность в связи с вымыванием бисфенола А (BPA) из материалов, контактирующих с полостью рта, — бутылки и чашки для питья или контейнеры для пищевых продуктов. Считается, что это провоцирует ряд побочных эффектов, включая канцерогенность, мутагенность, эстрогенность и активность, индуцирующую апоптоз [72].

Следы BPA были обнаружены в материалах для реставрации зубов «Eна HRi» (Италия). В стоматологических материалах BPA используется для синтеза мономеров матрицы [157], но в процессе полимеризации BPA может не связываться с полимерной сеткой, а оставаться внутри материала. В результате BPA может легко выщелачиваться при погружении последнего в органический растворитель или воду [58], а Bis-GMA является основным компонентом «Eна HRi», из которого элюирован BPA [180].

Современные протетические материалы также подвергаются анализу на канцерогенность. Чаще всего ставится вопрос о влиянии съемных протезов из акрилатов на слюну [227], слизистую протезного поля [238]. Некоторые авторы связывают появление изъязвлений на слизистой оболочке протезного ложа с конструкцией базиса съемного протеза. Безусловно частой причиной поражения является чрезмерное удлинение границ базиса [188], лейкоплакия полости рта наблюдалась у 4% пациентов, красный плоский лишай у 2% пациентов [161, 194].

Использование съемных протезов, как частичных, так полных, вызывает изменения микробной флоры полости рта. Во многих случаях это заболевание имеет тенденцию вызывать стоматит, связанный с протезированием [207]. Более того, съемные протезы могут служить резервуаром для бактериальных патогенов, вызывающих более серьезные инфекции [203].

Сложная полимикробная биопленка способна размножаться на поверхности зубных протезов и, лишь созревая, образует видимый зубной налет. Биопленка стимулирует местный воспалительный процесс, который клинически проявляется в виде эритемы и гиперплазии [103, 258]. В системном плане зубной налет представляет собой потенциальный фактор риска системного заболевания, в

частности аспирационной пневмонии при использовании съемного протеза в ночное время [57, 135]. Отсутствие должного ухода за съемными протезами способствует образованию зубного камня и налета в области базиса и искусственных зубов [55], что потенциально приводит к стоматиту [129].

Также ВПЧ можно обнаружить у пациентов, пользующихся съемными протезами, при этом уровень гигиены незначительно влияет на распространение вируса [94, 95]. На сегодняшний день эластичные протезы являются единственным подходящим материалом для пациентов с аллергией на металл или акрил. Основными представителями являются полиамиды, ацеталы, полиэфирэфиркетоны, безмономерные акрилаты. Доказано, что использование эластичных съемных протезов позволяет снизить срок адаптации и количество необходимых коррекций [23, 27, 75]. Альтернативой полиметилметакрилата является полиэфирэфиркетон (PEEK), обрабатываемый с помощью CAD-CAM технологии [64]. Биосовместимость и биостабильность PEEK подтверждены исследованиями US FDA Drug & Device Master [69]. Этот материал не только технологичен, но и легок в уходе для пациентов [183].

У пациентов с пародонтитом после проведения лучевой терапии в 19–33% случаев возникает остеорадионекроз [228, 250], а подвижность зубов в процессе лучевой терапии усиливается и при равном соотношении длин коронковой и корневой частей зуб подлежит удалению [250]. Прогноз многокорневых зубов с обнаженной фуркацией корней также сомнителен, так как продолжающаяся потеря зубодесневого прикрепления ведет к утрате от 1/3 до 1/2 таких зубов [127]. Даже бессимптомные периапикальные поражения нуждаются в превентивном лечении, так как в последующем возможно появление симптоматики [179].

Немедленная установка имплантатов при полном отсутствии зубов у пациентов с раком полости рта показала высокую 2-летнюю выживаемость (81,9%) протезов с фиксацией на имплантатах [164]. Среднее время функциональной установки зубного протеза составляло 336 дней после операции и было больше у пациентов, которые не получали послеоперационную лучевую терапию. За весь

период наблюдения выживаемость имплантата составила 90,7%, что сопоставимо с исследованиями по отложенной установке имплантата [97, 216].

Ретроспективный анализ показал, что при дозе лучевого облучения более 70 Гр установку имплантата отменяли из-за высокого риска развития остеорадионекроза [246]. Назначенная послеоперационная лучевая терапия более 60 Гр с последующей пластикой свободным лоскутом вызывала повышение риска развития остеорадионекроза в нем [100]. Даже при отложенной установке имплантатов наблюдали более медленную протезную реабилитацию в интервале от 24 до 60 месяцев после операции [87]. Из-за этого большинство пациентов получили протезы с опорой на имплантаты в срок от 24 до 60 месяцев после операции, но лучевая терапия все еще оставалась одним из основных факторов противопоказания к имплантации [88].

При необходимости проведения алло/аутооттрансплантации, лучевую и/или химиотерапию проводят после пластики в срок, обусловленный планом основного лечения [153, 177], однако противоопухолевая лучевая терапия вызывает интерстициальный и периваскулярный фиброз [133], а прорастание реципиентных сосудов в облученной ткани затруднено [208]. Более того, микрососудистые анастомозы в облученных сосудах очень слабые из-за прогрессирующего фиброза интимы и атеросклероза облученных сосудов [133]. При наличии дооперационной инфекции и в анамнезе лучевой терапии в половине случаев (у 4 из 9 пациентов) наблюдали тяжелую послеоперационную инфекцию [230].

Выживаемость стоматологического лечения зуба можно вычислить согласно классификации Самет-Йоткович [213]. Автор предложил оценку по 4 признакам с последующими рекомендациями подготовки зуба: А, В, С, D или X, где А — благоприятный исход, X — хирургическое лечение. Частым осложнением лучевой терапии является «лучевой кариес». Во время прохождения лучевой терапии или сразу после курса происходит снижение индексов гигиены, КПУ [152, 225], изменения количественного и качественного состава слюны, ксеростомия, которая и является одной из причин патологии твердых тканей зубов [66]. При радиотерапии снижается устойчивость дентин-эмалевого соединения к действию

кислот, но при этом сама пульпа не претерпевает изменений, сохраняя свои функции [50]. Поэтому для пациентов, проходящих лучевую терапию, характерно поражение резистентных зон — вестибулярных поверхностей в области шеек зубов [43].

При ксеростомии применяют М-холиномиметики, слюнозаменители, ополаскиватели с карбоксиметилцеллюлозой, спреи с муцином, полиакриловую кислоту и жевательные резинки без сахара [118].

Для снижения выраженности болевых симптомов острого мукозита СОПР исследователи рекомендуют аппликации или спреи на основе анестетиков артикаинового ряда [67]. С целью предупреждения инфекционных осложнений мукозита СОПР используются антисептические средства (хлоргексидин) и противовоспалительные (глюкокортикостероиды) [48].

Некоторые авторы указывают на пользу яблока, манго, крыжовника, черной сливы и фалсы в качестве радиозащитных средств. Положительные эффекты опосредованы запуском свободных радикалов, антиоксидантными, антимуtagenными и противовоспалительными эффектами [160].

В процессе проведения лучевой терапии и после нее снижается слюноотделение, поэтому пациентам рекомендуется интенсивное использование средств фторпрофилактики [119]. Например, ежедневное полоскание ротовой полости 2,2–3% раствором фторида натрия (NaF), 1 раз в 2 дня аппликации 1% геля NaF в специальной капле или использование фторсодержащей зубной пасты с содержанием фтора 1,1% [223]. При строгом выполнении протокола фторирования зубов до 84% пациентов после лучевой терапии не нуждались в стоматологическом лечении [119].

До проведения лучевой терапии для профилактики осложнений необходимо санировать пациентам полость рта. При лечении патологии твердых тканей зубов следует применять стеклоиономерный цемент. Протезирование рекомендуется начать через 2–3 месяца после лучевой терапии или через 6 месяцев, если до начала лучевой терапии были выполнены удаления зубов [250]. Следует отметить, что необходима точная посадка протезов для уменьшения травмы слизистой оболочки

и предупреждения болевых ощущений у пациента [73]. Ортопедическое стоматологическое лечение пациентов с ПКР СОПР целесообразно проводить не ранее чем через 6 месяцев после хирургического этапа лечения основной патологии. В случае съемного протезирования предпочтение следует отдать материалам, к поверхности которых адгезия микроорганизмов будет минимальной [73].

Установлена четкая корреляция между типом конструкции, материалом ортопедических протезов и уровнем экспрессии определенных биомаркеров на протяжении длительного времени использования протеза, что позволяет оценить способность адаптации организма к ортопедическому лечению [20, 23, 173].

Альтернативным вариантом является протезирование на дентальных имплантатах, которое позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов [182]. Рекомендуется устанавливать имплантаты не ранее чем через 12 месяцев после завершения лучевой терапии и протезировать лишь через 6 месяцев после установки [232], так как риск отторжения имплантата выше в участках костной ткани, подверженной лучевой терапии, и достигает 30,7%, в то время как в интактной костной ткани этот показатель составил 3,5% [102]. Для минимизации контакта протеза со слизистой оболочкой полости рта рекомендуется изготовление несъемной конструкции [256].

Несмотря на стремительное развитие диагностических подходов при исследовании ПКР СОПР, заболеваемость и смертность от него неизменно растут. Сохраняется также вектор на омоложение данной патологии, которая ранее считалась более характерной для лиц пожилого возраста.

Данные неудовлетворительные тенденции можно объяснить такими факторами, как:

– длительность диагностических мероприятий, что приводит к задержке постановки диагноза и, соответственно, лечения [70];

– отсутствие стоматологического здоровья и низкая осведомленность населения об основных этиологических факторах появления новообразований полости рта, а также низкая онконастороженность пациентов [188].

Такие осложнения основного лечения, как стоматиты, эпителииты, отторжения аллотрансплантатов, их секвестрация, заставляют врачей постоянно искать новые комбинации, препараты и дозы как для химиотерапии, так и для лучевой [126, 136, 251, 258].

Мультидисциплинарный подход при планировании комплексного лечения пациентов с ПКР СОПР значительно снижает риск возникновения возможных осложнений, выраженность проявлений, а также максимально сохранить функции органов ЧЛЮ.

Первичным врачом, способным предотвратить чрезмерную травму слизистой оболочки полости рта, заподозрить опухолевую патологию или подготовить пациента к основному противоопухолевому лечению ЧЛЮ является стоматолог. Однако для максимального сохранения функции органов ЧЛЮ пациента с ПКР ОПР возникает необходимость в формировании команды специалистов смежных специальностей, в том числе и стоматологического направления.

Таким образом, самым доступным, но оттого не менее важным вариантом профилактики развития ПКР СОПР является санация полости рта, но, учитывая высокую степень малигнизации и неблагоприятный прогноз, необходимы следующие мероприятия: ранняя диагностика и диспансеризация, регулярная профессиональная гигиена, просветительская работа среди населения и образовательные мероприятия для врачей.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-стоматологический осмотр полости рта, в том числе при помощи утвержденных стоматологическими ассоциациями индексов гигиены, состояния пародонта и твердых тканей зубов осуществляли в соответствии с национальными стандартами Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 и правилами Good Clinical Practice/ICH GCP [142]; определение экспрессии биомаркеров ротовой жидкости применяли в рамках клинического исследования в соответствии с правилами Good Laboratory Practice (GLP) [121] в рамках клинического испытания согласно профессиональному стандарту [36] и под контролем локального этического комитета при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, протокол № 23-22 от 17.11.2022 с указанием их в информации для пациента с формой информированного согласия и соблюдением обязательств о конфиденциальности и составлением письменного договора с пациентом.

### 2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Для выполнения научно-исследовательской работы было проведено контролируемое проспективное нерандомизированное распределение без параллельного или последовательного включения в группы.

Окончательный дизайн исследования представлен 230 пациентами в возрасте от 20 до 84 лет (медиана возраста  $53,0 \pm 0,7$  года), из них 51 мужчина и 179 женщин, таблица 1.

Основным критерием отбора пациентов в исследование являлось наличие элемента поражения на СОПР неуточненного генеза для последующей дифференциальной диагностики. Затем группы формировали по принципу наличия/отсутствия ПКР СОПР: 69 человек — пациенты с элементами поражения слизистой оболочки полости рта неонкологического генеза (группа клинического сравнения, ГКС), 142 — с подтвержденным морфологическим диагнозом

«плоскоклеточный рак» слизистой оболочки полости рта (основная группа, ОГ). Также ввели группу клинического контроля (ГКК), состоящую из 19 здоровых волонтеров с хорошим уровнем стоматологического здоровья, без клинических проявлений опухолевого процесса в полости рта.

Таблица 1 — Дизайн исследования

Обследование пациентов	Группы пациентов		
	контроля	сравнения	основная
Клинико-стоматологический осмотр:	19	69	142
– индексы гигиены	19	58	61
– индексы кровоточивости	19	58	53
– индексы заболевания пародонта	19	58	53
– индекс интенсивности кариеса	19	69	116
Протеомный анализ:	19	69	142
– при первичном обследовании	—	69	142
– при динамическом наблюдении	—	7	142
Морфологическая верификация	—	7	142
<i>Всего</i>	<i>230 человек</i>		

Критериями включения пациентов в исследования являлись согласие на исследование, отсутствие в анамнезе онкопатологии или сочетанной патологии. При распределении пациентов по группам дополнительными критериями включения в ОГ являлись подтвержденный диагноз «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта», обращение по поводу наличия элемента поражения СОПР до начала противоопухолевой терапии; в ГКК — наличие поражения или форменного элемента на слизистой оболочке полости рта, отсутствие онкологического и отягощенного общесоматического анамнеза; в ГКК — отсутствие отягощенного стоматологического здоровья и поражения СОПР, санация полости рта.

Критерии не включения: возраст моложе 20 лет или старше 84 лет, женщины в период беременности и/или лактации, отдаленное метастазирование, рецидив или прогрессирование опухоли любой локализации, сочетанная онкопатология. Из группы сравнения исключали при изменении диагноза на любом этапе исследования.

Пациентов исключали из исследования на любом из этапов при отказе от участия в исследовании, наступления беременности или периода лактации у женщин, отягощении общесоматического анамнеза, диагностировании сочетанной патологии, в том числе онкологического генеза.

После получения морфологических данных о верификации биопсийного материала в исследование было отобрано 142 пациента с подтвержденным клиничко-морфологическим диагнозом «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта» без регионарного или отдаленного метастазирования.

Группа клинического сравнения введена в исследование для изучения референтных значений и определения реакции экспрессии матриксинов при различных изменениях стоматологического статуса у пациентов без отягощенного анамнеза и опухолевой инвазии любой локализации.

Все пациенты ОГ и ГКС нуждались в стоматологическом лечении, вне зависимости от причины их обращения.

Во всех группах исследования преобладали пациенты женского пола (77,83%), что может быть связано с эстетической составляющей обращаемости (рисунок 4) и подтверждается статистическими данными, полученными в ходе 10-летнего наблюдения за приростом заболеваемости злокачественными новообразованиями полости рта (в 2020 г.) [13].

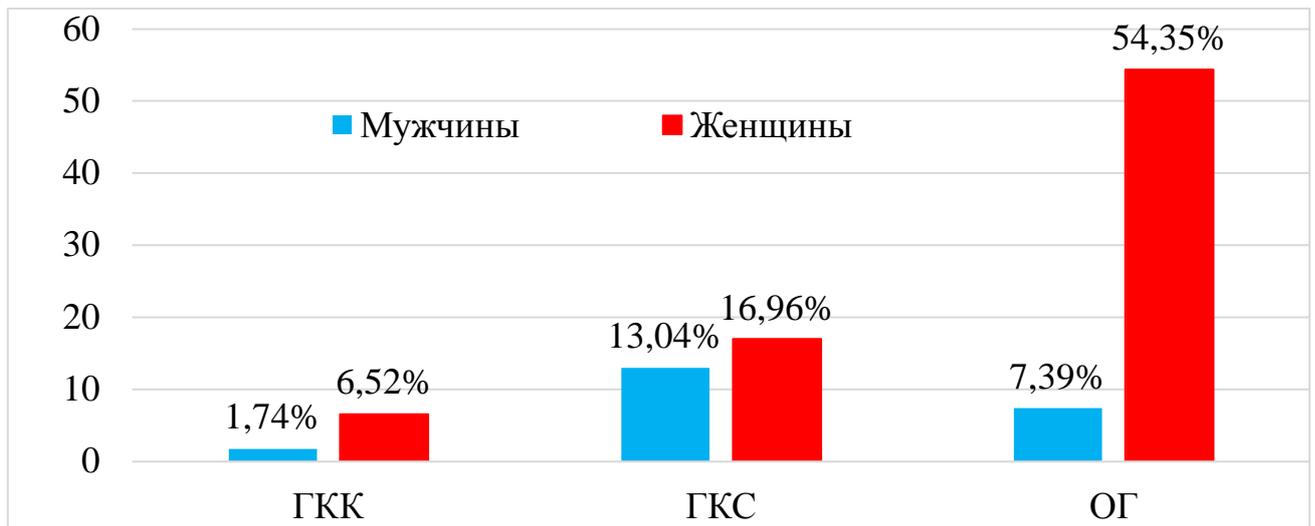


Рисунок 4 — Распределение пациентов групп исследования по полу, %

Распределение пациентов с плоскоклеточным раком органов полости рта по возрастным группам проводилось согласно классификации ВОЗ и рекомендациям А.Д. Каприна [13].

Наиболее выраженная возрастная группа по классификации ВОЗ у пациентов без онкопатологии приходилась на период молодости (8,26% ГКК и 18,79% ГКС). В ОГ — пожилой возраст для пациентов с санацией полости рта (18,26%) и средний — для пациентов, нуждающихся в стоматологическом лечении (12,17%, таблица 2). Долгожителей среди пациентов не встречали. В связи с этим при дальнейшем исследовании группу долгожителей статистически не упоминали.

Распределение пациентов по возрастным группам согласно рекомендациям МНИОИ им. П.А. Герцена показало, что наибольшая обращаемость пациентов с диагнозом «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта» в возрасте 60–64 года, что соответствует статистическим данным за 2020 г. [13] (таблица 3).

Таблица 2 — Распределение пациентов с онкологическим поражением слизистой оболочки полости рта по возрасту согласно классификации ВОЗ

Возрастная группа	Группы исследования			Итого
	ГКК	ГКС	ОГ	
Молодость (18–44), абс.	19	43	8	70
%	8,26	18,70	3,48	30,43
Средний возраст (45–60), абс.	0	15	46	61
%	0,00	6,52	20,00	26,52
Пожилой возраст (61–75), абс.	0	10	69	79
%	0,00	4,35	30,00	34,35
Старческий период (76–90), абс.	0	1	19	20
%	0,00	0,43	8,26	8,70
Всего, абс./ %	19/8,26	69/30	142/ 61,74	230/100

Таблица 3 — Распределение пациентов основной группы по возрастным группам согласно рекомендациям МНИОИ им. П.А. Герцена

Возрастные группы, годы	Количество пациентов (n=142)	
	абс.	%
35–39	1	0,70
40–44	7	4,93
45–49	13	9,15
50–54	15	10,56
55–59	18	12,68
60–64	32	22,54
65–69	17	11,97
70–74	20	14,08
75–79	11	7,75
80–84	8	5,64
<i>Всего</i>	<i>142</i>	<i>100,00</i>

Состояние твердых тканей зубов и состоятельность пломб, несъемных и съемных протезов подтверждали клиническими и рентгенологическими методами. Среди поражений СОПР отмечали первичные и вторичные элементы [146] (таблица 4).

Для статистического учета пациентов была введена формализованная история болезни (ФИБ) по учету пациентов (таблица 5).

Таблица 4 — Стоматологический статус у пациентов групп исследования

Признак стоматологического здоровья	Группы исследования					
	ГКК		ГКС		ОГ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Зубные отложения	3	15,79	36	52,17	116	81,69
Острый край зуба/пломбы/протеза	0	0,00	18	26,09	100	70,42
Пломба коронковой части зуба	17	89,47	59	85,51	122	85,92
Несъемный протез	0	0,00	15	21,74	74	52,11
Съемный протез	0	0,00	11	15,94	26	18,31
Поражение слизистой оболочки	0	0,00	69	100	127	89,44
<i>Всего</i>	<i>19</i>	<i>100,00</i>	<i>69</i>	<i>100,00</i>	<i>142</i>	<i>100,00</i>

Примечание — ГКК — группа клинического контроля; ГКС — группа клинического сравнения; ОГ — основная группа.

Таблица 5 — Формализованная история учета пациентов

№ п/п	Признак	Кодировка
1	ФИО	
2	Возраст, полных годы	
3	Пол	М – 1; Ж – 0
4	Диагноз: рак плоскоклеточный	Есть – 1; нет – 0
5	Стадия по классификации TNM	I, II, III, IV
6	Регионарные метастазы, количество	0, 1, 2, 3, 4
7	Performance status ECOG	0, 1, 2, 3, 4

## Продолжение таблицы 5

Анатомическая локализация новообразования слизистой оболочки полости рта		
8	Язык	Есть – 1; нет – 0
9	Десна челюсти верхней/нижней	Есть – 1; нет – 0
10	Дно полости рта	Есть – 1; нет – 0
11	Нёбо мягкое/твёрдое	Есть – 1; нет – 0
12	Щека	Есть – 1; нет – 0
13	Губа	Есть – 1; нет – 0
14	Ретромолярная область	Есть – 1; нет – 0
Гигиеническое состояние полости рта		
15	Мягкие зубные отложения	Есть – 1; нет – 0
16	Твёрдые зубные отложения	Есть – 1; нет – 0
17	РНР	0, 1, 2, 3
18	Индекс Грина–Вермиллиона (ОHI-S)	0, 1, 2, 3
19	Индекс Силнеса–Лоэ	0, 1, 2, 3
Пародонтальный комплекс		
20	Гингивит	Есть – 1; нет – 0
21	Пародонтит	Есть – 1; нет – 0
22	Индекс Мюллемана–Коуэлла	0, 1, 2, 3
23	СРITN	0, 1, 2, 3, 4
24	Пародонтальный индекс	0, 1, 2, 3
25	РМА	0, 1, 2, 3
Кариозные поражения и их осложнения		
26	Кариозные поражения	Есть – 1; нет – 0
27	Пульпит	Есть – 1; нет – 0
28	Периодонтит	Есть – 1; нет – 0
29	Индекс КПУ	0, 1, 2, 3, 4

## Продолжение таблицы 5

Полученное стоматологическое лечение		
30	Терапевтическое лечение	Есть – 1; нет – 0
31	Ортопедическое лечение — съёмный протез	Есть – 1; нет – 0
32	Ортопедическое лечение — несъёмный протез	Есть – 1; нет – 0
33	Хирургическое лечение	Есть – 1; нет – 0
34	Установленные дентальные имплантаты, количество	Есть – 1; нет – 0
Нуждаемость в стоматологическом лечении		
35	Гигиенические манипуляции	Есть – 1; нет – 0
36	Терапевтическое лечение	Есть – 1; нет – 0
37	Ортопедическое лечение	Есть – 1; нет – 0
38	Хирургическое лечение	Есть – 1; нет – 0
Дефект зубного ряда		
39	Удаленные зубы	Есть – 1; нет – 0
40	Полное отсутствие зубов	Есть – 1; нет – 0
Элементы поражения слизистой оболочки полости рта		
Фактор, усугубляющий здоровье полости рта		
41	Травма от острых твердых тканей зубов	Есть – 1; нет – 0
42	Травма от острого края пломбы	Есть – 1; нет – 0
43	Травма от съёмных протезов	Есть – 1; нет – 0
44	Травма от протеза	Есть – 1; нет – 0
45	Функционально несостоятельные несъёмные стоматологические протезы	Есть – 1; нет – 0
46	Функционально несостоятельные съёмные стоматологические протезы	Есть – 1; нет – 0
47	Гальванизм	Есть – 1; нет – 0
Факторы, провоцирующие канцерогенез в полости рта		
48	Регулярное потребление содержащей табачных изделий	Есть – 1; нет – 0

## Продолжение таблицы 5

49	Употребление наркотических веществ	Есть – 1; нет – 0
50	Профессиональные вредности	Есть – 1; нет – 0
51	Прикусывание щек/губ (самоедство)	Есть – 1; нет – 0
Семиотика жалоб на этапе первичного обращения:		
52	Боль в области поражения	Есть – 1; нет – 0
53	Сухость слизистой оболочки полости рта	Есть – 1; нет – 0
54	Жжение в области поражения	Есть – 1; нет – 0
55	Дискомфорт, связанный с опухолью	Есть – 1; нет – 0
Протеомный анализ ротовой жидкости:		
56	ММП/ММР-2	нг/мл
57	ММП/ММР-8	нг/мл
57	ММП/ММР-9	нг/мл
59	ТИМП/ТИМР-1	нг/мл
60	ТИМП/ТИМР-2	нг/мл

В данной форме количественные показатели представлены в абсолютных значениях, качественные — в виде бинарного кода. Признаки 1–7 содержат общую информацию о пациентах (ФИО, возраст, пол и другое) и самочувствие на момент первичного обращения. Под номерами 8–14 зарегистрирована информация о локализации элемента поражения СОПР для основной и группы сравнения. Признаки 15–40 содержат информацию о стоматологическом здоровье в виде наличия/отсутствия признаков и результаты индексации статуса. Признаки 41–47 характеризуют факторы, усугубляющие здоровье полости рта, 48–51 — семиотику жалоб на этапе первичного обращения пациентов за помощью, 56–60 — соответствуют исследуемым биомаркерам в ротовой жидкости. Информацию из ФИБ вносили в программу для статистической обработки вручную.

## **2.2. Методы обследования**

Обследование пациентов исследуемых групп проводили в клинике ООО «Гармония», отделении ортопедической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); отделениях центра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; отделения онкологии хирургического профиля федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации; стоматологического отделения федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «72 Центральная поликлиника Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий».

При подтверждении злокачественного диагноза СОПР дальнейшее обследование проводили согласно рекомендациям Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи (РОСОГШ) [15, 17], в том числе зарубежных ассоциаций NCCN [198] и ESMO [123].

Дополнительный комплекс методов исследования был введен для возможности раннего выявления злокачественного процесса и определения причинно-следственной связи его возможного возникновения относительно стоматологического здоровья и представлен опросом, клинико-стоматологическим осмотром, лабораторными исследованиями (рисунок 5).

### **2.2.1. Методы стоматологического обследования**

Стоматологическая оценка здоровья пациентов всех исследуемых групп включала опрос, внешний осмотр ЧЛЮ, сбор анамнеза, пальпацию шейных,

подподбородочных, поднижнечелюстных лимфоузлов, осмотр преддверия и собственно полости рта (слизистой оболочки дна полости рта, языка, щеки, нёба, нёбных миндалин и зева); зондирование и перкуссию зубных рядов. К дополнительным методам обследования относили выполнение рентгенологической диагностики (внутриротовая контактная рентгенография, ортопантомография), оценку основных стоматологических индексов.



Рисунок 5 — Методология исследования

Особое внимание обращали на состояние слизистой оболочки внутренней поверхности губ, щек по линии смыкания зубов, дна, а также область, граничащую с пораженными зубами/несостоятельными протезами.

Среди пациентов группы сравнения зубные отложения, травмирующий край и/или несостоятельную конструкцию протеза чаще встречали при осмотре мужчин. Среди женщин распространенным признаком является пломба коронковой части зуба. Осмотр пациентов с ПКР СОПР показал бóльшую выраженность всех

признаков стоматологического статуса, наоборот, среди женщин, особенно зубные отложения (таблица 6).

Для определения достоверности реакции экспрессию биомаркеров ротовой жидкости на изменения/особенности стоматологического здоровья были изучены некоторые индексы гигиенического состояния полости рта, пародонта, твердых тканей зубов. Для окрашивания налета пациенту предлагали разжевать таблетку «Динал» (Стомадент, Россия) в течение 1 минуты с последующим прополаскиванием полости рта, согласно инструкции.

Таблица 6 — Стоматологический статус у пациентов групп исследования в зависимости от пола, %

Признак стоматологического здоровья	ГКС (n=69)		ОГ (n=142)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Зубные отложения	28,98	23,18	6,33	155,07
Острый край зуба/пломбы/протеза	14,49	11,59	11,59	64,78
Коронковая пломба	28,98	56,52	9,15	76,76
Несъемный протез	13,04	8,69	10,56	41,54
Съемный протез	15,94	0	4,22	14,08
Поражение СОПР	43,48	56,52	9,15	80,28
<i>Всего</i>	100		100	

П р и м е ч а н и е — ГКС — группа клинического сравнения; ОГ — основная группа.

При определении пародонтальных индексов были исключены пациенты с полным отсутствием зубов. В связи с доказанной прямой корреляционной зависимостью отягощенности стоматологического здоровья от тяжести (стадии) опухолевого процесса, для определения индексов были исключены пациенты III–IV стадий по классификации TNM. Здоровые волонтеры (ГКК) участвовали в 100% случаев (таблица 7).

Таблица 7 — Распределение пациентов групп исследования для определения индексов стоматологического здоровья, абс.

Индекс	Группа исследования		
	ГКК	ГКС	ОГ
РНР	19	58	61
Грина–Вермиллиона (ОHI-S)	19	58	61
Силнеса–Лоэ	19	58	61
СРITN	19	58	53
Пародонтальный	19	58	53
Мюллемана–Коуэлла	19	58	53
РМА	19	58	53
КПУ	19	69	116
<i>Всего</i>	<i>19</i>	<i>69</i>	<i>142</i>

П р и м е ч а н и е — ГКК — группа клинического контроля; ГКС — группа клинического сравнения; ОГ — основная группа.

*Индекс эффективности гигиены полости рта* (РНР, Podshadley, Haley, 1968, таблица 8) использовали для оценки гигиенического состояния полости рта пациентов всех групп, путем обследования окрашенных поверхностей зубов: вестибулярно — 1.6, 1.1, 2.6, 3.1 и язычно — 3.6, 4.6. При отсутствии зуба, обследовали соседний, в пределах одноименной группы. Зубы, вовлеченные в стоматологические протезы, обследовали как естественные.

При отсутствии окрашивания присваивали код «0», при выявлении налета — «1». Расчет индекса проводили по формуле, стандартно, суммированием всех кодов каждой группы и делением на число зубов:

$$РНР = \frac{\sum \text{кодов всех зубов}}{\text{Количество обследованных зубов}}$$

Таблица 8 — Интерпретация индекса эффективности гигиены полости рта (PHR, Podshadley, Haley, 1968)

Баллы	Значение индекса	Оценка гигиены пациента
0	0	отличная
1	0,1–0,6	хорошая
2	0,7–1,6	удовлетворительная
3	1,7 и более	неудовлетворительная

*Гигиенический индекс Грина–Вермиллиона* (Greene–Vermillion, OHI-S, 1964, таблицы 9–10) применяли для оценки площади поверхности зуба, покрытой налетом и/или зубным камнем. Для этого пуговчатым зондом исследовали щечные поверхности 1.6, 2.6 и язычные — 3.6 и 4.6, вестибулярные — 1.1, 3.1.

Таблица 9 — Критерии оценки гигиенического индекса Грина–Вермиллиона (Greene–Vermillion, OHI-S, 1964)

Индекс	Зубной налет	Зубной камень
0	отсутствует	отсутствует
1	мягкий зубной налет покрывает до 1/3 коронковой части зуба/протеза	наддесневой зубной камень до 1/3 коронковой части зуба/протеза
2	налет покрывает от 1/3 до 2/3 коронковой части зуба/протеза	наддесневой зубной камень от 1/3 до 2/3 коронковой части зуба/протеза; поддесневой зубной камень в виде отдельных глыбок
3	мягкий налет покрывает более 2/3 поверхности коронковой части зуба/протеза	наддесневой зубной камень более 2/3 коронковой части зуба/протеза; поддесневой зубной камень по периметру зуба/протеза

Расчет проводили по формуле, стандартно:

$$OHI - S = \frac{(OHI - D)}{6 + (OHI - C)/6}$$

Таблица 10 — Интерпретация гигиенического индекса Грина–Вермиллиона (Greene–Vermillion, OHI-S, 1964)

Индекс	Баллы	Значение	Уровень гигиены
0	0-0,6	Низкий	Хорошая гигиена
1	0,7–1,6	Умеренный	Удовлетворительная
2	1,7–2,5	Высокий	Неудовлетворительная
3	2,6 и более	Очень высокий	Плохая

*Пародонтальный индекс CPITN (ВОЗ)* применяли для оценки нуждаемости в пародонтологическом лечении пациентов. Для этого пародонт исследовали в области шести групп зубов — 1.7/1.6, 1.1, 2.6/2.7, 3.7/3.6, 3.1, 4.6/4.7 по бальной системе от «0» (здоровый пародонт) до «4» (пародонтальный карман 6 мм и более), отсутствующий зуб — X (таблица 11). Расчет производили стандартно, по формуле:

$$CPITN (ВОЗ) = \frac{\sum \text{баллов обследованных зубов}}{6}$$

Таблица 11 — Оценка индекса CPITN (ВОЗ)

Баллы	Интерпретация
0	пародонтальное лечение не требуется
1	необходимость в обучении индивидуальной гигиены полости рта
2	необходимость в проведении гигиенической чистки полости рта
3	необходимость в удалении поддесневых зубных отложений
4	требуется комплексное лечение заболевания пародонта

Вычислением *индекса Силнеса–Лоэ* (Silness–Loe, 1967) оценивали наличие и количество мягких зубных отложений в пришеечной области зубов. Технически проводили стандартно. При большом количестве удаленных зубов в различных сегментах, расчет проводили по всем оставшимся зубам. Оценивали по определяемому налету на зонде от 0 до 3 (таблица 12).

Таблица 12 — Интерпретация гигиенического индекса Силнеса–Лоэ

Баллы	Индекс	Критерии оценки
0	0	нет налета в придесневой области
1	0,1–1,0	налет в придесневой области определяется только зондом, без визуализации
2	1,1–2,0	визуализация определяемого налета, от тонкого до выраженного объема
3	2,1–3,0	интенсивное отложение зубного налета

Показатель гигиены полости рта рассчитывали сложением полученных результатов для каждого зуба и делением суммы на количество зубов, стандартно по формуле:

$$PLI = \frac{\sum \text{баллов обследованных зубов}}{n \text{ зубов}}.$$

При определении *пародонтального индекса* (PI/Russell, 1956) оценивали состояние пародонта в области каждого зуба. Для расчета использовали стандартную шкалу от 0 до 8 баллов, в которой «0» — интактный пародонт, а «8» — наличие патологической подвижности обследуемого зуба (таблица 13). Индексы каждого зуба суммировали, результат делили на число обследуемых зубов:

$$PI = \frac{\sum \text{индексов каждого зуба}}{n \text{ обследованных зубов}}.$$

Таблица 13 — Интерпретация пародонтального индекса

Баллы	Индекс	Патология пародонта
0	0	нет патологии
1	0,1–1,0	начальная/легкая степень тяжести
2	1,5–4,0	средняя степень тяжести патологии
3	4,0–8,0	тяжелая степень тяжести патологии

Индекс Мюллемана–Коуэлла (Muhlemann–Cowell, 1971–1975) применяли для определения степени кровоточивости маргинальной десны, стандартно. Оценку производили по шкале от 0 (отсутствие кровотечения) до 3 баллов (спонтанные кровотечения или при приеме пищи). Значение индекса получали по формуле:

$$MC = \frac{\sum \text{баллов обследованных зубов}}{n \text{ зубов}},$$

где кровоточивость: 0 — отсутствует после исследования; 1 — появляется через 30 с; 2 — возникает сразу после проведения исследования или в пределах 30 сек; 3 — кровоточивость отмечается при приеме пищи или чистке зубов.

Индекс РМА использовали для определения воспаления папиллярной ( $P=1$ ), маргинальной ( $M=2$ ) и альвеолярной ( $A=3$ ) десны (таблица 14). Рассчитывали стандартно, путем суммирования оценок каждого зуба и делении на 3.

$$PMA = \frac{\sum \text{баллов обследованных зубов}}{N \times 3 \text{ зубов}} \times 100\%$$

Таблица 14 — Оценка индекса РМА

Баллы	Индекс, %	Интерпретация
0	0	нет воспаления
1	до 30	легкая степень
2	31–60	средняя степень
3	61 и более	тяжелая степень

*Интенсивность поражения кариесом* проверяли *индексом КПУ*, где *К* – количество кариозных зубов, *П* — пломбированных и *У* — удаленных. Определяли сумму всех поверхностей зубов с кариозным поражением или пломбой (таблица 15). Удаленный зуб считали за 4 или 5 поверхностей, в зависимости от принадлежности. При этом третьи моляры при любом их состоянии и зубы, удаленные по ортодонтическим показаниям, в расчет не брали:

$$КПУ = \frac{\sum \text{индивидуальных показателей}}{n \text{ зубов}} \times 100\%.$$

Таблица 15 — Интерпретация интенсивности кариеса

Баллы	Показатель	Интенсивность кариеса
0	0,0–1,1	очень низкая
1	1,2–2,6	низкая
2	2,7–4,4	средняя
3	4,5–6,5	высокая
4	6,6 и выше	очень высокая

### 2.2.2. Забор, подготовка и анализ ротовой жидкости

Для проведения экспериментального исследования по определению влияния признаков стоматологического здоровья (гигиенического состояния полости рта, пародонта и твердых тканей зубов), а также определения реакции на исследуемые стоматологические индексы на уровень и экспрессию биомаркеров в ротовой жидкости нами была собрана нестимулированная слюна пациентов всех исследуемых групп ( $n=230$ ) до начала стоматологического лечения или забора морфологического материала (таблица 16).

Таблица 16 — Распределение пациентов для протеомного анализа слюны

Группа пациентов	MMP-2, нг/мл	MMP-2, нг/мл	MMP-2, нг/мл	TIMP-1, нг/мл	TIMP-1, нг/мл
ГКК	19	19	19	19	19
ГКС	69	69	69	69	69
ОГ	142	142	142	142	142

Примечание — ГКК — группа контроля, ГКС — группа сравнения, ОГ — основная группа.

Группа здоровых волонтеров (ГКК) отделена для референтации экспрессии относительно признаков стоматологического здоровья по уровню биомаркеров в ротовой жидкости. Группа пациентов, нуждающихся в стоматологическом лечении (ГКС), введена в экспериментальное исследование для определения достоверности диагностической реакции теста на изменения стоматологического здоровья, а также определения пула признаков и индексов, обладающих необходимыми характеристиками лабораторного теста.

В качестве скрининга пациентам с поражением СОПР неонкологического диагноза, но имеющим повышенные значения экспрессии протеиназ на этапе первичного обращения, рекомендовали повторный анализ через 3 мес после окончания санации полости рта.

Ротовую жидкость собирали в одноразовые контейнеры (SaliCap Set, IBL international GmbH, Германия) на этапе первичного обращения до каких-либо инвазивных манипуляций, за 1 час до приема пищи, выработку не стимулировали.

Собранную слюну нумеровали и кодировали согласно данным «Формализованной истории учета пациентов» (см. раздел 2.1). Образцы слюны подлежали заморозке согласно инструкции.

Исследовательский метод определения экспрессии биомаркеров ротовой жидкости применяли в рамках клинического испытания согласно профессиональному стандарту [36] под контролем локального этического комитета (см. главу 2), с предоставлением пациенту основных сведений о методах исследования в соответствии с правилами Good Laboratory Practice (GLP) [121].

Во избежание внутрилабораторных ошибок преаналитического этапа, аликвотирование экспериментальных образцов проводили после предварительного размораживания до температуры +24 °С и центрифугировании при 3000 об/мин с внутренним охлаждением камеры до +5 °С согласно инструкции. Повторное замораживание с последующим размораживанием образца не допускали. Полученную надосадочную жидкость аликвотировали в 5 контейнеров непосредственно перед анализом экспрессии уровней матриксных протеиназ 2 (ММП-2/ММР-2), 8 (ММП-8/ММР-8), 9 (ММП-9/ММР-9) типа и их тканевых ингибиторов (ТИМП-1/ТИМР-1), 2 (ТИМП-2/ТИМР-2, таблица 17). Определение экспрессии проводили иммунологическим методом с помощью иммуноферментного анализа (ИФА/ELISA, *англ.* Enzyme-Linked Immune Sorbent Assay).

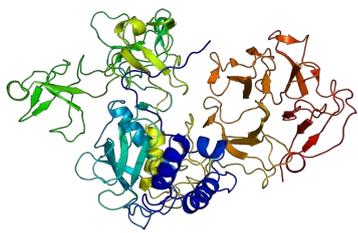
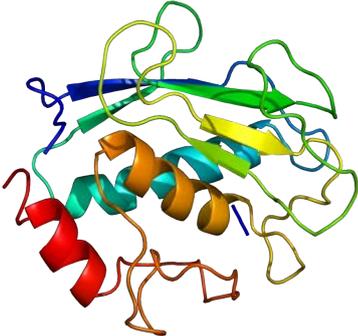
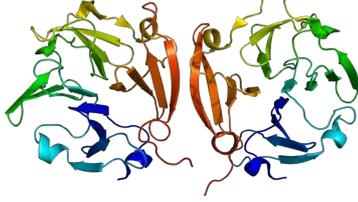
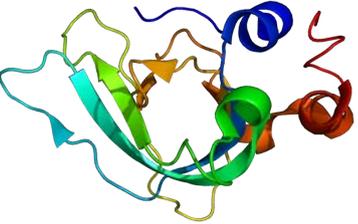
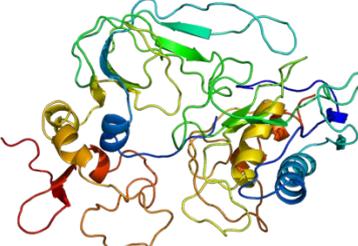
Перед постановкой плашки наборы Human MMP-2, Human Total MMP-8, Human MMP-9, Human TIMP-1, Human TIMP-2 (R&D Systems, Великобритания) и пробы доводили до комнатной температуры. Внесение всех реактивов и образцов в лунки плашки, а также расчет неизвестных концентраций проб проводили после использования контролей реактивов, производили строго согласно инструкции и алгоритму работы с наборами для определения уровня протеиназ в ротовой жидкости [23]. Активацию ферментативной реакции, инкубацию и остановку реакции также контролировали окрашиванием.

### **2.2.3. Методы морфологической верификации**

Для проведения морфологической верификации элемента поражения СОПР, пациентов направляли в онкологические службы по месту жительства/регистрации.

Окончательный клинический диагноз «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта» устанавливали после морфологической верификации биопсийного материала.

Таблица 17 — Биомаркеры и их структурная принадлежность

Биомаркер	РУС	МНН	Биохимическая структура	PBD
Матриксная металлопротеиназа-2	ММП-2	MMP-2	Фермент, протеиназа, желатиназа	
Матриксная металлопротеиназа-8	ММП-8	MMP-8	Фермент, нейтрофильная коллагеназа	
Матриксная металлопротеиназа-9	ММП-9	MMP-9	Фермент, протеиназа, желатиназа	
Тканевой ингибитор ММП-1	ТИМП-1	TIMP-1	Белок, ингибитор желатиназы класса В	
Тканевой ингибитор ММП-2	ТИМП-2	TIMP-2	Белок, ингибитор желатиназы класса А	

Примечание — РУС — российское наименование, МНН — международное непатентованное наименование, PBD — Protein Data Bank / банк данных трехмерных структур белков и нуклеиновых кислот.

Согласно клиническим рекомендациям, результаты цитологического исследования (в 43,0% случаев) применяли для получения клинического диагноза при наличии у пациентов элементов поражения СОПР более 2 недель, не

поддающихся консервативному лечению [15, 17]. В 31,4% случаев цитологические данные подтверждали гистологически. Гистологическое исследование для окончательного диагноза применяли в 57% случаев (рисунок 5). Морфологические исследования проводили при необходимости в отделениях центра челюстно-лицевой хирургии ФГБУ ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко Минобороны России. Вышеуказанные данные совпадают со статистическими показателями, полученными А.Д. Каприным и соавт. в 2021 г. [44].

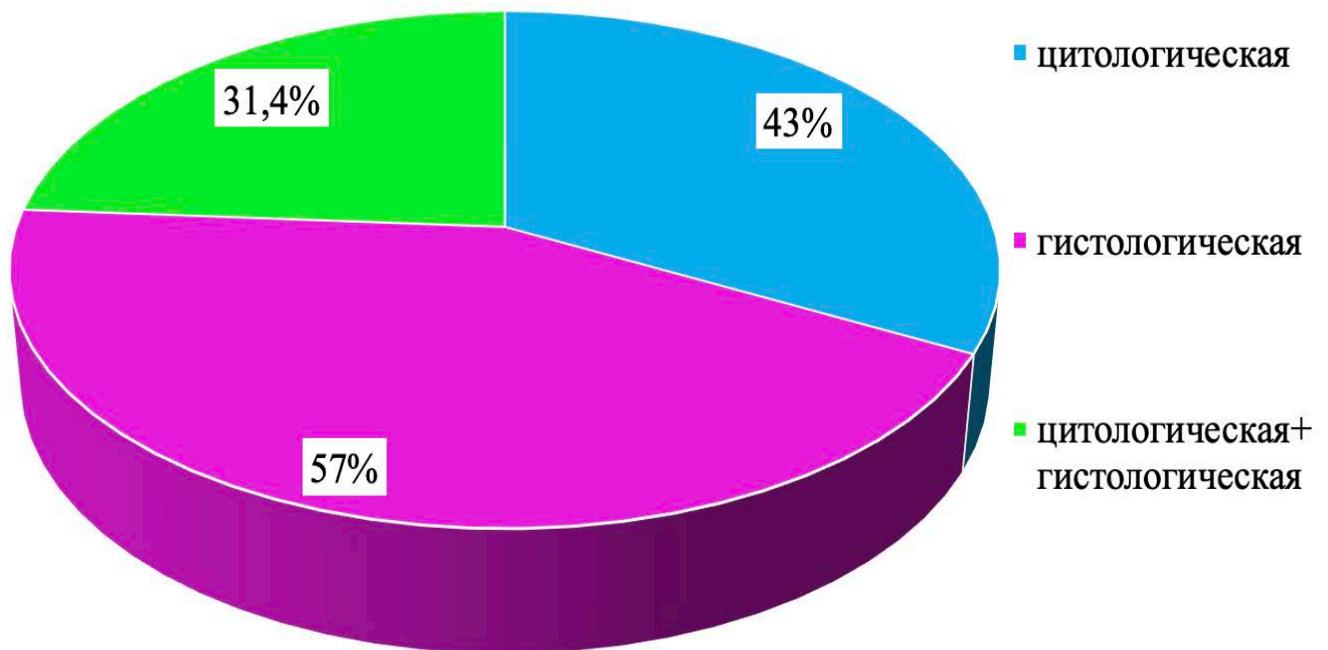


Рисунок 6 — Морфологическая верификация элементов поражения слизистой оболочки полости рта у пациентов с плоскоклеточным раком

Соскоб со слизистой оболочки полости рта для цитологического исследования проводили шпателем. Полученный материал распределяли по предметному стеклу и готовили до полного высыхания. Каждый препарат кодировали и датировали согласно ФИБ пациента. После окрашивания проводили иммерсионную микроскопию, стандартно.

Биопсийный материал для гистологического исследования забирали и готовили стандартно. Затем срезы гистологических препаратов толщиной 5–7 мк окрашивали гематоксилином и эозином. На светооптическом уровне проводили морфологическую характеристику ткани [100].

## 2.2.4. Кодирование патологии слизистой оболочки полости рта

Среди локализаций элементов поражения СОПР у пациентов ОГ и ГКС наиболее частой локализацией являлся язык (30,81%), самой редкой — нёбо (3,79%). Остальные локализации распределены равномерно (рисунок 7).

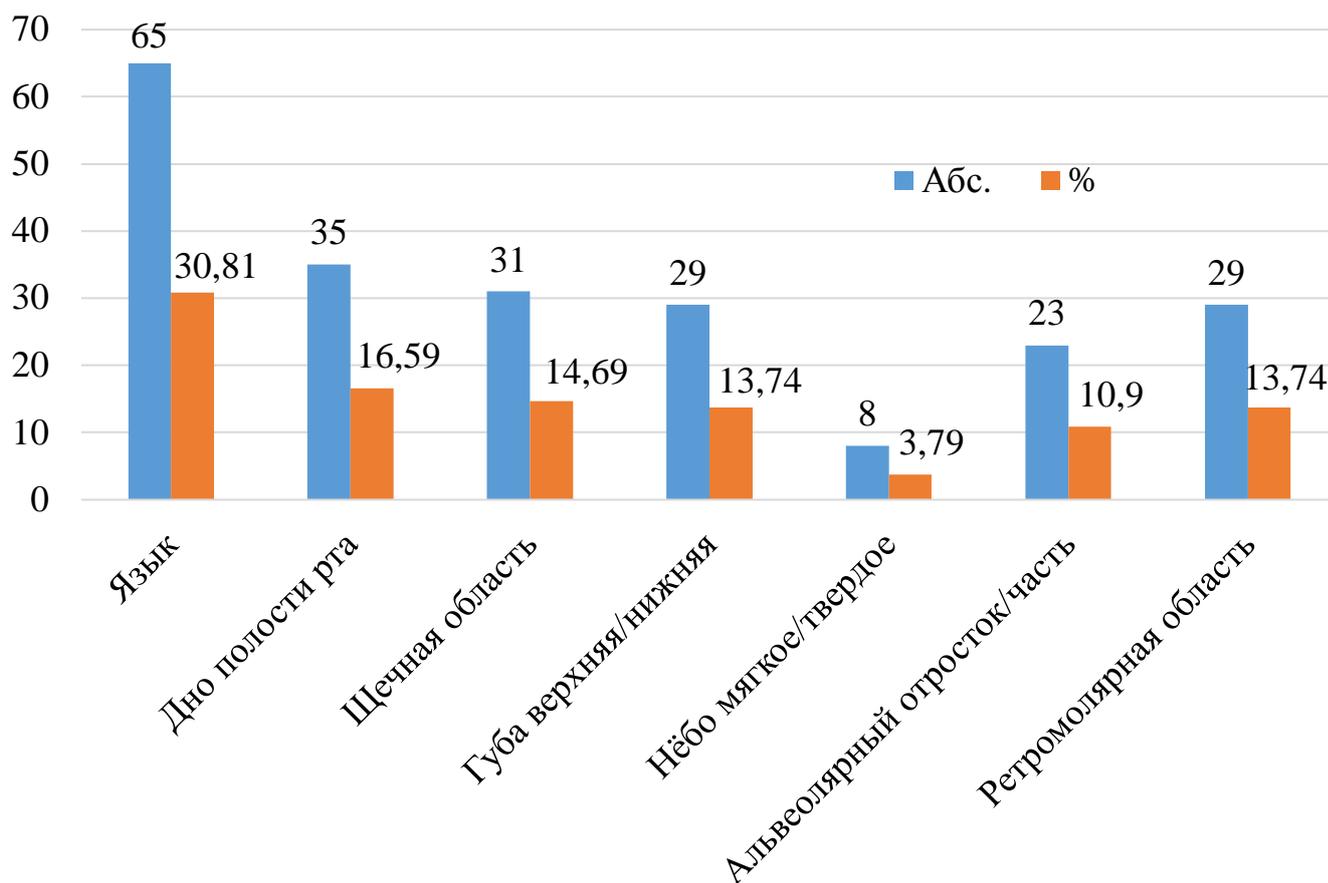


Рисунок 7 — Распределение пациентов в зависимости от локализации элемента поражения слизистой оболочки полости рта на этапе первичного обращения, %

У пациентов с элементами поражения СОПР диагнозы проводили согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, [31]).

При необходимости указывали уточняющие диагнозы:

К05 — гингивит и болезни пародонта

К06 — другие изменения десны и беззубого альвеолярного края

К12 — стоматит и родственные поражения

К13 — другие болезни губ и слизистой оболочки полости рта

К14 — болезни языка

L51.9 — эритема многоформная неуточненная

O26.89 — проявления в полости рта неуточненные

В исследовании принимали участие пациенты с диагностированным плоскоклеточным раком СОПР, однако с различным разбросом локализаций по анатомическим областям:

C00 Злокачественное новообразование губы

C02–06 Злокачественное новообразование полости рта

C02 Злокачественное новообразование других и неуточненных частей языка

C03 Злокачественное новообразование десны

C04 Злокачественное новообразование дна полости рта

C05 Злокачественное новообразование неба

C06.2 Злокачественное новообразование ретромолярной области

8070/3 Плоскоклеточный рак, без дополнительного уточнения

### 2.2.5. Стадирование плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

Определение стадии плоскоклеточного рака СОПР проводили по классификации TNM [209]. Распределение пациентов с диагностированным плоскоклеточным раком СОПР представлено на диаграмме (рисунок 8).

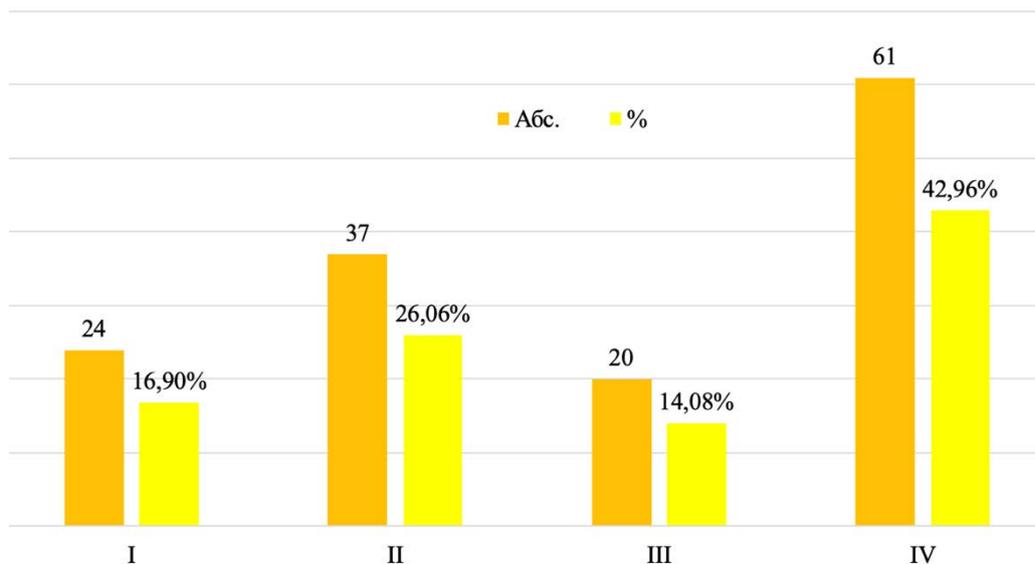


Рисунок 8 —

Распределение пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от стадии по классификации TNM

Для определения критериев оценки применяли физикальный осмотр и методы визуализации. Шейные лимфатические узлы считали регионарными.

T — первичная опухоль: T<sub>0</sub> — первичная опухоль не определяется; T<sub>is</sub> — преинвазивный рак (*Carcinoma in situ*); T<sub>1</sub> — опухоль до 2 см; T<sub>2</sub> — опухоль до 4 см; T<sub>3</sub> — опухоль более 4 см; T<sub>4a</sub> — распространение опухоли на кортикальный слой кости, глубокие или наружные мышцы языка, верхнечелюстную пазуху, кожу лица; T<sub>4b</sub> — распространение опухоли на жевательное пространство, основание черепа, оболочку внутренней сонной артерии; T<sub>x</sub> — недостаточно данных для оценки.

N — регионарные лимфатические узлы: N<sub>0</sub> — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов; N<sub>1</sub> — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см в наибольшем измерении; N<sub>2a</sub> — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наименьшем измерении; N<sub>2b</sub> — метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении; N<sub>2c</sub> — метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении; N<sub>3</sub> — Метастазы в лимфатических узлах более 6 см в наибольшем измерении; N<sub>x</sub> — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

Лимфатические узлы срединной линии расценивали как узлы на стороне поражения. M — отдаленные метастазы. Пациентов с отдаленным метастазированием не включали в исследование или исключали на любых этапах.

Распределение пациентов с плоскоклеточным раком органов полости рта по полу и стадии классификации TNM показало, что чаще встречались стадии II и IV среди женщин (20,9 и 34,33% соответственно), а мужское население чаще обращалось на II–III стадии (8,96 и 7,46% соответственно, рисунок 9).

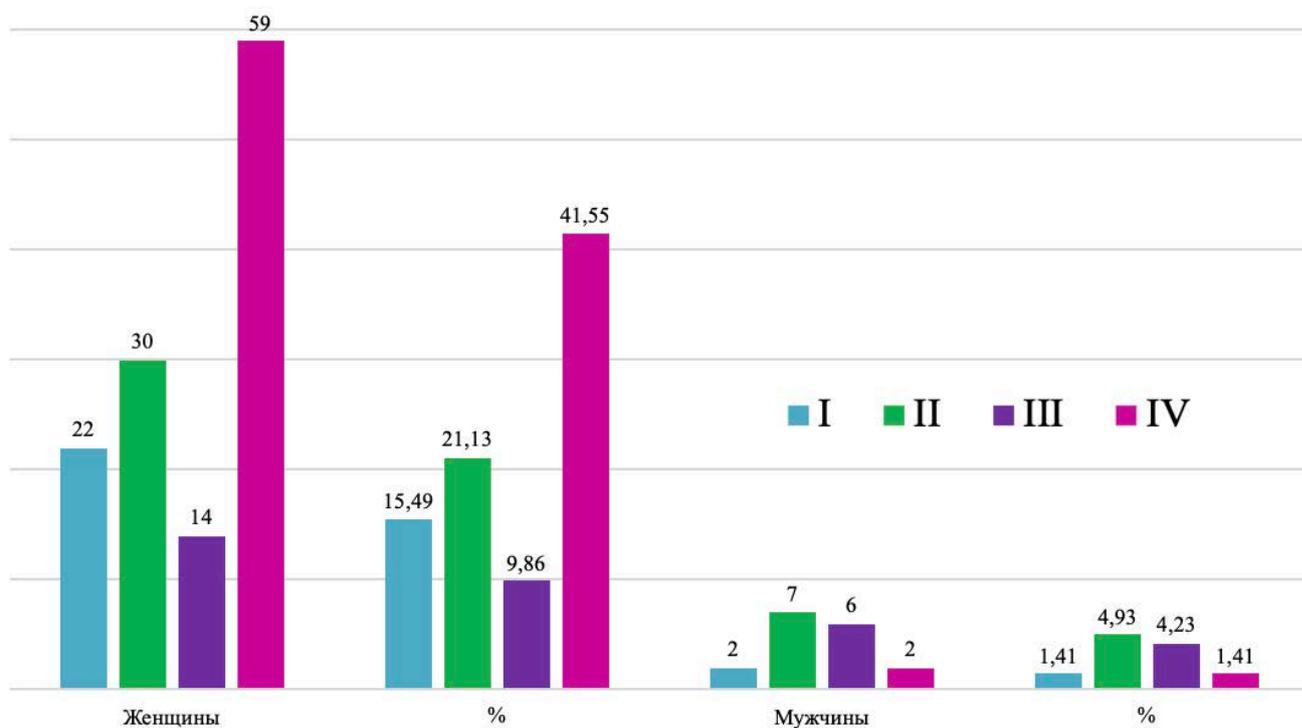


Рисунок 9 — Распределение пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от стадии по классификации TNM и пола

Самой активной возрастной группой по классификации ВОЗ для первичного обращения по поводу опухолевого процесса СОПР является категория пожилых граждан. Однако при распределении по стадиям распространенности опухолевого диагноз устанавливается на последней стадии по классификации TNM во всех возрастных группах (таблица 18). Исключением стала группа пациентов старческого возраста, что может быть также объяснено со снижением интенсивности обменных процессов, деления клеток в этой возрастной группе.

Пик первичного обращения пациентов с ПКР СОПР приходится на возраст 60–64 лет (22,54% случаев), что соответствует независимым статистическим данным [13]. На I стадии диагностируют пациентов в возрасте 70–74 лет (6,34% случаев), на II — 75–79 лет (4,93 %), на III — 55–59 лет (4,23% случаев, таблица 19).

Таблица 18 — Распределение пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от возрастного периода (ВОЗ) и стадии по классификации TNM

Возраст (годы)	Стадии по классификации TNM, %			
	I	II	III	IV
Молодость (18–44)	0,00	0,00	0,70	4,93
Средний возраст (45–60)	2,11	9,15	6,34	14,79
Пожилой возраст (61–75)	13,38	8,45	4,93	21,83
Старческий период (76–90)	1,41	8,45	2,11	1,41
<i>Всего</i>	16,90	26,06	14,08	42,96

Таблица 19 — Распределение пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта по годам и стадиям классификации TNM

Возраст, годы	Стадии по классификации TNM								Итого	
	I		II		III		IV			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
35–39	0	0,00	0	0,00	1	0,70	0	0,00	1	0,70
40–44	0	0,00	0	0,00	0	0,00	7	4,93	7	4,93
45–49	0	0,00	4	2,82	2	1,41	7	4,93	13	9,15
50–54	1	0,70	6	4,23	1	0,70	7	4,93	15	10,56
55–59	2	1,41	3	2,11	6	4,23	7	4,93	18	12,68
60–64	7	4,93	7	4,93	4	2,82	14	9,86	32	22,54
65–69	3	2,11	4	2,82	1	0,70	9	6,34	17	11,97
70–74	9	6,34	1	0,70	2	1,41	8	5,63	20	14,08
75–79	2	1,41	7	4,93	1	0,70	1	0,70	11	7,75
80–84	0	0,00	5	3,52	2	1,41	1	0,70	8	5,64
<i>Всего</i>	24	16,90	37	26,06	20	14,08	61	42,96	142	100

### 2.2.6. Оценка общесоматического статуса

С целью наблюдения качества жизни, скрининга для выявления доклинической стадии онкопатологии и динамического мониторинга пациентов с подозрением на опухолевую инвазию СОПР применяли комплекс мероприятий, состоящий из клинико-стоматологического осмотра челюстно-лицевой области, забора и анализа ротовой жидкости каждые 3 месяца (до нормализации уровня экспрессии биомаркеров); проведение профессиональных гигиенических манипуляций каждые 6 месяцев.

*Оценку общесоматического состояния по шкале Performance Status (ECOG WHO/ВОЗ)* у пациентов с предположительным диагнозом «новообразование слизистой оболочки полости рта» проводили согласно клиническим рекомендациям ассоциаций: РОСОГШ [15, 17], ESMO [123] и NCCN [198] по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status, одобренной ВОЗ.

Данная градация позволяет оценивать субъективно уровень повседневной активности пациента от 0 до 4 баллов, где 0 — пациент ведет обычный для себя образ жизни, 1 — на активности сказываются симптомы заболевания, но ведет активный образ жизни, 2 — активность более 50% дневного времени, 3 — активность менее 50% дневного времени, 4 — пациент нуждается в помощи к обслуживанию себя. Опосредованно, данную шкалу использовали для определения качества жизни пациента, интоксикации и влияния опухолевой инвазии.

Почти половина пациентов, обратившихся для определения злокачественности процесса общесоматически, оценивала себя наличием общих ограничений в деятельности, что соответствует индексу 3 (таблица 20). Остальные пациенты были распределены следующим образом: индекс 0 — 7,73% случаев, 1 — 15,47%, 2 — 30,94%, 4 — 3,31%.

Среди пациентов при наличии элемента поражения СОПР мужчины чаще оценивали индекс как 2 (4,97%), а женщины — 3 (40,33%, таблица 21).

Таблица 20 — Распределение пациентов основной группы по шкале Performance Status ECOG (ВОЗ)

Performance Status ECOG (ВОЗ), баллы	Основная группа	
	абс.	%
0	11	7,75
1	22	15,49
2	44	30,99
3	60	42,25
4	5	3,52
<i>Всего</i>	<i>142</i>	<i>100,00</i>

Таблица 21 — Распределение пациентов основной группы в зависимости от индекса ECOG Performance Status и пола пациента

ECOG Performance Status (ВОЗ), баллы	Основная группа				Итого	
	Мужчины		Женщины			
0	2	1,41	9	6,34	11	7,75
1	4	2,82	18	12,68	22	15,49
2	7	4,93	37	26,06	44	30,99
3	3	2,11	57	40,14	60	42,25
4	1	0,70	4	2,82	5	3,52

Распределение пациентов с ПКР СОПР по классификации возраста ВОЗ показало, что пациенты молодого и среднего возраста оценивали свое состояние в 2 балла (2,76 и 12,15% соответственно), а пожилые и старческие — 3 балла (23,76 и 7,73% соответственно, таблица 22).

Разброс по возрастным грациям в 5 лет также показало, что наибольшее количество пациентов на этапе первичного обращения приходится на 60–64 года, а оценка общесоматического статуса — на индекс 3 (таблица 23).

Таблица 22 — Распределение пациентов основной группы в зависимости от возрастного периода (ВОЗ) и индекса ECOG Performance Status, в %

Возрастная группа, годы	ECOG Performance Status (ВОЗ), баллы				
	0	1	2	3	4
Молодость (18–44)	0,70	1,41	2,82	0,70	0,00
Средний возраст (45–60)	2,11	7,75	11,97	9,86	0,70
Пожилой возраст (61–75)	4,23	4,93	13,38	23,94	2,11
Старческий период (76–90)	0,70	1,41	2,82	7,75	0,70
<i>Всего</i>	7,75	15,49	30,99	42,25	3,52

Таблица 23 — Распределение пациентов с основной группы по годам и индексу ECOG Performance Status, в %

Возрастные группы	ECOG Performance Status (ВОЗ), баллы					Итого
	0	1	2	3	4	
35–39	0,00	0,70	0,00	0,00	0,00	0,70
40–44	0,70	0,70	2,82	0,70	0,00	4,93
45–49	0,00	0,70	2,82	5,63	0,00	9,15
50–54	1,41	3,52	4,23	1,41	0,70	11,27
55–59	0,70	3,52	4,93	2,82	0,00	11,97
60–64	2,82	3,52	6,34	8,45	1,41	22,54
65–69	1,41	1,41	3,52	4,93	0,70	11,97
70–74	0,00	0,00	3,52	10,56	0,00	14,08
75–79	0,70	1,41	2,11	2,82	0,70	7,75
80–84	0,00	0,00	0,70	4,93	0,00	5,64
<i>Всего</i>	7,75	15,49	30,99	42,25	3,52	100,00

### 2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Сбор и фиксацию результатов исследования выполняли при помощи компьютера HP Folio 13-200 (Hewlett Packard, США) с использованием программы

Microsoft Excel (Microsoft Office 2019, Microsoft Corp., США). Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SAS 9.3. Уровень статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В случае превышения уровня значимости величины принимали нулевую гипотезу.

Проверку нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводили с использованием критериев Шапиро–Уилка. Для сравнения центральных параметров групп использовали параметрический метод проверки  $t$ -критерия.

Для количественных признаков в сравниваемых группах производили оценку среднего значения, дисперсии и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего. Исходные статистические данные в тексте представлены как  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее, а  $m$  — ошибка среднего.

Информативность диагностического теста определяли *диагностической эффективностью/точность* (Efficiency/accuracy,  $E/Ac$ ) более 60% и рассчитывали стандартно по формуле:

$$E = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} * 100\%,$$

где  $TP$  — пациенты с исследуемым признаком;  $TN$  — пациенты группы здоровых волонтеров;  $FN$  — ложноотрицательные результаты;  $FP$  — ложноположительные результаты.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Стоматологическое здоровье пациентов без онкопатологии определяли согласно признакам состояния полости рта. Группа клинического контроля введена в исследование для расчета референтных диапазонов реакции биомаркеров ротовой жидкости.

Стоматологический статус пациентов ГKK представлен лишь наличием зубных отложений и пломбой коронковой части зубов, что соответствует критериям отбора в эту группу. Среди пациентов ГКС зубные отложения травмирующий край и/или несостоятельную конструкцию протеза чаще встречали среди мужчин. Женщины предпочитали лечение в виде коронковых пломб. Элементы поражения на слизистой оболочке полости рта встречали различных локализаций (таблица 24).

Таблица 24 — Распределение пациентов первой группы исследования по полу в зависимости от состояния стоматологического здоровья

Признак стоматологического здоровья	ГKK		ГКС	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Зубные отложения	2 (10,53%)	1 (5,26%)	20 (28,995%)	16 (23,19%)
Острый край зуба/пломбы/протез	0 (0,00%)	0 (0,00%)	20 (28,995%)	8 (11,59%)
Пломба коронковой части зуба	4 (21,05%)	13 (68,42%)	20 (28,995%)	39 (56,52%)
Несъемный протез	0 (0,00%)	0 (0,00%)	9 (13,04%)	6 (8,70%)
Съемный протез	0 (0,00%)	0 (0,00%)	11 (15,94%)	0 (0,00%)
Поражение СОПР	0 (0,00%)	0 (0,00%)	30 (43,48%)	39 (56,52%)
<i>Всего</i>	100%		100%	

Примечание — ГKK — группа клинического контроля ( $n=19$ , 100%), ГКС — группа клинического сравнения ( $n=69$ , 100%).

Согласно классификации ВОЗ, ГКК представлена пациентами молодого возраста. Среди пациентов ГКС признаки внутри каждой возрастной группы распределены равномерно (таблица 25).

Таблица 25 — Распределение пациентов первой группы исследования по возрасту (ВОЗ) в зависимости от состояния стоматологического здоровья, %

Признак стоматологического здоровья	Возрастной период, годы							
	18–44		45–60		61–75		76–90	
	ГКК	ГКС	ГКК	ГКС	ГКК	ГКС	ГКК	ГКС
Зубные отложения	15,79	28,99	0,00	14,49	0,00	7,25	0,00	1,45
Острый край зуба/пломбы/протеза	0,00	17,39	0,00	7,25	0,00	0,00	0,00	1,45
Коронковая пломба	89,47	62,32	0,00	14,49	0,00	7,25	0,00	1,45
Несъемный протез	0,00	21,74	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Съемный протез	0,00	0,00	0,00	7,25	0,00	7,25	0,00	1,45
Поражение СОПР	0,00	62,32	0,00	21,74	0,00	14,49	0,00	1,45

Примечание – ГКК — группа клинического контроля ( $n=19$ , 100%), ГКС — группа клинического сравнения ( $n=69$ , 100%), СОПР — слизистая оболочка полости рта.

### 3.1. Характеристика стоматологического здоровья у группы клинического контроля (здоровых волонтеров)

Пациенты ГКК представлены здоровыми волонтерами, не нуждающимися в стоматологической помощи. В эту группу были отобраны пациенты не только без отягощенного общесоматического статуса, но и без стоматологического. Распределение пациентов по признакам, определяющим стоматологическое здоровье, показало, что каждый признак не является специфичным или заменяемым.

Выявление зубных отложений носило случайный характер, то есть означало, что осмотр пациента был проведен в промежутке между плановым проведением

профессиональной гигиены. Признак 2 при индексировании Силнес–Лоэ ( $n=1$ ) не учитывали в связи с недостаточной выборкой. Соответственно, пациенты с признаками индексов РНР, Грина–Вермиллиона (ОHI-S) 2 и 3 отсутствуют (таблица 26).

Таблица 26 — Гигиенические характеристики полости рта у пациентов группы клинического контроля

Признак здоровья		Группа клинического контроля	
		абс.	%
Мягкие зубные отложения	Есть	7	36,84
	Нет	12	63,16
Твердые зубные отложения	Есть	3	15,79
	Нет	16	84,21
Индекс РНР	0	13	68,42
	1	6	31,58
	2	0	0,00
	3	0	0,00
Индекс Грина–Вермиллиона (ОHI-S)	0	15	78,95
	1	4	21,05
	2	0	0,00
	3	0	0,00
Индекс Силнес–Лоэ	0	13	68,42
	1	5	26,32
	2	1	5,26
	3	0	0,00
<i>Всего</i>		19	100

Осмотр пациентов на предмет определения состояния тканей пародонта показал отсутствие индексов 2–4. Присутствующий гингивит имел катаральный

характер, легкой степени тяжести. Локально определяли в области твердых зубных отложений. Признак 2 при индексировании Мюллемана–Коуэлла ( $n=1$ ) не учитывали в связи с недостаточной выборкой (таблица 27).

Таблица 27 — Характеристика пародонта у пациентов группы клинического контроля

Признак здоровья		Группа клинического контроля	
		абс.	%
Гингивит	Есть	2	10,53
	Нет	17	89,47
СРITN	0	16	84,21
	1	3	15,79
	2	0	0,00
	3	0	0,00
	4	0	0,00
Пародонтальный индекс	0	16	84,21
	1	3	15,79
	2	0	0,00
	3	0	0,00
Индекс Мюллемана–Коуэлла	0	13	68,42
	1	5	26,32
	2	1	5,26
	3	0	0,00
РМА	0	14	73,68
	1	5	26,32
	2	0	0,00
	3	0	0,00
<i>Всего</i>		<i>19</i>	<i>100</i>

Среди пациентов группы клинического контроля не встречались кариозные поражения, однако в 63% случаев присутствовали пломбы коронковой части зубов, без визуализации вторичного кариеса. Удаление всех заявленных зубов проводили 6 и более месяцев назад, по ортодонтическим показаниям. Соответственно, при расчете КПУ их не учитывали (таблица 28).

Таблица 28 — Характеристика поражений твердых тканей зубов у пациентов группы клинического контроля

Признак здоровья		Группа клинического контроля	
		абс.	%
Пломба коронковой части зуба	Есть	12	63,16
	Нет	7	36,84
Удаленные зубы	0	9	47,37
	1	3	15,79
	2	1	5,26
	3	0	0,00
	4	6	31,58
Индекс КПУ	0	8	42,11
	1	9	47,37
	2	2	10,53
	3	0	0,00
	4	0	0,00
<i>Всего</i>		<i>19</i>	<i>100</i>

Стоматологический осмотр здоровых волонтеров подтвердил отсутствие отягощенного стоматологического статуса. Такие признаки, как пульпит, периодонтит, выявлены не были. Удаление всех заявленных зубов проводили лишь по ортодонтическим показаниям, за 6 и более месяцев до включения в группу. Также анализ здоровья полости рта здоровых волонтеров показал, что каждый признак, определяющий их стоматологическое здоровье, является сочетаемым с

другими, не обладает специфичностью, что необходимо учитывать при работе с пациентами ГКС.

Таким образом, клинико-стоматологический осмотр подтвердил правильность отбора здоровых волонтеров в группу пациентов клинического контроля и позволяет применить результаты анализа уровня биомаркеров ротовой жидкости как референтные величины.

### 3.2. Оценка экспрессии матриксных протеиназ и их ингибиторов в ротовой жидкости у группы клинического контроля (здоровых волонтеров)

Анализ экспрессии биомаркеров ротовой жидкости у пациентов ГКС в зависимости от гигиенического состояния полости рта показал различия данных в зависимости от наличия/отсутствия признака, а также при определении степени индексов гигиены (таблица 29).

Таблица 29 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы контроля в зависимости от гигиенического состояния полости рта,  $M \pm m$

Признак		MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
Мягкие зубные отложения	нет	2,28±0,27	73,48±21,53	320,87±74,74*	167,9±40,72*	16,56±3,37*
	есть	3,81±1,34	82,03±17,64	151,17±46,57	82,14±12,25	9,34±2,61
Твердые зубные отложения	нет	2,51±0,28	75,09±16,0	279,46±58,66	148,39±31,47	14,68±2,68
	есть	4,67±3,32	84,8±46,36	145,77±118,79	71,83±29,46	9,77±6,17
РНР	индекс 0	2,32±0,25	73,81±19,81	309,89±69,62*	162,63±37,82*	16,23±3,11*
	индекс 1	4,0±1,58	82,73±20,85	146,68±54,85	79,27±14,09	8,85±3,03
Грина–Вермиллиона	индекс 0	2,92±0,64	80,8±18,17	275,96±64,38	152,27±33,39*	15,91±2,81*
	индекс 1	2,58±0,94	60,98±18,28	192,33±72,55	76,45±21,08	6,38±2,42
Силнеса–Лоэ	индекс 0	2,32±0,25*	73,81±19,81	309,89±69,62*	162,63±37,82*	16,23±3,11*
	индекс 1	4,54±1,81	97,92±17,5	99,36±33,96	70,24±13,26	9,5±3,62

Примечание — \* —  $p < 0,005$  внутри признака.

При индексировании Силнеса–Лоэ оценку 2 не учитывали при определении экспрессии биомаркеров в связи с недостаточностью данных ( $n=1$ ). При наличии

твердых зубных отложений наблюдали хаотичный разброс данных анализа биомаркеров ротовой жидкости у 3 пациентов, в связи с чем данный признак не учитывали в расчете для определения специфичности реакции экспрессии.

Достоверные различия ( $p < 0,005$ ) наблюдали у MMP-9, TIMP-1/2 при определении мягких зубных отложений и индексов гигиены, достоверных различий между признаками не наблюдали, а диагностические характеристики теста составляли менее 60% (рисунок 10).

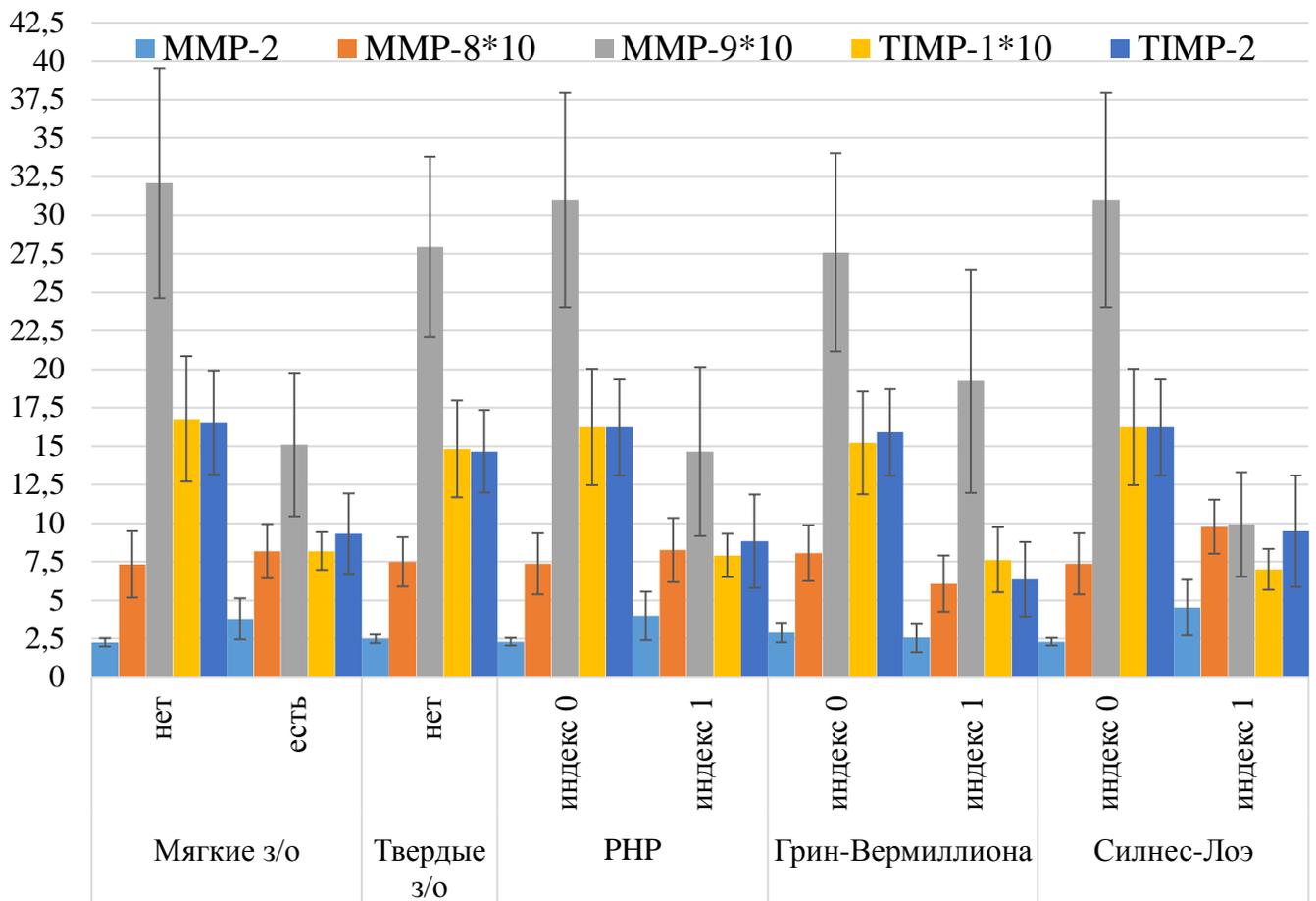


Рисунок 10 – Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы контроля в зависимости от гигиенического состояния полости рта,  $M \pm m$

Такие признаки как гингивит присутствовал лишь у двух здоровых волонтеров ( $n=2$ ), оценку 2 при индексировании Мюллемана–Коуэлла ( $n=1$ ) не учитывали при определении экспрессии биомаркеров в связи с недостаточностью данных (таблица 30).

Таблица 30 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы контроля в зависимости от состояния пародонта,  $M \pm m$

Признак		MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
Гингивит	нет	2,74±0,57	76,42±16,55	267,86±58,82	142,99±30,34	14,47±2,66
Мюллемана-Коуэлла	индекс 0	2,32±0,25	73,81±19,81	309,89±69,62*	162,63±37,82*	16,23±3,11
	индекс 1	4,54±1,81	97,92±17,50	99,36±33,96	70,24±13,26	9,5±3,62

Примечание — \* —  $p < 0,005$  внутри признака.

Хорошее здоровье тканей десны проявилось сниженным уровнем экспрессии MMP-2 вне зависимости от признака. MMP-9 и тканевой ингибитор 1 достоверно различались в экспрессии при 0 и 1 индекса кровоточивости. Однако диагностическая эффективность (ДЭ) признака составила менее 60%. Других достоверных различий в группе признаков не наблюдали (рисунок 11).

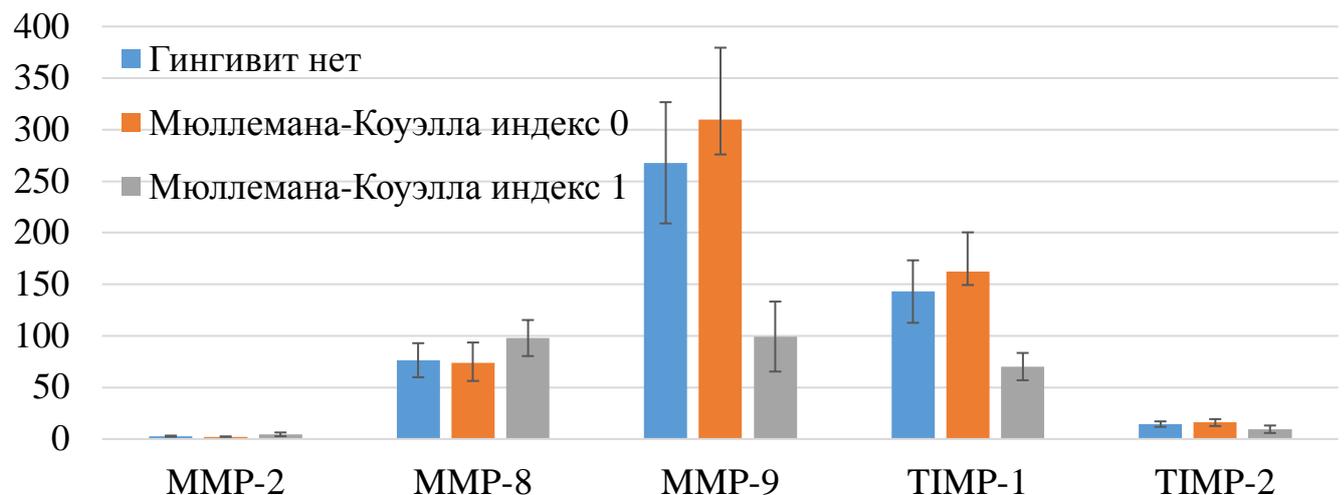


Рисунок 11 – Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического контроля в зависимости от состояния десны,  $M \pm m$

Состояние пародонта у ГКК в виде индекса CPITN 1 определили у 3 здоровых волонтеров, однако расхождение полученных данных не позволило выявить статистические характеристики для дальнейшей работы. Вышеуказанное также может быть связано с перекрестом определяемых признаков (таблица 31).

Таблица 31 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического контроля в зависимости от состояния пародонта,  $M \pm m$

Признак		MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
СРITN	индекс 0	2,51±0,28	75,09±16,0	279,46±58,66	148,39±31,47	14,68±2,68
	индекс 1	4,67±3,32	84,8±46,36	145,77±118,79	71,83±29,46	9,77±6,17
Пародонтальный	индекс 0	2,77±0,21	57,03±17,66	474,5±129,13*	280,27±89,55*	16,2±4,56
	индекс 1	2,86±0,63	80,3±16,90	217,82±47,4	109,31±16,27	13,47±2,65
РМА	индекс 0	2,32±0,24	74,63±18,36	294,02±66,38	158,24±35,29*	15,48±2,98
	индекс 1	4,32±1,89	82,22±25,53	158,48±65,6	74,88±16,4	9,48±3,63

Примечание — \* —  $p < 0,005$  внутри признака.

Характеристика состояния тканей пародонта группы клинического контроля показала, что достоверные различия ( $p < 0,005$ ) в экспрессии можно выявить лишь у TIMP-1. Остальные маркеры реагировали тождественно (рисунок 12).

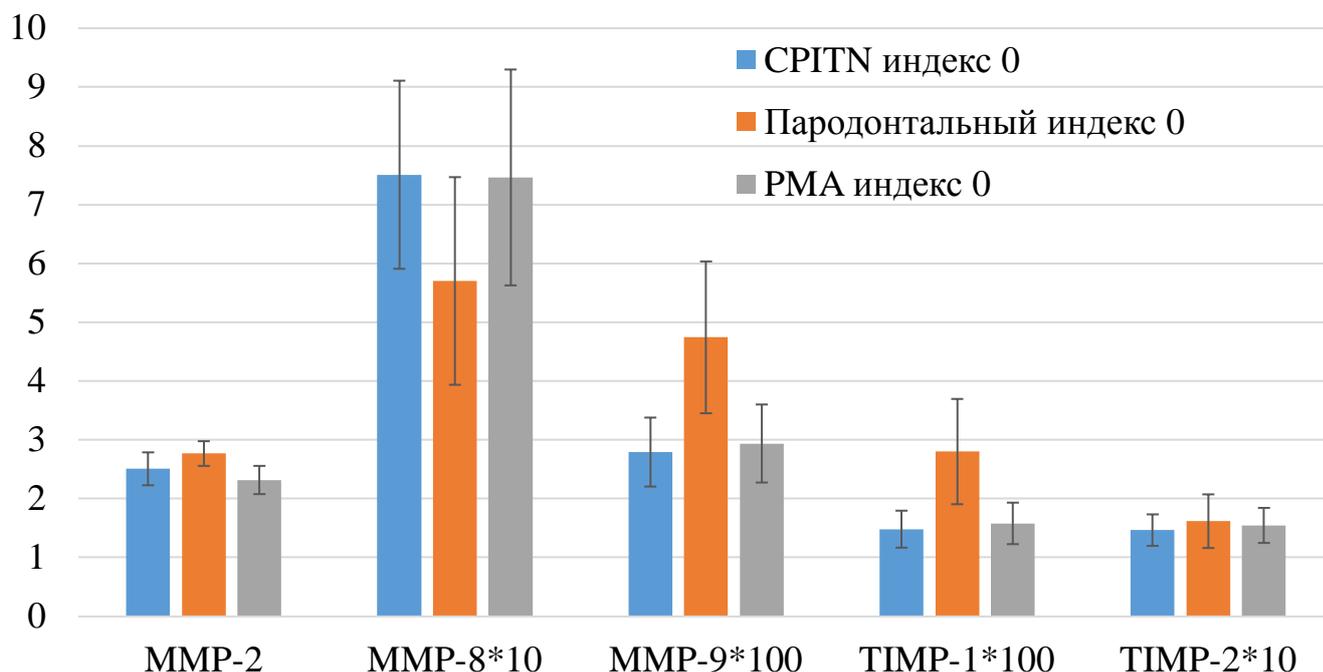


Рисунок 12 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического контроля в зависимости от состояния пародонта,  $M \pm m$

Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости при наличии пломбы имела достоверное ( $p < 0,005$ ) повышение у MMP-8 и тенденцию ( $0,1 \leq p \leq 0,05$ )

у тканевого ингибитора 1. Индекс КПУ никаких различий по оценке биомаркеров слюны не показал (таблица 32).

Таблица 32 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического контроля в зависимости от состояния твердых тканей зубов,  $M \pm m$

Признак		ММР-2	ММР-8	ММР-9	ТИМР-1	ТИМР-2
Пломба	нет	1,84±0,34	39,06±14,13*	233,99±120,33	93,73±18,32**	11,34±4,95
	есть	3,43±0,78	98,54±19,57	272,56±50,83	161,14±41,15	15,39±2,62
КПУ	индекс 0	3,55±1,13	99,94±31,69	319,21±86,84	125,49±12,35	15,36±3,06
	индекс 1	2,44±0,49	60,92±11,06	251,06±75,59	154,77±57,96	14,2±4,35

П р и м е ч а н и е — \* —  $p < 0,005$  внутри признака; \*\* —  $0,1 \leq p \leq 0,05$ .

Индекс КПУ не показал реакции у ММР-9 и ТИМР-2, ДЭ менее 60% (рисунок 13).

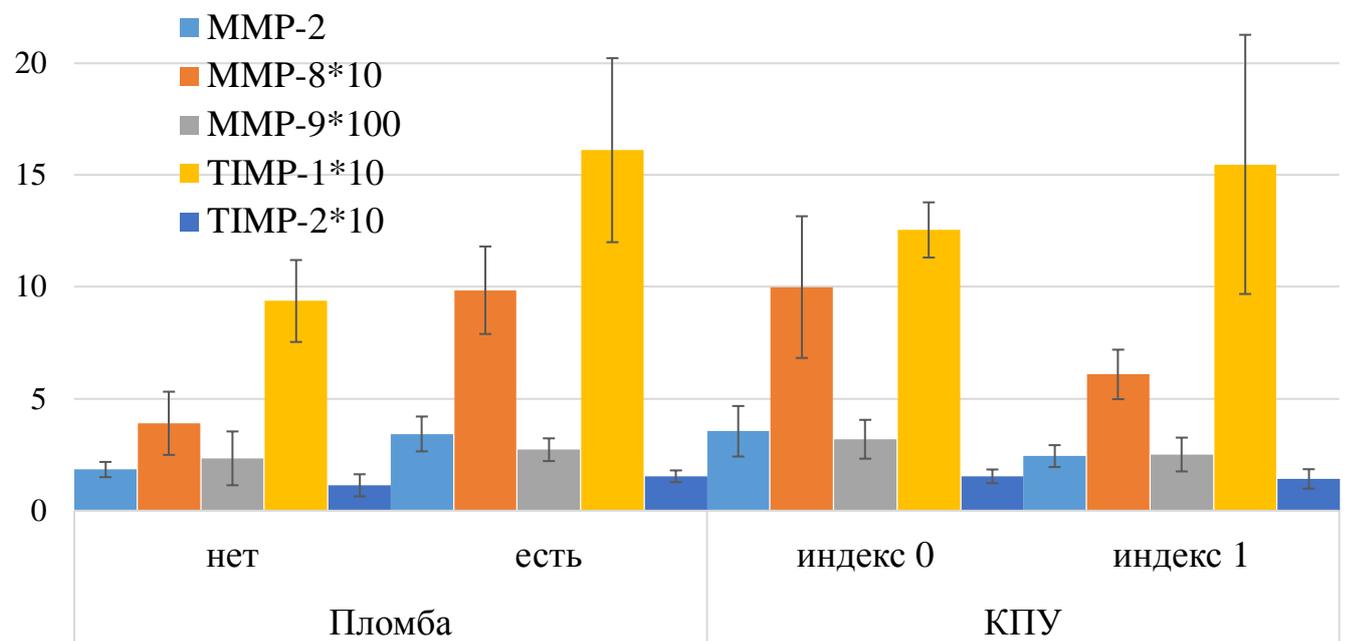


Рисунок 13 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического контроля в зависимости от состояния твердых тканей зубов,  $M \pm m$

Клинико-стоматологический осмотр и индексация признаков стоматологического здоровья ГКК доказала правильность отбора группы. Протеомный анализ ротовой жидкости показал возможность принятия полученных данных за референтные величины. Отсутствие выраженности негативных

признаков стоматологического статуса у ГКС не показало статистически достоверных различий в признаках, определяющих стоматологическое здоровье.

Таким образом, полученные данные группы возможно использовать для составления стоматологических параметров здоровья, а экспрессию биомаркеров — для определения таких диагностических величин, как чувствительность, специфичность, а также эффективность.

### **3.3. Характеристика стоматологического здоровья у пациентов группы клинического сравнения**

Пациенты ГКС представлены общесоматически здоровыми пациентами, но нуждающимися в стоматологической помощи. В эту группу были отобраны пациенты без отягощенного онкологического анамнеза, однако у всех участников данной группы встречали поражение СОПР различного генеза (рисунок 14).

*a**б**в**г*

Рисунок 14 — Состояние слизистой оболочки полости рта у пациентов группы клинического сравнения. Элемент поражения: *a* — языка, *б* — линии смыкания зубов слева; *в* — ретромолярная область нижней челюсти слева; *г* — боковая поверхность языка

Среди локализаций элементов поражения у пациентов ГКС чаще встречали образования на слизистой щеки (33,33%). Поражения на слизистой дна полости рта или альвеолярном отростке/части челюсти не встречали (рисунок 15).

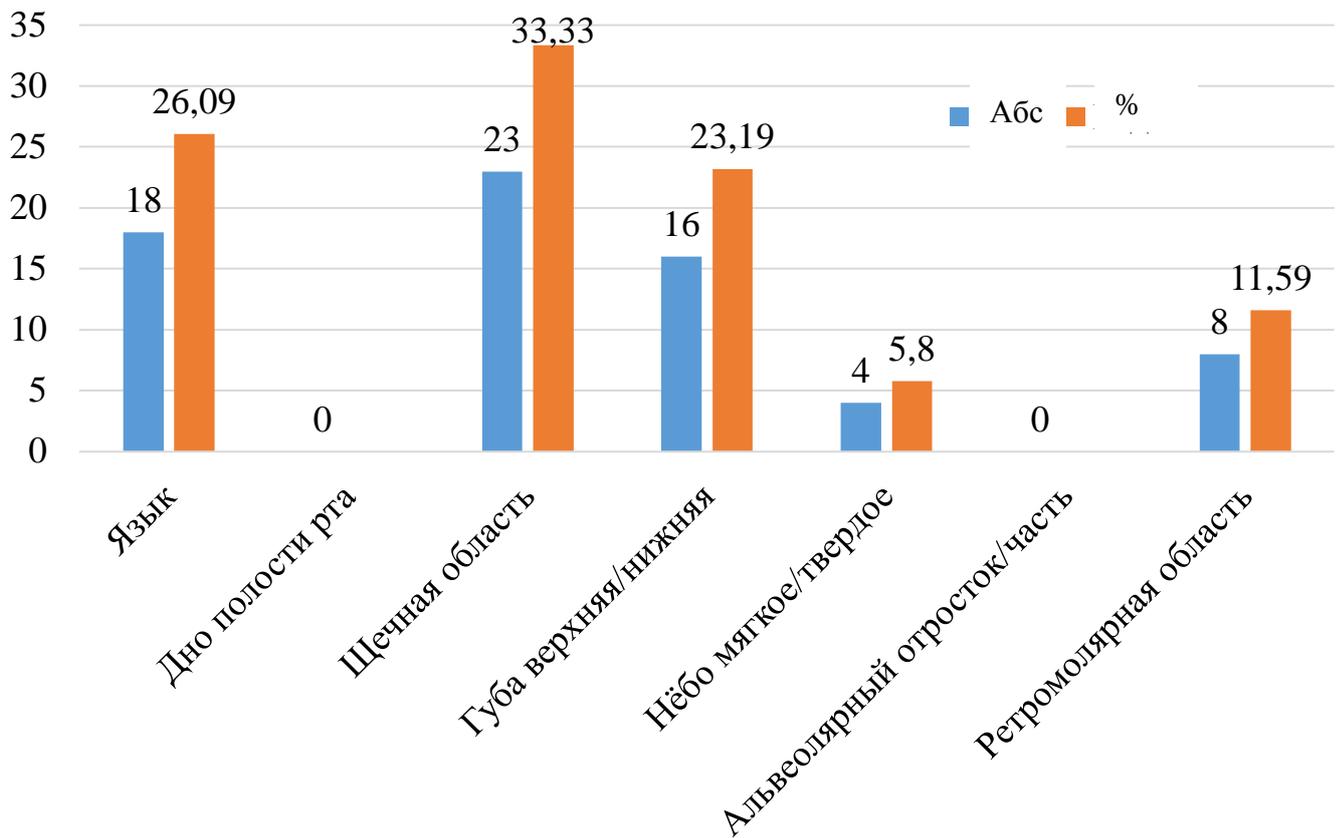


Рисунок 15 — Распределение пациентов группы клинического сравнения в зависимости от локализации элемента поражения слизистой оболочки полости рта, абс./%

В связи с различной локализацией наблюдали различные сроки эпителизации форменных элементов с обязательным контролем через 2 недели [17]. Присутствие элемента даже при положительной динамике являлось поводом для направления в онкологический диспансер/отделение для окончательной верификации клинического диагноза.

Распределение пациентов по признакам стоматологического статуса показало, что преобладающими являются: зубные отложения мягкие и твердые (59,42% и 60,87% соответственно). Гигиенические индексы 1 РНР (46,38%) и 0 Грина–Вермиллиона (43,48%, таблица 33).

Таблица 33 — Гигиенические характеристики полости рта у группы клинического сравнения

Признак здоровья		ГКС	
		абс.	%
Мягкие зубные отложения	Есть	41	59,42
	Нет	28	40,58
Твердые зубные отложения	Есть	42	60,87
	Нет	27	39,13
Индекс РНР	0	4	5,80
	1	32	46,38
	2	25	36,23
	3	8	11,59
Индекс Грина–Вермиллиона (ОHI-S)	0	30	43,48
	1	15	21,74
	2	18	26,09
	3	6	8,70
Индекс Силнес–Лоэ	0	8	11,59
	1	16	23,19
	2	26	37,68
	3	19	27,54
<i>Всего</i>		69	100

Состояние тканей пародонта у пациентов ГКС выражается индексами 4 — CPITN (30,43%), 1 — пародонтальный (31,88%), 1 — РМА (37,68%). Такой разброс показателей показал необходимость отдельного изучения в сравнительном аспекте наличия/отсутствия признака (таблица 34).

Таблица 34 — Характеристика пародонта у группы клинического сравнения

Признак здоровья		ГКС	
		абс.	%
СРITN	0	10	14,49
	1	8	11,59
	2	13	18,84
	3	17	24,64
	4	21	30,43
Пародонтальный индекс	0	21	30,43
	1	22	31,88
	2	10	14,49
	3	16	23,19
РМА	0	12	17,39
	1	26	37,68
	2	15	21,74
	3	16	23,19
<i>Всего</i>		<i>69</i>	<i>100</i>

Проверка кровоточивости десен не показала значимой патологии, и в большинстве случаев соответствовала 0 баллов (30,43%), при этом гингивит определили в 56,52% случаев (таблица 35).

Пациенты ГКС имели выраженные признаки снижения стоматологического здоровья: пломбы на коронковых частях зубов встречали в 85,51% случаев, несъемные протезы, требующие замены, — 21,74%, съемные — 15,94%. Практически половина пациентов (40,58%) имела хроническую травму в виде острого края скола зуба, краем пломбы или протезом, при этом индекс КПУ в 36,23% случаев представлен 1 (таблица 36).

Таблица 35 — Характеристика состояния десны у группы клинического сравнения

Признак здоровья		ГКС	
		абс.	%
Гингивит	Есть	39	56,52
	Нет	30	43,48
Индекс Мюллемана-Коуэлла	0	21	30,43
	1	15	21,74
	2	17	24,64
	3	16	23,19
<i>Всего</i>		<i>69</i>	<i>100</i>

Таблица 36 — Характеристика кариозных поражений у группы клинического сравнения

Признак здоровья		ГКС		
		абс.	%	
Пломба коронковой части зуба	Есть	59	85,51	
	Нет	10	14,49	
Острый край пломбы/зуба/протеза	Есть	28	40,58	
	Нет	41	59,42	
Протез	несъемный	Есть	15	21,74
		Нет	54	78,26
	съемный	Есть	11	15,94
		Нет	58	84,06
Индекс КПУ	0	0	0,00	
	1	25	36,23	
	2	16	23,19	
	3	15	21,74	
	4	13	18,84	
<i>Всего</i>		<i>69</i>	<i>100</i>	

Стоматологическое здоровье пациентов в зависимости от локализации элемента на слизистой оболочке полости рта при поражении языка и щеки представлено пломбами коронок зубов (33,33% и 20,29% соответственно), губы — твердыми зубными отложениями, нёба — твердыми зубными отложениями, пломбами и съёмными протеза с одинаковой частотой, ретромолярная область — мягкими зубными отложениями и пломбами (по 8,70%). Остальные признаки менее выражены (таблица 37).

Таблица 37 — Стоматологический статус у пациентов группы клинического сравнения в зависимости от локализации опухолевого процесса, %

	Локализация патологии слизистой полости рта					
	Язык	Щечная область	Губа верхняя/нижняя	Нёбо мягкое/твёрдое	Ретромолярная область	Итого
Зубные отложения:						
– мягкие	17,39	10,14	15,94	7,25	8,70	59,42
– твердые	21,74	4,35	17,39	10,14	7,25	60,87
Острый край зуба/пломбы/протеза	13,04	4,35	8,70	8,70	5,80	40,58
Коронковая пломба	33,33	20,29	13,04	10,14	8,70	85,51
Гингивит	14,49	15,94	11,59	7,25	7,25	56,52
Протез:						
– несъемный	4,35	2,90	2,90	7,25	4,35	21,74
– съёмный	1,45	4,35	0,00	10,14	0,00	15,94
<i>Всего</i>	36,23	18,84	20,29	15,94	8,70	100,00

Таким образом, клинико-стоматологический осмотр пациентов ГКС подтвердил необходимость не только в стоматологическом лечении, но и в

последующем регулярном их наблюдении, в том числе для проведения профессиональной гигиены и обучения гигиеническому уходу за полостью рта. Расчет гигиенических индексов соответствовал клиническому состоянию полости рта. Разброс показателей индексов заболевания пародонта в группе пациентов клинического сравнения доказал необходимость изучения каждого признака по отдельности в градации или при наличии/отсутствии. В группе встречали пациентов, нуждающихся не только в восстановлении целостности зубного ряда, но и замене/изменении конструкции протеза. Практически половина пациентов получает хроническую травму мягких тканей слизистой оболочки полости рта, в виде острого края скола зуба, краем пломбы или протезом, при невыраженном показателе индекса КПУ.

### 3.4. Оценка экспрессии матриксных протеиназ и их ингибиторов в ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения

Анализ экспрессии биомаркеров ротовой жидкости у пациентов ГКС в зависимости от гигиенического состояния полости рта показал достоверные различия ( $p < 0,005$ ) при сравнении с экспрессией у ГКК. Различия внутри признака наблюдали у всех матриксинов, кроме MMP-8, и TIMP-1 на наличие/отсутствие мягких зубных отложений (таблица 38).

Таблица 38 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения в зависимости от гигиенического состояния полости рта,  $M \pm m$ , нг/мл

Признак		MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
ГКК		2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42
Мягкие з/о	нет	92,80±14,59* <sup>Δ</sup>	113,05±31,95	240,64±31,21 <sup>Δ</sup>	266,75±42,09*	30,07±4,22* <sup>Δ</sup>
	есть	250,02±41,71*	76,74±23,25	388,24±38,82*	339,66±28,92*	40,10±3,01*
Твердые з/о	нет	72,44±11,89* <sup>Δ</sup>	113,82±33,28	190,63±13,44 <sup>Δ</sup>	239,30±41,33* <sup>Δ</sup>	28,74±4,08* <sup>Δ</sup>
	есть	259,37±39,98*	77,11±22,62	416,88±38,88*	355,57±28,29*	40,71±3,04*

П р и м е ч а н и е — \* —  $p < 0,005$  с ГКК – группа клинического контроля; <sup>Δ</sup> —  $p < 0,005$  внутри исследуемого признака стоматологического здоровья; з/о — зубные отложения.

Уровень желатиназ (ММР-2, ММР-9), а также их ингибитора (ТИМР-1) значительно реагировал на наличие зубных отложений, что может быть связано с травмирующим фактором, однако эффективность теста составляла менее 60%. Остальные маркеры реагировали тождественно (рисунок 16).

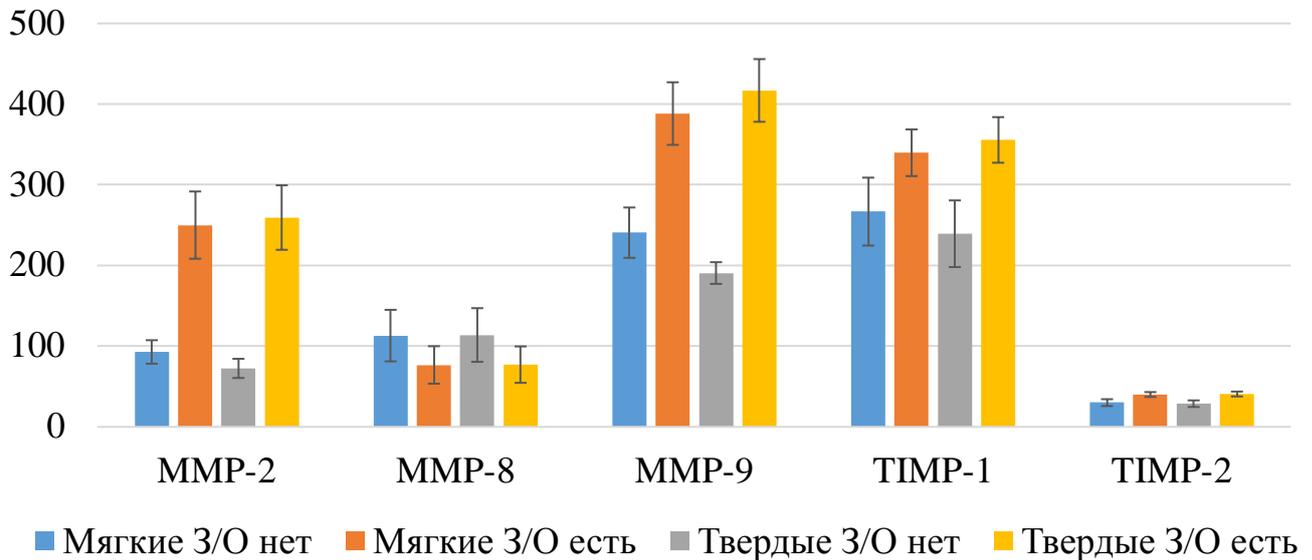


Рисунок 16 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения в зависимости от гигиенического состояния полости рта,  $M \pm m$ , нг/мл; з/о – зубные отложения

Проверка индексов гигиены подтвердила тяжесть их интерпретации нарастанием уровня экспрессии ММР-9 и тканевых ингибиторов при определении РНР и ММР-2, 9 при определении Грина–Вермиллиона (ОНИ-S). Показатель гигиенического состояния Силнеса–Лоэ имел выраженную экспрессию ММР-2 и 8 между признаками 0 и 1, однако достоверности при изучении всей градации не выявлено. Однако достоверных различий внутри группы по всем индексам не наблюдали, что также может быть связано с небольшой выборкой пациентов (таблица 39).

Возрастание экспрессии биомаркеров совпадала с градацией тяжести индекса РНР — ММР-9, ТИМР-1 и ТИМР-2, однако достоверные различия наблюдали только у ММР-9. При этом эффективность теста более 60% наблюдали при сравнении с группой контроля. Расчет этого показателя внутри признака

показал низкие значения (<60%). Изучение индекса Грина–Вермиллиона выявило схожесть реакции MMP-2 и MMP-9 на тяжесть патологии (рисунок 17).

Таблица 39 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения в зависимости от показаний индексов гигиены,  $M \pm m$ , нг/мл

Признак		MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
ГКК		2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42
РНР	индекс 0	112,00±11,68* °	401,00±1,47* °	147,25±42,94 °	126,50±4,99* °	7,50±1,94* °
	индекс 1	127,36±24,54*°	50,13±20,32°	276,09±28,16*°	309,66±28,59	33,31±3,35*°
	индекс 2	263,67±62,23*	121,95±35,48°	358,20±54,76°	322,48±51,94	40,52±4,67*
	индекс 3	216,73±61,59*	7,33±1,32	534,63±82,51*	364,75±60,84*	47,13±3,52*
Грина	индекс 0	88,25±19,4* °	105,70±30,29 °	239,10±28,91°	298,07±37,56°	33,00±3,8*°
Вермил- лиона	индекс 1	201,33±46,02*°	9,78±2,75°	298,00±34,02°	300,53±34,53°	32,87±5,06*°
	индекс 2	261,43±76,62*°	163,17±45,91*°	374,61±65,3°	274,56±56,74°	39,11±5,38*
	(ОHI-S)	индекс 3	412,67±72,12*	10,19±0,39*	711,67±63,92*	500,50±54,88*
Силнеса –Лоэ	индекс 0	111,38±29,63*°	162,81±69,45*	307,88±88,50	274,38±54,47*	31,36±9,12*
	индекс 1	86,09±32,50*°	35,99±24,43*°	209,38±29,81°	312,63±44,50*	35,25±4,57*
	индекс 2	198,73±43,10*	120,17±34,09	314,54±39,74°	306,27±46,37*	31,19±3,62*°
	индекс 3	284,94±66,69*	68,90±33,80	456,05±62,76*	328,16±46,63*	45,26±5,23*

П р и м е ч а н и е — \* —  $p < 0,005$  с ГКК – группа клинического контроля; ° —  $p < 0,005$  внутри исследуемого признака стоматологического здоровья; —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 1; ° —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 2; ° —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 3.

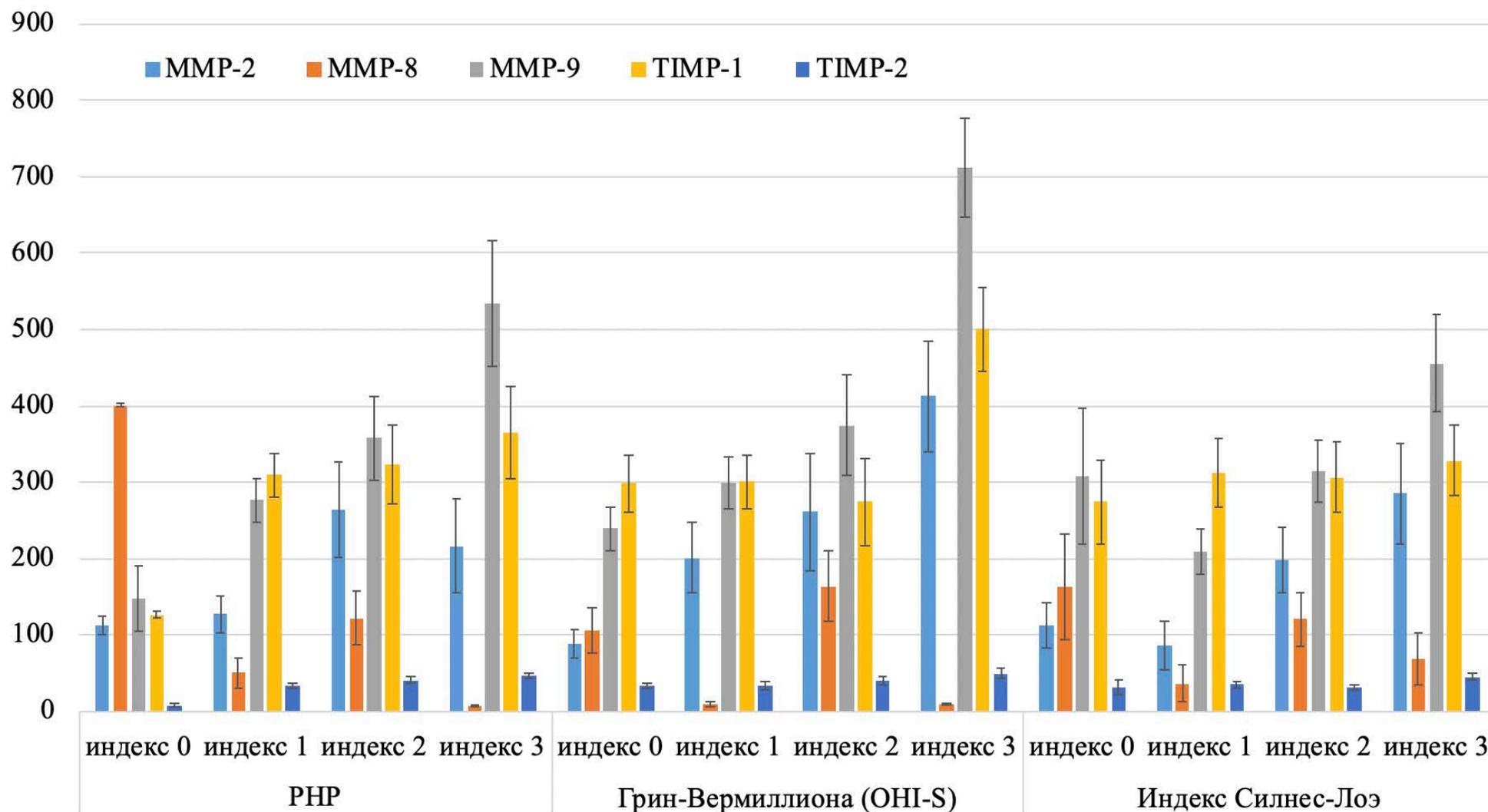


Рисунок 17 – Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения в зависимости от показаний индексов гигиены,  $M \pm m$ , нг/мл

Однако достоверных различий ( $p > 0,05$ ) с экспрессией у здоровых волонтеров не обнаружили. Соответственно, диагностическая эффективность теста не представлена. Индексирование по шкале Силнеса–Лоэ не показало ни одной ответной реакции со стороны экспрессии биомаркеров. Хаотичный разброс показателей внутри признака сопровождался значимыми различиями в экспрессии, но не с ГКК ( $p > 0,05$ ). Соответственно, расчет эффективности теста не мог быть произведен.

Наличие гингивита у пациентов ГКС внутри признака показывало достоверную реакцию экспрессии всех биомаркеров, кроме MMP-2. Индексы Мюллемана–Коуэлла не имели различия в реакции биомаркеров внутри признака в зависимости от градации тяжести процесса (таблица 40).

Таблица 40 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения в зависимости от состояния десны,  $M \pm m$

Признак		MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
ГКК		2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42
Гингивит	нет	105,31±19,68* <sup>Δ</sup>	61,92±24,67 <sup>Δ</sup>	165,10±7,45* <sup>Δ</sup>	248,23±28,55* <sup>Δ</sup>	25,80±2,71*
	есть	248,46±41,92*	114,21±26,61	453,92±36,76*	357,64±34,78*	43,90±3,40*
Мюллемана Коуэлла	индекс 0	79,62±22,86* <sup>◊</sup>	47,25±25,67 <sup>◊</sup>	162,81±8,38* <sup>◊</sup>	237,33±37,27* <sup>◊</sup>	26,29±3,49* <sup>◊</sup>
	индекс 1	168,90±24,22* <sup>◊</sup>	65,69±35,11 <sup>◊</sup>	295,67±52,73 <sup>◊</sup>	371,00±54,33*	38,46±6,05*
	индекс 2	299,32±82,08*	248,50±45,36* <sup>◊</sup>	439,94±62,46*	305,47±57,06*	35,76±5,58* <sup>◊</sup>
	индекс 3	222,20±56,60*	6,84±1,01*	457,69±58,64*	353,31±46,26*	46,81±4,44*

П р и м е ч а н и е — \* —  $p < 0,005$  с ГКК – группа клинического контроля; <sup>Δ</sup> —  $p < 0,005$  внутри исследуемого признака стоматологического здоровья; —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 1; <sup>◊</sup> —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 2; <sup>◊</sup> —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 3.

Реакция матриксинов на состояние десны пациентов ГКС показало статистически достоверные различия ( $p < 0,005$ ) по сравнению с ГКК, за исключением MMP-8 при гингивите, 0 и 1 по шкале Мюллемана–Коуэлла ( $p > 0,05$ ).

Экспрессия при 0 балле достоверно отличалась от других градаций, приближаясь к значениям ГКК.

Воспалительная патология тканей десны выражалась повышением экспрессии всех биомаркеров в ротовой жидкости, с достоверной разницей (с  $p < 0,005$  по сравнению с ГКК). При усугублении индекса кровоточивости десен соответствующую реакцию наблюдали у MMP-9 и TIMP-2. Однако достоверные различия выявили лишь TIMP-2 как внутри признака, так и с ГКК. ДЭ менее 60% (рисунок 18).

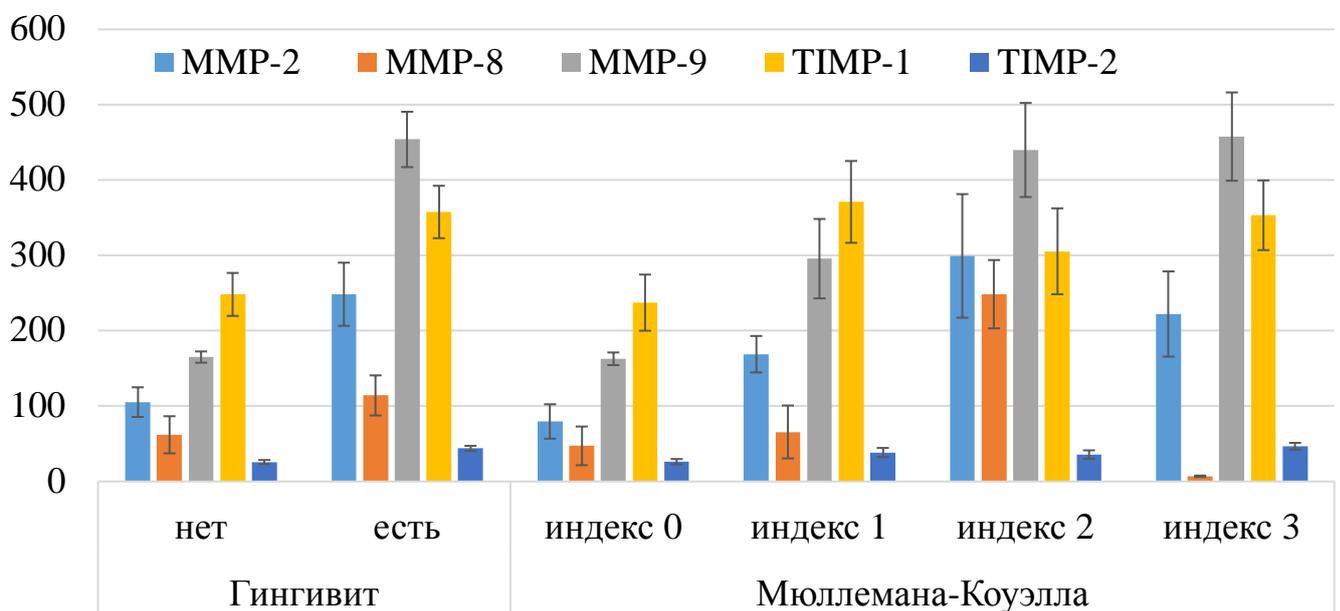


Рисунок 18 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения в зависимости от состояния десны,  $M \pm m$

Изучение экспрессии матриксинов при определении состояния пародонта в ГКС показало статистически достоверные различия ( $p < 0,005$ ) по сравнению с уровнями, полученными от ГКК, за исключением MMP-8 при пародонтальном индексе; MMP-9 — 0 и 3 баллах СРITN, 1 балле пародонтального индекса и РМА; TIMP-1 — при 0 и 1 баллах СРITN (таблица 41).

Таблица 41 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения в зависимости от состояния пародонта,  $M \pm m$

Признак		ММР-2	ММР-8	ММР-9	ТИМР-1	ТИМР-2
ГКК		2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42
СРІТN	индекс 0	151,80±23,29* <sup>о^</sup>	175,45±61,13* <sup>о^</sup>	337,50±77,25 <sup>о^</sup>	277,40±51,83* <sup>о^</sup>	31,59±9,25* <sup>^</sup>
	индекс 1	200,75±42,60* <sup>о^</sup>	9,11±1,52* <sup>о^</sup>	153,63±15,51* <sup>о^</sup>	144,13±22,51 <sup>о^</sup>	20,88±4,34* <sup>о^</sup>
	индекс 2	77,27±27,92* <sup>^</sup>	4,88±1,60* <sup>о^</sup>	175,62±9,56* <sup>о^</sup>	419,46±65,52* <sup>о^</sup>	34,38±4,41* <sup>^</sup>
	индекс 3	105,74±51,63* <sup>^</sup>	182,65±45,53* <sup>^</sup>	288,35±37,74 <sup>^</sup>	212,06±29,83* <sup>^</sup>	34,53±4,47* <sup>^</sup>
	индекс 4	329,68±63,96*	62,66±30,80	517,48±55,45*	400,48±46,19*	46,14±4,49*
Пародонтальный	индекс 0	98,00±26,95* <sup>о^</sup>	65,84±30,57	184,95±12,57* <sup>о^</sup>	227,95±19,12* <sup>о^</sup>	30,47±3,72* <sup>о^</sup>
	индекс 1	61,75±14,55* <sup>о^</sup>	87,12±32,35	201,45±16,48 <sup>о^</sup>	248,14±51,20* <sup>о^</sup>	26,64±3,33* <sup>о^</sup>
	индекс 2	190,79±52,33* <sup>о^</sup>	86,64±52,24	466,60±80,46* <sup>о^</sup>	381,50±61,17*	45,30±6,16*
	индекс 3	470,31±63,90*	134,12±46,33	604,63±49,90*	458,38±44,22*	50,44±6,06*
PMA	индекс 0	177,42±28,44* <sup>о^</sup>	143,65±54,69	151,83±13,48* <sup>о^</sup>	237,42±31,56* <sup>о^</sup>	19,33±4,10 <sup>о^</sup>
	индекс 1	83,04±23,20* <sup>о^</sup>	57,47±24,87	263,04±38,70 <sup>о^</sup>	274,77±45,15* <sup>о^</sup>	31,23±2,99* <sup>о^</sup>
	индекс 2	135,95±33,91* <sup>о^</sup>	70,11±34,74	370,40±51,68* <sup>о^</sup>	342,47±46,19*	42,00±5,50*
	индекс 3	407,61±82,34*	127,63±47,42	527,44±60,09*	391,56±53,13*	50,75±5,62*

Примечание — \* —  $p < 0,005$  с ГКК – группа клинического контроля; <sup>Δ</sup> —  $p < 0,005$  внутри исследуемого признака стоматологического здоровья; —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 1; <sup>о</sup> —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 2; <sup>о</sup> —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 3; <sup>^</sup> —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 4.

Изучение влияние патологии пародонта в зависимости от степени распространенности соответствующего индекса показало отсутствие корреляционной реакции со стороны биомаркеров при изучении СРІТN, при этом ДЭ составило менее 60%. Индекс PMA способствовал экспрессии ММР-9, ТИМР-1 и 2 в зависимости от определяемой тяжести патологии, однако диагностически достоверных характеристик не выявлено (ДЭ < 60%). Пародонтальный индекс выражается хаотичной реакцией экспрессии без возможности определения ДЭ (рисунок 19).

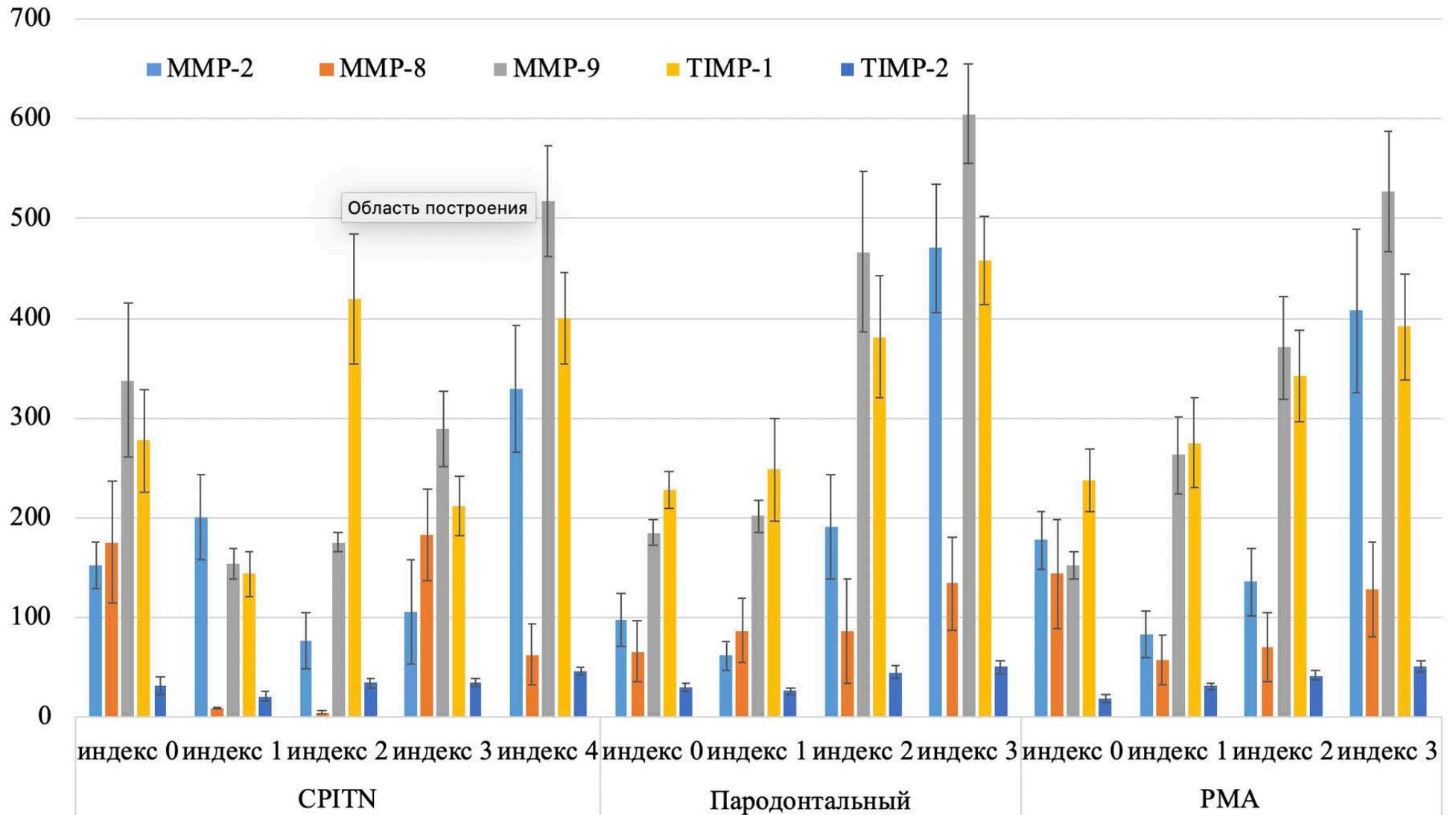


Рисунок 19 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения в зависимости от состояния пародонта,  $M \pm m$

Восстановление дефекта зубных рядов также оказывало влияние на различия в экспрессии матриксинов. Достоверные различия ( $p < 0,005$ ) показывали любые конструкции по сравнению с ГКК, причем как при наличии признака, так и при его отсутствии. Сравнительный анализ наличия/отсутствия признака внутри подгруппы пациентов показал достоверный характер при определении всех маркеров, за исключением реакции MMP-8 при наличии коронковых пломб и съемных протезов, в том числе при наличии острых краев; TIMP-2 при наличии несъемных конструкций протезов (таблица 42).

Таблица 42 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения в зависимости от кариозных поражений ортопедических конструкций,  $M \pm m$

Признак		MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2	
ГКК		2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42	
Пломба	Нет	542,00±73,97 <sup>Δ*</sup>	204,99±65,00 <sup>Δ*</sup>	732,10±48,67 <sup>Δ*</sup>	550,80±48,37 <sup>Δ*</sup>	56,30±5,00 <sup>Δ*</sup>	
	Есть	125,92±20,60*	72,23±18,33	259,92±20,59	269,27±23,63*	32,59±2,59 <sup>Δ</sup>	
Острый край	Нет	97,18±13,92 <sup>Δ*</sup>	101,74±25,08	253,63±21,87 <sup>Δ</sup>	214,34±17,84 <sup>Δ*</sup>	31,27±3,12 <sup>Δ*</sup>	
	Есть	316,60±55,24*	76,44±29,05	437,75±54,22*	450,25±42,28*	43,00±3,94*	
Протез	Несъемный	Нет	206,74±32,83 <sup>Δ*</sup>	113,48±23,34 <sup>Δ</sup>	372,94±32,68 <sup>Δ*</sup>	338,26±28,28 <sup>Δ*</sup>	37,83±2,93*
		Есть	112,36±33,52*	12,25±1,33*	167,80±9,88*	208,60±38,59*	29,53±4,63*
	Съемный	Нет	115,72±21,01 <sup>Δ*</sup>	94,58±24,34	278,00±22,62 <sup>Δ</sup>	281,42±27,71 <sup>Δ*</sup>	32,65±3,01 <sup>Δ*</sup>
		Есть	562,55±69,99*	187,38±61,38*	744,09±45,62*	560,45±44,81*	58,09±4,86*
КПУ	индекс 0	—	—	—	—	—	
	индекс 1	90,71±20,97* <sup>◊</sup>	73,08±29,17	183,36±14,43* <sup>◊</sup>	256,44±42,76* <sup>◊◊</sup>	32,72±4,41* <sup>◊◊</sup>	
	индекс 2	123,72±28,10* <sup>◊</sup>	10,31±2,49* <sup>◊◊</sup>	299,56±47,68 <sup>◊</sup>	324,19±32,43* <sup>◊◊</sup>	37,19±4,81* <sup>◊◊</sup>	
	индекс 3	160,77±49,11* <sup>◊</sup>	148,97±47,64*	318,20±28,57 <sup>◊</sup>	188,33±17,95* <sup>◊</sup>	23,80±2,18* <sup>◊</sup>	
	индекс 4	476,18±82,90*	160,40±54,68*	654,31±71,91*	536,31±51,88*	55,08±5,34*	

Примечание — \* —  $p < 0,005$  с ГКК – группа клинического контроля; <sup>Δ</sup> —  $p < 0,005$  внутри исследуемого признака стоматологического здоровья; — —  $p < 0,005$  внутри признака индекс 2 КПУ; <sup>◊</sup> —  $p < 0,005$  внутри признака индекс 3 КПУ; <sup>◊◊</sup> —  $p < 0,005$  внутри признака индекс 4 КПУ; — — нет обследуемых.

Высокой диагностической эффективностью обладает признак наличия/отсутствия коронковой пломбы (>60%), при этом наличие признака способствует снижению экспрессии всех маркеров практически до уровня ГКК. Травмирующий острый край выражается повышением экспрессии, с ДЭ более 60% при наличии признака. Однако внутри признака тест неэффективен (<60%). Вариант протетической конструкции при взаимодействии с десной способствует значимому повышению реакции маркеров, однако достоверная эффективность по сравнению с ГКК только у MMP-2, у MMP-8 съемном протезировании, у MMP-9, наоборот, при несъемном протезировании. Ингибиторы диагностически неэффективны. При определении реакции внутри признака КПУ эффективность менее 60% (рисунок 20).

Распределение пациентов ГКС показало отсутствие сочетанной локализации, а также поражения дна полости рта или альвеолярного отростка/части челюсти для проведения дифференциальной диагностики с ПКР СОПР. Более того, признаки локализации явились взаимоисключающими, что возможно использовать для ранней диагностики.

Экспрессия биомаркеров в зависимости от локализации элемента поражения СОПР различна при сравнении с ГКК. Достоверные отличия ( $p < 0,005$ ) наблюдали при поражении языка или щечной области — MMP-2, MMP-8. Диагностика элемента губы способствовала реакции всех маркеров ( $p < 0,005$ ) MMP-2, MMP-9, TIMP-2; нёба — MMP-2, MMP-8, MMP-9, TIMP-2, однако наблюдали наложение реакции. Поражение ретромолярной области показало повышенные значения всех маркеров, что имеет достоверную реакцию по сравнению с ГКК, однако внутри биомаркеров реакция была только у MMP-2 и MMP-9 (таблица 43).

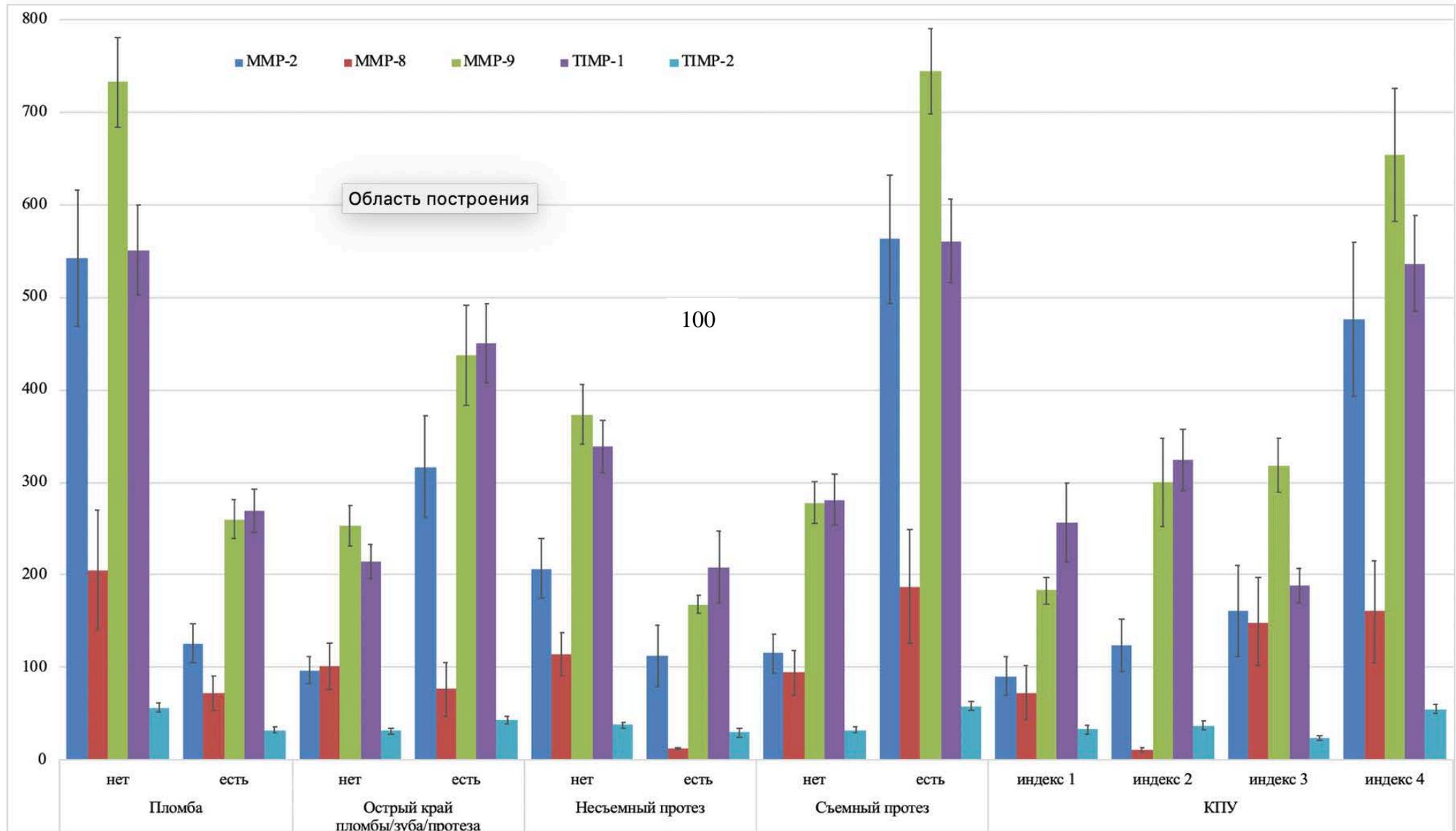


Рисунок 20 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения в зависимости от кариозных поражений ортопедических конструкций,  $M \pm m$

Таблица 43 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения в зависимости от локализации поражения слизистой оболочки полости рта,  $M \pm m$

Локализация	MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
ГКК	2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42
Язык	150,69±35,17*	6,3±0,77*	316,06±58,07	433,28±49,16*	37,22±3,61*
ДЭ, %	82	87	—	93	22
Дно полости рта	—	—	—	—	—
Щечная область	156,4±35,14*	47,18±13,4*	337,35±26,95	223,96±21,51*	35,61±4,12*
ДЭ, %	86	79	—	11	43
Губа верхняя/нижняя	83,84±28,41*	90,18±38,52	190,50±13,57*	214,00±35,07	29,44±4,15*
ДЭ, %	58	—	83	—	81
Небо мягкое/ твёрдое	94±6,98*	309,04±90,96*	128,5±19,74*	1327,44±17,44*	8,23±1,58*
ДЭ, %	78	54	85	73	82
Альвеолярный отросток/часть	—	—	—	—	—
Ретромолярная область	602,75±103,07*	304,27±62,68*	705,75±95,81*	561,63±73,85*	61,63±8,62*
ДЭ, %	82	84	89	88	90

П р и м е ч а н и е — \* — значимые различия относительно ГКК ( $p < 0,005$ ); ДЭ — диагностическая эффективность больше 60% при расчете относительно ГКК.

Определение диагностической эффективности неинвазивного теста сопровождалось клинико-стоматологическим осмотром и сбором анамнестических данных. В связи с этим диагностические возможности биомаркеров представлены комплексно. Для определения наборов учитывали максимальные параметры расхождения данных в зависимости от признака при расчете доли истинно положительных результатов ГКК и ГКС.

При поражении языка и щеки вышеуказанным требованиям отвечали MMP-2 (ДЭ=82 и 86% соответственно) и MMP-8 (ДЭ=87 и 79% соответственно); губы или нёба MMP-9 (ДЭ=83 и 81% соответственно) и TIMP-2 (ДЭ=81 и 82%

соответственно); ретромолярной области TIMP-1 (ДЭ=86%) и TIMP-2 (ДЭ=80%, рисунок 21).

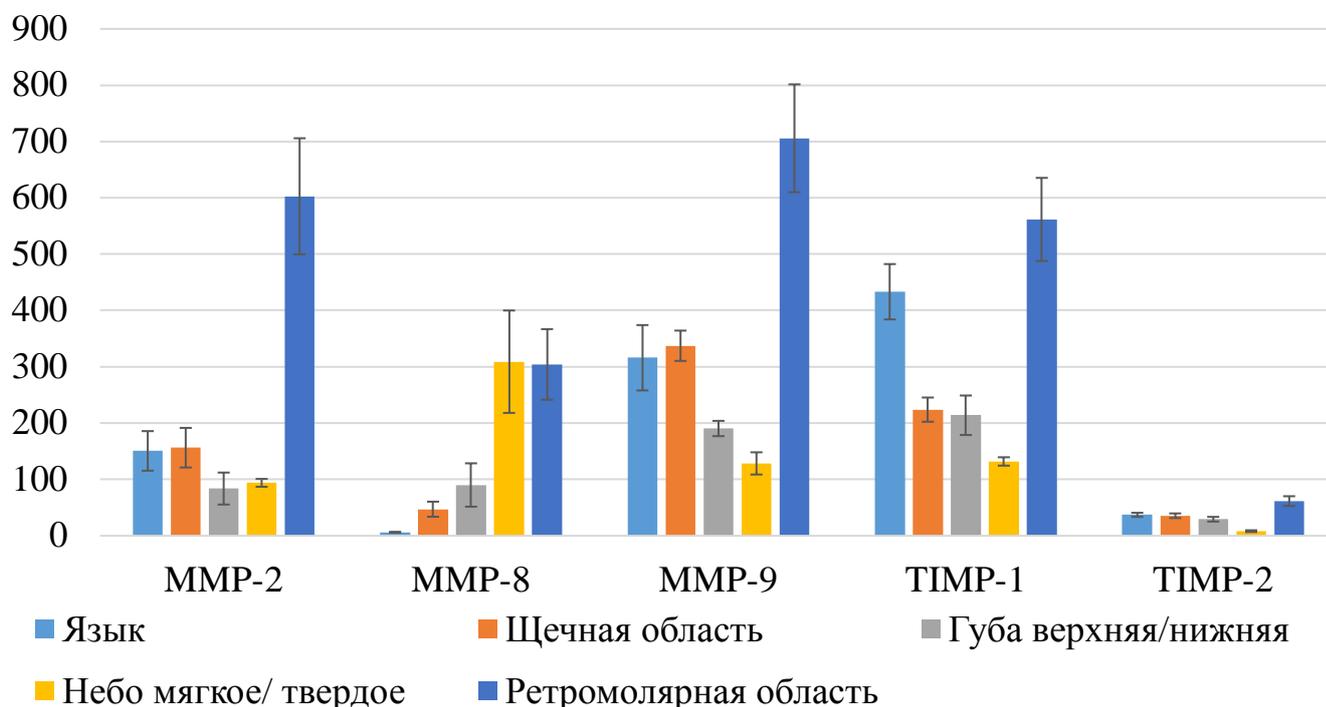


Рисунок 21 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения в зависимости от локализации поражения слизистой оболочки полости рта,  $M \pm m$

Стоматологический анамнез пациентов ГКС показал некую смазанность клинической картинки. Отсутствие четкой выраженности признаков даже при сравнении наличия/отсутствия совпало с хаотичной градацией при индексации здоровья. Изучение биомаркеров внутри признака сопровождалось статистически достоверным различием в экспрессии, однако диагностическая чувствительность не превышала минимально необходимый барьер в 60%. Собирательность признаков клинико-стоматологического состояния выражается отсутствием диагностически значимой реакции биомаркеров в ротовой жидкости на них.

Таким образом, изучение особенностей стоматологического здоровья пациентов с поражением слизистой оболочки полости рта неонкологического генеза не выявило значимых закономерностей среди признаков статуса, а также реакции ротовой жидкости на них.

### 3.5. Характеристика стоматологического здоровья у пациентов основной группы

Пациенты основной группы обследованы при первичном обращении по поводу патологии слизистой оболочки полости рта. В данную группу вошли пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (рисунок 22).



а

б

в



z

Рисунок 22 — Состояние слизистой оболочки полости рта у пациентов основной группы. Элемент поражения: а — альвеолярный гребень нижней челюсти, б — дно полости рта с переходом на язык; в — ретромолярная область нижней челюсти слева; z — боковая поверхность языка справа

В связи с отягощенным анамнезом и отсутствием достоверного различия у пациентов ГКС в зависимости от вида зубного налета внутри признака, у пациентов ОГ эти признаки рассматривали в совокупности.

Морфологическая верификация ПКТ СОПР представлена результатами цитологических, гистологических и иммуногистохимических исследований (рисунок 23).

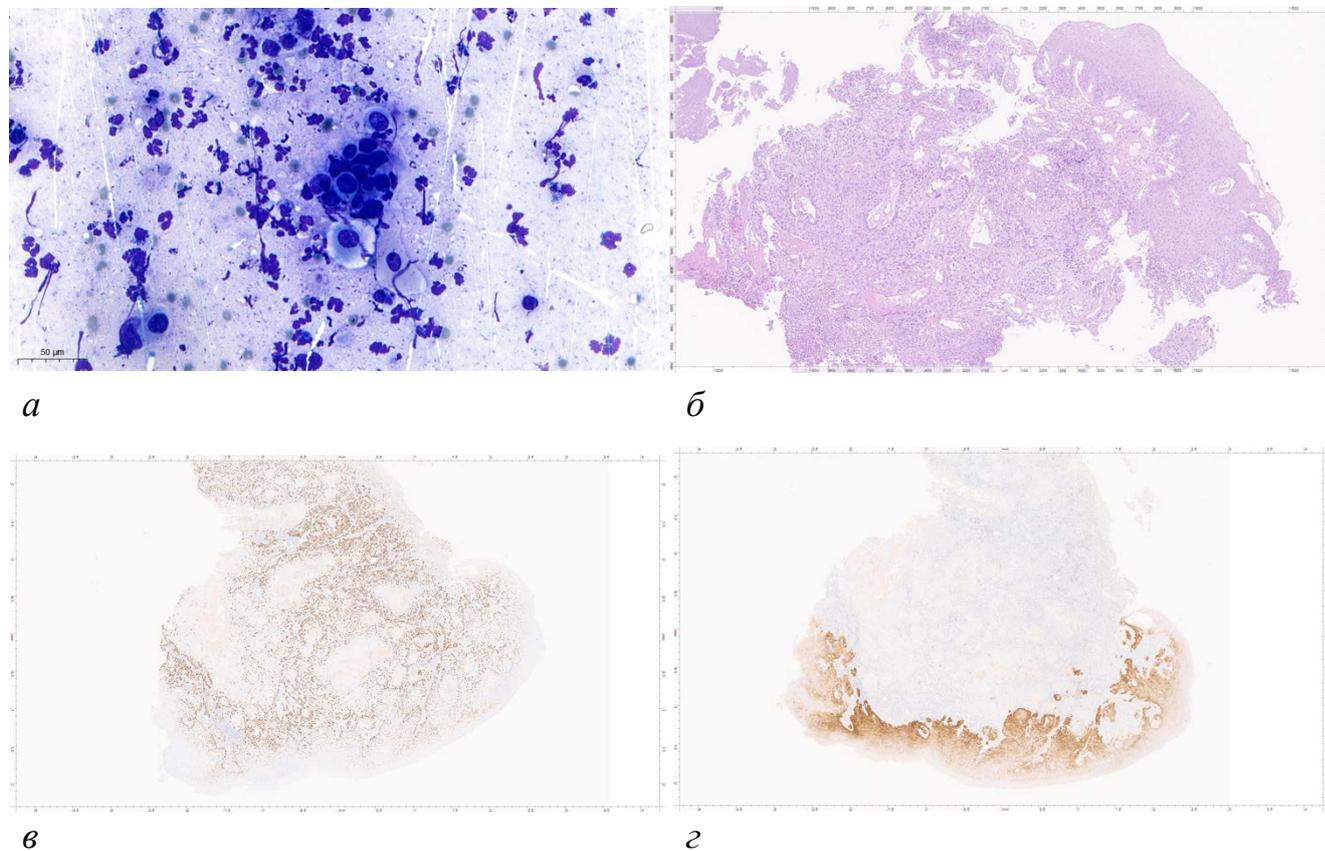


Рисунок 23 — Диагностика плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта: *а* — окраска по Лейшману,  $\times 400$  (цитологический метод); *б* — окраска гематоксилином и эозином,  $\times 50$  (гистологический метод); *в* — экспрессия *p63*,  $\times 20$  (иммуногистохимический метод); *г* — экспрессия *p16*,  $\times 20$  (иммуногистохимический метод)

Гигиеническая характеристика пациентов ОГ представлена превалированием зубных отложений (81,69%). Среди гигиенических индексов превалировал показатель 2, что интерпретировали как неудовлетворительный уровень гигиены полости рта при определении наддесневого зубного камня от 1/3 до 2/3 коронковой части зуба/протеза, поддесневого зубного камня в виде отдельных глыбок с визуализацией определяемого налета, от тонкого до выраженного объема (таблица 44).

Таблица 44 — Гигиенические характеристики полости рта у пациентов основной группы

Признак здоровья		Основная группа	
		абс.	%
Зубные отложения	Есть	116	81,69
	Нет	26	18,31
Индекс РНР	0	4	2,82
	1	11	7,75
	2	28	19,72
	3	18	12,68
Индекс Грина–Вермиллиона (ОHI-S)	0	1	0,70
	1	16	11,27
	2	26	18,31
	3	18	12,68
Индекс Силнеса–Лоэ	0	1	0,70
	1	13	9,15
	2	28	19,72
	3	11	7,75
<i>Всего</i>		<i>142</i>	<i>100,00</i>

Состояние десны пациентов ОГ представлено гингивитом в 69,01% случаев. Индекс кровоточивости чаще других показывал, что кровоточивость возникает сразу после проведения исследования или в пределах 30 секунд (балл 2, таблица 45).

Индексы определения состояния пародонта представлены значением 2, что подтверждает среднюю степень тяжести патологии пародонта. При этом индекс CRITN показал балл 3, что соответствует необходимости проведения кюретажа зубодесневого кармана глубиной до 5 мм (таблица 46).

Таблица 45 — Характеристика состояния десны у основной группы

Признак здоровья		Основная группа	
		абс.	%
Гингивит	Есть	98	69,01
	Нет	44	30,99
Индекс Мюллемана-Коуэлла	0	2	1,41
	1	18	12,68
	2	23	16,20
	3	10	7,04
<i>Всего</i>		<i>142</i>	<i>100,00</i>

Таблица 46 — Характеристика пародонта у основной группы

Признак здоровья		Основная группа	
		абс.	%
СРITN	0	0	0,00
	1	6	4,23
	2	19	13,38
	3	21	14,79
	4	7	4,93
Пародонтальный индекс	0	2	1,41
	1	12	8,45
	2	27	19,01
	3	12	8,45
РМА	0	1	0,70
	1	13	9,15
	2	30	21,13
	3	9	6,34
<i>Всего</i>		<i>142</i>	<i>100,00</i>

Состояние твердых тканей зубов у пациентов ОГ представлено множественным лечением кариеса (85,92%), необходимостью замещения дефекта зубного ряда несъемными (52,11%) и съемными (18,31%) ортопедическими конструкциями. Большинство пациентов (70,42%) имело хроническую травму в виде острого края скола зуба, краем пломбы или протезом. Значения индекса КПУ соответствуют баллам 2 и 3 и представлены практически равнозначно — 28,87 и 28,17% соответственно (таблица 47).

Таблица 47 — Характеристика поражений твердых тканей зубов у пациентов основной группы

Признак здоровья		Основная группа		
		абс.	%	
Пломба коронковой части зуба	Есть	122	85,92	
	Нет	20	14,08	
Острый край пломбы/зуба/протеза	Есть	100	70,42	
	Нет	42	29,58	
Протез	несъемный	Есть	74	52,11
		Нет	68	47,89
	съемный	Есть	26	18,31
		Нет	116	81,69
Индекс КПУ	0	0	0,00	
	1	6	4,23	
	2	41	28,87	
	3	40	28,17	
	4	37	26,06	
<i>Всего</i>		<i>142</i>	<i>100,00</i>	

Сопоставление стоматологического статуса в зависимости от стадии по классификации TNM опухолевого процесса показало, что наиболее частым признаком вне зависимости от стадии является коронковая пломба. Также

наблюдали нарастание выраженности признаков, за исключением III стадии. Однако выраженность признаков на III стадии ниже таковых на I стадии (таблица 48).

Таблица 48 — Стоматологический статус у пациентов основной группы в зависимости от стадии по классификации TNM, %

Признак стоматологического здоровья	Стадии по классификации TNM, %			
	I	II	III	IV
Зубные отложения	14,08	23,94	9,15	34,51
Острый край зуба/пломбы/протеза	12,68	20,42	7,75	29,58
Коронковая пломба	14,79	24,65	11,27	35,21
Несъемный протез	8,45	16,90	7,04	19,72
Съемный протез	2,82	2,82	1,41	11,27
<i>Всего</i>	16,90	26,06	14,08	42,96

Оценка стоматологического статуса в зависимости от ECOG Performance Status (ВОЗ) показала нарастание интенсивности признаков с отягощенностью общесоматического статуса, однако последний индекс сопровождается резким снижением процента случаев, что связано с наименьшим количеством пациентов с данным индексом (3,52). Вне зависимости от общесоматического индекса преобладали пломбы на коронковой части зубов, за исключением 1 индекса, при определении которого наблюдали выраженность зубные отложения (таблица 49).

Постановка диагноза ПКР СОПР позволила распределить пациентов в зависимости от локализации или их сочетания (рисунок 24). Наиболее частой локализацией элемента поражения слизистой являлся язык (33,1 %), что соответствует статистическим данным, полученным в МНИОИ им. П.А. Герцена [44]. Реже поражалось дно полости рта и альвеолярный отросток / часть челюсти (24,65% и 16,20% соответственно), что может быть связано с использованием некачественных зубных протезов ввиду преимущественно пожилого возраста пациентов.

Таблица 49 — Стоматологический статус у пациентов основной группы исследования в зависимости от индекса ECOG Performance Status (ВОЗ), %

Признак стоматологического здоровья	ECOG Performance Status (ВОЗ), баллы				
	0	1	2	3	4
Зубные отложения	5,63	12,68	24,65	35,21	3,52
Острый край зуба/пломбы/протеза	5,63	11,97	21,83	28,87	2,11
Коронковая пломба	7,04	11,27	25,35	38,73	3,52
Несъемный протез	4,23	10,56	17,61	17,61	2,11
Съемный протез	1,41	2,82	6,34	7,75	0,00
<i>Всего</i>	7,75	15,49	30,99	42,25	3,52

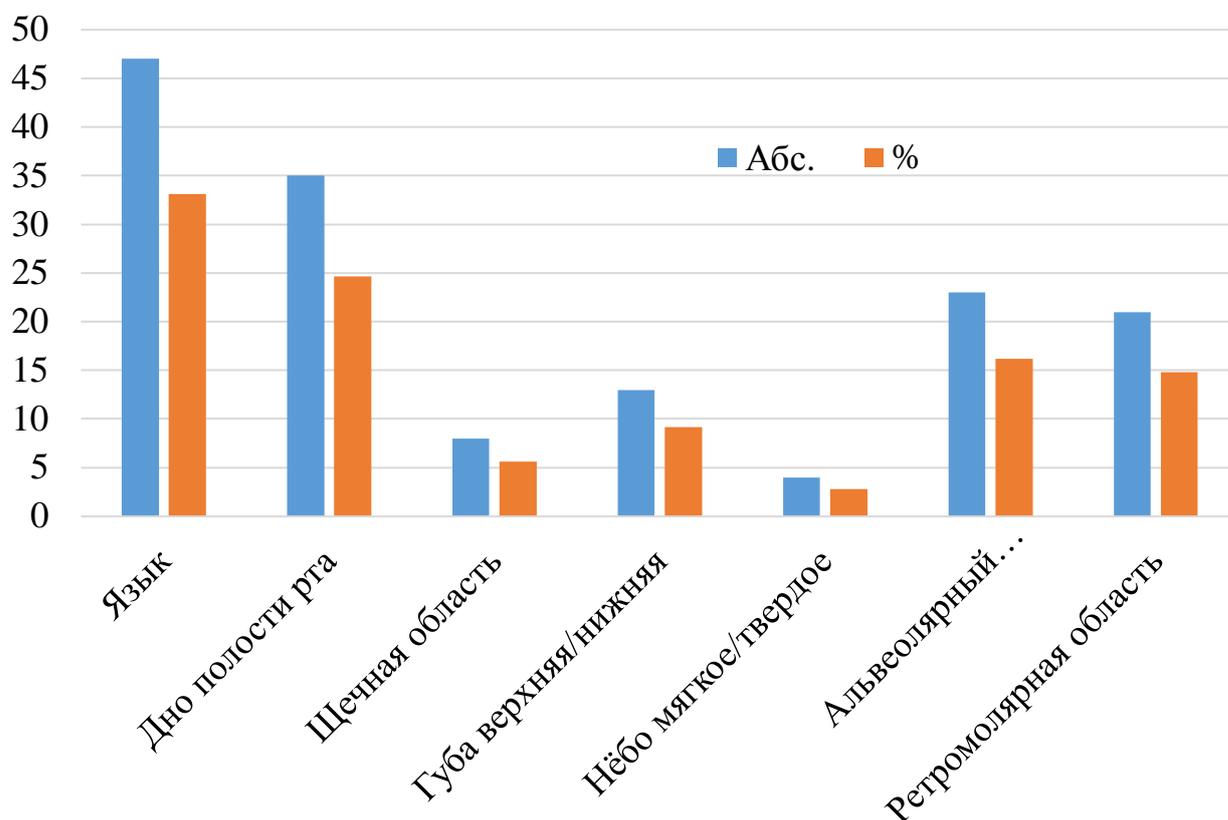


Рисунок 24 — Распределение пациентов основной группы в зависимости от локализации опухолевого процесса, абс./%

В ряде случаев встречали поражение опухолевым процессом сочетанных анатомических локализаций, либо на границе нескольких областей (таблица 50).

Таблица 50 — Распределение пациентов основной группы при сочетанном поражении слизистой оболочки

Сочетание опухолевого поражения на слизистой оболочке	Основная группа	
	абс.	%
Язык и дно полости рта	5	3,52
Альвеолярный отросток/часть и небо	1	0,70
Язык с дном полости рта и альвеолярным отростком/частью челюсти	3	2,11
<i>Всего</i>	<i>142</i>	<i>100,00</i>

Стоматологический статус пациентов в зависимости от локализации опухолевого процесса показал хаотичный разброс признаков с преобладанием ПКР СОПР (33,10%), что может быть связано с общим числом обратившихся пациентов (таблица 51). Однако самым часто встречаемым признаком стало наличие пломбы коронковой части, в том числе с вторичным кариесом, за исключением рака слизистой оболочки нёба и ретромолярной области, при которых преобладали твердые и мягкие зубные отложения.

Стоматологическое здоровье пациентов с диагностированным ПКР СОПР имеет клиническую выраженность признаков и требует стоматологического лечения. Клинико-стоматологическое состояние полностью подтверждается исследуемыми индексами. В связи с наличием стадирования по шкалам TNM и ECOG только у пациентов с ПКР эффективность этого признака просчитывали внутри группы, без возможности сравнения с другими пациентами. Так как в исследование принимали пациентов без отдаленного метастазирования, их общесоматический статус априори не был отягощен, хотя преобладали пациенты с последней стадией заболевания.

Таблица 51 — Стоматологический статус пациентов основной группы в зависимости от локализации опухолевого процесса, %

Признак стоматологического здоровья	Локализация опухолевого процесса						
	Язык	Дно полости рта	Щечная область	Губа верхняя/нижняя	Нёбо мягкое/твёрдое	Альвеолярный отросток/часть	Ретромолярная область
Зубные отложения	28,87	18,31	4,23	7,75	2,82	12,68	11,27
Острый край зуба/пломбы/протеза	24,65	16,90	4,23	6,34	2,82	14,08	7,75
Коронковая пломба	30,28	21,13	4,93	9,15	2,11	15,49	8,45
Несъемный протез	21,83	8,45	4,93	5,63	2,11	7,75	4,23
Съемный протез	4,23	5,63	2,11	0,00	0,00	2,82	3,52
<i>Всего</i>	<i>33,10</i>	<i>24,65</i>	<i>5,63</i>	<i>9,15</i>	<i>2,82</i>	<i>16,20</i>	<i>14,79</i>

Таким образом, все исследуемые пациенты нуждались в стоматологическом лечении и гигиеническом уходе за полостью рта. Значения исследуемых индексов у пациентов с ПКР СОПР превышают таковые у ГКС, что также может быть связано с общесоматической тяжестью из-за опухолевого процесса. Состояние стоматологического здоровья количественно более выражено необходимостью лечения, что подтверждает корреляцию состояния стоматологического здоровья тяжестью опухолевого процесса.

### **3.6. Оценка экспрессии матриксных протеиназ и их ингибиторов в ротовой жидкости у пациентов основной группы**

Анализ экспрессии биомаркеров ротовой жидкости пациентов основной группы (с ПКР СОПР) при изучении гигиенического состояния показал невозможность изучения (0 баллов) по индексам РНР, ОНІ-S и Силнеса–Лоэ в связи с недостаточностью количества индексируемых пациентов.

Признаки и индексы, определяющие гигиеническое состояние полости рта у пациентов ОГ (таблица 52), имели различия при сравнении с ГКК ( $p < 0,005$ ) у всех биомаркеров. Однако различия внутри признака «зубные отложения» наблюдали лишь у MMP-8 и MMP-9 ( $p < 0,005$ ).

Таблица 52 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной группы в зависимости от гигиенического состояния полости рта,  $M \pm m$ , нг/мл

Признак		MMP-2	MMP-8, нг/мл	MMP-9, нг/мл	TIMP-1, нг/мл	TIMP-2, нг/мл
ГКК		2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42
Зубные отложения	нет	6,40±2,46	452,24±138,19* <sup>Δ</sup>	327,61±67,53 <sup>Δ</sup>	304,91±70,92*	26,67±4,97*
	есть	10,07±2,31*	1378,68±280,93*	1307,53±179,33*	372,96±45,80*	42,83±6,48*
РНР	индекс 0	7,33±5,51	615,20±220,14*	1323,70±616,45*	437,63±151,69*	27,07±10,97
	индекс 1	9,33±5,46*	1218,80±1140,97*	918,73±421,67*	258,53±35,90*	31,33±11,98*
	индекс 2	4,58±1,92 <sup>◊</sup>	1287,20±802,90*	1074,17±587,19*	384,90±115,59*	35,02±12,18*
	индекс 3	13,88±2,57*	719,28±268,77*	1354,42±515,27*	428,80±173,25*	40,82±6,93*
Грин-Вермиллион (ОHI-S)	индекс 0	—	—	—	—	—
	индекс 1	9,64±2,87*	1163,37±670,91*	1686,81±515,3* <sup>◊</sup>	413,81±82,48* <sup>◊</sup>	38,43±8,94*
	индекс 2	7,77±2,94	736,00±248,05*	927,33±303,67*	473,71±121,9* <sup>◊</sup>	32,39±7,62*
	индекс 3	8,33±4,54	1175,33±1162,35*	548,47±412,25	109,73±49,28	31,23±15,41
Силнес-Лоэ	индекс 0	—	—	—	—	—
	индекс 1	7,25±3,67	2990,00±1220,5* <sup>◊</sup>	2394,10±833,6* <sup>◊</sup>	421,15±157,30*	46,75±15,79* <sup>◊</sup>
	индекс 2	5,08±2,53	434,80±371,90*	910,45±516,08*	441,43±216,78*	15,80±2,29 <sup>◊</sup>
	индекс 3	10,48±4,68*	1185,70±794,64*	1473,33±513,69*	252,05±80,55*	37,85±13,40*

Примечание — \* —  $p < 0,005$  с ГКК – группа клинического контроля; <sup>Δ</sup> —  $p < 0,005$  внутри исследуемого признака стоматологического здоровья; <sup>◊</sup> —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 2; <sup>◊</sup> —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком «3»; — — диагностическая эффективность больше 60%; — — нет обследуемых.

Анализ экспрессии для определения градации индексов не показал достоверной реакции внутри признака. Основные отличия определяли с индексами 2 и 3, то есть при наличии зубных камней над и под десной, достаточно определяемого визуализацией. Наличие мягкого зубного налета также способствовало экспрессии всех биомаркеров, однако уровень не превышал средних показателей при наличии зубных отложений.

Сравнительный анализ ответа экспрессии биомаркеров при изучении градации индексов не показал зависимость от отягощения гигиенического состояния полости рта у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Достоверную реакцию наблюдали лишь у MMP-2 и MMP-8. При этом наличие опухолевой патологии отразилось снижением экспрессии MMP-2 до максимального уровня — 13,88 по сравнению с такими же показателями без опухоли — минимально 72,22. У MMP-8, наоборот, при опухолевой патологии повышение до минимальных значений — 434,80, без опухолевой патологии (в пределах референтной группы) — с максимальной величиной 401,00. Остальные маркеры реакции не показали. Расчету диагностической эффективности подлежали признаки, которые имели достоверные различия с группой без опухолевой патологии. Достоверность экспрессии по сравнению с ГКС и внутри признака наблюдали у MMP-8 при определении наличия/отсутствия зубных отложений. Однако данные ГКС по этому признаку показали отсутствие реакции (рисунок 25).

Таким образом, экспрессия матриксинов не показала диагностически значимого ответа в чувствительности к индексации уровня гигиенического состояния полости рта у пациентов с ПКР СОПР.

Обследование десен, определение кровоточивости у пациентов основной группы показало преобладание гингивита, что повышало экспрессию всех маркеров кроме MMP-9 и TIMP, однако значимые различия по сравнению с отсутствием признака выявлены лишь у MMP-9 ( $p < 0,005$ ). Таким образом, у пациентов ОГ не наблюдали достоверные различия с другими группами пациентов, а также внутри признака, что сделало невозможным расчет диагностической эффективности маркеров (таблица 53).

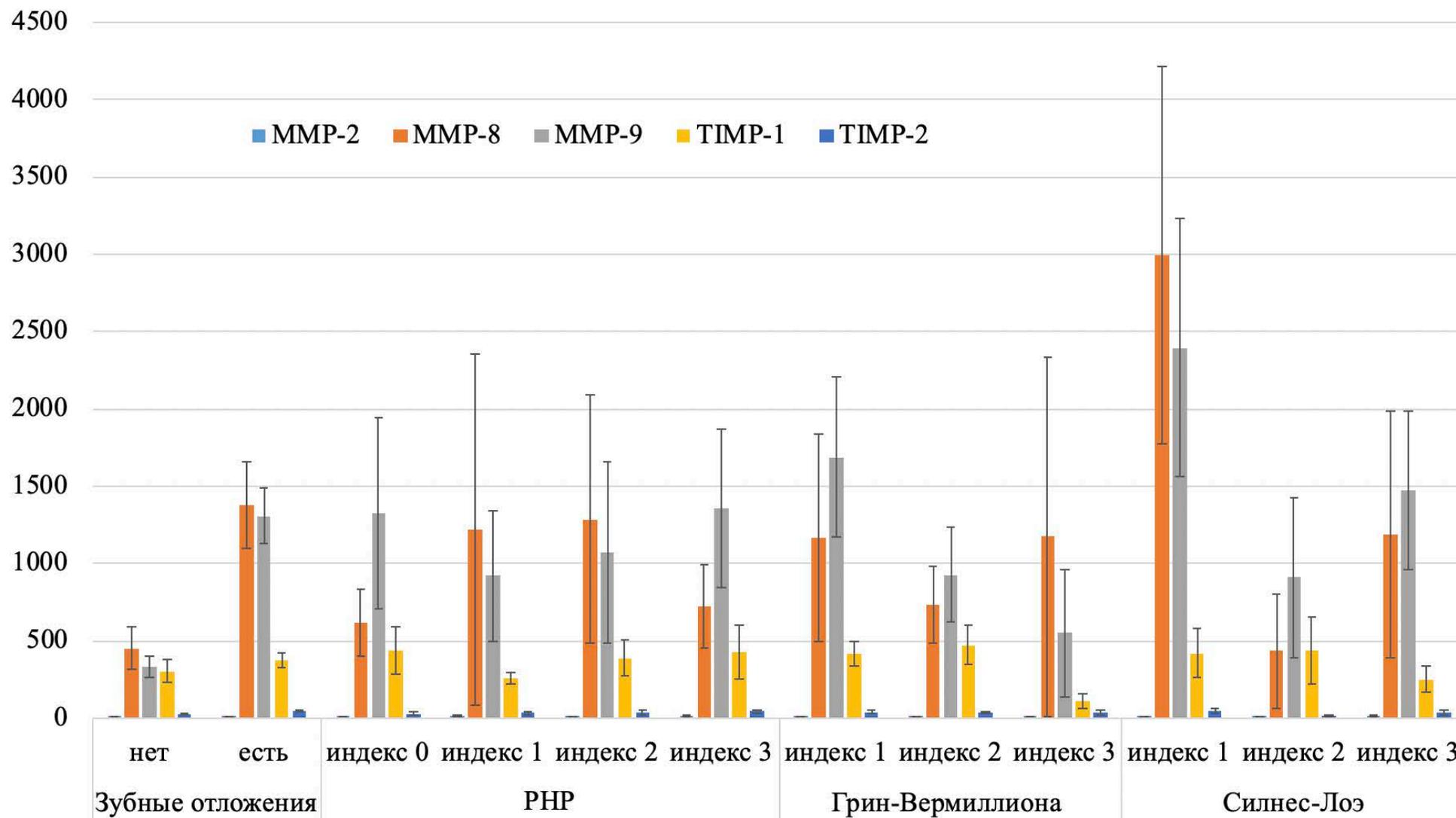


Рисунок 25 – Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной группы в зависимости от гигиенического состояния полости рта,  $M \pm m$ , нг/мл

Таблица 53 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной сравнения в зависимости от состояния десны,  $M \pm m$

Признак		MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
ГКК		2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42
Гингивит	нет	5,27±1,44	1720,4±1691,8*°	1777,4±1100,7*° <sup>Δ</sup>	385,80±163,6*	32,70±20,7
	есть	6,18±1,26*°	1340,0±294,0*°	127,60±98,54	220,90±72,0	19,60±3,9°
Мюллемана-Коуэлла	индекс 0	—	—	—	—	—
	индекс 1	5,45±2,17°	1183,8±802,1*°	1495,5±614,4*°	326,07±86,5*	33,25±11,3*
	индекс 2	11,0±4,7*°	1339,8±793,2*°	1337,6±417,9*°	414,95±228,7* <sup>◇</sup>	27,15±10,9*
	индекс 3	17,7±2,9*°	769,0±132,6*°	863,9±32,5*°	982,43±198,1*°	43,82±28,4

Примечание — \* —  $p < 0,005$  с ГКК — группа клинического контроля; <sup>Δ</sup> —  $p < 0,005$  внутри исследуемого признака стоматологического здоровья; <sup>◇</sup> —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 3; ° —  $p < 0,005$  с ГКС — группа сравнения; — — нет обследуемых.

В связи с отсутствием индекса 0 по индексу Мюллемана–Коуэлла можно отметить, что у всех пациентов с ПКР наблюдали кровоточивость десен, но с различной выраженностью признака. Матриксины хаотично реагировали в зависимости от тяжести процесса кровоточивости десен. При сравнении с уровнем ГКК данные ОГ достоверно отличались ( $p < 0,005$ ) у всех индексов, за исключением индекса 1 MMP-2 и индекса 3 TIMP-3. Соотношение результатов с группой сравнения выявило отсутствие реакции ( $p > 0,005$ ) тканевых ингибиторов. Диапазоны уровней при поражении СОПР совпадали, несмотря на отягощенность анамнеза ПКР, однако чувствительность реакции биомаркеров внутри признака не наблюдали (рисунок 26).

Таким образом, протеомный анализ показал неэффективность реакции относительно заболеваний десен и градации соответствующего индекса у пациентов с ПКР СОПР.

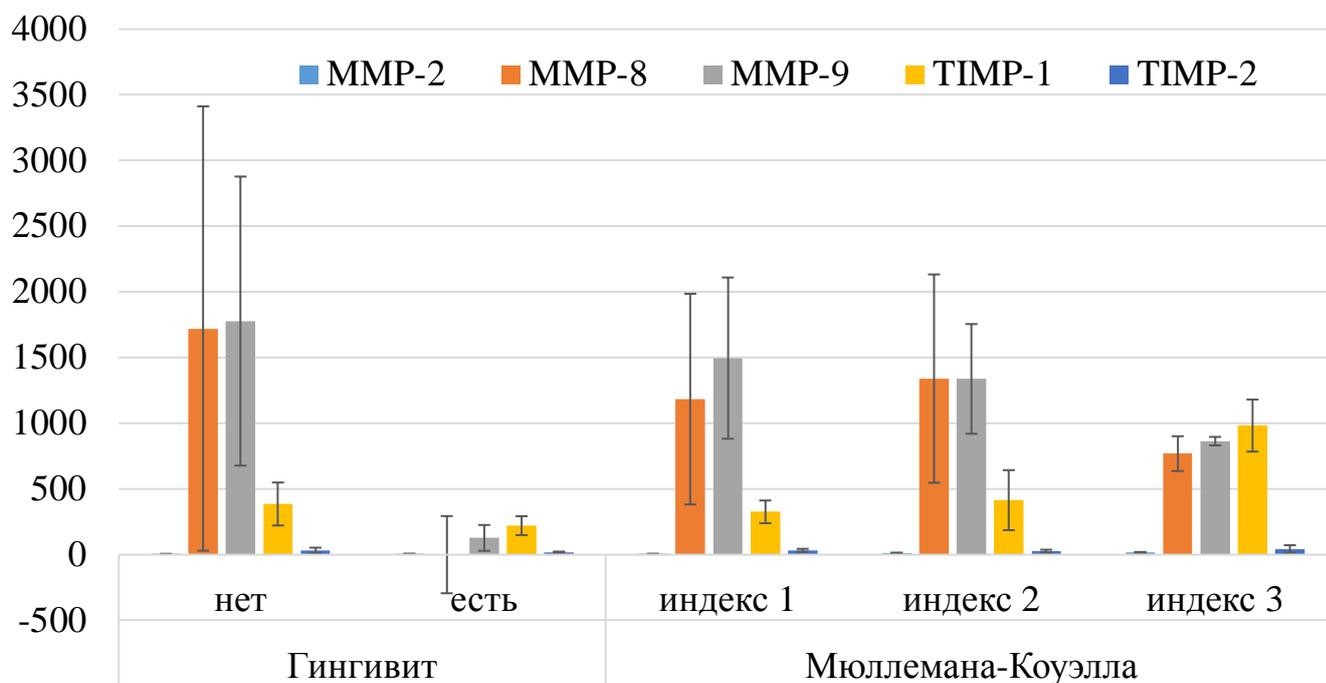


Рисунок 26 – Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной группы в зависимости от состояния десны,  $M \pm m$

Изучение пародонтального индекса у пациентов ОГ показало отсутствие здорового пародонта среди обследуемых. Почти все маркеры достоверно реагировали на заболевание пародонта при сравнении с уровнем ГКК. Однако не определен ни один маркер, чья реакция достоверно отвечала внутри признака. В связи с отсутствием показателей 0 индексов сравнение проводили внутри признака со смещением индексации (таблица 54).

Сравнение с неонкологической группой показало, что опухолевая патология слизистой оболочки способствует угнетению экспрессии MMP-2 практически до уровня здоровых волонтеров. При этом единая реакция, выражающаяся снижением уровня при индексе 2 относительно начального уровня и резким подъемом при тяжелой степени оценки патологии пародонта. Реакция MMP-8, наоборот, выражается высокими значениями уровней у пациентов ОГ, однако разброс данных по каждому признаку не позволил конкретизировать результаты.

Таблица 54 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной группы в зависимости от состояния пародонта,  $M \pm m$

Признак	ММР-2	ММР-8	ММР-9	ТИМР-1	ТИМР-2	
ГКК	2,85±0,5	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42	
СРПТН	индекс 0	—	—	—	—	
	индекс 1	7,25±3,67*	2990,0±1220,5*	2394,1±833,6*	421,2±157,3* <sup>4</sup>	46,8±15,8*
	индекс 2	5,08±2,53 <sup>4</sup>	434,0±371,9 <sup>Δ4</sup>	910,5±516,1* <sup>Δ</sup>	441,4±216,8* <sup>4</sup>	15,8±2,3 <sup>Δ4</sup>
	индекс 3	10,48±4,68*	1185,7±794,7*	1473,3±513,7*	252,1±80,6*	37,9±13,4* <sup>◊</sup>
	индекс 4	14,86±2,77* <sup>Δ◊</sup>	1892,0±143,0* <sup>◊</sup>	1222,0±486,3*	132,9±48,4 <sup>Δ◊</sup>	48,7±9,9* <sup>◊</sup>
Пародонтальный	индекс 0	—	—	—	—	
	индекс 1	9,03±2,01* <sup>◊</sup>	836,3±441,0* <sup>◊</sup>	2067,00±360,4*	548,8±279,3*	31,9±15,4
	индекс 2	2,6±1,7 <sup>Δ◊</sup>	912,4±666,1*	519,5±271,3 <sup>◊</sup>	191,5±45,3 <sup>◊</sup>	20,5±8,6
	индекс 3	22,9±5,74* <sup>Δ◊</sup>	287,2±28,4* <sup>Δ◊</sup>	1687,0±143,1* <sup>◊</sup>	318,9±49,4* <sup>◊</sup>	36,0±8,4*
РМА	индекс 0	—	—	—	—	
	индекс 1	6,45±5,55 <sup>◊</sup>	1212,0±336,0* <sup>◊</sup>	1535,10±584,90*	614,9±466,2	19,5±0,1*
	индекс 2	5,84±1,95 <sup>◊</sup>	1392,97±780,82* <sup>◊</sup>	1366,59±549,41*	295,4±80,98	33,3±10,9* <sup>Δ</sup>
	индекс 3	22,90±8,20* <sup>Δ◊</sup>	287,2±45,22* <sup>Δ◊</sup>	1687,00±320,85*	318,9±60,24*	36,0±6,98*

П р и м е ч а н и е — \* —  $p < 0,005$  с ГКК – группа клинического контроля; <sup>Δ</sup> —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 1; <sup>◊</sup> —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 2; <sup>◊</sup> —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 3, <sup>4</sup> —  $p < 0,005$  внутри индекса с признаком 4; — — нет обследуемых.

Экспрессия ММР-9 при опухолевой патологии слизистой оболочки и в зависимости от поражения пародонта имела повышенные значения по сравнению с уровнем, полученным в ГКК и ГКС, а по характеру реакции совпадала с ММР-2. Реакция тканевых ингибиторов 1 и 2 не имела достоверной реакции относительно группы сравнения. Характер реакции хаотичен, без прослеживания закономерности в экспрессии (рисунок 27). В связи с этим, диагностическая эффективность расчета не подлежала.

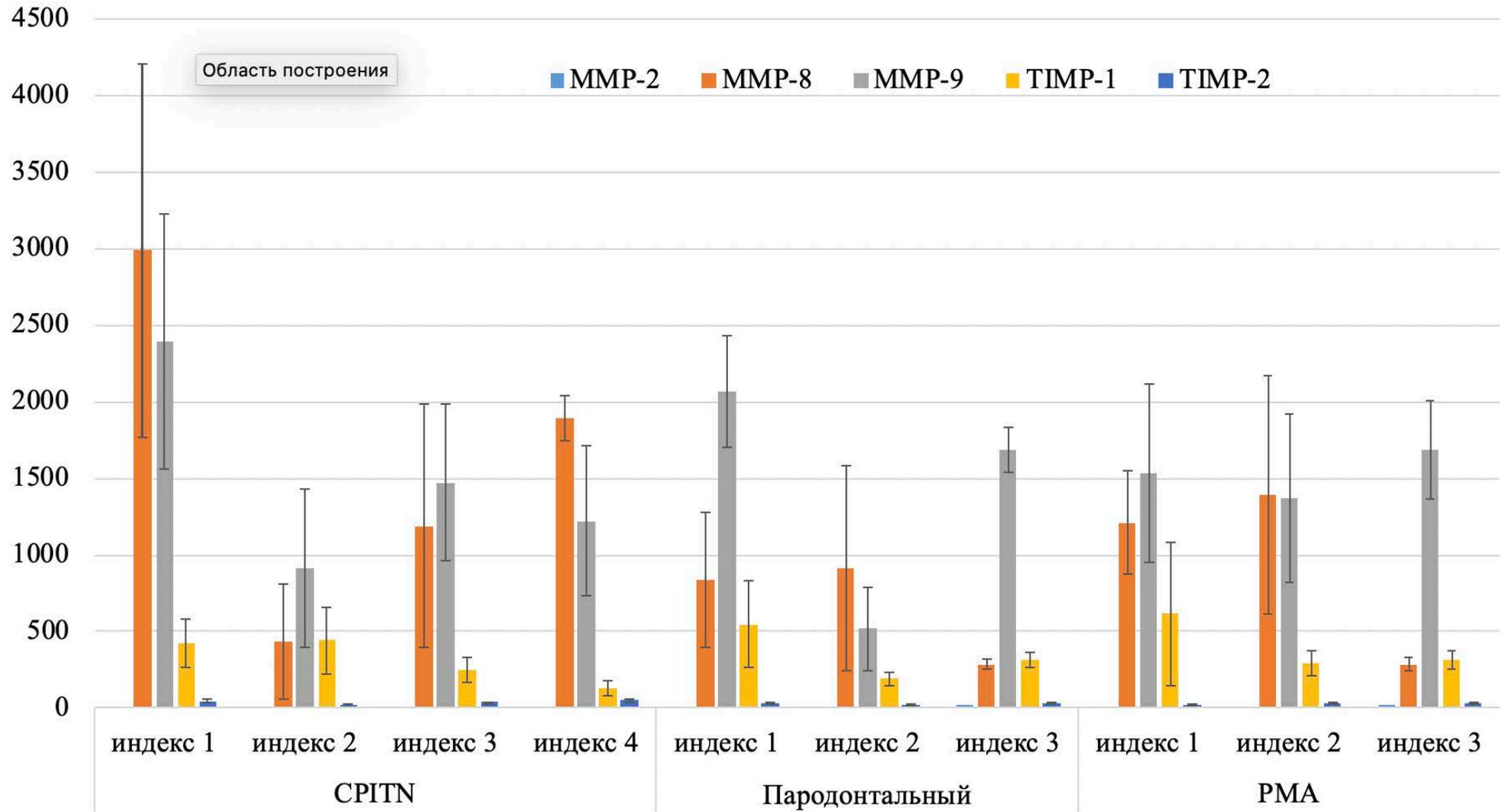


Рисунок 27 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной группы в зависимости от состояния пародонта,  $M \pm m$

Таким образом, реакция экспрессии биомаркеров ротовой жидкости, полученной у пациентов с ПКР СОПР, отличалась от ГКС и ГКК, однако схожесть характера реакции внутри группы совпадала, что в свою очередь может свидетельствовать о дублировании изучаемых индексов патологии пародонта.

Состояние твердых тканей у пациентов с ПКР СОПР определяли реакцией матриксинов на семиотику признаков, а также реакцией на его отсутствие. Уровень почти всех маркеров достоверно ( $p < 0,005$ ) отличался от данных, полученных от здоровых референтов. При сравнении наличия/отсутствия признака значимые различия ( $p < 0,005$ ) выявили лишь в реакции при изучении острого края зубов/конструкции у протеиназ. Реакцию на несъемное протезирование показала MMP-9, а на съемное — MMP-8 и MMP-9. Реакция остальных маркеров на статус твердых тканей зубов пациентов ОГ не имела отличия в зависимости от изучаемых признаков (таблица 55).

Индекс состояния твердых тканей зубов КПУ 0 не был определен ни у одного пациента ОГ. Таким образом, все последующие сравнения проводили со смещением результатов. Тяжесть клинического состояния зубов имела достоверное влияние в зависимости от тяжести индекса КПУ у всех биомаркеров кроме MMP-2. Реакция данного маркера имела достоверные отличия ( $p < 0,005$ ) лишь в зависимости от уровня у здоровых волонтеров. При исследовании остальных матриксинов, индекс 1 достоверно ( $p < 0,005$ ) отличался при очень высокой интенсивности кариозного процесса (индекс 4), однако у MMP-9 и TIMP-2 не наблюдали различий с ГКК ( $p \geq 0,005$ ). Средняя интенсивность (2 балла) также имела отличия внутри признака, но лишь по сравнению с высокой (MMP-8) и очень высокой (MMP-8/9,  $p < 0,005$ , таблица 55).

Таким образом, достоверная реакция матриксинов относительно ГКК, но отсутствие реакции внутри признака может быть показателем опухолевого процесса, а также его тяжести.

Таблица 55 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной группы в зависимости от кариозных поражений ортопедических конструкций,  $M \pm m$

Признак		MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2	
ГКК		2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42	
Пломба	Нет	6,89±1,92*	965,14±282,83*	802,45±192,57*	384,71±67,07*	38,17±6,90*	
	Есть	10,24±2,61*	1183,86±291,48*	1142,95±194,71*	331,50±46,57*	37,87±6,69*	
Острый край	Нет	4,68±1,31 <sup>Δ</sup>	686,80±279,81* <sup>Δ</sup>	412,49±119,43 <sup>Δ</sup>	350,78±74,22*	30,20±4,60*	
	Есть	10,47±2,32*	1246,19±262,40*	1224,74±174,88*	352,62±45,42*	40,72±6,34*	
Протез	Несъемный	Нет	8,86±2,00*	901,69±251,59*	808,71±165,12* <sup>Δ</sup>	311,73±52,02*	34,10±5,96*
		Есть	9,10±3,12*	1334,42±344,86*	1254,03±233,99*	397,80±56,39*	42,54±7,97*
	Съемный	Нет	10,04±2,35*	1303,57±278,58* <sup>Δ</sup>	1140,88±177,50* <sup>Δ</sup>	348,56±46,91*	38,33±5,96*
		Есть	6,22±1,83*	579,20±145,74*	686,17±203,36*	361,06±67,85*	37,09±8,51*
КПУ	индекс 0	—	—	—	—	—	
	индекс 1	5,3±1,2*	128,2±32,0* <sup>◊</sup>	288,0±19,5 <sup>◊</sup>	273,2±14,0* <sup>◊</sup>	12,3±2,8 <sup>◊</sup>	
	индекс 2	10,2±3,8*	364,4±132,2* <sup>◊</sup>	970,4±341,2*	366,0±84,3*	26,5±6,3* <sup>◊</sup>	
	индекс 3	9,5±2,0*	1329,8±421,4*	967,7±258,5*	314,7±65,3*	32,1±6,0* <sup>◊</sup>	
	индекс 4	10,6±4,6*	1504,5±401,5*	1283,8±249,2*	411,1±71,8*	52,8±10,6*	

Примечание — \* —  $p < 0,005$  с ГКК — группа клинического контроля; <sup>Δ</sup> —  $p < 0,005$  внутри исследуемого признака стоматологического здоровья; — —  $p < 0,005$  внутри признака индекс 2 КПУ; <sup>◊</sup> —  $p < 0,005$  внутри признака индекс 3 КПУ; <sup>◊</sup> —  $p < 0,005$  внутри признака индекс 4 КПУ; — — нет обследуемых.

Сравнение влияния интенсивности кариозного процесса на реакцию матриксинов в зависимости от верификации элемента поражения СОПР при опухолевой патологии проявляется ингибированием экспрессии MMP-2 и повышением уровня MMP-8 ( $p < 0,005$ ). Однако реакция не обладает диагностической эффективностью в связи с отсутствием реакции на наличие/отсутствие признака или внутри индекса КПУ (рисунок 28).

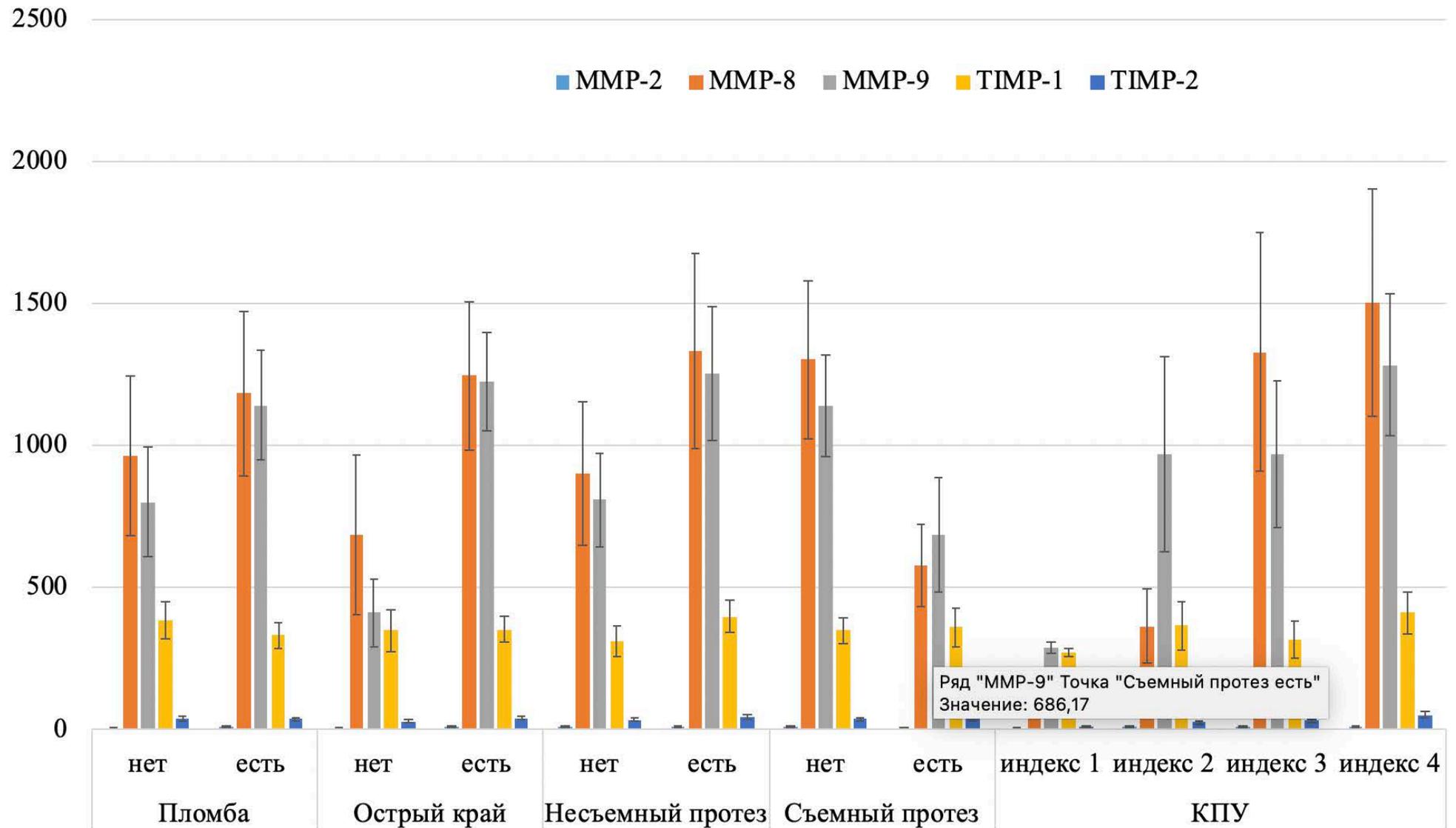


Рисунок 28 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной группы в зависимости от кариозных поражений ортопедических конструкций,  $M \pm m$

ММР-9 достоверно повышалось при наличии пломбы и/или острого края, при наличии/отсутствии несъемного протеза или отсутствии съемного протеза, а также внутри индекса КПУ ( $p < 0,005$ ) при сравнении с группой неопухоловой патологии СОПР. Однако различия внутри индекса не наблюдали. Реакция тканевых ингибиторов 1 и 2 типов не имела достоверных различий в зависимости от морфологического варианта поражения СОПР. Соответственно, диагностическую эффективность ММР-9, TIMP-1 и 2 не определяли.

Элементы поражения при ПКР СОПР определяли на всех изучаемых локализациях, но с различной частотой. Наблюдали достоверную реакцию ( $p < 0,005$ ) экспрессии биомаркеров по сравнению с ГКК и ГКС при поражении слизистой оболочки языка и щеки у ММР-2 и ММР-8; губы — у всех маркеров, кроме ММР-8; нёба — у всех маркеров, кроме TIMP-1; а ретромолярной области — наоборот, у всех маркеров кроме ММР-2. Поражение ПКР слизистой оболочки дна полости рта способствовало достоверному ( $p < 0,005$ ) повышению уровня всех маркеров, а при локализации на альвеолярном отростке / части челюсти — кроме TIMP-1 (таблица 56).

Расчету ДЭ подлежали показатели экспрессии при достоверных различиях ( $p < 0,005$ ) между всеми группами пациентов. При поражении языка у основной группы таким критериям отвечали протеиназы 2, 8, 9. При этом ДЭ  $>60\%$  у группы сравнения наблюдали лишь у ММР-2 и ММР-8 (82 и 87% соответственно). Поражение слизистой оболочки щечной области диагностически эффективно способствует экспрессии ММР-2 и ММР-8 (79 и 82% соответственно).

Таблица 56 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной группы в зависимости от локализации поражения слизистой оболочки полости рта,  $M \pm m$

Локализация	ММР-2	ММР-8	ММР-9	ТИМР-1	ТИМР-2
ГКК	2,0±0,5	76,63±14,8	258,4±52,86	136,3±27,5	13,9±2,4
Язык	14,32±5,4*	644,98±203,9*	246,98±183,3*	383,77±66,7 <sup>Δ</sup>	52,08±13,1 <sup>Δ</sup>
ДЭ, %	81	87	62	—	—
Дно полости рта	8,8±2,4 <sup>Δ</sup>	1634,3±527,6 <sup>Δ</sup>	1142,8±291,4 <sup>Δ</sup>	418,3±82,1 <sup>Δ</sup>	38,8±8,3 <sup>Δ</sup>
ДЭ, %	—	—	—	—	—
Щечная область	7,1±2,2*	1332,2±268,3*	783,2±420,8 <sup>Δ</sup>	251,7±90,0	31,5±8,4 <sup>Δ</sup>
ДЭ, %	79	82	—	—	—
Губа верхняя/нижняя	9,9±1,5*	931,6±116,1 <sup>Δ</sup>	2663,0±164,2*	429,4±17,9*	62,4±3,0*
ДЭ, %	53	—	88	72	82
Небо мягкое/ твёрдое	18,5±1,1*	176,0±12,6*	287±121,8*	397,4±37,2*	57,9±1,9*
ДЭ, %	72	45	84	13	89
Альвеолярный отросток/часть	11,7±6,2 <sup>Δ</sup>	893,1±579,4 <sup>Δ</sup>	463,9±119,9 <sup>Δ</sup>	230,6±80,3	31,8±15,5 <sup>Δ</sup>
ДЭ, %	—	—	—	—	—
Ретромолярная область	5,3±2,2	720,8±305,8*	643,6±204,6*	331,2±86,5*	32,3±9,4*
ДЭ, %	—	12	18	81	82

Примечание — \* — значимые различия относительно ГКК и ГКС ( $p < 0,005$ ); ДЭ – диагностическая эффективность; <sup>Δ</sup> — значимые различия относительно ГКК ( $p < 0,005$ ); — диагностическая эффективность больше 60%; — — нет обследуемых.

Остальные маркеры не показали диагностической активности. Эффективность неинвазивного теста при поражении губ или нёба определяли у всех матриксинов, за исключением ММР-8. Однако необходимый уровень для

дополнительной диагностики ПКР губы или нёба выявили лишь у MMP-9 (88 и 84% соответственно) и TIMP-2 (82 и 89% соответственно). Наличие элемента в ретромолярной области способствовало повышению всех маркеров, однако диагностической эффективностью больше 60% обладали лишь тканевые ингибиторы (81 и 82% соответственно, рисунок 29).

Таким образом, при приведении дополнительной дифференциальной или ранней диагностики ПКР СОПР эффективной является экспрессия MMP-2 (14,32±5,43) / MMP-8 (1644,98±203,91), щеки — MMP-2 (7,13±2,15) / MMP-8 (1332,22±268,26), губы — MMP-9 (2663,00±164,2) и TIMP-2 (62,40±3,0), ретромолярной области — TIMP-1 (331,16±32,33), TIMP-2 (32,33±9,41).

Определение экспрессии матриксинов в зависимости от стадии опухолевого процесса показало значимые различия по сравнению с ГКК ( $p < 0,005$ ). Однако внутри признака значимых различий не наблюдали. При этом диагностическая эффективность признаков внутри группы лишь у MMP-8 при диагностике *Cancer in situ* превышала минимально необходимый порог (60%, таблица 57).

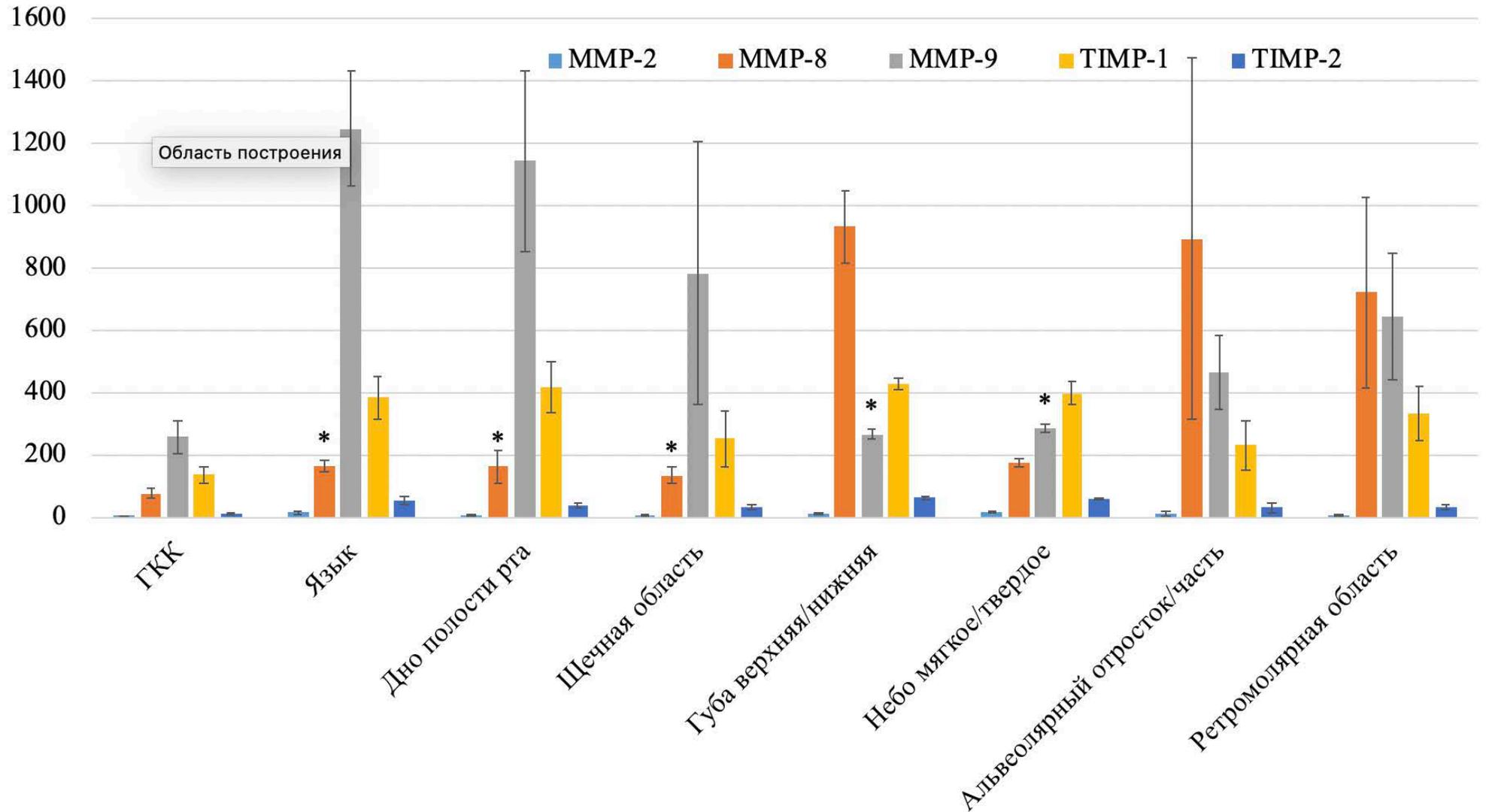


Рисунок 29 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной группы в зависимости от локализации поражения слизистой оболочки полости рта,  $M \pm m$ ; \* —  $\times 10$

Таблица 57 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной группы в зависимости от стадии TNM,  $M \pm m$

Биомаркер	Стадия по классификации TNM				
	<i>In situ</i>	I	II	III	IV
ММР-2	6,4±3,6	9,6±3,7*	5,78±2,9	5,94±2,4	14,6±5,0*
ДЭ, %	—	28	—	—	46
ММР-8	861,8±69,8*	1124,8±618,2*	1367,60±977,6*	955,60±469,8*	1597,0±457,4*
ДЭ, %	61	27	13	11	43
ММР-9	1577,9±1085,0*	1618,0±286,6*	1246,62±758,0*	829,28±258,6*	1175,0±283,9*
ДЭ, %	17	56	22	52	46
ТИМР-1	465,7±36,3*	248,1±55,7*	475,10±184,4	336,48±87,6	348,7±70,3*
ДЭ, %	48	11	—	48	59
ТИМР-2	55,6±6,9*	36,7±9,3*	24,96±12,8	30,26±8,8*	49,3±11,5*
ДЭ, %	59	13	—	56	29

Примечание — \* — значимые различия относительно ГКК ( $p < 0,005$ ); ДЭ — диагностическая эффективность теста ( $> 60\%$ ); — — нет обследуемых.

Диапазон погрешностей внутри признака стадии TNM не показал достоверных различий ( $p < 0,05$ ) у каждого изученного маркера. При этом даже на стадии *Cancer in situ* наблюдали различия у всех маркеров кроме ММР-2. Отклонение ошибки средней считали информативным на I–IV стадиях у ТИМР-1 и ТИМР-2 (рисунок 30).

Оценка экспрессии матриксинов при различном индексе ECOG Performance Status (ВОЗ) показала достоверные различия у всех биомаркеров за исключением ММР-2 на последних индексах (3–4), что может быть связано с реакцией организма на токсичность опухолевого процесса. Диагностическая эффективность признака значима лишь у ТИМР-2 (таблица 58).

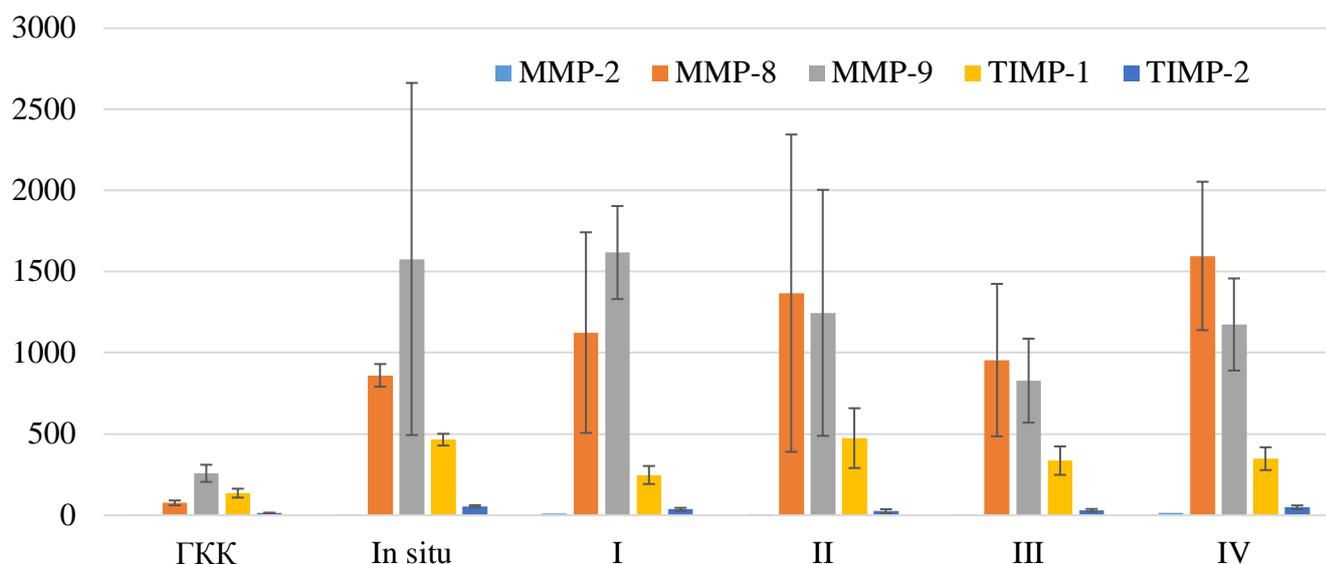


Рисунок 30 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной группы в зависимости от стадии TNM

Таблица 58 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной группы в зависимости от индекса ECOG Performance Status (ВОЗ),  $M \pm m$

Биомаркер	ECOG Performance Status (ВОЗ), баллы				
	0	1	2	3	4
ММР-2	11,17±4,46*	7,67±2,60*	14,98±7,14	5,90±2,32	3,8±1,3
ДЭ, %	11	17	18	—	—
ММР-8	573,27±211,00*	1711,93±585,93*	1604,48±571,21*	903,94±566,33*	827,3±124,5*
ДЭ, %	24	11	27	7	21
ММР-9	868,46±402,18*	1519,82±350,73*	905,30±292,62*	1100,21±382,69*	1578,92±276,4*
ДЭ	39%	35%	46%	22%	14%
ТИМР-1	398,25±144,02*	340,50±81,88*	247,24±50,16*	464,53±126,56*	759,2±244,02*
ДЭ, %	52	59	32	48	43
ТИМР-2	28,31±7,36*	33,22±7,14*	46,08±15,06*	46,06±17,79*	48,7±13,22*
ДЭ, %	13	47	17	60	18

П р и м е ч а н и е — \* — значимые различия относительно ГКК ( $p < 0,005$ ); ДЭ — диагностическая эффективность теста ( $> 60\%$ ); — — нет обследуемых.

При определении диапазонов погрешностей экспрессии биомаркеров ротовой жидкости при расчете общесоматического индекса выявили пересечения внутри признака. При этом, даже при 0 индексе наблюдали достоверные различия

по сравнению с уровнем ГКК. Полученные данные можно использовать для мониторинга на доклинической стадии (рисунок 31).

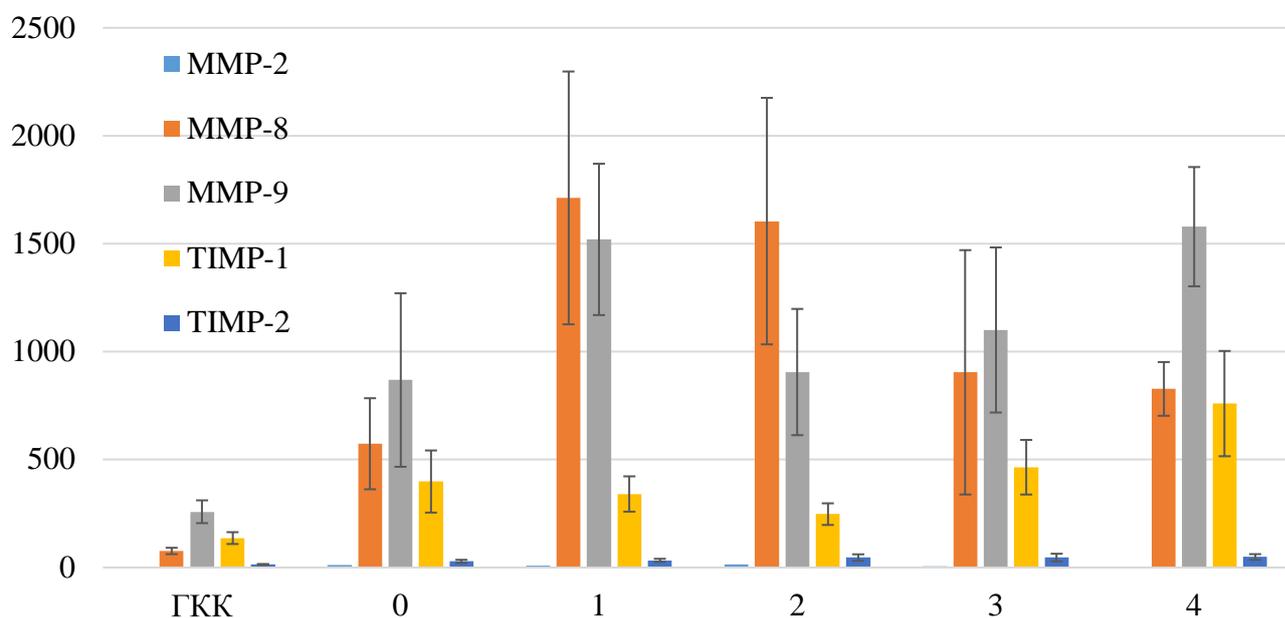


Рисунок 31 — Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов основной группы в зависимости от индекса ECOG Performance Status (ВОЗ); ГКК — группа клинического контроля

Таким образом, стоматологическое здоровье у пациентов с ПКР СОПР более отягощен при сравнении с группой с неонкологическим поражением при расчете средних показателей. Однако при индивидуальном рассмотрении не наблюдали достоверной закономерности. Наличие элемента поражения СОПР сопровождалось снижением стоматологического здоровья, что также выражалось отсутствием значения 0 большинства индексов. В связи с чем в реакциях биомаркеров ротовой жидкости в зависимости от признаков стоматологического статуса и при расчете индексов, определяющих здоровье, наблюдался хаотичный разброс, без систематической характеристики. Характер экспрессии всех исследуемых биомаркеров у пациентов с ПКР СОПР в зависимости от изучаемого клинического состояния полости рта и индексов, определяющих стоматологическое здоровье, показал некую схожесть реакции, что может свидетельствовать о влиянии опухолевой патологии.

Отсутствие достоверной реакции при сравнении признака в зависимости от его отсутствия и наличия, а также внутри градации каждого индекса не показало диагностической эффективности теста.

Вариабельность поражения СОПР выразилась в соответствующей реакции ротовой жидкости: ММР-2 и ММР-8 при локализации элемента на языке/щеке, ММР-9/ТИМР-2 — на губе, ТИМР 1/2 — в ретромолярной области ( $p < 0,005$ , ДЭ >60%). Изучение экспрессии биомаркеров при различных вариантах используемых протезов также показало реакцию в зависимости от локализации и вовлеченности СОПР, что может свидетельствовать о достоверности реакции экспрессии в зависимости от зоны и/или локализации процесса.

Так как влияние отягощения опухолевого процесса и общесоматического статуса рассчитывается только для онкопатологии, ГКС в данном анализе не участвовала. Диагностическую эффективность экспрессии исследуемых матриксинов при градации признаков определяли относительно групп с неопухоловой патологией при наличии признака.

### **Клинические примеры**

*Пример 1.* Пациент Я., 48 лет, обратился в клинику с жалобами на образование на нижней губе справа.

Со слов пациента, употребление табачных изделий, алкогольной и наркотической продукции, профессиональные вредности отрицает. Считает себя практически здоровым, аллергологический анамнез не отягощен, туберкулез, ВИЧ, гепатиты, сифилис отрицает. Условия жизни и быта удовлетворительные. Наследственность не отягощена.

Из анамнеза: образование на внутренней поверхности слизистой оболочки губы обнаружил 2 дня назад, за специализированной помощью не обращался.

Местно: конфигурация лица не изменена. Кожный покров лица обычной окраски. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта свободное. Слизистая оболочка бледно-розового цвета, умеренно увлажнена.

На внутренней поверхности слизистой оболочки губы справа безболезненное образование в виде эрозии размером до 10 мм в наибольшем измерении, с нечеткими границами. В центральной части элемента наблюдается участок белесоватого пятна (рисунок 32), визуальнo без инфильтрации подлежащих тканей. Данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не получено.



Рисунок 32 — Пациент Я., 48 лет: образование на нижней губе справа

Объективно: отсутствие зубов 1.7–1.5, 2.5–2.6 и 4.6; кариес зубов 2.7, 3.6, 3.7, 4.4; некариозное поражение зубов 1.4, 2.2–2.4; наддесневой зубной камень на внутренней поверхности зубов 3.4–4.4. Рецессии десны в области зубов 1.4–1.3, 2.2–2.4, 2.7, 3.3–3.4, 3.6, 4.4–4.5, в том числе как результат феномена Попова–Годона, подвижность зубов отсутствует (таблица 59).

Таблица 59 — Зубная формула пациента С., 48 лет, при первичном обращении

0	0	0	0	Кд					Кд	Кд	Кд	0	0	П/С	С
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
0	П/С	0		С									П/С	П/С	

Примечание — О — отсутствует, С — кариес, П — пломба, К — коронка, Кд — клиновидный дефект.

Ортопедические конструкции отсутствуют, их наличие в анамнезе пациент отрицает. Зубы фронтальной группы на нижней челюсти имеют острый режущий край, предположительно ввиду повышенной стираемости (рисунок 33).



Рисунок 33 — Состояние твердых тканей зубов пациента Я., 48 лет: фронтальный отдел (*а*), вид полости рта справа (*б*) и слева (*в*), отраженный в интраоральном зеркале

Для определения состояния стоматологического здоровья пациенту определены основные индексы состояния гигиены, пародонта и твердых тканей зубов (таблица 60).

Таблица 60 — Определение индексов стоматологического здоровья пациента Я., 48 лет

Индексы	Группы пациентов, М			Пациент Я., 48 лет
	ГКК	ГКС	ОГ	
РНР	0	1	2	3
Грина–Вермиллиона (ОHI-S)	0	0	2	1
Силнеса–Лоэ	0	2	2	1
СРITN	0	4	3	0
Пародонтальный	0	1	2	0
Мюллемана–Коуэлла	0	0	2	1
РМА	0	1	2	2
КПУ	1	1	2	4

П р и м е ч а н и е — ГКК — группа клинического контроля, ГКС — группа клинического сравнения, ОГ — основная группа, с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Предположительный клинический диагноз: частичное отсутствие зубов (K08.1), множественный кариес (K02.0, K02.1), образование на слизистой оболочке нижней губы справа (K12.19, K13.09).

После забора ротовой жидкости пациенту Я. была проведена профессиональная гигиена полости рта, полировка/сглаживание острых краев твердых тканей зубов. От предложенного плана/вариантов санации полости рта пациент отказался. В плане консервативного лечения (согласно клиническим рекомендациям ассоциаций онкологов и стоматологов России [15,16,17]) пациенту назначены витаминотерапия (витамины А и Е), аппликации кератопластическими и антисептическими средствами, щадящая диета.

Для подтверждения клинического диагноза на этапе первичного обследования до проведения лечебных мероприятий произведен забор ротовой жидкости с целью определения уровня матричных металлопротеиназ (MMPs) типов 2, 8 и 9, а также их тканевых ингибиторов (TIMP) типов 1 и 2. Забор ротовой жидкости производили за 2 часа до или после приема пищи, аликвотировали

стандартным способом. Уровень экспрессии биомаркеров MMP-2, 8, 9 и TIMP-1,2 в ротовой жидкости соответствовал средним показателям экспрессии при ПКР СОПР и статистически значимо ( $p < 0,005$ ) отличался от полученных данных от ГКК. Для поражения слизистой оболочки данной локализации высокой диагностической эффективностью ( $>60\%$ ) обладают MMP-9 и TIMP-2 (патент на изобретение RU 2782092).

Клинико-стоматологический осмотр через 2 недели показал наличие на слизистой оболочке нижней губы справа язвы с очагом ороговения в центре в виде рога, предположительно гиперкератоз (рисунок 34).



Рисунок 34 — Пациент Я., 48 лет: образование на нижней губе справа через 2 недели

Повторный анализ экспрессии биомаркеров в ротовой жидкости после проведения профессиональной гигиены полости рта и консервативного лечения язвы слизистой оболочки на нижней губе слева показал небольшое снижение экспрессии MMP-2 и TIMP-2 и повышение остальных. Однако уровень соответствовал злокачественному процессу. Результаты приведены в таблице 61.

Таблица 61 — Экспрессия матриксинов в ротовой жидкости пациента Я., 48 лет

Группа	Биомаркеры ротовой жидкости, нг/мл				
	ММР-2	ММР-8	ММР-9	ТИМР-1	ТИМР-2
ГКК	2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42
ГКС губы	83,84±28,41	90,18±38,52	190,50±13,57	214,00±35,07	29,44±4,15
ОГ губы	9,9±1,52	931,60±116,10	2663,00±164,22	429,40±17,92	62,40±3,88
Данные динамического наблюдения					
через 2 дня	9,22	1005,00	2622,37	407,50	65,80
через 2 нед	9,00	1023,57	2738,00	432,88	63,20

П р и м е ч а н и е — ГКК — группа клинического контроля, ГКС — группа клинического сравнения, ОГ — основная группа пациентов, с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

В связи с отсутствием динамического эффекта от консервативного лечения, пациент направлен на морфологическое исследование патологического элемента слизистой оболочки полости рта нижней губы справа.

Клинический диагноз «плоскоклеточный рак» подтвержден гистологическим исследованием. Данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не получено (рисунок 35).

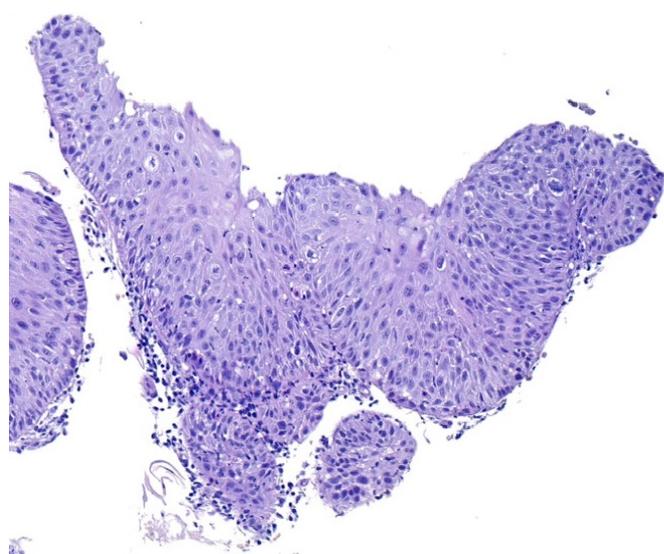


Рисунок 35 — Плоскоклеточный рак слизистой оболочки нижней губы (*Carcinoma in situ*), окраска гематоксилином и эозином, ×100

Окончательный диагноз: плоскоклеточный рак слизистой оболочки внутренней поверхности нижней губы (C00.4, 8070/3), T<sub>is</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, частичное отсутствие зубов (K08.1), множественный кариес (K02.0, K02.1).

Таким образом, предположительный клинический диагноз подтвержден морфологически, соответствовал уровню стоматологического здоровья и экспрессии протеомного анализа пациентов ОГ.

*Пример 2.* Пациент К., 32 года, обратился в клинику для планового осмотра и проведения клинической гигиены полости рта.

Со слов пациента, употребляет табачные изделия и алкогольную продукцию в умеренном количестве; профессиональные вредности отрицает. Считает себя практически здоровым. Аллергологический анамнез не отягощен, туберкулез, ВИЧ, гепатиты, сифилис отрицает. Условия жизни и быта удовлетворительные. Наследственность не отягощена.

Местно: конфигурация лица не изменена. Кожный покров лица обычной окраски. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта свободное. Слизистая оболочка бледно-розового цвета, умеренно увлажнена.

На слизистой оболочке ретромолярной области нижней челюсти слева (позади зуба 3.7) определяется безболезненное образование в виде белесоватого пятна/рога, до 5 мм в наибольшем измерении (рисунок 36), визуально без инфильтрации подлежащих тканей.

Данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не получено. Образование самостоятельно замечено не было.



Рисунок 36 — Пациент К., 32 года: образование на слизистой оболочке ретромолярной области нижней челюсти слева

Объективно: наддесневой зубной камень с язычной стороны фронтальной группы зубов нижней челюсти, мягкий зубной налет с вестибулярной стороны фронтальной группы зубов обеих челюстей; пломба коронковой части зубов 1.7–1.6, 2.6–2.7, 3.6–3.7, 4.6–4.7, искусственная коронка на зубе 2.5, кариозное поражение зубов 3.4–3.5, 3.6 — вторичный кариес по периметру пломбы (таблица 62).

Таблица 62 — Зубная формула пациента К., 32 года, на этапе первичного обращения

0	П	П										К	П	П	0	
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8	
0	П	П										С	С	П/С	П	0

Примечание — О — отсутствует, С — кариес, П — пломба, К — коронка.

Рецессия десны, подвижность зубов отсутствует (рисунок 37).



Рисунок 37 — Пациент К., 32 года, состояние твердых и мягких тканей полости рта: фронтальный отдел (*a*), вид полости рта справа (*б*) и слева (*в*), отраженный в интраоральном зеркале

Для определения состояния стоматологического здоровья пациенту определены основные индексы состояния гигиены, пародонта и твердых тканей зубов (таблица 63).

Таблица 63 — Определение индексов стоматологического здоровья пациента К., 32 года

Индексы	Группы пациентов, М			Пациент К., 32 года
	ГКК	ГКС	ОГ	
РНР	0	1	2	2
Грина–Вермиллиона (ОHI-S)	0	0	2	1
Силнеса–Лоэ	0	2	2	1
СРITN	0	4	3	1
Пародонтальный	0	1	2	1
Мюллемана–Коуэлла	0	0	2	1
РМА	0	1	2	1
КПУ	1	1	2	4

П р и м е ч а н и е — ГКК — группа клинического контроля, ГКС — группа клинического сравнения, ОГ — основная группа, с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Предположительный клинический диагноз: образование на слизистой оболочке ретромолярной области нижней челюсти слева (K13.6, K13.7), множественный кариес (K02.0, K02.1).

После забора ротовой жидкости пациенту К. была проведена профессиональная гигиена и санация полости рта согласно плану осмотра.

Для подтверждения клинического диагноза на этапе первичного обследования до проведения лечебных мероприятий произведен забор ротовой жидкости с целью определения уровня матриксных металлопротеиназ (MMPs) типов 2, 8 и 9, а также их тканевых ингибиторов (TIMP) типов 1 и 2. Забор ротовой жидкости производили за 2 часа до или после приема пищи, аликвотировали стандартным способом.

В плане консервативного лечения (согласно клиническим рекомендациям ассоциаций онкологов и стоматологов России [15,16,17]) пациенту назначены щадящая диета, витаминотерапия (витамины А и Е), аппликации ретромолярной области кератопластическими и антисептическими средствами.

Клинико-стоматологический осмотр через 2 недели показал полный регресс элемента поражения слизистой оболочки (рисунок 38).



Рисунок 38 — Слизистая оболочка полости рта пациента К., 32 года, после консервативного лечения, вид отраженный в интраоральном зеркале

Экспрессия биомаркеров MMP-2,8,9 и TIMP-1,2 в ротовой жидкости соответствовала пределам группы клинического сравнения при поражении слизистой оболочки ретромолярной области и статистически значимо ( $p < 0,005$ ) отличалась от полученных данных от ГКС. При этом высокой диагностической эффективностью ( $>60\%$ ) обладают TIMP-1 и TIMP-2 (патент на изобретение RU 2777180).

Анализ ротовой жидкости пациента К., 32 года, соответствовал уровню ГКС, то есть без признаков малигнизации процесса в ретромолярной области. Повторный анализ ротовой жидкости после проведения санации полости рта и консервативного лечения элемента поражения показал снижение уровня экспрессии всех биомаркеров, кроме тканевого ингибитора 2, что соответствует воспалительному процессу. Результаты приведены в таблице 64.

Таблица 64 — Экспрессия матриксинов в ротовой жидкости пациента К., 32 года

Группа	Биомаркеры ротовой жидкости, нг/мл				
	MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
ГКК	2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42
ГКС РО	602,75±103,07	304,27±62,68	705,75±95,81	561,63±73,85	61,63±8,62
ОГ РО	5,26±2,2	720,83±305,78	643,55±204,85	331,16±86,49	32,33±9,41
Данные динамического наблюдения					
на приеме	558,65	270,36	730,66	590,13	70,30
через 2 нед	503,92	243,00	620,00	632,70	62,90

П р и м е ч а н и е — ГКК — группа клинического контроля, ГКС — группа клинического сравнения, ОГ — основная группа, с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, РО — ретромолярная область.

Положительный эффект от консервативного лечения подтвердился реакцией экспрессии биомаркеров в ротовой жидкости пациента.

Окончательный диагноз: локальный гиперкератоз ретромолярной области нижней челюсти слева (K13.87), множественный кариес (K02.0, K02.1).

Таким образом, предположительный клинический диагноз подтвержден лабораторным тестом. Экспрессия тканевых ингибиторов 1 и 2 типа соответствовала уровню, характерному при выявлении локального воспаления слизистой оболочки ретромолярной области.

*Пример 3.* Пациентка М., 40 лет, обратилась в клинику с жалобами на образование на кончике языка.

Со слов пациентки, употребление табачных изделий, алкогольной и наркотической продукции, профессиональные вредности отрицает. Считает себя практически здоровой, аллергологический анамнез не отягощен, туберкулез, ВИЧ, гепатиты, сифилис отрицает. Условия жизни и быта удовлетворительные. Наследственность не отягощена.

Из анамнеза: образование на слизистой оболочке кончика языка обнаружила за 2 дня до обращения.

Местно: конфигурация лица не изменена. Кожный покров лица обычной окраски. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта свободное. Слизистая оболочка бледно-розового цвета, умеренно увлажнена.

На слизистой оболочке кончика языка болезненное образование предположительно грибовидной формы, не выходящее за пределы сосочка, с выраженной гиперемией (рисунок 39), визуально без инфильтрации подлежащих тканей. Данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не получено.



Рисунок 39 — Пациентка М., 40 лет: образование на слизистой оболочке кончика языка

Объективно: над- и поддесневой зубной камень в области моляров верхней челюсти и фронтальной группы зубов нижней челюсти, мягкие зубные отложения; отсутствие зуба 3.6 с замещением комбинированной коронкой на имплантате; кариес зубов 1.7, 1.3–2.1. Рецессия десны, подвижность зубов отсутствует (таблица 65).

Таблица 65 — Зубная формула пациентки М., 40 лет, на этапе первичного обращения

0	С	П			С	С	П/С	П/С				П	П	П	0
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
0	П	П											И/К	П	0

Примечание — О — отсутствует, С — кариес, П — пломба, И — имплантат, К — коронка.

Со слов пациентки, зуб 3.6 удален более 10 лет назад в результате неудовлетворительного эндодонтического лечения с одномоментной установкой имплантата. Краевое прилегание пломб удовлетворительное, замены не требуют (рисунок 40).



*а*

*б*

Рисунок 40 — Состояние твердых тканей зубов пациентки М., 40 лет:  
*а* — вид открытого рта, *б* — при сомкнутых челюстях

Для определения состояния стоматологического здоровья пациентке определены основные индексы состояния гигиены, пародонта и твердых тканей зубов (таблица 66).

Предположительный клинический диагноз: частичное отсутствие зубов (K08.1), множественный кариес (K02.0, K02.1), образование на слизистой оболочке языка справа (K14.9, K14.39).

Таблица 66 — Определение индексов стоматологического здоровья пациентки М., 40 лет

Индексы	Группы пациентов, М			Пациентка М, 40 лет
	ГКК	ГКС	ОГ	
РНР	0	1	2	3
Грина–Вермиллиона (ОHI-S)	0	0	2	2
Силнеса–Лоэ	0	2	2	2
СРITN	0	4	3	2
Пародонтальный	0	1	2	2
Мюллемана–Коуэлла	0	0	2	2
РМА	0	1	2	2
КПУ	1	1	2	4

П р и м е ч а н и е – ГКК — группа клинического контроля, ГКС — группа клинического сравнения, ОГ — основная группа, с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

После забора ротовой жидкости пациентке М. была проведена профессиональная гигиена и санация полости рта согласно плану лечения.

В плане консервативного лечения (согласно клиническим рекомендациям ассоциаций онкологов и стоматологов России [15,16,17]) пациентке назначены аппликации в области слизистой оболочки кончика языка кератопластическими и антисептическими средствами, рекомендовано повышение качества гигиенических мероприятий в полости рта, щадящая диета.

Клинико-стоматологический осмотр через 2 недели показал положительную динамику лечения, однако при наличии элемента поражения слизистой оболочки (рисунок 41).



Рисунок 41 — Пациентка М., 40 лет: образование на слизистой оболочке кончика языка, состояние через 2 недели консервативного лечения

В связи с этим пациентка направлена для морфологической верификации, однако в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) пациентка была направлена к терапевту общей практики. Согласно рекомендациям, полученным от терапевта, пациентке назначены прижигания языка фукорцином в домашних условиях. В морфологической верификации в ЛПУ по месту жительства отказали. После разового прижигания языка пациентка М., 40 лет, повторно обратилась в клинику. В связи с необоснованностью назначения врача терапевта общей практики пациентке назначили продолжение консервативного лечения. Осмотр через 2 недели показал практически полный регресс элемента поражения слизистой оболочки языка (рисунок 42).



Рисунок 42 — Состояние слизистой оболочки языка пациентки М., 40 лет, после консервативного лечения

Для подтверждения клинического диагноза на этапе первичного обследования до проведения лечебных мероприятий произведен забор ротовой жидкости с целью определения уровня матриксных металлопротеиназ (ММРs) типов 2, 8 и 9, а также их тканевых ингибиторов (ТИМР) типов 1 и 2. Забор ротовой жидкости производили за 2 часа до или после приема пищи, аликвотировали стандартным способом.

Уровень экспрессии биомаркеров ММР-2,8,9 и ТИМР-1,2 в ротовой жидкости сопоставим со средними показателями экспрессии ГКС, то есть при отсутствии онкологической патологии, и статистически значимо ( $p < 0,005$ ) отличался от полученных данных ГКК. При этом высокой диагностической эффективностью (>60%) обладают ММР-2 и ММР-8 (патент на изобретение RU 2786804).

Повторный анализ биомаркеров в ротовой жидкости после проведения профессиональной гигиены полости рта и санации полости рта показал склонность к повышению экспрессии ММР-2 и снижению ММР-9, однако все исследуемые показатели не превышали рамки ГКС. Результаты приведены в таблице 67.

Таблица 67 — Экспрессия матриксинов в ротовой жидкости пациентки М., 40 лет

Пациенты	Биомаркеры ротовой жидкости, нг/мл				
	MMP-2	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
ГКК	2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42
ГКС языка	150,69±35,17	6,3±0,77	316,06±58,07	433,28±49,16	37,22±3,61
ОГ языка	14,32±5,43	1644,98±203,91	1246,98±183,29	383,77±66,74	52,08±13,14
Данные динамического наблюдения					
до санации	115,76	6,2	312,60	430,75	38,55
через 2 нед	161,34	4,2	280,22	296,12	33,18

П р и м е ч а н и е — ГКК — группа клинического контроля, ГКС — группа клинического сравнения, ОГ — основная группа, с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Окончательный клинический диагноз: воспаление сосочка слизистой оболочки кончика языка (K14.0, K14.39), множественный кариес (K02.0, K02.1).

Со слов пациента, проведение гигиенических мероприятий клинически облегчило состояние слизистой оболочки полости рта, снизив болезненные ощущения.

*Пример 4.* Пациент Б., 35 лет, обратился в клинику для планового осмотра и проведения профессиональной гигиены полости рта.

Со слов пациента, употребление табачных изделий и наркотической продукции, профессиональные вредности отрицает; алкогольной продукции в умеренном количестве. В анамнезе подтверждает чрезмерное употребление табачных изделий (более 20 сигарет в день) более 3 лет назад. Считает себя практически здоровым, аллергологический анамнез не отягощен, туберкулез, ВИЧ, гепатиты, сифилис отрицает. Условия жизни и быта удовлетворительные. Наследственность не отягощена.

Местно: конфигурация лица не изменена. Кожный покров лица обычной окраски. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта свободное. Слизистая оболочка бледно-розового цвета, умеренно увлажнена.

На внутренней поверхности слизистой оболочки щеки по линии смыкания зубов слева определяется безболезненное образование в виде узелков с участками гиперкератоза размером 0,5×0,5 см с четкими границами (рисунок 43), визуально без инфильтрации подлежащих тканей. Данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не получено.



Рисунок 43 — Пациент Б., 35 лет: образование на щеке слева

Объективно: над- и поддесневой зубной камень в области моляров верхней челюсти и фронтальной группы зубов нижней челюсти, мягкие зубные отложения; отсутствие зуба 3.6 с замещением комбинированной коронкой на имплантате; пломбы на коронковой части зубов 1.6–1.7, 2.6–2.7, 3.7, 4.6–4.7, кариозное поражение зубов 2.4–2.5, 3.7 — вторичный кариес по периметру пломбы. Подвижность зубов отсутствует, рецессия десны в области 2.5, предположительно как результат после удаления зуба 3.6 (таблица 68).

Таблица 68 — Зубная формула пациента Б., 35 лет, на этапе первичного обращения

0	П	П									С	С	П	П	0
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
0	П	П											И/К	П/С	0

Примечание — О — отсутствует, С — кариес, П — пломба, И — имплантат, К — коронка.

Для определения состояния стоматологического здоровья пациенту определены основные индексы состояния гигиены, пародонта и твердых тканей зубов (таблица 69).

Таблица 69 — Определение индексов стоматологического здоровья пациента Б., 35 лет

Индексы	Группы пациентов, М			Пациент Б., 35 лет
	ГКК	ГКС	ОГ	
РНР	0	1	2	3
Грина–Вермиллиона (ОHI-S)	0	0	2	2
Силнеса–Лоэ	0	2	2	2
СРITN	0	4	3	3
Пародонтальный	0	1	2	2
Мюллемана–Коуэлла	0	0	2	2
РМА	0	1	2	2
КПУ	1	1	2	4

Примечание — ГКК — группа клинического контроля, ГКС — группа клинического сравнения, ОГ — основная группа, с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Со слов пациента, зуб 3.6 удален более 5 лет назад в результате неудовлетворительного эндодонтического лечения с отдаленной установкой имплантата (рисунок 44).



Рисунок 44 — Состояние твердых тканей зубов пациента Б., 35 лет: фронтальный отдел (а), вид полости рта справа (б) и слева (в), отраженный в интраоральном зеркале

Предположительный клинический диагноз: частичное отсутствие зубов (K08.1), образование на слизистой оболочке щеки слева (K13.78), множественный кариес (K02.0, K02.1).

После забора ротовой жидкости пациенту Б. проведена профессиональная гигиена и санация полости рта согласно плану лечения. В связи со стираемостью твердых тканей зубов и с целью профилактики чрезмерной травмы СОПР до начала консервативного лечения пациенту проведена полировка и сглаживание острых краев зубов. В плане консервативного лечения (согласно клиническим рекомендациям ассоциаций онкологов и стоматологов России [15,16,17]) пациенту

назначены аппликации кератопластическими и антисептическими средствами, витаминотерапия, щадящая диета.

Клинико-стоматологический осмотр через 2 недели показал наличие на слизистой оболочке щеки слева образования в виде узелков с участками гиперкератоза размером до 7 мм в наибольшем измерении, с четкими границами (рисунок 45).



Рисунок 45 — Пациент Б., 35 лет: образование на щеке слева через 2 недели: *а* — образование на слизистой оболочке щеки слева, *б* — образование возвышается над эпителием слизистой оболочки щеки, вид, отраженный в интраоральном зеркале

Для подтверждения клинического диагноза на этапе первичного обследования до проведения лечебных мероприятий произведен забор ротовой жидкости с целью определения уровня матриксных металлопротеиназ (ММР) типов 2, 8 и 9, а также их тканевых ингибиторов (ТИМР) типов 1 и 2. Забор ротовой жидкости производили за 2 часа до или после приема пищи, аликвотировали стандартным способом. Уровень экспрессии биомаркеров ММР-2,8,9 и ТИМР-1,2 в ротовой жидкости соответствовал средним показателям экспрессии при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта и статистически значимо ( $p < 0,005$ ) отличался от полученных данных от ГКК. При этом высокой диагностической эффективностью (>60%) обладают ММР-2 и ММР-8 (патент на изобретение RU 2782093).

Повторный анализ экспрессии биомаркеров в ротовой жидкости после проведения профессиональной гигиены полости рта и консервативного лечения слизистой оболочки щеки слева показал повышение всех биомаркеров, причем в пределах определения злокачественного процесса. Результаты приведены в таблице 70.

Таблица 70 — Экспрессия матриксинов в ротовой жидкости пациента Б., 35 лет

Группа	Биомаркеры ротовой жидкости, нг/мл				
	ММР-2	ММР-8	ММР-9	ТИМР-1	ТИМР-2
ГКК	2,85±0,53	76,63±14,77	258,35±52,86	136,31±27,45	13,90±2,42
ГКС щеки	156,4±35,14	47,18±13,4	337,35±26,95	223,96±21,51	35,61±4,12
ОГ щеки	7,13±2,15	1332,22±268,26	783,17±420,77	251,67±89,98	31,47±8,36
Данные динамического наблюдения					
на осмотре	6,20	1253,00	956,00	187,16	25,42
через 2 нед	8,76	1483,22	1103,00	320,00	32,88

П р и м е ч а н и е — ГКК — группа клинического контроля, ГКС — группа клинического сравнения, ОГ — основная группа, с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

В связи с отсутствием динамического эффекта от консервативного лечения пациент направлен на морфологическое исследование патологического элемента слизистой оболочки щеки слева.

Клинический диагноз плоскоклеточного рака подтвержден гистологическим исследованием (рисунок 46). Данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не получено.

Окончательный диагноз: плоскоклеточный рак слизистой оболочки щеки (C06.0, 8070/3), T<sub>is</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, частичное отсутствие зубов (K08.1), множественный кариес (K02.0, K02.1).

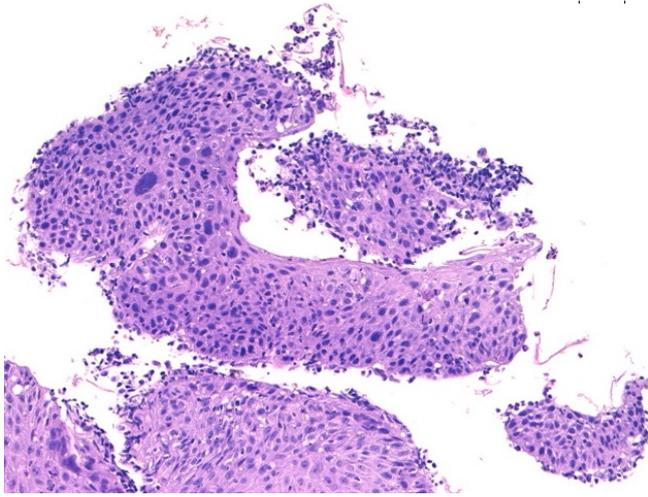


Рисунок 46 — Плоскоклеточный рак слизистой оболочки щеки (*Carcinoma in situ*), окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

Таким образом, предположительный клинический диагноз подтвержден морфологически, соответствовал уровню стоматологического здоровья и экспрессии протеомного анализа пациентов основной группы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причины и механизмы возникновения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (ПКР СОПР) описаны многими авторами, трудно выделить главенствующие факторы его возникновения и развития, однако превалируют хронические инфекции полости рта и травма СОПР разрушенными зубами и/или протезами, предопухолевые процессы, биологические канцерогены, вредные привычки и производственные вредности.

Микробиом полости рта можно считать идеальным показателем наличия опухолевой прогрессии [83]. Медиаторы воспаления при заболеваниях пародонта способствуют разрушению мягких и твердых тканей рта, активируя остеокласты, что способствует инвазии опухолевых клеток в соседние ткани и может приводить к злокачественной трансформации, ведущей к раку [138].

Определение вируса можно использоваться в качестве биомаркера для раннего обнаружения рака [175]: герпеса (HSV-2), 4 типа вирус (Эпштейна–Барр).

Многие исследователи показали влияние N-нитрозонорникотина, обычно находящийся в табачных изделиях, на развитие онкопатологии головы и шеи [232]. Никотин влияет на пролиферацию раковых клеток полости рта через  $\alpha 7$ -субъединицу никотинового ацетилхолинового рецептора. Рост и миграция клеток происходят посредством передачи сигналов эпидермального фактора роста [28].

При этом с 1990 г. в США наблюдается устойчивый рост заболеваемости раком полости рта среди некурящих пациентов, причинами развития которого являются вирусы, профессиональные вредности, загрязняющие средства, генетические влияния [112].

Употребление алкогольных напитков повышает риск возникновения онкопатологии, так как часть алкоголя метаболизируется до ацетальдегида в слизистой оболочке полости рта, вызывая системные нарушения клеточного метаболизма, подавление иммунитета [139, 140, 213].

Парафункциональные привычки, такие как прикусывание щеки и толкание языка, также приводят к хроническому раздражению СОПР, что сопровождается

повышенному окислительному стрессу, высвобождению химических медиаторов цитокинов, простагландинов и фактора некроза опухоли [83, 222].

Исследования показывают, что не столько производственные вредности связаны с плохой выживаемостью пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, сколько низкий социально-экономический статус, пожилой возраст и неправильный образ жизни [55].

Таким образом, самые разнообразные факторы способствуют неоттрансформации.

Биомаркеры являются индикаторами нормального биологического или патологического процесса и служат ответом на фармакологическое лечение, поэтому биомаркеры предоставляют полезную информацию для обнаружения, диагностики и прогноза заболевания [29, 255]. Слюна / ротовая жидкость показала высокую эффективность в качестве диагностического материала в молекулярной биологии [208]. Определение специфических маркеров в ротовой жидкости относят к неинвазивным методам ранней диагностики, так как прямой контакт слюны с очагами злокачественной патологии в полости рта делает ее более специфичным и потенциально чувствительным инструментом скрининга [220].

Обнаружение онкологического очага на ранней стадии дает возможность хорошего прогноза лечения и применения малоинвазивных методик самого лечения [86]. К сожалению, из-за длительности диагностических мероприятий и многоэтапности направлений поликлинического звена ранняя диагностика оказывается эффективной лишь в трети случаев [29].

По данным современной литературы принято считать, что одной из самых частых причин развития ПКР СОПР является некачественное стоматологическое лечение [261]. В связи с этим важное место в подготовке пациента к противоопухолевому лечению должна занимать санация полости рта [174]. Оценка состояния здоровья твердых и мягких тканей полости рта имеет значение для диагностики и составления плана комплексного лечения пациента с ПКР СОПР [66].

Кариозные зубы, несостоятельные пломбы и ортопедические конструкции являются причиной хронической травматизации СОПР [111]. Санация полости рта и постоянное гигиеническое ведение пациента являются основными стоматологическими лечебно-профилактическими мероприятиями, способными значительно снизить риск возникновения рака ЧЛЮ [239].

Важную роль в профилактике развития ПКР СОПР играет стоматологическое просвещение населения для своевременной обращаемостью за медицинской помощью. Согласно рекомендациям А.М. Мудунова и И.В. Решетова [40, 49], при наличии в течение более 3 недель таких признаков, как незаживающие язвы, пятна, затруднения при глотании, болезненность языка, нарастающая осиплость, односторонняя боль в горле, чувство заложенности носа с одной стороны или при кровянистых выделениях из носового хода необходимо обследование у онколога [218].

Существует несколько исследований, показывающих связь между плохой гигиеной полости рта и раком полости рта. Плохая гигиена полости рта приводит к таким же изменениям в микробиоме полости рта, как и при раке полости рта [56, 249, 260].

Также для максимального сохранения функции органов ЧЛЮ пациента с ПКР ОПР возникает необходимость в формировании команды специалистов смежных специальностей, в том числе стоматологического направления.

Проведено контролируемое проспективное нерандомизированное распределение без параллельного или последовательного включения в группы 230 пациентов, в том числе группа здоровых волонтеров, в возрасте от 20 до 84 лет (медиана возраста  $53,0 \pm 0,7$ ), из них 51 мужчина и 179 женщин.

Основным критерием отбора являлось согласие на участие в исследовании. Пациентов для дифференциальной диагностики отбирали с поражением на СОПР неуточненного генеза. Группы формировали по наличию/отсутствию ПКР СОПР: 69 — без опухолевой патологии (группа клинического сравнения, ГКС), 142 — с подтвержденным морфологическим диагнозом «плоскоклеточный рак» слизистой оболочки полости рта» (основная группа, ОГ). Группа здоровых

волонтеров (группа клинического контроля, ГКК) — 19 человек с хорошим уровнем стоматологического здоровья.

Включали в исследование при отсутствии в анамнезе онкопатологии, в группу контроля также при отсутствии отягощенного стоматологического здоровья, поражении слизистой оболочки полости рта, с санацией полости рта. Не включали при отдаленном метастазировании, рецидиве или прогрессировании опухоли любой локализации, сочетанной онкопатологии; в период беременности и/или лактации. Исключали на любом этапе исследования при отказе от участия в исследовании, изменении онкологического или общесоматического статуса, противоречащего исследованию.

Методы определения клинико-стоматологического состояния полости рта, в том числе при помощи утвержденных стоматологическими ассоциациями индексов гигиены, состояния пародонта и твердых тканей зубов, применяли в рамках клинического исследования под контролем локального этического комитета и в соответствии с национальными стандартами Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 и правилами Good Clinical Practice/ICH GCP [142].

В группах исследования преобладали пациенты женского пола, что подтверждается статистическими данными, полученными в ходе 10-летнего наблюдения за приростом заболеваемости злокачественными новообразованиями полости рта [13].

Состояние твердых тканей зубов и состоятельность пломб, несъемных и съемных протезов подтверждали клиническими и рентгенологическими данными. Среди поражений СОПР отмечали первичные и вторичные элементы. Клинико-стоматологическое обследование пациентов исследуемых групп проводили стандартно, в том числе согласно рекомендациям РОСОГШ [15, 17], в том числе зарубежных ассоциаций NCCN [198] и ESMO [122].

Стоматологическая оценка здоровья пациентов всех исследуемых групп включала опрос, внешний осмотр ЧЛЮ, сбор анамнеза, пальпацию шейных, подподбородочных, поднижнечелюстных лимфоузлов, осмотр преддверия и собственно полости рта (слизистой оболочки дна полости рта, языка, щеки, нёба,

нёбных миндалин и зева); зондирование и перкуссию зубных рядов. К дополнительным методам обследования относили выполнение рентгенологической диагностики (внутриротовая контактная рентгенография, ортопантомография), оценка основных стоматологических индексов. Особое внимание обращали на состояние слизистой оболочки внутренней поверхности губ, щек по линии смыкания зубов, дна, а также область, граничащую с пораженными зубами / несостоятельными протезами. Оценка индексов проводили стандартно.

Для определения достоверности реакции экспрессию биомаркеров ротовой жидкости на изменения/особенности стоматологического здоровья были изучены некоторые индексы гигиенического состояния полости рта, пародонта, твердых тканей зубов.

При определении пародонтальных индексов были исключены пациенты с полным отсутствием зубов. В связи с доказанной прямой корреляционной зависимостью отягощенности стоматологического здоровья от тяжести (стадии) опухолевого процесса, для определения индексов были исключены пациенты III–IV стадий по классификации TNM.

Ротовую жидкость собирали на этапе первичного обращения до каких-либо инвазивных манипуляций, за 1 час до приема пищи, выработку не стимулировали. Аликвотирование экспериментальных образцов проводили стандартно. Образцы слюны подлежали заморозке согласно инструкции. Определение экспрессии проводили иммунологическим методом с помощью иммуноферментного анализа.

Окончательный клинический диагноз «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта» устанавливали после морфологической верификации биопсийного материала. Кодирование патологии слизистой оболочки полости рта проводили согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, [31]). Определение стадии плоскоклеточного рака ОПП проводили по классификации TNM [209]. Общесоматическое состояние пациентов с предположительным диагнозом «новообразование слизистой оболочки полости

рта» оценивали согласно клиническим рекомендациям ассоциаций: РОСОГШ [15, 17], ESMO [122] и NCCN [198] по шкале Performance Status ECOG ВОЗ.

Сбор и фиксацию результатов исследования выполняли при помощи компьютера HP Folio 13-200 (Hewlett Packard, США) с использованием программы Microsoft Excel (Microsoft Office 2019, Microsoft Corp., США). Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SAS 9.3. Информативность диагностического теста определяли диагностической эффективностью/точность (Efficiency/accuracy,  $E/Ac$ ) более 60% и рассчитывали по формуле, стандартно.

Стоматологическое здоровье у всех исследуемых пациентов определяли стоматологическими признаками при их наличии/отсутствии, а также индексами гигиены, состояния десен, их кровоточивости, заболевания пародонта и состояния твердых тканей зубов. Группа здоровых волонтеров (ГКК) введена для определения референтных величин, в том числе при неинвазивном тестировании матричных протеиназ и их ингибиторов.

Группа клинического сравнения представлена пациентами с элементами поражения слизистой оболочки полости рта, нуждающимися в дифференциальной диагностике с плоскоклеточным раком.

Гигиеническое состояние исследуемой группы отягощено при сравнении со здоровыми волонтерами. Наибольшее выражение представлено интерпретацией «хорошая», что соответствует индексу 1 РНР (46,38%). Несмотря на наличие гингивита (56,52%), кровоточивость отсутствовала (30,43%). Заболевания пародонта в равной степени выражены при отсутствии (PI=0 30,43%) и последней степени (СРITN=4 по 30,43%) выраженности процесса. Поражения твердых тканей характеризовали дефектами коронковых частей с замещением пломбами (85,51%), в том числе с острым краем (40,58%). Такой разброс данных доказывает сложность сопоставления признаков стоматологического здоровья у пациентов с поражением СОПР и указывает на невозможность выявления признака стоматологического здоровья как диагностически эффективного критерия.

Несмотря на схожесть клинической картины, не встречались случаи поражения слизистой оболочки дна полости рта или альвеолярного отростка/части челюстей. Поражения не выходили за пределы одной локализации. Вышеуказанное можно использовать как дополнительный дифференциальный критерий. Разброс данных по показателям стоматологического здоровья у пациентов ГКС отражается в хаотичной реакции экспрессии биомаркеров ротовой жидкости. Даже при достоверном различии ( $p < 0,005$ ) при сравнении с группой здоровых волонтеров, не наблюдали такого же внутри самого признака. Вышеуказанное сделало невозможным расчет диагностической эффективности биомаркеров в зависимости от признака или его отсутствия в панели исследуемых маркеров.

Однако наблюдали достоверную реакцию некоторых маркеров в зависимости от участка слизистой оболочки полости рта, содержащей элемент поражения: языка MMP-2 ( $150,69 \pm 35,17$ ) / MMP-8 ( $6,3 \pm 0,77$ ), щечной области MMP-2 ( $156,4 \pm 35,14$ ) / MMP-8 ( $47,18 \pm 13,4$ ), губ MMP-9 ( $190,50 \pm 13,57$ ) / TIMP-2 ( $29,44 \pm 4,15$ ), мягкого/твёрдого нёба MMP-9 ( $128,5 \pm 19,74$ ) / TIMP-2 ( $8,23 \pm 1,58$ ), ретромолярной области TIMP-1 ( $561,63 \pm 73,85$ ) / TIMP-2 ( $61,63 \pm 8,62$ ). При этом диагностическая чувствительность составляла более 60%.

Основная группа представлена пациентами с диагностированным плоскоклеточным раком СОПР. Клинически сопровождалось снижением стоматологического здоровья, что выражалось отсутствием значения 0 большинства индексов: индекса Грина–Вермиллиона (ОHI-S), Силнеса–Лоэ, Мюллемана–Коуэлла, CPITN, PMA, пародонтальный и КПУ. При сравнении со здоровьем при неопухолевой патологии — отсутствие 0 только индекса КПУ.

Гигиеническая характеристика пациентов ОГ представлена превалированием зубных отложений (81,69%), а среди индексов превалировал показатель 2. Состояние десны пациентов ОГ представлено гингивитом в 69,01% случаев. Индекс кровоточивости чаще других показывал, что кровоточивость возникает сразу после проведения исследования или в пределах 30 секунд. Состояние тканей пародонта изучали соответствующими индексами, оно соответствовало средней степени тяжести патологии. При этом индекс CPITN указывал на необходимость

проведения хирургического лечения. Состояние твердых тканей зубов у пациентов основной группы представлено множественным лечением кариеса (85,92%), необходимостью замещения дефекта зубного ряда несъемными (52,11%) и съемными (18,31%) ортопедическими конструкциями. Большинство пациентов (70,42%) имело хроническую травму в виде острого края скола зуба, краем пломбы или протезом. Значения индекса КПУ соответствуют баллам 2 и 3 представлены практически равнозначно — 28,87 и 28,17% соответственно.

Сопоставление стоматологического статуса в зависимости от стадии по классификации TNM показало нарастание выраженности признаков, за исключением III стадии, при определении которой характеристика здоровья лучше таковых на I стадии. Оценка общесоматического статуса ECOG Performance Status (ВОЗ) охарактеризовала нарастание интенсивности признаков отягощенности стоматологического здоровья.

Чаще встречали пациентов с ПКР СОПР (33,1%), реже — дна полости рта и альвеолярный отросток / часть челюсти (24,65% и 16,20% соответственно), что может быть связано с использованием зубных протезов, требующих замены. Распределение по анатомическим областям элементов поражения слизистой оболочки соответствовало статистическим данным МНИОИ им. П.А. Герцена [44]. Также при онкопатологии в 5% случаев встречали поражение опухолевым процессом сочетанных анатомических локализаций, что также может служить клиническим маркером при дифференциальной диагностике.

Стоматологический статус пациентов в зависимости от локализации опухолевого процесса показал хаотичный разброс признаков с преобладанием пломбы коронковой части (30,28%), в том числе с вторичным кариесом, твердых и мягких зубных отложений (28,87%) при поражении языка.

Изучение экспрессии биомаркеров ротовой жидкости у пациентов с ПКР СОПР при различном гигиеническом состоянии показало различия уровней при сравнении с группой здоровых волонтеров ( $p < 0,005$ ). Однако различия внутри признака «зубные отложения» наблюдали лишь у MMP-8 и 9 ( $p < 0,005$ ). Определение градации индексов не показало достоверной реакции внутри

признака. Основные отличия определяли с индексами 2 и 3, то есть при наличии зубных камней над и под десной, достаточно определяемых визуально.

Достоверную реакцию наблюдали лишь у MMP-2 и MMP-8 снижением экспрессии MMP-2 до максимального уровня 13,88 по сравнению с такими же показателями без опухоли минимально 72,22. У MMP-8, наоборот, повышение до минимальных значений 434,80 без опухолевой патологии — в пределах референтной группы — с максимальной величиной 401,00. Остальные маркеры реакции не показали. То есть экспрессия матриксинов не показала диагностически значимого ответа в зависимости и отсутствие чувствительности к индексации уровня гигиенического состояния полости рта у пациентов с ПКР СОПР.

Наличие кровоточивости привело к значимо ( $p < 0,005$ ) повышению лишь MMP-9. Достоверные различия внутри признака не наблюдали. Соотношение результатов при изучении Мюллемана–Коуэлла с группой сравнения выявило отсутствие реакции ( $p > 0,005$ ) тканевых ингибиторов. Диапазоны уровней при поражении СОПР совпадали, несмотря на отягощенность анамнеза ПКР, однако чувствительность реакции биомаркеров внутри признака не наблюдали.

Отсутствие пациентов со здоровым пародонтом среди пациентов ОГ проявилось достоверной реакцией всех маркеров, однако без таковой внутри признака. Сравнение с неонкологической группой показало, что опухолевая патология способствует угнетению экспрессии MMP-2 практически до уровня здоровых волонтеров. При этом наблюдали единый характер реакции, выражающийся ингибированием при индексе 2 относительно начального и резким подъемом при тяжелой степени оценки патологии пародонта. Реакция MMP-8, наоборот, означала повышение значений у пациентов ОГ. Реакция тканевых ингибиторов 1 и 2 не имела достоверной реакции относительно ГКС. Характер реакции хаотичен, без прослеживания закономерности. В связи с этим диагностическая эффективность расчета не подлежала.

Реакция матриксинов на состояние твердых тканей у пациентов с ПКР СОПР достоверно ( $p < 0,005$ ) отличается от таковых данных, полученных от у здоровых референтов. Сравнение наличия/отсутствия признака показало различия ( $p < 0,005$ )

в уровнях при травмирующем факторе. При этом экспрессия ММР-9 достоверно реагировала на наличие несъемных конструкций, а ММР-8 на съемные, что также может быть связано с реакцией на различные стоматологические материалы.

Состояние твердых тканей зубов оказывало достоверное влияние в зависимости от тяжести поражения у всех маркеров, кроме ММР-2. Реакция ММР-2 достоверно отличалась ( $p < 0,005$ ) лишь от уровня у здоровых волонтеров. Остальные маркеры достоверно реагировали при сравнении индекса 1 КПУ с индексом 4, однако при изучении ММР-9 и TIMP-2 различий с ГКК ( $p \geq 0,005$ ) не наблюдали. Средняя интенсивность (2 балла) также имела отличия внутри признака, но лишь с высокой (ММР-8) и очень высокой (ММР-8/9,  $p < 0,005$ ).

При сравнении с реакцией на неопухолевую патологию СОПР интенсивность кариозного процесса проявлялась ингибированием экспрессии ММР-2 и повышением уровня ММР-8 ( $p < 0,005$ ). Повышенной реакции ММР-9 способствовало наличие пломбы и/или острого края, при различных конструктивных вариантах протезов. Однако диагностическая эффективность расчета не подлежала в связи с достоверной реакцией внутри признака.

Элементы поражения ПКР СОПР определяли на всех изучаемых локализациях, с различной частотой. Достоверная реакция ( $p < 0,005$ ) при сравнении с группами неопухолевой патологии проявилась при поражении слизистой оболочки языка и щеки у ММР-2 и ММР-8; губы — у всех маркеров, кроме ММР-8; неба — у всех маркеров, кроме TIMP-1; а ретромолярной области — наоборот, у всех маркеров кроме ММР-2. Поражение ПКР слизистой оболочки дна полости рта способствовало достоверному ( $p < 0,005$ ) повышению уровня всех маркеров, а при локализации на альвеолярном отростке / части челюсти кроме TIMP-1.

Поражение языка ПКР диагностически эффективно определять реакцией ММР-2 и ММР-8 (в 82 и 87% соответственно). Поражение слизистой оболочки щечной области — ММР-2 и ММР-8 (79 и 82% соответственно), для диагностики ПКР губы или неба — ММР-9 (88 и 84% соответственно) и TIMP-2 (82 и 89% соответственно), в ретромолярной области — тканевые ингибиторы (81 и 82% соответственно).

Таким образом, при приведении дополнительной дифференциальной или ранней диагностики ПКР СОПР эффективным является экспрессия MMP-2 (14,32±5,43) / MMP-8 (1644,98±203,91), щеки — MMP-2 (7,13±2,15) / MMP-8 (1332,22±268,26), губы — MMP-9 (2663,00±164,2) и TIMP-2 (62,40±3,0), ретромолярной области — TIMP-1 (331,16±32,33), TIMP-2 (32,33±9,41).

Тяжесть опухолевого процесса определяли стадией TNM у пациентов с ПКР, отражается изменением экспрессии матриксинов по сравнению с группой здоровых волонтеров ( $p < 0,005$ ). Достаточной диагностической эффективностью обладает лишь у MMP-8. Однако диапазон погрешностей внутри признака не показал достоверных различий ( $p < 0,05$ ), хотя при определении стадии *in situ* наблюдали различия у всех маркеров кроме MMP-2. Отклонение ошибки средней считали информативным на I–IV стадиях у TIMP-1 и TIMP-2.

Общесоматическое состояние пациентов с ПКР СОПР достоверно влияло на все изучаемые биомаркеры кроме MMP-2 на последних индексах (3–4). Что может быть связано с общей реакцией организма на токсичность опухолевого процесса. Диагностическая эффективность признака значима лишь у TIMP-2 (>60%). Однако изучение диапазонов погрешности в экспрессии матриксинов в ротовой жидкости показало пересечения внутри признака. При этом, даже при индексе 0 наблюдали достоверные различия по сравнению с уровнем от здоровых волонтеров ( $p < 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. На этапе первичного обследования пациентов с элементами поражения слизистой оболочки полости рта неонкологического генеза чаще других неблагоприятных признаков встречали зубные отложения — 60,87%, гингивит — 56,52%, пломба — 85,51%, протез несъемный/съемный 21,74/15,94% при этом с острым краем — 40,58%. При плоскоклеточном раке зубные отложения — 74,60%, пломба — 76,19%, протез несъемный/съемный — 38,10/20,63% при этом с острым краем — 61,90%.

2. Обследование пациентов с поражением слизистой оболочки полости рта на этапе первичного обследования показало, что индексы, определяющие стоматологическое здоровье, представлены у группы сравнения 1–2 баллами, при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта 2–3 баллами. При этом средние показатели у группы здоровых волонтеров — 0 баллов.

3. Стоматологический осмотр в условиях повышенной онконастороженности выявил отсутствие поражения слизистой оболочки дна полости рта и альвеолярного отростка/части (0%) у пациентов группы сравнения; самая распространенная локализация — слизистая оболочка щеки (33,33%), при плоскоклеточном раке, наоборот, слизистая оболочка языка (33,1%) и/или дна полости рта (24,65%).

4. Достоверные изменения экспрессии матриксинов в зависимости от локализации элемента поражения слизистой оболочки возможно использовать для ранней и дифференциальной диагностики плоскоклеточного рака слизистой оболочки языка — MMP-2 ( $14,32 \pm 5,43$ ), MMP-8 ( $1644,98 \pm 203,91$ ); губы — MMP-9 ( $2663,00 \pm 164,22$ ), TIMP-2 ( $62,4 \pm 3,88$ ); щеки — MMP-2 ( $7,13 \pm 2,15$ ), MMP-8 ( $1332,22 \pm 268,26$ ); ретромолярной области — TIMP-1 ( $331,16 \pm 32,33$ ), TIMP-2 ( $32,33 \pm 9,41$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявлена прямая корреляция усугубления показателей стоматологического здоровья в зависимости от тяжести патологического процесса при поражении слизистой оболочки полости рта, что необходимо учитывать при осмотре пациентов на этапе стоматологического звена.

2. Сочетанная локализация элемента поражения слизистой оболочки полости рта в 100% случаев морфологически соответствовала плоскоклеточному раку, что может быть диагностическим критерием, в том числе при дифференциальной диагностике на поликлиническом этапе обследования.

3. Данные протеомного анализа градации факторов стоматологического здоровья у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта показали наивысшую степень негативного влияния твердых зубных отложений, пародонтита и функционально несостоятельных съемных протезов, что необходимо учитывать при оказании экстренной стоматологической помощи, а также при мониторинге на этапах основного лечения.

4. Предвзятый онкопоиск поражений слизистой оболочки полости рта у пациентов со сниженным уровнем стоматологического здоровья в 42,25% обращений приводит к обнаружению элемента.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ГКК	группа клинического контроля
ГКС	группа клинического сравнения
ЗНО	злокачественное новообразование
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОГ	основная группа пациентов
ПКР	плоскоклеточный рак
СОПР	слизистая оболочка полости рта
ФИБ	формализованная история болезни
ЧЛО	челюстно-лицевая область
De	диагностическая эффективность
ММР	матриксная металлопротеиназа
ТИМР	тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аллахвердиева, Г.Ф. Современные проблемы диагностики опухолей головы и шеи / Г.Ф. Аллахвердиева, Г.Т. Синюкова, В.Н. Шолохов, Т.Ю. Данзанова, П.И. Лепэдату, Е.А. Гудилина, Е.В. Ковалева, С.Н. Бердников // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. — 2020. — Т. 3. — № 3. — С. 13–34.
2. Аллахвердиева, Г.Ф. Ультразвуковая диагностика плоскоклеточного рака ротоглотки и ультразвуковая оценка эффекта противоопухолевого лечения (изменения объема опухоли) / Г.Ф. Аллахвердиева, Г.Т. Синюкова, В.Н. Шолохов, Т.Ю. Данзанова, О.А. Саприна, Е.А. Гудилина // Опухоли головы и шеи. — 2019. — Т. 3. — № 9. — С. 12–23.
3. Антонов, И.И. Современные возможности и перспективы иммуотропной терапии хронического генерализованного пародонтита / И.И. Антонов, В.П. Мудров, В.Н. Нелюбин, А. А. Мураев, С.Ю. Иванов // Медицинская иммунология. — 2021. — Т. 23. — № 5. — С. 1055–1068.
4. Базарный, В.В. Клиническая информативность хемокинов ротовой жидкости при хроническом пародонтите / В.В. Базарный, Ю.В. Мандра, Л.Г. Полушина, А.Ю. Максимова, Е.Н. Светлакова // Медицинская иммунология. — 2021. — Т. 2. — № 23. — С. 345–352.
5. Базарный, В.В. Являются ли саливарные цитокины семейства ил-1 биомаркерами хронического пародонтита? / В.В. Базарный, Л.Г. Полушина, Е.А. Семенцова, Е.Н. Светлакова, Ю.В. Мандра // Проблемы стоматологии. — 2020. — Т. 3. — № 16. — С. 18–22.
6. Бароян, М.А. Гальванический синдром в ортопедической стоматологии / М.А. Бароян, А.И. Паршукова // Региональный вестник. — 2020. — № 8. — С. — 20–21.
7. Бельская, Л.В. Уровень цитокинов в слюне при раке молочной железы / Л.В. Бельская, В.К. Косенок // Вопросы онкологии. — 2019. — Т. 6. — № 65. — С. 825–831.

8. Белякова, Е.Н. Факторы риска развития злокачественных новообразований головы и шеи / Е.Н. Белякова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2021. — Т. — 20. — № 1. — С. 92–99.

9. Борисова, Э.Г. Гальваноз полости рта / Э.Г. Борисова, А.А. Комова, Е.С. Вербицкий, А.-Я. Идрис // Проблемы стоматологии. — 2019. — Т. 1. — № 15. — С. 5–9.

10. Габриелян, А.Г. Значение аутофлуоресцентной стоматоскопии в диагностике предрака и рака слизистой оболочки полости рта / А.Г. Габриелян, О.И. Каганов, М.А. Постников, В.П. Кириллова // Институт стоматологии. — 2020. — Т. 1. — № 86. — С. 76–77.

11. Горбатова, Е.А. Роль биологических маркеров ротовой жидкости в клиническом течении плоского лишая / Е. А. Горбатова, М.В. Козлова, Н.Е. Кушлинский, Е.С. Герштейн // Пародонтология. — 2021. — Т. 26. — № 3. — С. 203–209.

12. Джураева, Ш.Ф. Рак полости рта: факторы риска и скрининг / Ш.Ф. Джураева, Г.Н. Чистенко, Т.Н. Терехова, А.В. Иконникова // Современная стоматология. — 2020. — Т. 2. — № 79. — С. 3–7.

13. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 252 с.

14. Ивина, А.А. Современные представления о плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта / А.А. Ивина // Архив патологии. — 2020. — Т. 3. — № 82. — С. 55–60.

15. Клинические рекомендации «Злокачественные новообразования губы». Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: С00.2020 [Электронный ресурс] / Ассоциация онкологов России, Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи, Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи // Судебные и нормативные акты РФ. — Режим доступа: [https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-](https://legalacts.ru/doc/klinicheskie)

rekomendatsii-zlokachestvennyye-novoobrazovaniya-guby-utv-minzdravom-rossii/. —

Дата обращения: 01.06.2022.

16. Клинические рекомендации «Злокачественные новообразования полости рта» (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации) [Электронный ресурс] / Ассоциация онкологов России, Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи; редкол. А.М. Мудунов, И.В. Решетов, Е.Л. Чойнзонов и др. — М., 2020. — 56 с. — Режим доступа: [https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennyye-novoobrazovaniya-polosti-rta-utv-minzdravom-rossii\\_1/](https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennyye-novoobrazovaniya-polosti-rta-utv-minzdravom-rossii_1/) — Дата обращения: 01.06.2022.

17. Клинические рекомендации «Злокачественные новообразования полости рта». Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C02.0, C02.1, C02.2, C02.3, C02.8, C02.9, C03, C04, C05.0, C06. 2020 [Электронный ресурс] / Ассоциация онкологов России, Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи, Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи // Судебные и нормативные акты РФ. — Режим доступа: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennyye-novoobrazovaniia-polosti-rta-utv/klinicheskie-rekomendatsii/>. — Дата обращения: 01.06.2022.

18. Коваленко, Н.В. Субментальный кожно-мышечный лоскут при реконструкции дефектов органов полости рта после расширенно-комбинированных резекций / Н.В. Коваленко, А.Ю. Ненарокомов, А.И. Иванов, С.Е. Толстопятов, В.В. Жаворонкова, А.Г. Чухнин, Д.Л. Сперанский, Т.Ф. Девятченко // Креативная хирургия и онкология. — 2021. — Т. 11. — № 2. — С. 132–137.

19. Кочурова, Е.В. Гендерное влияние на уровень экспрессии биомаркеров ротовой жидкости / Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко, Е.О. Кудасова, Ю.С. Подольский, Л.В. Гаврюшова // Российский стоматологический журнал. — 2020. — Т. 24. — № 2. — С. 92–94.

20. Кочурова, Е.В. Матриксины в ротовой жидкости пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на этапе ортопедической реабилитации различными протетическими конструкциями / Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2017. — Т. 5. — № 63. — С. 622–625.

21. Кочурова, Е.В. Мониторинг пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на этапах комплексного лечения/ Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко // Вопросы онкологии. — 2017. — Т. 63. — № 1. — С. 90–94.

22. Кочурова, Е.В. Применение адаптационного тренинга в ближайший послеоперационный период у пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области / Е.В. Кочурова, Е.О. Кудасова, В.Н. Николенко, Д.В. Уклонская, О.И. Панферова // Опухоли головы и шеи. — 2021. — Т. 11. — № 4. — С. 35–40.

23. Кочурова, Е.В. Роль биомаркеров ротовой жидкости в диагностике рака слизистой оболочки полости рта / Е.В. Кочурова, Е.О. Кудасова, В.Н. Николенко, О.И. Панферова // Вопросы онкологии. — 2022. — № 5. — С. 565–570.

24. Кочурова, Е.В. Экспрессия биомаркеров слюны у пациентов с плоскоклеточным раком различных участков слизистой оболочки полости рта / Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко, О.И. Панферова, Е.В. Ижнина, Е.О. Кудасова, А.В. Юмашев, М.В. Михайлова // Российский стоматологический журнал. — 2021. — Т. 25. — № 1. — С. 29–34.

25. Круглова, И.А. Влияние способа забора материала на результаты морфологического анализа в диагностике рака слизистой оболочки рта / И.А. Круглова, А.Е. Пурсанова, О.В. Уткин, С.В. Зиновьев, А.Н. Денисенко // Злокачественные опухоли. — 2019. — Т. 3S1. — № 9. — С. 138.

26. Кудасова, Е.О. Стоматологическое лечение пациентов при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта / Е.О. Кудасова, Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко, О.И. Панферова // Российский стоматологический журнал. — 2021. — Т. 25. — № 3. — С. 259–268.

27. Кудасова, Е.О. Улучшение адаптивности пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области / Е.О. Кудасова, Е.В. Кочурова,

В.Н. Николенко, О.И. Панферова // Современные аспекты комплексной стоматологической реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области: сб. науч. тр. Междунар. науч.-практ. конф. (Краснодар, 27–28 мая 2021 г.) / под ред. А.Н. Редько, Т.В. Гайворонской, Н.В. Лапиной, Е.В. Кочуровой. — Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2021. — С. 143.

28. Льянова, А.А. Изучение экспрессии EGFR в ткани опухоли у больных местнораспространенным раком полости рта при терапии цетуксимабом / А.А. Льянова, Л.Ю. Владимирова, Е.П. Ульянова, А.Э. Сторожакова, Н.А. Абрамова, И.Л. Попова, М.А. Теплякова, Н.М. Тихановская, В.С. Мягкова, К.А. Новоселова, Л.А. Рядинская, Л.К. Страхова, Е.А. Калабанова // Медицинский совет. — 2020. — № 9. — С. 182–189.

29. Максимов, А.Ю. Дифференциальная биоинформационная модель диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний околоушной слюнной железы / А.Ю. Максимов, И.С. Костоев, А.А. Демидова, В.А. Проходная, В.М. Акинфиев // Стоматология. — 2021. — Т. 100. — № 1. — С. 24–29.

30. Мартусевич, А.К. Изучение дегидратационной структуризации ротовой жидкости человека на твердой подложке / А.К. Мартусевич, Л.К. Ковалева, Л.М. Козлова, А.Н. Тужилкин, А.С. Федотова, С.Ю. Краснова // Клиническая стоматология. — 2020. — Т. 3. — № 95. — С. 4–9.

31. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Принята 43-й Всемирной Ассамблеей Здравоохранения с изменениями и дополнениями Всемирной организации здравоохранения 1990–2022 гг. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://mkb-10.com/>. — Дата обращения: 01.06.2022.

32. Мудунов, А. Новые результаты исследования плоскоклеточного рака головы и шеи в отношении классификации и системной терапии. Расширенный обзор / А. Мудунов, А. Ахундов, М. Болотин, Т. Брауншвейг // Опухоли головы и шеи. — 2018. — Т. 1. — № 8. — С. 48–55.

33. Панферова, О.И. Этиология, патогенез, основные принципы лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта / О.И. Панферова,

В.Н. Николенко, Е.В. Кочурова, Е.О. Кудасова // Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. Журнал общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи». – 2022. – № 2 (10). – С. 69–77.

34. Панферова, О.И. Стоматологическое здоровье как провоцирующий фактор канцерогенеза / О.И. Панферова, Е.О. Кудасова, Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко // Российский стоматологический журнал. — 2021. — Т. 25. — № 5. — С. 455–464.

35. Панферова, О.И. Стоматологическое здоровье у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта / О.И. Панферова, Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко // Современные аспекты комплексной стоматологической реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области: сб. науч. тр. Междунар. науч.-практ. конф. (Краснодар, 13–14 мая 2022 г.) / под ред. А.Н. Редько, Т.В. Гайворонской, Н.В. Лапиной, Е.В. Кочуровой. — Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2022. — С. 131.

36. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31.07.2020 № 473н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области лабораторной диагностики со средним медицинским образованием» [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации. — Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202008180037>. — Дата обращения: 01.06.2022.

37. Путь, В.А. Комплексная реабилитация пациентов при хирургических вмешательствах в челюстно-лицевой области с использованием прогрессивных реабилитационных и регенеративных технологий / В.А. Путь, В.Г. Солодкий, Д.С. Святославов, И.В. Решетов, А.Ф. Гареев, Х. Мавидис // Стоматолог. Минск. — 2019. — Т. 2. — № 33. — С. 42–49.

38. Раджапова, М.У. Химиолучевая терапия больных раком слизистой оболочки полости рта с использованием гиперфракционирования дозы облучения / М.У. Раджапова, И.А. Гулидов, Ф.Е. Севрюков, Ю.С. Мардынский,

Ю.А. Панасейкин, А.В. Семенов, С.А. Иванов, А.Д. Каприн // Сибирский онкологический журнал. — 2021. — Т. — 20. — № 2. — С. 29–36.

39. Ратушный, М.В. Современные критерии отбора пациентов для реконструкции висцеральными аутотрансплантатами верхних отделов аэродигестивного тракта при лечении злокачественных опухолей головы и шеи / М.В. Ратушный, А.П. Поляков, А.Д. Каприн, И.В. Решетов, И.В. Ребрикова, А.В. Мордовский // Сибирский онкологический журнал. — 2021. — Т. 20. — № 3. — С. 28–38.

40. Решетов, И.В. Опыт проведения акции ранней диагностики опухолей органов головы и шеи / И.В. Решетов, J.L. Lefebvre, В.В. Старинский // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. — 2014. — № 2. — С. 37–41.

41. Решетов, И.В. Радиочастотная абляция опухолей головы и шеи без контакта с электродами / И.В. Решетов, В.Н. Макаров // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. — 2018. — № 3. — С. 20–27.

42. Решетов, И.В. TORS операции в лечении рака полости рта и ротоглотки / И.В. Решетов, Н.С. Сукорцева, Д.С. Святославов, А.А. Шевалгин, П.А. Насилевский // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. — 2018. — № 2. — С. 6–13.

43. Сёмкин, В.А. Клинико-рентгенологическая характеристика воспалительно-деструктивных процессов в области моляров нижней челюсти / В.А. Сёмкин, А.Г. Надточий, А.В. Кузин, П.А. Колотиков, Е.В. Сёмкина // Стоматология. — 2017. — Т. 5. — № 96. — С. 43–47

44. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им.

П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 239 с.

45. Тимофеев, А.А. Гальваническая патология у больных с опухолями и опухолеподобными образованиями челюстей / А.А. Тимофеев, Н.А. Ушко // Современная стоматология. — 2017. — № 1. — С. 71–77.

46. Успенская, О.А. Динамика маркеров перекисного окисления липидов ротовой жидкости при хроническом пародонтите / О.А. Успенская, Е.В. Кондюрова, С.А. Спиридонова // Институт стоматологии. — 2021. — Т. 2. — № 91. — С. 74–75.

47. Фазилбекова, А.А.К. Роль гальванизма в развитии лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / А.А.К. Фазилбекова, А.А. Кадырбаева, Х.Ф. Камиллов // Интернаука. — 2021. Т 19-1. — № 195. — С. 89–90.

48. Фаустова, М.А. Этиологическая структура, биологические свойства возбудителей периимплантатного мукозита / М.А. Фаустова, А.А. Назарчук, М.Н. Ананьева // Запорожский медицинский журнал. — 2017. — Т. 5. — № 104. — С. 652–657.

49. Чойнзонов, Е.Л. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение рака ротоглотки / Е.Л. Чойнзонов, С.О. Подвязников, А.У. Минкин, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян, И.Н. Пустынский, Т.Д. Таболиновская, В.Ж. Бржезовский, С.Б. Алиева // Сибирский онкологический журнал. — 2016. — Т. 1. — № 15. — С. 83–87.

50. Чухловин, А.Б. Особенности проявлений патологии слизистой оболочки полости рта после интенсивной химиолучевой терапии (обзор) / А.Б. Чухловин, А.П. Григорьянц // Клиническая стоматология. — 2018. — Т. 3. — № 87. — С. 39–43.

51. Щубелко, Р.В. Рецидивирующие воспалительные заболевания ротоглотки – роль факторов мукозального иммунитета / Р.В. Щубелко, И.Н. Зуйкова, А.Е. Шульженко, И.В. Андреев, Г.Э. Авоян, О.С. Сурова // Иммунология. — 2019. — Т. 40. — № 1. — С. 35–43.

52. Aali, M. Evaluating the role of microRNAs alterations in oral squamous cell carcinoma / M. Aali, A.H. Mesgarzadeh, S. Najjary [et al.] // *Gene*. — 2020. — № 757. — P. 144936.

53. Adelstein, D. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017 / D. Adelstein, M.L. Gillison, D.G. Pfister [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. — 2017. — Vol. 15. — № 6. — P. 761–770.

54. Afacan, B. Full-mouth disinfection effects on gingival fluid calprotectin, osteocalcin, and N-telopeptide of Type I collagen in severe periodontitis / B. Afacan, S. Çınarcık, A. Gürkan [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. — 2020. — Vol. 91. — № 5. — P. 638–650.

55. Akrish, S. Clinicopathologic analysis of verrucous hyperplasia, verrucous carcinoma and squamous cell carcinoma as part of the clinicopathologic spectrum of oral proliferative verrucous leukoplakia: A literature review and analysis / S. Akrish, L. Eskander-Hashoul, A. Rachmiel, O. Ben-Izhak // *Pathology – Research and Practice*. — 2019. — Vol. 215. — № 12. — P. 152670.

56. Al-Hebshi, N.N. Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma / N.N. Al-Hebshi, A.T. Nasher, M.Y. Maryoud, H.E. Homeida, T. Chen, A.M. Idris [et al.] // *Scientific Reports*. — 2017. — Vol. 7. — № 1. — P. 1834.

57. Alalwan, H. The Anti-Adhesive Effect of Curcumin on *Candida albicans* Biofilms on Denture Materials / H. Alalwan, R. Rajendran, D.F. Lappin, E. Combet, M. Shahzad, D. Robertson [et al.] // *Front Microbiol*. — 2017. — Vol. 8. — P. 659.

58. Alania, Y. Bioactive composites containing TEGDMA-functionalized calcium phosphate particles: Degree of conversion, fracture strength and ion release evaluation / Y. Alania, M.D. Chiari, M.C. Rodrigues, V.E. Arana-Chavez, A.H. Bressiani, F.M. Vichi [et al.] // *Dent Mater*. — 2016. — Vol. 32. — № 12. — P. e374–e381.

59. Alsarraf, A. The utility of oral brush cytology in the early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: A systematic review / A. Alsarraf, O.

Kujan, C.S. Farah // *Journal of Oral Pathology and Medicine*. — 2018. — Vol. 47. — № 2. — P. 104–116.

60. Alves, A.M. Macrophages and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a systematic review / A.M. Alves, L.F. Diel, M.L. Lamers // *Journal of Oral Pathology and Medicine*. — 2018. — Vol. 47. — № 5. — P. 460–467.

61. Andrade, S.A. Firearm projectile in the maxillary tuberosity located by adjunctive examination of wide-field optical fluorescence / S.A. Andrade, F. de Pilla Varotti, V.S. Bagnato, S. Pratavieira // *Photomedicine and Laser Surgery*. — 2018. — Vol. 36. — № 2. — P. 112–115.

62. Andrade, S.A. Oral cancer from the perspective of wide-field optical fluorescence: diagnosis, tumor evolution and post-treatment follow up / S.A. Andrade, S. Pratavieira, M.M. Ribeiro [et al.] // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. — 2017. — № 19. — P. 239–242.

63. Andrade, S.A. Oral squamous papilloma: a view under clinical, fluorescence and histopathological aspects / S.A. Andrade, S. Pratavieira, J.F. Paes [et al.] // *Einstein (Sao Paulo)*. — 2019. — Vol. 17. — № 2. — P. eRC4624.

64. Arnold, C. Hey J, Schweyen R, Setz JM. Accuracy of CAD-CAM-fabricated removable partial dentures / C. Arnold, J. Hey, R. Schweyen, J.M. Setz // *Journal of Prosthetic Dentistry*. — 2018. — Vol. 119. — № 4. — P. 586–592.

65. Astekar, M. Prevalence of oral squamous cell carcinoma in Bareilly Region: A seven year institutional study / M. Astekar, S. Taufiq, G. Sapra, A. Agarwal, A. Murari, H. Putthia // *The Journal of Experimental Therapeutics and Oncology*. — 2018. — Vol. 12. — № 4. — P. 323–330.

66. Atif, S. Salivary and imaging-based biomarkers of radiation therapy-induced xerostomia / S Atif, N.A. Wahab, S. Ghafoor, M.Q. Saeed, A. Ahmad // *Journal Of Pakistan Medical Association*. — 2021. — Vol. 71. — № 3. — P. 938–942.

67. Baliga, M.S. Usefulness of honey as an adjunct in the radiation treatment for head and neck cancer: emphasis on pharmacological and mechanism's of actions. Anticancer agents / M.S. Baliga, S. Rao, S.K. Hegde, P. Rao, P. Simon, T. George,

P. Venkatesh, M.P. Baliga-Rao, K.R. Thilakchand // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. — 2022. — Vol. 22. — № 2. — P. 20–29.

68. Ballini A. <sup>99m</sup>Tc-diphosphonates bone scintigraphy for vitality evaluation in cleft palate / A. Ballini, S. Cantore, C. Altini [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. — 2018. — Vol. 22. — № 23. — P. 8497–8501.

69. Bathala, L. The Role of Polyether Ether Ketone (Peek) in Dentistry — A Review / L. Bathala, V. Majeti, N. Rachuri, N. Singh, S. Gedela // *Journal of Medicine and Life*. — 2019. — Vol. 12. — № 1. — P. 5–9.

70. Bel'skaya, L.V. Diagnostic and prognostic value of salivary biochemical markers in oral squamous cell carcinoma / L.V. Bel'skaya, E.A. Sarf, D.V. Solomatin, V.K. Kosenok // *Diagnostics (Basel)*. — 2020. — Vol. 10. — № 10. — P. 818.

71. Bendoraitiene, E.A. Peculiarities of Dental Treatment among Paediatric Oncological Patients: a Case Report / E.A. Bendoraitiene, V. Andruskeviciene, G. Kscenaviciute, E. Srebaliene, I. Maciulaityte // *Journal of Oral and Maxillofacial Research*. — 2020. — Vol. 11. — № 3. — P. e5.

72. Berge, T.L.L. Bisphenol A concentration in human saliva related to dental polymer-based fillings / T.L.L. Berge, G.B. Lygre, B.A.G. Jönsson, C.H. Lindh, L. Björkman // *Clinical Oral Investigations*. — 2017. — Vol. 21. — № 8. — P. 2561–2568.

73. Berrone M. Cooperation between ENT surgeon and dentist in head and neck oncology / M. Berrone, C. Lajolo, E. De Corso, S. Settimi, C. Rupe, E. Crosetti, G. Succo // *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. — 2021. — Vol. 41. — № 1. — P. S124–S137.

74. Bijelic-Donova, J. Mechanical properties, fracture resistance, and fatigue limits of short fiber reinforced dental composite resin / J Bijelic-Donova, S. Garoushi, P.K. Vallittu, L.V. Lassila // *Journal of Prosthetic Dentistry*. — 2016. — Vol. 115. — № 1. — P. 95–102.

75. Bogucki, Z.A. Elastic dental prostheses – alternative solutions for patients using acrylic prostheses: Literature review / Z.A. Bogucki, M. Kownacka // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. — 2018. — Vol. 27. — № 10. — P. 1441–1445.

76. Boia, S. Evaluation of antioxidant capacity and clinical assessment of patients with chronic periodontitis treated with non-surgical periodontal therapy and adjunctive systemic antibiotherapy / S. Boia, Ș.I. Stratul, M. Boariu [et al.] // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. — 2018. — Vol. 59. — № 4. — P. 1107–1113.

77. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185. countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. — 2018. — Vol. 68. — № 6. — P. 394–424.

78. Buchakjian, M.R. Independent Predictors of Prognosis Based on Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Surgical Margins / M.R. Buchakjian, T. Ginader, K.K. Tasche, N.A. Pagedar, B.J. Smith, S.M. Sperry // *Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. — 2018. — Vol. 159. — № 4. — P. 675–682.

79. Camisasca, D.R. A proteomic approach to compare saliva from individuals with and without oral leukoplakia / DR Camisasca, L da Rós Gonçalves, MR Soares [et al.] // *Journal of Proteomics*. — 2017. — № 151. — P. 43–52.

80. Celentano, A. Glucocorticoids reduce chemotherapeutic effectiveness on OSCC cells via glucose-dependent mechanisms / A. Celentano, M. McCullough, N. Cirillo // *Journal of Cellular Physiology*. — 2019. — Vol. 234. — № 3. — P. 2013–2020. \

81. Chai, A.W.Y. Genome-wide CRISPR screens of oral squamous cell carcinoma reveal fitness genes in the Hippo pathway / AWY Chai, P.S. Yee, S. Price [et al.] // *Elife*. — 2020. — № 9. — P. e57761.

82. Chandra, P. Comparison of SPECT/CT and planar lympho-scintigraphy in sentinel node biopsies of oral cavity squamous cell carcinomas / P. Chandra, S. Dhake, S. Shah [et al.] // *Indian Journal of Nuclear Medicine*. — 2017. — Vol. 32. — № 2. — P. 98–102.

83. Chattopadhyay I. Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer / I. Chattopadhyay, M. Verma, M. Panda // *Technology in Cancer Research and Treatment*. — 2019. — Vol. 18. — P. 1533033819867354.

84. Chea, C. Molecular mechanism of inhibitory effects of bovine lactoferrin on the growth of oral squamous cell carcinoma / C. Chea, M. Miyauchi, T. Inubushi [et al.] // PLoS One. — 2018. — Vol. 13. — № 1. — P. e0191683.

85. Chen, K. The use of fibrin-based tissue adhesives for breast in reconstructive and plastic surgery / K. Chen, M.Y. Sinelnikov, V.N. Nikolenko [et al.] // Current Topics in Medicinal Chemistry. — 2019. — Vol. 32. — № 19. — P. 2985–2990.

86. Chen, L. Assessment of serum synuclein- $\gamma$  and squamous cell carcinoma antigen as diagnostic biomarkers in patients with oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders / L. Chen, T. Luo, J. Yang [et al.] // Journal of Oral Pathology and Medicine. — 2021. — Vol. 50. — № 2. — P. 165–174.

87. Cotic J. [et al.] Implant-prosthetic rehabilitation after radiation treatment in head and neck cancer patients: a case-series report of outcome / J. Cotic, J. Jamsek, M. Kuhar [et al.] // Radiology and Oncology. — 2017. — Vol. 1. — № 51. — P. 94.

88. Curi, M.M. Long-term success of dental implants in patients with head and neck cancer after radiation therapy /, M. M. Curi [et al.] // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. — 2018. — Vol. 6. — № 47. — P. 783-788.

89. D'souza S., Addepalli V. Preventive measures in oral cancer: An overview / S. D'souza, V. Addepalli // Biomedicine and Pharmacotherapy. — 2018. — Vol. 107. — P. 72–80.

90. De Almeida, J.R. Treatment implications of postoperative chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity with minor and major extranodal extension / J.R. de Almeida, T. Truong, N.M. Khan [et al.] // Oral Oncology. — 2020. — Vol. 110. — P. 104845.

91. De la Cour, C.D. Human papillomavirus prevalence in oral potentially malignant disorders: Systematic review and meta-analysis / de la C.D. Cour, C.D. Sperling, F. Belmonte, S. Syrjänen, S.K. Kjaer // Oral Diseases. — 2021. — Vol. 27. — № 3. — P. 431–438.

92. De Souza França, P.D. A phase I study of a PARP1-targeted topical fluorophore for the detection of oral cancer / P.D.de Souza França, S.Kossatz, C. Brand

[et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. — 2021. — Vol. 48. — № 11. — P. 3618–3630.

93. Della Vella, F. Detection of HPV in oral leukoplakia by brushing and biopsy: prospective study in an Italian cohort / F. Della Vella, G. Pannone, A. Patano, R. Ninivaggi, R. Del Prete, D. Lauritano, M. Petruzzi // *Clinical Oral Investigations*. — 2020. — Vol. 24. — № 5. — P. 1845–1851.

94. Derafshi, R. Isolation and identification of nonoral pathogenic bacteria in the oral cavity of patients with removable dentures / R. Derafshi, A. Bazargani, J. Ghapanchi, Y. Izadi, H. Khorshidi // *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. — 2017. — Vol. 7. — № 4. — P. 197–201.

95. Derafshi, R. PCR Detection of HHV8 DNA in the Saliva of Removable Denture Wearers Compared to Dentate Cases in Shiraz, South of Iran / R. Derafshi, J. Ghapanchi, F. Rezazadeh, M.H. Kalantari, A.M. Naeeni, M. Farzin [et al.] // *BioMed Research International*. — 2020. — Vol. 2020. — P. 9358947.

96. Dhanuthai, K. Oral cancer: A multicenter study / K. Dhanuthai, S. Rojanawatsirivej, W. Thosaporn, S. Kintarak, A. Subarnbhesaj, M. Darling [et al.] // *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. — 2018. — Vol. 23. — № 1. — P. e23–e29.

97. Doll, C. Survival analysis of dental implants and implant-retained prostheses in oral cancer patients up to 20 years / C. Doll [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. — 2015. — Vol. 6. — № 19. — P. 1347–1352.

98. Dumache, R. Early Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma by Salivary microRNAs / R. Dumache // *Clinical Laboratory*. — 2017. — Vol. 63. — № 11. — P. 1771–1776.

99. Dumoulin, S. Dental prevention of maxillo-mandibular osteoradionecrosis: A ten-year retrospective study / S. Dumoulin, A. van Maanen, M. Magremanne // *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. — 2021. — Vol. 122. — № 2. — P. 127–134.

100. Dziegielewski, P.T. Osteoradionecrosis in osseous free flap reconstruction: Risk factors and treatment / P.T. Dziegielewski, S. Bernard, W.M. Mendenhall,

K.E. Hitchcock, C. Parker Gibbs, J. Wang, R.J. Amdur, N.L. Silver, J. Hardeman, H. Seikaly, W.J. Reschly, D. Danan, R. Sawhney // *Head/Neck*. — 2020. — Vol. 42. — № 8. — P. 1928–1938.

101. El-Naggar, A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P.J. (Eds.) *WHO Classification of Head and Neck Tumours. WHO/IARC Classification of Tumours. 4th Edition, Vol. 9. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017. 347 p.*

102. Ernst, N. Changes in peri-implant bone level and effect of potential influential factors on dental implants in irradiated and nonirradiated patients following multimodal therapy due to head and neck cancer: a retrospective study / N. Ernst, C. Sachse, J.D. Raguse, C. Stromberger, K. Nelson, S. Nahles // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. — 2016. — Vol. 74. — № 10. — P. 1965–1973.

103. Fathi, H.M. Nanocryl Coating of PMMA Complete Denture Base Materials to Prevent Scratching / H.M. Fathi, H.A. Benonn, A. Johnson // *Eur European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry*. — 2017. — Vol. 25. — № 3. — P. 116–126.

104. Ferlay, J. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram [et al.] // *International Journal of Cancer*. — 2019. — Vol. 144. — № 8. — P. 1941–1953.

105. Fitzpatrick, S.G. Ulcerated lesions of the oral mucosa: clinical and histologic review / S.G. Fitzpatrick, D.M. Cohen, A.N. Clark // *Head Neck Pathology*. — 2019. — Vol. 13. — № 1. — P. 91–102.

106. Foy, J.P. Arguments to Support a Viral Origin of Oral Squamous Cell Carcinoma in Non-Smoker and Non-Drinker Patients / J.P. Foy, C. Bertolus, D. Boutolleau [et al.] // *Frontiers in Oncology*. — 2020. — Vol. 10. — P. 822.

107. Francis, A. Incidence and predictors of cancer following kidney transplantation in childhood / A. Francis, D.W. Johnson, J.C. Craig, G. Wong // *American Journal of Transplantation*. — 2017. — Vol. 17. — № 10. — P. 2650–2658.

108. Fridman, E. International consortium for outcome research in head and neck cancer. the role of adjuvant treatment in early-stage oral cavity squamous cell carcinoma:

an international collaborative study / E. Fridman, S. Na'ara, J. Agarwal [et al.] // *Cancer*. — 2018. — Vol. 124. — № 14. — P. 2948–2955.

109. Fukuhara, R. The diagnostic capacity of pre-treatment 18f-fdg pet/ct for predicting the extranodular spread of lymph node metastases in patients with oral squamous cell carcinoma / R. Fukuhara, T. Shinya, S. Fukuma [et al.] // *Acta Medica Okayama*. — 2020. — Vol. 74. — № 2. — P. 123–128.

110. Fuoad, S.A.A. Oro-facial malignancy in north of Iraq: a retrospective study of biopsied cases / S.A.A. Fuoad, D.N. Mohammad, M.A. Hamied, B.T. Garib // *BMC Oral Health*. — 2021. — Vol. 21. — № 1. — P. 147.

111. Ganesh, D. Potentially Malignant Oral Disorders and Cancer Transformation / D. Ganesh, P. Sreenivasan, J. Öhman, M. Wallström, P.H. Braz-Silva, D. Giglio [et al.] // *Anticancer Research*. — 2018. — Vol. 38. — № 6. — P. 3223–3229.

112. Ganly, I. Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus / I. Ganly, L. Yang, R.A. Giese, Y. Hao, C.W. Nossa, L.G.T. Morris [et al.] // *International Journal of Cancer*. — 2019. — Vol. 145. — № 3. — P. 775–784.

113. Gawande, M. Expression of p53 at invasive front of oral squamous cell carcinoma and negative histopathological surgical margins to establish correlation at 3-year survival / M. Gawande, M. Chaudhary, P. Sharma [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. — 2020. — Vol. 24. — № 3. — P. 582.

114. Geng, F. Persistent Exposure to *Porphyromonas gingivalis* Promotes Proliferative and Invasion Capabilities, and Tumorigenic Properties of Human Immortalized Oral Epithelial Cells / F. Geng, J. Liu, Y. Guo [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. — 2017. — Vol. 7. — P. 57.

115. Gholizadeh, N. Serum and salivary levels of lactate dehydrogenase in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus and oral lichenoid reaction / N. Gholizadeh, M. Alipanahi Ramandi, M. Motiee-Langroudi, M. Jafari, H. Sharouny, N. Sheykhbahaei // *BMC Oral Health*. — 2020. — Vol. 20. — № 1. — P. 314.

116. Gholizadeh, P. Role of oral microbiome on oral cancers, a review / P. Gholizadeh, D.O.I. Eslami, M. Yousefi [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. — 2016. — Vol. 84. — P. 552–558.

117. Gilligan, G.M. Clinical and Immunohistochemical epithelial profile of non-healing chronic traumatic ulcers / G.M. Gilligan, R.L. Panico, C. Di Tada [et al.] // *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. — 2020. — Vol. 25. — № 5. — P. e706–e713.

118. gLan, X.Y. Traditional herbal medicine mediated regulations during head and neck carcinogenesis / X.Y. Lan, T.T. Chung, C.L. Huang, Y.J. Lee, W.C. Li // *Biomolecules*. — 2020. — Vol. 10. — № 9. — P. 1321.

119. Glick, A. Oral manifestations of commonly prescribed drugs / A. Glick, V. Sista, C. Johnson // *American Family Physician*. — 2020. — Vol. 102. — № 10. — P. 613–621.

120. Gonzalez-Garcia, R. Contralateral lymph neck node metastasis of squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study in 315 patients / R. Gonzalez-Garcia, L. Naval-Gias, F.J. Rodriguez-Campo [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. — 2008. — Vol. 66. — P. 1390–1398.

121. Good Laboratory Practice. Good In Vitro Method Practices (GIVIMP). — Paris: OECD Publishing, 2018. — 172 p.

122. Gordon, S.R. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity / S.R. Gordon, R.L. Maute, B.W. Dulken [et al.] // *Nature*. — 2017. — Vol. 545. — № 7655. — P. 495–499.

123. Gourd, K. ESMO Virtual Congress 2020 / K. Gourd, C. Lai, C. Reeves // *Lancet Oncology*. — 2020. — Vol. 21. — № 11. — P. 1403–1404.

124. Granato, D.C. Meta-omics analysis indicates the saliva microbiome and its proteins associated with the prognosis of oral cancer patients / D.C. Granato, L.X. Neves, L.D. Trino [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta — Proteins and Proteomics*. — 2021. — Vol. 1869. — № 8. — P. 140659.

125. Grigore, A. Current methods for tumor-associated macrophages investigation / A. Grigore, A. Albulescu, R. Albulescu // *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. — 2018. — Vol. 39. — № 2. — P. 119–35.

126. Gulati, S. Phase 1 dose-finding study of metformin in combination with concurrent cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer / S. Gulati, J. Desai, S.M. Palackdharry, J.C. Morris, Z. Zhu, R. Jandarov, M.K. Riaz, V. Takiar, M. Mierzwa, J.S. Gutkind, A. Molinolo, P.B. Desai, N.H. Sadraei, T.M. Wise-Draper // *Cancer*. — 2020. — Vol. 126. — № 2. — P. 354–362.

127. Güll, F.D. Periodontal disease-like bone loss after adjuvant radiotherapy in the head and neck region: A case report and review of the literature / F.D. Güll, H. Deppe, M. Kesting, C. Schwarzer // *Quintessence International*. — 2017. — Vol. 48. — № 6. — P. 451–457.

128. Gyawali, B. Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma / B. Gyawali, T. Shimokata, K. Honda, Y. Ando // *Cancer Treatment Reviews*. — 2016. — Vol. 44. — P. 10–16.

129. Hannah, V.E. Denture Stomatitis: Causes, Cures and Prevention / V.E. Hannah, L. O'Donnell, D. Robertson, G. Ramage // *Primary Dental Journal*. — 2017. — Vol. 6. — № 4. — P. 46–51.

130. Hasegawa, H. Preoperative intra-arterial chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and peplomycin combined with intravenous chemotherapy using 5-fluorouracil for oral squamous cell carcinoma / H. Hasegawa, T. Kaneko, C. Kanno [et al.] // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. — 2020. — Vol. 49. — № 8. — P. 984–992.

131. Hasegawa, O. Correlation between the malignancy and prognosis of oral squamous cell carcinoma in the maximum standardized uptake value / O. Hasegawa, T. Satomi, M. Kono [et al.] // *Odontology*. — 2019 Apr. — Vol. 107. — № 2. — P. 237–243.

132. Hashim, D. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium /

D. Hashim, S. Sartori, P. Brennan, M.P. Curado, V. Wünsch-Filho, K. Divaris [et al.] // *Annals of Oncology*. — 2016. — Vol. 27. — № 8. — P. 1619–1625.

133. Haubner, F. Wound healing after radiation therapy: review of the literature / F. Haubner, E. Ohmann, F. Pohl [et al.] // *Radiat Oncol*. — 2012. — Vol. 7. — P. 162.

134. Hayes, R.B. Association of oral microbiome with risk for incident head and neck squamous cell cancer / R.B. Hayes, J. Ahn, X. Fan [et al.] // *JAMA Oncology*. — 2018. — Vol. 4. — № 3. — P. 358–365.

135. Hilgert, J.B. Interventions for the Management of Denture Stomatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.B. Hilgert, J.M. Giordani, R.F. de Souza, E.M. Wendland, O.P. D'Avila, F.N. Hugo // *Journal of the American Geriatrics Society*. — 2016. — Vol. 64. — № 12. — P. 2539–2545.

136. Hintelmann, K. Dual inhibition of PARP and the Intra-S/G2 cell cycle checkpoints results in highly effective radiosensitization of HPV-Positive HNSCC Cells / K. Hintelmann, T. Berenz, M. Kriegs, S. Christiansen, F. Gatzemeier, N. Struve, C. Petersen, C. Betz, K. Rothkamm, A. Oetting, T. Rieckmann // *Frontiers in Oncology*. — 2021. — Vol. 11. — P. 683688.

137. Hirasawa, K. The efficiency and adverse events of radiotherapy with cetuximab for Japanese head and neck cancer patients / K. Hirasawa, I. Okamoto, R. Motohashi [et al.] // *Auris Nasus Larynx*. — 2017. — Vol. 44. — № 6. — P. 724–728.

138. Hoare, A. Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis / A. Hoare, C. Soto, V. Rojas-Celis, D. Bravo // *Mediators of Inflammation*. — 2019. — Vol. 2019. — P. 1029857.

139. Huang, J.F. [Pickled food, fish, seafood intakes and oral squamous cell carcinoma: a case-control study] / J.F. Huang, Y. Qiu, L. Cai [et al.] // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. — 2017. — Vol. 51. — № 8. — P. 680–685. — In Chinese.

140. Husari, A. Disruption of adherens junction and alterations in YAP-related proliferation behavior as part of the underlying cell transformation process of alcohol-induced oral carcinogenesis / A. Husari, D. Hülter-Hassler, T. Steinberg, S.D. Schulz, P. Tomakidi // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. — 2018. — Vol. 1865. — № 1. — P. 209–219.

141. Hussein, A.A. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review / A.A. Hussein, M.N. Helder, J.G. de Visscher [et al.] // *European Journal of Cancer*. — 2017. — Vol. 82. — P. 115–127.

142. ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6 (R2) Current Step 4 version 2016 / International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [Electronic resource]. — URL: [https://gkb40dzm.ru/klinicheskie-issledovaniya/3\\_EU\\_2\\_EMEA\\_ICH\\_E6\\_R2\\_Guideline\\_for\\_Good\\_Clinical\\_Practice\\_English.pdf](https://gkb40dzm.ru/klinicheskie-issledovaniya/3_EU_2_EMEA_ICH_E6_R2_Guideline_for_Good_Clinical_Practice_English.pdf). — Accessed: 01.06.2022.

143. Induction Chemotherapy; eds. K.R. Aigner, F.O. Stephens. — Berlin: Springer Press, 2016. — 506 p.

144. Iwata, H. Proton therapy for non-squamous cell carcinoma of the head and neck: planning comparison and toxicity / H. Iwata, T. Toshito, K. Hayashi [et al.] // *Journal of Radiation Research*. — 2019. — Vol. 60. — № 5. — P. 612–621.

145. Johnson, D.E. Head and neck squamous cell carcinoma / D.E. Johnson, B. Burtness, C.R. Leemans, V. Wai Yan Lui, J.E. Bauman, J.R. Grandis // *Nature Reviews Disease Primers*. — 2020. — Vol. 6. — № 1. — P. 92.

146. Johnson, N.W. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology / N.W. Johnson, P. Jayasekara, A.A. Amarasinghe // *Periodontology 2000*. — 2011. — Vol. 57. — № 1. — P. 19–37.

147. Jun, S.K. The Biomineralization of a Bioactive Glass-Incorporated Light-Curable Pulp Capping Material Using Human Dental Pulp Stem Cells / S.K. Jun, J.H. Lee, H.H. Lee // *BioMed Research International*. — 2017. — Vol. 2017. — P. 2495282.

148. Kanno, C. A novel technique of arterial blood flow modification in intra-arterial chemoradiotherapy of maxillary sinus squamous cell carcinoma / C. Kanno, T. Masubuchi, C. Fushimi [et al.] // *Oral Oncology*. — 2020. — Vol. 109. — P. 104873.

149. Kanwal, M. Addiction of tobacco chewing and smoking in the patients of head and neck squamous cell carcinoma: A descriptive epidemiological study in Pakistan

/ M. Kanwal, G. Haider, U. Zareef, S. Saleem // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. — 2019. — Vol. 35. — № 6. — P. 1712–1717.

150. Kareemaghay, S. Clinical immunotherapeutic approaches for the treatment of head and neck cancer / S. Kareemaghay, M. Tavassoli // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. — 2019. — Vol. 48. — № 4. — P. 419–436.

151. Kawakita, D. Alcohol and head and neck cancer / D. Kawakita, K. Matsuo // *Cancer Metastasis Review*. — 2017. — Vol. 36. — № 3. — P. 425–434.

152. Kawashita, Y. Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer / Y. Kawashita, S. Soutome, M. Umeda, T. Saito // *Japanese Dental Science Review*. — 2020. — Vol. 56. — № 1. — P. 62–67.

153. Khanna, D. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a case report and review of literature / D. Khanna, T. Chaubal, R. Bapat, A.M. Abdulla, S.T. Philip, S. Arora // *African Health Sciences*. — 2019. — Vol. 19. — № 4. — P. 3253–3263.

154. Khurshid, Z. Role of salivary biomarkers in oral cancer detection / Z. Khurshid, M.S. Zafar, R.S. Khan [et al.] // *Advances in Clinical Chemistry*. — 2018. — Vol. 86. — P. 23–70.

155. Kim, J. Prognostic value of glucosylceramide synthase and P-glycoprotein expression in oral cavity cancer / J.W. Kim, Y. Park, J.-L. Roh, K.-J. Cho, S.-H. Choi, S.Y. Nam, S.Y. Kim // *International Journal of Clinical Oncology*. — 2016. — Vol. 21. — P. 883–889.

156. Kochurova, E.V. Estimation of expression of oral fluid biomarkers in the diagnosis of pretumor diseases of oral mucosa / E.V. Kochurova, V.N. Nikolenko // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. — 2017. — Vol. 163. — № 1. — P. 87–91.

157. Koulaouzidou, E.A. Investigation of the chemical profile and cytotoxicity evaluation of organic components eluted from pit and fissure sealants / E.A. Koulaouzidou, K. Roussou, K. Sidiropoulos, A. Nikolaidis, I. Kolokuris, A. Tsakalof [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. — 2018. — Vol. 120. — P. 536–543.

158. Koyfman, S.A. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline / S.A. Koyfman, N. Ismaila, D. Crook // *J Clin Oncol.* — 2019. — Vol. 37. — № 20. — P. 1753–1774.

159. Krishnadas, D.K. Expansion of cancer germline antigen-specific cytotoxic T lymphocytes for immunotherapy / D.K. Krishnadas, Y. Wang, K. Sundaram [et al.] // *Tumour Biol.* — 2017. — Vol. 39. — № 7. — P. 1010428317701309.

160. Kudva AK, Raghu SV, Rao S, Venkatesh P, Hegde SK, D'souza RK, Baliga-Rao MP, Simon P, Baliga M. Indian indigenous fruits as radioprotective agents: past, present and future // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry.* — 2022. — Vol. 22. — № 1. — P. 53–63.

161. Kumar, A. Assessment of Pattern of Oral Prosthetic Treatment and Prevalence of Oral Diseases in Edentulous Patients in North Indian Population: A Cross-sectional Study / A. Kumar, R.S. Saini, V. Sharma, R.U. Rai, P. Gupta, P. Sabharwal // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences.* — 2021. — Vol. 13. — Suppl 1. — P. S187–S189.

162. Kurosaki, T. Safety and efficacy of cetuximab-containing chemotherapy after immune checkpoint inhibitors for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: a single-center retrospective study / T. Kurosaki, S. Mitani, K. Tanaka [et al.] // *Anticancer Drugs.* — 2021. — Vol. 32. — № 1. — P. 95–101.

163. Lacerda Mariano, L. Bladder resident macrophages: Mucosal sentinels / L. Lacerda Mariano, M.A. Ingersoll // *Cell Immunology.* — 2018. — Vol. 330. — P. 136–141.

164. Laverty, D.P. Outcomes of implant-based oral rehabilitation in head and neck oncology patients – a retrospective evaluation of a large, single regional service cohort / D.P. Laverty, O. Addison, B.A. Wubie [et al.] // *International Journal of Implant Dentistry.* — 2019. — Vol. 1. — № 5. — P. 1–12.

165. Lee, S. Prognostic value of lymph node count from selective neck dissection in oral squamous cell carcinoma / S. Lee, H.J. Kim, I.H. Cha, W. Nam // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* — 2018. — Vol. 47. — № 8. — P. 953–958.

166. Lee, W.B. Sequential treatment from mandibulectomy to reconstruction on mandibular oral cancer – Case review I: mandibular ramus and angle lesion of primary intraosseous squamous cell carcinoma / W.B. Lee, D.S. Hwang, U.K. Kim // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. — 2021. — Vol. 47. — № 2. — P. 120–127.ren
167. Lee, W.H. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer / W.H. Lee, H.M. Chen, S.F. Yang, C. Liang, C.Y. Peng, F.M. Lin [et al.] // *Scientific Reports*. — 2017. — Vol. 7. — № 1. — P. 16540.
168. Liu, Y. In situ buccal carcinoma in a teenager after hematopoietic stem cell transplantation: A case report / Y. Liu, W. Yuan, M. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2020. — Vol. 99. — № 43. — P. e22781.
169. Luan, X. MicroRNAs and immunity in periodontal health and disease / X. Luan, X. Zhou, A. Naqvi [et al.] // *International Journal of Oral Science*. — 2018. — Vol. 10. — № 3. — P. 24.
170. Machiels, J.-P. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / J.-P. Machiels, C. René Leemans, W. Golusinski, C. Grau, L. Licitra, V. Gregoire, EHNS Executive Board // *Annals of Oncology*. — 2020. — Vol. 31. — № 11. — P. 1462–1475.
171. Marchi, F. Magnetic Resonance vs. Intraoral Ultrasonography in the Preoperative Assessment of Oral Squamous Cell Carcinoma: a systematic review and meta-analysis / F. Marchi, M. Filauro, A. Iandelli [et al.] // *Frontiers in Oncology*. — 2020. — Vol. 9. — P. 1571.
172. Marinelli, L.M. Clinicopathologic predictors of survival in buccal squamous cell carcinoma / L.M. Marinelli, K. Chatzopoulos, J.P. Marinelli [et al.] // *Journal of Oral Pathology and Medicine*. — 2020. — Vol. 49. — № 9. — P. 857–864.
173. Martin, P. Alteration of facial growth after radiotherapy: orthodontic, surgical and prosthetic rehabilitation / P. Martin, E. Muller, C. Paulus // *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. — 2019. — Vol. 120. — № 4. — P. 369–372.

174. Mathur, R. Role of Poor Oral Hygiene in Causation of Oral Cancer — a Review of Literature / R. Mathur, H.R. Singhavi, A. Malik, S. Nair, P. Chaturvedi // *Indian Journal of Surgical Oncology*. — 2019. — Vol. 10. — № 1. — P. 184–195.

175. Melo, B.A.C. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma – a systematic review / B.A.C. Melo, L.G. Vilar, N.R. Oliveira [et al.] // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. — 2021. — Vol. 87. — № 3. — P. 346–352.

176. Michaud, D.S. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk / D.S. Michaud, Z. Fu, J. Shi, M. Chung // *Epidemiologic Review*. — 2017. — Vol. 39. — № 1. — P. 49–58.

177. Mochizuki, Y. Multiple free flap reconstructions of head and neck defects due to oral cancer / Y. Mochizuki, H. Harada, H. Shimamoto, H. Tomioka, H. Hirai // *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*. — 2017. — Vol. 5. — № 6. — P. e1337.

178. Mohiyuddin, S.M.A. Clinicopathological study of surgical margins in squamous cell carcinoma of buccal mucosa / SMA Mohiyuddin, B.V. Padiyar, T.N. Suresh [et al.] // *World Journal of Otorhinolaryngology — Head and Neck Surgery*. — 2016. — Vol. 2. — P. 17–21.

179. Moore, C. Pre-radiotherapy dental extractions in patients with head and neck cancer: a Delphi study / C. Moore, C. McLister, C. O'Neill, M. Donnelly, G. McKenna // *Journal of Dentistry*. — 2020. — Vol. 97. — P. 103350.

180. Natale, L.C. Mechanical characterization and ion release of bioactive dental composites containing calcium phosphate particles / L.C. Natale, M.C. Rodrigues, Y. Alania, M.D.S. Chiari, L.C.C. Boaro, M. Cotrim [et al.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. — 2018. — Vol. 84. — P. 161–167.

181. National Cancer Institute. Cancer stat facts: oral cavity and pharynx cancer [Electronic resource]. — URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>. — Accessed July 1, 2020.

182. Navarro Cuéllar, C. Functional outcomes with facial artery musculomucosal (famm) flap and dental implants for reconstruction of floor of the mouth and tongue defects in oncologic patients / C. Navarro Cuéllar, M. Tousidonis Rial,

R. Antúñez-Conde, M.A. Martínez, C.I. Navarro, J.I. Salmerón Escobar, C. Navarro Vila // *Journal of Clinical Medicine*. — 2021. — Vol. 10. — № 16. — P. 3625.

183. Nibu, K.I. Japanese Clinical Practice Guideline for Head and Neck Cancer / K.I. Nibu, R. Hayashi, T. Asakage [et al.] // *Auris Nasus Larynx*. — 2017. — Vol. 44. — № 4. — P. 375–380.

184. Nishioka, T. Nicotine exposure induces the proliferation of oral cancer cells through the  $\alpha 7$  subunit of the nicotinic acetylcholine receptor / T. Nishioka, H. Tada, S. Ibaragi [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2019. — Vol. 509. — № 2. — P. 514–520.

185. Núñez-Acurio, D. Epstein-Barr Virus-Oral Bacterial Link in the Development of Oral Squamous Cell Carcinoma / D. Núñez-Acurio, D. Bravo, F. Aguayo // *Pathogens*. — 2020. — Vol. 9. — № 12. — P. 1059.

186. Obade, A.Y. Application of optical coherence tomography to study the structural features of oral mucosa in biopsy tissues of oral dysplasia and carcinomas / A.Y. Obade, A.K. Pandarathodiyil, A.L. Oo [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. — 2021. — Vol. 25. — № 9. — P. 5411–5419.

187. Ogunrinde, T.J. The prevalence of denture related mucosa lesions among patients managed in a Nigerian teaching hospital / T.J. Ogunrinde, O.F. Olawale // *Pan African Medical Journal*. — 2020. — Vol. 37. — P. 358.

188. Okuma, S. [A case of early detection and treatment applicable to squamous cell carcinoma of the palate detected by oral cancer mass screening in Izumo 2019] / S. Okuma, R. Osako, S. Ishizuka, E. Toda, J. Kanayama, M. Karino, Y. Matsuda, S. Yamakawa, K. Hayashida, T. Kanno // *Gan To Kagaku Ryoho*. — 2020. — Vol. 47. — № 13. — P. 1774–1776. — In Japanese.

189. Oliveira, L.L. Prognostic factors associated with overall survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma / L.L. Oliveira, A. Bergmann, A.C. Melo, L.C. Thuler // *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. — 2020. — Vol. 25. — № 4. — P. e523–e531.

190. Olsen A., Tjønneland AM. Alcohol consumption and risk of cancer // *Ugeskr Laeger*. — 2021. — Vol. 183. — № 14. — P. V12200929. — In Danish.

191. Ottria, L. HPV acting on E-cadherin, p53 and p16: literature review / L. Ottria, V. Candotto, F. Cura [et al.] // *J Biol Regul Homeost Agents*. — 2018. — Vol. 32. — № 2. — Suppl. 1. — P. 73–79.

192. Ow, T.J. Apoptosis signaling molecules as treatment targets in head and neck squamous cell carcinoma / T.J. Ow, C. Thomas, C.D. Fulcher [et al.] // *Laryngoscope*. — 2020. — Vol. 11. — № 130. — P. 2643–2649.

193. Papadiochou, S. Hygiene practices in removable prosthodontics: A systematic review / S. Papadiochou, G. Polyzois // *International Journal of Dental Hygiene*. — 2018. — Vol. 16. — № 2. — P. 179–201.

194. Pentenero, M. Chronic mechanical trauma/irritation and oral carcinoma: A systematic review showing low evidence to support an association / M. Pentenero, L. Azzi, G. Lodi, M. Manfredi, E. Varoni // *Oral Diseases*. — 2021. — Vol. 00. — P. 1–9.

195. Peres, M.A. Oral diseases: a global public health challenge / M.A. Peres, L.M.D. Macpherson, R.J. Weyant, B. Daly, R. Venturelli, M.R. Mathur [et al.] // *Lancet*. — 2019. — Vol. 394. — № 10194. — P. 249–260.

196. Petrakova, L. Psychosocial stress increases salivary alpha-amylase activity independently from plasma noradrenaline levels / L. Petrakova, B.K. Doering, S. Vits, [et al.] // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10. — P. e0134561.

197. Petruzzi, M.N. Role of tumour-associated macrophages in oral squamous cells carcinoma progression: an update on current knowledge / M.N. Petruzzi, K. Cherubini, F.G. Salum, M.A. de Figueiredo // *Diagnostic Pathology*. — 2017. — Vol. 12. — № 1. — P. 32.

198. Pfister, D.G. Head and Neck Cancers, Version 2. 2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / D.G. Pfister, Sh. Spencer, D. Adelstein, D. Adkins, Y. Anzai [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. — 2020. — Vol. 18. — № 7. — P. 873–898.

199. Popov, K. Peculiarities of evaluation of the oral fluid antioxidant activity in patients with local or systemic diseases / K. Popov, N. Bykova, O. Shvets [et al.] // *Georgian Med News*. — 2021. — № 311. — P. 68–73.

200. Pranata, N. Dental Calculus as a Potential Biosource for Human Papillomavirus Detection in Oral Squamous Cell Carcinoma / N. Pranata, A.M. Maskoen, E. Sahiratmadja, S. Widyaputra // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. — 2020. — Vol. 21. — № 10. — P. 3093–3097.

201. Proctor, G.B. Disease-Induced Changes in Salivary Gland Function and the Composition of Saliva / G.B. Proctor, A.M. Shaalan // *Journal of Dental Research*. — 2021. — Vol. 100. — № 11. — P. 1201–1209.

202. Przybyłowska, D. Potential respiratory pathogens colonisation of the denture plaque of patients with chronic obstructive pulmonary disease / D. Przybyłowska, E. Mierzwińska-Nastalska, E. Swoboda-Kopeć, R. Rubinsztajn, R. Chazan // *Gerodontology*. — 2016. — Vol. 33. — № 3. — P. 322–327.

203. Rajagopal, S. Evaluation of Psychological Stress Marker in Partially Edentulous Indian Adults Restored with Fixed Dental Prosthesis — A Prospective Cohort Study / S. Rajagopal, N.G. Chander, K.V. Anitha, M. Balasubramaniam // *Contemporary Clinical Dentistry*. — 2020. — Vol. 11. — № 2. — P. 116–120.

204. Ramesh, S. Optical diagnosis of oral lichen planus: A clinical study on the use of autofluorescence spectroscopy combined with multivariate analysis / S. Ramesh, S.S. Nazeer, S. Thomas [et al.] // *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. — 2021. — Vol. 248. — P. 119240.

205. Ren, J. Machine learning-based MRI texture analysis to predict the histologic grade of oral squamous cell carcinoma / J. Ren, M. Qi, Y. Yuan [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. — 2020. — Vol. 215. — № 5. — P. 1184–1190.

206. Rezazadeh, F. Evaluation of salivary level of IL-10 in patients with oral lichen planus, a preliminary investigation / F. Rezazadeh, F. Shahbazi, A. Andisheh-Tadbir // *Comparative Clinical Pathology*. — 2017. — Vol. 26. — № 3. — P. 2415:531–534.

207. Rivera, C. Prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review / C. Rivera, A.K. Oliveira, R.A.P. Costa [et al.] // *Oral Oncology*. — 2017. — Vol. 72. — P. 38–47.

208. Roche, N.A. The role of the internal mammary vessels as recipient vessels in secondary and tertiary head and neck reconstruction / N.A. Roche, P. Houtmeyers, H.F. Vermeersch [et al.] // *Journal of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery*. — 2012. — Vol. 65. — P. 885–892.

209. Romeo V., Prediction of Tumor Grade and Nodal Status in Oropharyngeal and Oral Cavity Squamous-cell Carcinoma Using a Radiomic Approach / V. Romeo, R. Cuocolo, C. Ricciardi, L. Uggia, S. Cocozza, F. Verde, A. Stanzione, V. Napolitano, D. Russo, G. Improta, A. Elefante, S. Staibano, A. Brunetti // *Anticancer Research*. — 2020. — Vol. 40. — № 1. — P. 271–280.

210. Rotzinger, R. Tumoren der Mundhöhle [Malignant tumors of the oral cavity] / R. Rotzinger, B. Bachtary, A. Pica [et al.] // *Radiologe*. — 2020. — Vol. 60. — № 11. — P. 1038–1046.

211. Roussou, K. Cytotoxic Evaluation and Determination of Organic and Inorganic Eluates from Restorative Materials / K. Roussou, A.K. Nikolaidis, F. Ziouti, A. Arhakis, K. Arapostathis, E.A. Koulaouzidou // *Molecules*. — 2021. — Vol. 26. — № 16. — P. 4912.

212. Sakakibara, A. Upregulated Expression of Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Receptors in Mucosae of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma and Patients with a History of Alcohol Consumption or Smoking / A. Sakakibara, S. Sakakibara, J. Kusumoto [et al.] // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 12. — № 1. — P. e0169723.

213. Samet, N. Classification and prognosis evaluation of individual teeth — a comprehensive approach / N. Samet, A. Jotkowitz // *Quintessence International*. — 2009. — Vol. 40. — № 5. — P. 377–387.

214. Sasahira, T. Hallmarks of Cancer-Related Newly Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma / T. Sasahira, T. Kirita // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2018. — Vol. 19. — № 8. — P. 2413.

215. Sasahira, T. The importance of melanoma inhibitory activity gene family in the tumor progression of oral cancer / T. Sasahira, A.K. Bosserhoff, T. Kirita // *Pathology International*. — 2018. — Vol. 68. — P. 278–286.

216. Schiegnitz, E. Oral rehabilitation with dental implants in irradiated patients: a meta-analysis on implant survival / E. Schiegnitz [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. — 2014. — Vol. 3. — № 18. — P. 687–698. Erratum in: *Clin Oral Investigations*. — 2015. — Vol. 19. — № 7. — P. 1693.

217. Schnur, J. Aggressive squamous cell carcinoma of the lip / J. Schnur, M.E. Johnson Shaw, L.R. Carnio, D. Casadesus // *BMJ Case Rep*. — 2020. — Vol. 13. — № 12. — P. e239281.

218. Senghore, T. Association of XRCC2 rs2040639 with the survival of patients with oral squamous cell carcinoma undergoing concurrent chemoradiotherapy / T. Senghore, W.C. Wang, H.T. Chien [et al.] // *Gene*. — 2021. — Vol. 768. — P. 145283.

219. Shi, J. Serum miR-626 and miR-5100 are promising prognosis predictors for oral squamous cell carcinoma / J. Shi, X. Bao, Z. Liu [et al.] // *Theranostics*. — 2019. — Vol. 9. — № 4. — P. 920–931.

220. Shinn, J.R. Oropharyngeal squamous cell carcinoma with discordant p16 and hpv mrna results: incidence and characterization in a large, contemporary united states cohort / J.R. Shinn, S.J. Davis, K.A. Lang-Kuhs [et al.] // *American Journal of Surgical Pathology*. — 2021. — Vol. 45. — № 7. — P. 951–961.

221. Singhvi, H.R. The Role of Chronic Mucosal Trauma in Oral Cancer: A Review of Literature / H.R. Singhvi, A. Malik, P. Chaturvedi // *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. — 2017. — Vol. 38. — № 1. — P. 44–50.

222. Siriwardena, B.S.M.S. Impact of histological and molecular parameters on prognosis of oral squamous cell carcinoma: analysis of 290 cases / B.S.M.S. Siriwardena, H.D.N.U. Karunathilaka, P.V.R. Kumarasiri, W.M. Tilakaratne // *BioMed Research International*. — 2020. — Vol. 2020. — № 2. — P. 1–13.

223. Sleibi, A. Reversal of root caries with casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and fluoride varnish in xerostomia / A. Sleibi, A.R. Tappuni, A. Baysan // *Caries Research*. — 2021. — Vol. 5. — P. 1–10.

224. Speight, P.M. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy / P.M. Speight, S.A. Khurram, O. Kujan // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral*

Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. — 2017. — Vol. 125. — № 6. — P. 612–627.

225. Sroussi, H.Y. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis / H.Y. Sroussi, J.B. Epstein, R.J. Bensadoun, D.P. Saunders, R.V. Lalla, C.A. Migliorati, N. Heavilin, Z.S. Zumsteg // *Cancer Medicine*. — 2017. — Vol. 6. — № 12. — P. 2918–2931.

226. Stingeni, L. Contact sensitivity to 2-hydroxyethyl methacrylate in consecutive patients: A 1-year multicentre SIDAPA study / L. Stingeni, M. Tramontana, L. Bianchi, C. Foti, C. Patruno, R. Gallo [et al.] // *Contact Dermatitis*. — 2019. — Vol. 81. — № 3. — P. 216–218.

227. Sugahara, K. Relationship between the immunohistological examination and fluorescence visualization of oral squamous cell carcinoma / K. Sugahara, Y. Koyama, M. Koyachi [et al.] // *Oncology Letters*. — 2020. — Vol. 20. — № 3. — P. 2153–2160.

228. Suzuki, S.S. Effects of corticopuncture (CP) and low-level laser therapy (LLLT) on the rate of tooth movement and root resorption in rats using micro-CT evaluation / S.S. Suzuki, A.S. Garcez, P.O. Reese, H. Suzuki, M.S. Ribeiro, W. Moon // *Lasers in Medical Science*. — 2018. — Vol. 33. — № 4. — P. 811–821.

229. Tomo, S. History and future perspectives for the use of fluorescence visualization to detect oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders / S. Tomo, G.I. Miyahara, L.E. Simonato // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. — 2019. — Vol. 28. — P. 308–317.

230. Vahidi, N. Osteoradionecrosis of the Midface and Mandible: Pathogenesis and Management / N. Vahidi, T.S. Lee, S. Daggumati, T. Shokri, W. Wang, Y. Ducic // *Seminars in Plastic Surgery*. — 2020. — Vol. 34. — № 4. — P. 232–244.

231. Vail, M. Recognition of oral potentially malignant disorders and transformation to oral cancer / M. Vail, S. Robinson, H. Condon // *JAAPA*. — 2020. — Vol. 33. — № 11. — P. 14–18.

232. van Baar, G.J.C. A novel treatment concept for advanced stage mandibular osteoradionecrosis combining isodose curve visualization and nerve preservation: a

prospective pilot study / G.J.C. van Baar, L. Leeuwrik, J.N. Lodders, N.P.T.J. Liberton, K.H. Karagozoglu, T. Forouzanfar, F.K.J. Leusink // *Frontiers in Oncology*. — 2021. — Vol. 22. — T. 11. — P. 630123.

233. Villanueva, M.T. Immunotherapy: macrophages steal the show / M.T. Villanueva // *Nature Reviews Cancer*. — 2017. — Vol. 17. — № 7. — P. 396–397.

234. Vitório, J.G. Metabolic landscape of oral squamous cell carcinoma / J.G. Vitório, F.F. Duarte-Andrade, T. Dos Santos Fontes Pereira [et al.] // *Metabolomics*. — 2020. — Vol. 16. — № 10. — P. 105.

235. Walsh, T. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions / T. Walsh, R. Macey, A.R. Kerr [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2021. — Vol. 7. — P. CD010276.

236. Wang, H. Expression of Podoplanin in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma and Its Clinical Significance / H. Wang, C. Hu, X. Song [et al.] // *American Journal of Rhinology and Allergy*. — 2020. — Vol. 34. — № 6. — P. 800–809.

237. Wang, L.L. Clinical analysis of denture-related oral mucosal lesions in 185 patients with removable denture] / L.L. Wang, X.H. Liu, L.M. Yang, X.X. Li // *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. — 2020. — Vol. 29. — № 1. — P. 85–88. — In Chinese.

238. Wang, W. Statistical profiling of oral cancer and the prediction of outcome / W. Wang, J. Adeoye, P. Thomson, S.W. Choi // *Journal of Oral Pathology and Medicine*. — 2021. — Vol. 50. — № 1. — P. 39–46.

239. Warnakulasuriya, S. Clinicopathological and prognostic characteristics of oral squamous cell carcinomas arising in patients with oral lichen planus: A systematic review and a comprehensive meta-analysis / S. Warnakulasuriya, I. González-Ruiz [et al.] // *Oral Oncology*. — 2020. — Vol. 106. — P. 104688.

240. Warnakulasuriya, S. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies / S. Warnakulasuriya, A. Ariyawardana // *Journal of Oral Pathology and Medicine*. — 2016. — Vol. 45. — № 3. — P. 155–166.

241. Weatherspoon, D.J. Oral cavity and oropharyngeal cancer incidence trends and disparities in the United States: 2000–2010 / D.J. Weatherspoon, A. Chattopadhyay, S. Boroumand, [et al.] // *Cancer Epidemiology*. — 2015. — Vol. 39. — P. 497–504.

242. Weber, M. Macrophage polarization differs between apical granulomas, radicular cysts, and dentigerous cysts / M. Weber, T. Schlittenbauer, P. Moebius [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. — 2018. — Vol. 22. — № 1. — P. 385–394.

243. Weber, M. Malignant transformation of oral leukoplakia is associated with macrophage polarization / M. Weber, F. Wehrhan, C. Baran [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. — 2020. — Vol. 18. — № 1. — P. 11.

244. Wehrhan, F. Macrophage and osteoclast polarization in bisphosphonate associated necrosis and osteoradionecrosis / F. Wehrhan, P. Moebius, K. Amann [et al.] // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. — 2017. — Vol. 45. — № 6. — P. 944–953.

245. Wen, B. Cancer risk among gingivitis and periodontitis patients: A nationwide cohort study / B. Wen, C.S. Tsai [et al.] // *QJM*. — 2014. — Vol. 107. — P. 283–290.

246. Wetzels, J.W.G.H. Costs and clinical outcomes of implant placement during ablative surgery and postponed implant placement in curative oral oncology: A five-year retrospective cohort study / J.W.G. H. Wetzels [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. — 2017. — Vol. 11. — № 28. — P. 1433–1442.

247. Wilms, T. PD-L1 in squamous cell carcinoma of the oral tongue shows gender-specific association with prognosis / T. Wilms, X. Gu, L. Boldrup, P.J. Coates [et al.] // *Oral Diseases*. — 2020. — Vol. 26. — № 7. — P. 1414–1423.

248. Wolf, A. The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study / A. Wolf, C. Moissl-Eichinger, A. Perras, K. Koskinen, P.V. Tomazic, D. Thurnher // *Scientific Reports*. — 2017. — Vol. 7. — № 1. — P. 5867.

249. Yan, Y.J. Portable LED-induced autofluorescence spectroscopy for oral cancer diagnosis / Y.J. Yan, T.W. Huang, N.L. Cheng [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. — 2017. — Vol. 22. — № 4. — P. 45007.

250. Yang, D. Symptom distress and interference among cancer patients with osteoradionecrosis of jaw: A cross-sectional study / D. Yang, F. Zhou, X. Fu, J. Hou, L. Lin, Q. Huang, C.H. Yeh // *International Journal of Nursing Studies*. — 2019. — Vol. 6. — № 3. — P. 278–282.

251. Yang, E.S. A Phase 1b trial of prexasertib in combination with chemoradiation in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma / E.S. Yang, E. Deutsch, A. Mehmet, J. Fayette [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. — 2021. — Vol. 157. — P. 203–209.

252. Yang, L.L. LAIR-1 overexpression and correlation with advanced pathological grade and immune suppressive status in oral squamous cell carcinoma / L.L. Yang, M.J. Zhang, L. Wu [et al.] // *Head/Neck*. — 2019. — Vol. 41. — № 4. — P. 1080–1086.

253. Yang, W. TRPV4 activates the Cdc42/N-wasp pathway to promote glioblastoma invasion by altering cellular protrusions / W. Yang, P.F. Wu, J.X. Ma, M.J. Liao, L.S. Xu, L. Yi // *Scientific Reports*. — 2020. — Vol. 10. — № 1. — P. 14151.

254. Yang, Z. Identification of AUNIP as a candidate diagnostic and prognostic biomarker for oral squamous cell carcinoma / Z. Yang, X. Liang, D.O.I. Fu [et al.] // *EBioMedicine*. — 2019. — Vol. 47. — P. 44–57.

255. Yellapurkar, S. Expression of Laminin in Oral Squamous Cell Carcinomas / S. Yellapurkar, S. Natarajan, K. Boaz [et al.] // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. — 2018. — Vol. 19. — № 2. — P. 407–413.

256. Yoon, H.I. Prosthetic rehabilitation after fibular free flap surgery of mandibular defects in a patient with oral squamous cell carcinoma / H.I. Yoon // *Journal of Craniofacial Surgery*. — 2016. — Vol. 27. — № 7. — P. e685–e688.

257. Yoshizaki, T. Hydrophilic nano-silica coating agents with platinum and diamond nanoparticles for denture base materials / T. Yoshizaki, N. Akiba, M. Inokoshi, M. Shimada, S. Minakuchi // *Dental Materials Journal*. — 2017. — Vol. 36. — № 3. — P. 333–339.

258. Zeng, L. CHK1/2 inhibitor prexasertib suppresses NOTCH signaling and enhances cytotoxicity of cisplatin and radiation in head and neck squamous cell

carcinoma / L. Zeng, A. Nikolaev, C. Xing, D.L. Della Manna, E.S. Yang // *Molecular Cancer Therapeutics*. — 2020. — Vol. 19. — № 6. — P. 1279–1288.

259. Zhao, H. Variations in oral microbiota associated with oral cancer / H. Zhao, M. Chu, Z. Huang, X. Yang, S. Ran, B. Hu, C. Zhang [et al.] // *Scientific Reports*. — 2017. — Vol. 7. — № 1. — P. 11773.

260. Zhou, X. The Clinical Potential of Oral Microbiota as a Screening Tool for Oral Squamous Cell Carcinomas / X. Zhou, Y. Hao, X. Peng, B. Li, Q. Han, B. Ren [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. — 2021. — Vol. 18. — № 11. — P. 728933.

261. Zieniewska, I. The Effect of Selected Dental Materials Used in Conservative Dentistry, Endodontics, Surgery, and Orthodontics as Well as during the Periodontal Treatment on the Redox Balance in the Oral Cavity / I. Zieniewska, M. Maciejczyk, A. Zalewska // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2020. — Vol. 21. — № 24. — P. 9684.

262. Zolkind, P. Checkpoint immunotherapy in head and neck cancers / P. Zolkind, R. Uppaluri // *Cancer Metastasis Review*. — 2017. — Vol. 36. — № 3. — P. 475–489.