

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-83-91>

Влияние состояния полости рта на экспрессию биомаркеров слюны у пациентов с патологией слизистой оболочки полости рта

Е.В. Кочурова¹, О.И. Панферова¹, Е.О. Кудасова², Е.В. Ижнина³, О.С. Гуйтер⁴, Д.В. Ермолин¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²Университет «Синергия»; Россия, 125080 Москва, Ленинградский пр-кт, 80;

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

⁴ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Контакты: Екатерина Владимировна Кочурова evkochurova@mail.ru

Введение. Несмотря на визуальную доступность элементов опухолевого поражения слизистой оболочки полости рта, обращаемость пациентов с данной патологией к врачу невысока. Регенерация слизистой оболочки является длительным процессом и происходит в различные сроки в зависимости от локализации поражения. Бессимптомное течение опухолевого процесса приводит к тому, что он диагностируется на поздних стадиях.

Цель – разработка клинического и протеомного подходов к диагностике малигнизации слизистой оболочки полости рта на этапе поликлинического стоматологического приема.

Клинические наблюдения. Приведены примеры применения расширенного клинико-стоматологического и иммуноферментного мониторингов данных у пациентов с элементами опухолевого поражения слизистой оболочки полости рта, имеющего длительное течение.

Заключение. Применение расширенного протокола клинико-стоматологического обследования и иммуноферментного анализа ротовой жидкости у пациентов с элементами опухолевого поражения слизистой оболочки полости рта способствует раннему выявлению данной патологии.

Ключевые слова: ротовая жидкость, стоматологический статус, ранняя диагностика рака, рак, слизистая оболочка полости рта

Для цитирования: Кочурова Е.В., Панферова О.И., Кудасова Е.О. и др. Влияние состояния полости рта на экспрессию биомаркеров слюны у пациентов с патологией слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2024;14(3): 83–91.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-83-91>

The effect of oral cavity condition on expression of saliva biomarkers in patients with oral mucosa pathology

E. V. Kochurova¹, O. I. Panferova¹, E. O. Kudasova², E. V. Izhnina³, O. S. Guyter⁴, D. V. Ermolin¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

²Synergy University; 80 Leningradsky Prospekt, 125080 Moscow, Russia;

³Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

⁴I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 9 Vysokovoltnaya St., Ryazan 390026, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Kochurova evkochurova@mail.ru

Introduction. Despite visual accessibility of the elements of tumor lesions in the oral mucosa, patients with this pathology rarely seek medical help. Regeneration of the mucosa is a long process taking varying time depending on the location of the lesions. Asymptomatic tumor process leads to its diagnosis at late stages.

Aim. To develop clinical and proteomic approach to diagnosis of malignancies of the oral mucosa at the stage of out-patient

dentist appointment.

Clinical observations. Examples of extended clinical, dental and immunoenzymatic monitoring in patients with elements of tumor lesions of the oral mucosa with long-term course are presented.

Conclusion. The use of extended clinical, dental and immunoenzymatic analysis of oral fluid in patients with elements of tumor lesions of the oral mucosa allows to diagnose this pathology early.

Keywords: oral fluid, dental status, early diagnosis, cancer, oral mucosa

For citation: Kochurova E.V., Panferova O.I., Kudasova E.O. et al. The effect of oral cavity condition on expression of saliva biomarkers in patients with oral mucosa pathology. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2024;14(3):83–91. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-83-91>

Введение

Онкологическая настороженность врача-стоматолога очень важна в ранней диагностике новообразований слизистой оболочки полости рта (СОПР). Особенностями опухолевого поражения данной локализации являются быстрый рост и бессимптомное течение процесса. Наиболее часто плоскоклеточный рак СОПР возникает на боковой поверхности языка, дне полости рта, в области щек и ретромолярной области [1–3].

Неинвазивным методом ранней диагностики плоскоклеточного рака СОПР является определение специфических маркеров ротовой жидкости [4]. Считается, что прямой контакт слюны с элементами опухолевого поражения наделяет ее свойствами потенциально чувствительного инструмента ранней диагностики злокачественных новообразований [5]. В настоящее время идентифицированы около 100 биомаркеров ротовой жидкости, в числе которых ДНК, РНК, матричная РНК, белковые маркеры, цитокины (интерлейкины (IL) 8, 1 β , лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD–L1), фактор некроза опухоли α (TNF- α)), дефензин 1, P53, Суфа-21-1, тканевой полипептид-специфический антиген, фосфатаза с двойной специфичностью, спермидин/спермин N1-ацетилтрансфераза, профилин, кофилин 1, трансферрин и многие другие [6].

Результаты ряда исследований демонстрируют, что уровень экспрессии протеиназ и их ингибиторов может указывать на наличие заболеваний пародонтального комплекса [7]. Несмотря на то, что диагностическая значимость вышеупомянутых биомаркеров не подтверждена, так или иначе это говорит об их значении в оценке стоматологического здоровья. Изменения метаболизма в зависимости от возраста, общесоматических заболеваний и других факторов коррелируют с уровнем секреции слюнных желез, угнетение функций которых выражается в снижении уровня экспрессии биомаркеров в ротовой жидкости [8, 9]. Результаты исследований демонстрируют также изменения уровня IL-1 β в слюне при пародонтите [10, 11].

В свою очередь, клетки-медиаторы воспаления, которые активируются при заболеваниях пародонтального комплекса, способствуют разрушению структур-

ных элементов полости рта, тем самым активируют остеокласты, что в дальнейшем приводит к инвазии опухолевых клеток в окружающие ткани и возможной злокачественной трансформации. Результаты исследований показывают, что главный возбудитель пародонтита — *Porphyromonas gingivalis* — повреждает местные ткани пародонта. Его непрерывное воздействие на них обуславливает появление у эпителиальных клеток онкогенных свойств, что может быть потенциальным фактором риска развития рака СОПР [12, 13].

Таким образом, полиэтиологичность природы опухолевых поражений СОПР, их широкая распространенность и высокий риск малигнизации требуют разработки дополнительных критериев клинической оценки и неинвазивной ранней диагностики данной патологии.

Материалы и методы

Проведен анализ уровней биомаркеров слюны у 172 пациентов с плоскоклеточным раком СОПР разной локализации. Условно больные разделены на основную группу, группы клинического сравнения и клинического контроля. В качестве биомаркеров использовались матриксные металлопротеиназы (ММР) 2, 8, 9 и их тканевые ингибиторы (ТИМР) 1 и 2. Забор слюны проводили в интервале не менее 2 ч между приемами пищи стандартным методом.

Для сравнительного анализа выбраны поражения языка, щеки, дна полости рта, альвеолярного отростка челюсти и рото- и гортаноглотки. Для оценки уровня стоматологического здоровья пациентов определяли основные гигиенические и пародонтальные индексы, а также общесоматический индекс по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ECOG Performance Status.

Ниже представлены клинические наблюдения, демонстрирующие использование иммуноферментного анализа уровня экспрессии ММР и их ингибиторов в слюне для неинвазивной ранней диагностики злокачественных опухолей СОПР. Данный способ применяется на всех этапах первичного приема пациентов.

Клинический случай 1

Пациент К., 32 лет, обратился к стоматологу с целью профилактического осмотра и проведения профессиональной гигиены полости рта. Общесоматический индекс по шкале ECOG Performance Status — 0 баллов.

Конфигурация лица — без видимой асимметрии, кожный покров чистый. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта свободное, безболезненное. Слизистая оболочка полости рта бледно-розового цвета, умеренно увлажнена. В ретромоларной области слева визуализируется безболезненное образование в виде



Рис. 1. Новообразование слизистой оболочки ретромоларной области нижней челюсти слева у пациента К.

Fig. 1. Neoplasm of the mucosa of the retromolar area of the mandibula on the left in male patient K.

белесоватого пятна размером до 5 мм в наибольшем измерении (рис. 1), без видимой инфильтрации подлежащих тканей.

Status localis: наддесневые зубные отложения с язычной стороны фронтальной группы зубов нижней челюсти; мягкий зубной налет с вестибулярной стороны фронтальных зубов; металлокерамическая коронка на зубе 2.5; кариозное поражение зубов 3.4–3.5; вторичный кариес зуба 3.6 (рис. 2). Подвижность зубов отсутствует (рис. 3).

Для оценки уровня стоматологического здоровья пациента определяли основные гигиенические и пародонтальные индексы (табл. 1).

Предварительный диагноз: образование слизистой оболочки ретромоларной области нижней челюсти слева (K13.6, K13.7), множественный кариес (K02.0, K02.1).

Выполнена санация полости рта в соответствии с планом лечения. Для подтверждения диагноза на этапе первичного обследования, до начала лечебных мероприятий, осуществлен забор ротовой жидкости с целью определения уровней ММР-2, -8 и -9, а также TIMP-1 и TIMP-2. Забор ротовой жидкости проводили за 2 ч до или после приема пищи, аликвотирование выполняли стандартным способом.

Согласно клиническим рекомендациям ассоциаций онкологов и стоматологов России [14–16] в качестве консервативного лечения пациенту назначены щадящая диета, витаминотерапия (витамины А и Е), аппликации кератопластических и антисептических средств на ретромоларную область.

Результаты клинико-стоматологического осмотра, проведенного через 2 нед, показали полный регресс элемента поражения СОПР (рис. 4).

О / А	Пл / F	П / F	З / Н	З / Н	З / Н	З / Н	З / Н	З / Н	З / Н	З / Н	З / Н	К / П / C / P	Пл / F	Пл / F	О / А
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
О / А	Пл / F	П / F	З / Н	З / Н	З / Н	З / Н	З / Н	З / Н	З / Н	З / Н	Кор / Cr	К / C	Пл / К / F / C	Пл / F	О / А

Рис. 2. Зубная формула пациента К. на этапе первичного обращения. О — зуб отсутствует; К — кариес; Пл — пломба; Кор — коронка; П — пульпит; З — зуб здоров

Fig. 2. Formula of the teeth of the patient K. at the stage of the first appeal. A — absent tooth; C — caries; F — filling; Cr — crown; P — pulpitis; H — healthy tooth



Рис. 3. Состояние твердых и мягких тканей полости рта пациента К.: а — фронтальный отдел; б — вид полости рта справа; в — вид полости рта слева. Отражение от интраорального зеркала

Fig. 3. Patient K., 32 years old: а — teeth and mucosa oral cavity of the frontal; б — on the right side; в — on the left side. Reflection from the intraoral mirror

Таблица 1. Сравнение значений индексов стоматологического здоровья пациента К. и их средних значений у пациентов групп клинического сравнения (ГКС), клинического контроля (ГКК) и основной группы (ОГ) (у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта), среднее значение $\pm$ ошибка среднего

Table 1. Comparison of the values of dental health indices in male patient K. with their mean values in patients of the clinical comparison group (CCG), clinical control group (CCoG), and main group (MG) (patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa), mean $\pm$ standard error

Индекс Index	ГКК CCoG	ГКС CCG	ОГ MG	Пациент К. Patient K.
Индекс эффективности гигиены полости рта (Podshadley, Haley—PHP) Oral Hygiene Performance Index (Podshadley, Haley—PHP)	0	1 $\pm$ 0,4714	2 $\pm$ 0,318	2
Индекс Грина—Вермиллиона (ОНИ-S) Green—Vermillion Index (OHI-S)	0	0	2 $\pm$ 0,318	1
Индекс Силнеса—Лоэ Silness—Loe index	0	2 $\pm$ 0,605	2 $\pm$ 0,318	1
Индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта Community Periodontal Index of Treatment Needs, CPITN)	0	4 $\pm$ 0,876	3 $\pm$ 0,045	1
Пародонтальный индекс Periodontal index	0	1 $\pm$ 0,4714	2 $\pm$ 0,318	1
Индекс Мюллемана—Коуэлла Mulleman—Cowell index	0	0	2 $\pm$ 0,318	1
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс Papillary-marginal-alveolar index (PMA)	0	1 $\pm$ 0,4714	2 $\pm$ 0,318	1
Индекс КПУ CPO index	1 $\pm$ 0,7071	1 $\pm$ 0,4714	2 $\pm$ 0,318	4



Рис. 4. Слизистая оболочка полости рта пациента К. после консервативного лечения. Отражение от интраорального зеркала

Fig. 4. Oral mucosa of the patient K. after conservative treatment. Reflection from the intraoral mirror

Уровни экспрессии MMP-2, -8, -9, TIMP-1 и TIMP-2 в ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения (с поражением слизистой оболочки ретромолярной области) находились в пределах значений этих показателей и статистически значимо ($p < 0,005$) от-

личались от данных группы клинического контроля. Полученные результаты полностью соответствовали данным, полученным с помощью используемого нами способа дифференциальной диагностики новообразования слизистой оболочки ретромолярной области по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента.

Высокой диагностической эффективностью ($>60\%$) обладали TIMP-1 и TIMP-2 (патент на изобретение RU 2777180).

Результаты анализа ротовой жидкости пациента соответствовали данным группы сравнения: признаков малигнизации процесса в ретромолярной области не выявлено. В ходе повторного исследования ротовой жидкости после санации полости рта и консервативного лечения элемента поражения обнаружено снижение уровня экспрессии всех биомаркеров, кроме TIMP-2, что соответствует воспалительному процессу (табл. 2).

Эффективность консервативного лечения подтвердилась снижением уровней экспрессии биомаркеров в ротовой жидкости.

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. Уровни экспрессии TIMP-1 и TIMP-2 соответствовали уровням этих биомаркеров, характерным для локального воспаления слизистой оболочки ретромолярной области.

Таблица 2. Экспрессия биомаркеров в ротовой жидкости пациента К., нг/мл, среднее значение $\pm$ ошибка среднегоTable 2. Biomarker expression in oral fluid of male patient K., ng/mL, mean $\pm$ standard error

Показатель Parameter	ГКК CCoG	ГКС CCG	ОГ MG	Во время первичного приема During the primary appointment	Через 2 нед после первичного приема 2 weeks after the primary appointment
MMP-2	2,85 $\pm$ 0,53	602,75 $\pm$ 103,07	5,26 $\pm$ 2,2	558,65	503,92
MMP-8	76,63 $\pm$ 14,77	304,27 $\pm$ 62,68	720,83 $\pm$ 305,78	270,36	243,00
MMP-9	258,35 $\pm$ 52,86	705,75 $\pm$ 95,81	643,55 $\pm$ 204,85	730,66	620,00
TIMP-1	136,31 $\pm$ 27,45	561,63 $\pm$ 73,85	331,16 $\pm$ 86,49	590,13	632,70
TIMP-2	13,90 $\pm$ 2,42	13,90 $\pm$ 2,42	32,33 $\pm$ 9,41	70,30	62,90

Примечание. Здесь и в табл. 4: ГКК — группа клинического контроля; ГКС — группа клинического сравнения; ОГ — основная группа (пациенты с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта); MMP-2 — матриксная металлопротеиназа 2; MMP-8 — матриксная металлопротеиназа 8; MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9; TIMP-1 — тканевые ингибиторы MMP типа 1; TIMP-2 — тканевые ингибиторы MMP типа 2.

Note. Here and in the table. 4: CCoG — clinical control group; CCG — clinical comparison group; MG — main group (patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa); MMP-2 — matrix metalloproteinase 2; MMP-8 — matrix metalloproteinase 8; MMP-9 — matrix metalloproteinase 9; TIMP-1 — MMP type 1 tissue inhibitors; TIMP-2 — type 2 MMP tissue inhibitors

Клинический случай 2

Пациентка М., 40 лет, обратилась с жалобами на новообразование на кончике языка. Общесоматический индекс по шкале ECOG Performance Status при обращении — 0 баллов.

Употребление табака, алкоголя и наркотических средств, а также наличие профессиональных вредностей



Рис. 5. Новообразование на слизистой оболочке кончика языка у пациентки М.

Fig. 5. Neoplasm on the tip of the tongue mucosa of female patient M.

пациентка отрицает. Считает себя практически здоровой. Со слов пациентки, аллергологический анамнез не отягощен, туберкулеза, вируса иммунодефицита человека, гепатита, сифилиса нет. Условия жизни и быта удовлетворительные. Наследственность не отягощена.

Из анамнеза: новообразование на слизистой оболочке кончика языка пациентка обнаружила за 2 дня до обращения за медицинской помощью.

Конфигурация лица не изменена, его кожный покров обычной окраски. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта свободное. Слизистая оболочка бледно-розового цвета, умеренно увлажнена.

На слизистой оболочке кончика языка отмечено болезненное новообразование предположительно грибовидной формы, не выходящее за пределы сосочка, с выраженной гиперемией (рис. 5), визуальное без инфильтрации подлежащих тканей. Данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не получено.

Объективно — над- и поддесневые зубные камни 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 (рис. 6).

Со слов пациентки, зуб 3.6 удален более 10 лет назад в результате неудовлетворительного эндодонтического

О / A	К / C	П / F	З / H	З / H	Кор / Cr	Кор / Cr	П / Кор / F / Cr	П / Кор / F / Cr	З / H	З / H	З / H	П / F	П / F	П / F	О / A
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
О / A	П / F	П / F	З / H	З / H	З / H	З / H	З / H	З / H	З / H	З / H	З / H	З / H	И / Кор	П / F	О / A

Рис. 6. Зубная формула пациентки М. на этапе первичного обращения. О — зуб отсутствует; К — кариес; П — пломба; И — имплантат; Кор — коронка; З — зуб здоров

Fig. 6. Dental formula of female patient M. at the primary visit stage. A — absent tooth; C — caries; F — filling; I — implant; Cr — crown; H — healthy tooth

лечения с одномоментной установкой имплантата. Краевое прилегание пломб удовлетворительное, их замены не требуется (рис. 7). Для выявления уровня стоматологического здоровья пациентки определены основные индексы состояния гигиены, пародонта и твердых тканей зубов (табл. 3).

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

После забора ротовой жидкости пациентке проведены профессиональная гигиена и санация полости рта согласно плану лечения.

Согласно клиническим рекомендациям ассоциаций онкологов и стоматологов России [14–16] в качестве консервативного лечения больной назначены аппликации кератопластических и антисептических средств на область слизистой оболочки кончика языка, рекомендованы повышение качества гигиенических мероприятий в полости рта и щадящая диета.

Результаты клинико-стоматологического осмотра через 2 нед показали положительную динамику (рис. 8). Для морфологической верификации новообразования пациентка направлена в лечебное учреждение по месту жительства, однако там ей было в этом отказано. Согласно рекомендациям терапевта общей практики больной назначены прижигания языка фукорцином в домашних



Рис. 7. Состояние твердых тканей зубов пациентки М.: а — при открытом рте; б — при сомкнутых челюстях

Fig. 7. Condition of the teeth of the patient M.: a — open mouth; б — in occlusion

Таблица 3. Сравнение значений индексов стоматологического здоровья пациентки М. и их средних значений у пациентов групп клинического сравнения (ГКС), клинического контроля (ГКК) и основной группы (ОГ) (у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта), среднее значение $\pm$ ошибка среднего

Table 3. Comparison of the values of dental health indices in female patient M. with their mean values in patients of the clinical comparison group (CCG), clinical control group (CCoG), and main group (MG) (patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa), mean $\pm$ standard error

Индекс Index	ГКК CCoG	ГКС CCG	ОГ MG	Пациентка М. Patient M.
Индекс эффективности гигиены полости рта (Podshadley, Haley—PHP) Oral Hygiene Performance Index (Podshadley, Haley—PHP)	0	$1 \pm 0,4714$	$2 \pm 0,318$	3
Индекс Грина—Вермиллиона (ОНИ-S) Green—Vermillion Index (OHI-S)	0	0	$2 \pm 0,318$	2
Индекс Силнеса—Лоэ Silness—Loe index	0	$2 \pm 0,605$	$2 \pm 0,318$	2
Индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта Community Periodontal Index of Treatment Needs, CPITN)	0	$4 \pm 0,876$	$3 \pm 0,045$	2
Пародонтальный индекс Periodontal index	0	$1 \pm 0,4714$	$2 \pm 0,318$	2
Индекс Мюллемана—Коуэлла Mulleman—Cowell index	0	0	$2 \pm 0,318$	2
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс Papillary-marginal-alveolar index (PMA)	0	$1 \pm 0,4714$	$2 \pm 0,318$	2
Индекс КПУ CPO index	$1 \pm 0,7071$	$1 \pm 0,4714$	$2 \pm 0,318$	4

условиях. В связи с необоснованностью назначения терапии общей практики больная продолжила консервативное лечение. Результаты осмотра через 2 нед показали практически полный регресс элемента поражения слизистой оболочки языка (рис. 9).

Для подтверждения диагноза на этапе первичного обследования, до начала лечебных мероприятий, проведен забор ротовой жидкости с целью определения уровней MMP-2, -8 и -9, TIMP-1 и TIMP-2. Забор ротовой жидкости осуществляли за 2 ч до или после приема пищи, аликвотирование выполняли стандартным способом.

Уровни экспрессии MMP-2, -8, -9, TIMP-1 и TIMP-2 в ротовой жидкости оказались сопоставимы со средними значениями этих показателей в группе клинического сравнения (у пациентов без онкологической патологии) и статистически значимо ($p < 0,005$) отличались от данных



Рис. 8. Новообразование слизистой оболочки кончика языка у пациентки М., состояние через 2 нед после консервативного лечения

Fig. 8. Neoplasm of the mucosa of the tip of the tongue in patient M., 2 weeks after conservative treatment



Рис. 9. Состояние слизистой оболочки языка пациентки М. после консервативного лечения

Fig. 9. Patient M. neoplasm of the mucosa of the tip of the tongue, after conservative treatment

группы клинического контроля. Полученные результаты полностью соответствовали данным, полученным с помощью используемого нами способа дифференциальной диагностики новообразования слизистой оболочки ретромолярной области, по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациентки (патент на изобретение RU 2777180). При этом высокой диагностической эффективностью ($>60\%$) обладали MMP-2 и MMP-8.

Результаты повторного анализа биомаркеров в ротовой жидкости после проведения профессиональной гигиены и санации полости рта продемонстрировали повышение экспрессии MMP-2 и снижение экспрессии MMP-9, однако все исследуемые показатели не превышали значений аналогичных показателей в группе клинического контроля (табл. 4).

Окончательный диагноз: воспаление сосочка слизистой оболочки кончика языка (K14.0, K14.39), множественный кариес (K02.0, K02.1). Со слов пациентки, проведение гигиенических мероприятий облегчило состояние СОПР, болезненные ощущения уменьшились.

Таблица 4. Экспрессия биомаркеров в ротовой жидкости пациентки М., нг/мл, среднее значение $\pm$ ошибка среднего

Table 4. Biomarker expression in oral fluid of female patient M., ng/mL, mean $\pm$ standard error

Показатель Parameter	ГКК CCoG	ГКС CCG	ОГ MG	До санации Before the sanitation	Через 2 нед после санации 2 weeks after the sanitation
MMP-2	2,85 $\pm$ 0,53	150,69 $\pm$ 35,17	14,32 $\pm$ 5,43	115,76	161,34
MMP-8	76,63 $\pm$ 14,77	6,3 $\pm$ 0,77	1644,98 $\pm$ 203,91	6,20	4,20
MMP-9	258,35 $\pm$ 52,86	316,06 $\pm$ 58,07	1246,98 $\pm$ 183,29	312,60	280,22
TIMP-1	136,31 $\pm$ 27,45	433,28 $\pm$ 49,16	383,77 $\pm$ 66,74	430,75	296,12
TIMP-2	13,90 $\pm$ 2,42	37,22 $\pm$ 3,61	52,08 $\pm$ 13,14	38,55	33,18

Обсуждение

Результаты исследования показали значительные различия уровней биомаркеров при локализации плоскоклеточного рака на разных участках СОПР. В ходе анализа экспрессии биомаркеров ротовой жидкости пациентов с плоскоклеточным раком СОПР выявлена связь между локализацией опухоли и уровнем синтезируемых биомаркеров. Пиковые значения ММР при поражении языка и дна полости рта могут быть ассоциированы с тем, что в данных анатомических областях расположено много слюнных желез. На уровне экс-

прессии биомаркеров влияет ряд факторов: локализация патологического процесса, стоматологический статус, возраст, пол и общее состояние пациента.

Заключение

Применение расширенного протокола клинико-стоматологического обследования и иммуноферментного анализа ротовой жидкости у пациентов с элементами поражения СОПР позволяет повысить диагностическую эффективность раннего выявления плоскоклеточного рака СОПР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fuoad S.A.A., Mohammad D.N., Hamied M.A., Garib B.T. Orofacial malignancy in north of Iraq: a retrospective study of biopsied cases. *BMC Oral Health* 2021;21(1):147. DOI: 10.1186/s12903-021-01521-3
2. Решетов И.В., Николенко В.Н., Кочурова Е.В. и др. Реализация принципов онкологической настороженности в лечении пациентов с патологическими процессами слизистой оболочки рта. *Head and Neck. Голова и шея* 2024;12(2):90–8. DOI: 10.25792/HN.2024.12.2.90-98
Reshetov I.V., Nikolenko V.N., Kochurova E.V. et al. Implementation of the principles of oncological alertness in the treatment of patients with pathological processes of the oral mucosa. *Head and Neck. Golova i sheya = Head and Neck* 2024;12(2):90–8. (In Russ.). DOI: 10.25792/HN.2024.12.2.90-98
3. Olsen A., Tjønneland A.M. Alcohol consumption and risk of cancer. *Ugeskr Laeger* 2021;183(14):V12200929.
4. Сикорский Д.В., Подвизников С.О., Канищева Н.В. и др. Тотальная глоссектомия в комбинированном и комплексном лечении орфарингеального рака: ближайшие результаты. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(1):38–46. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-38-46
Sikorsky D.V., Podvaznikov S.O., Kanishcheva N.V. et al. Total glossectomy in multimodal treatment of oropharyngeal cancer: immediate results. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):38–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-38-46
5. Shinn J.R., Davis S.J., Lang-Kuhs K.A. et al. Oropharyngeal squamous cell carcinoma with discordant p16 and HPV MRNA results: incidence and characterization in a large, contemporary united states cohort. *Am J Surg Pathol* 2021;4(7):951961. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001685
6. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Кудасова Е.О. и др. Низкий стоматологический статус как индикатор малигнизации слизистой оболочки полости рта. *Опухоли головы и шеи* 2023;13(4):83–91. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-4-83-91
Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Kudasova E.O. et al. Low dental status as an indicator of malignancy of the oral mucosa. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(4):83–91. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-4-83-91
7. Brouwer P., Bikker F.J., Brand H.S., Kaman W.E. Is TIMP-1 a biomarker for periodontal disease? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res* 2022;57(2):235–45. DOI: 10.1111/jre.12957
8. Chattopadhyay I., Verma M., Panda M. Role of oral microbiome signatures in diagnosis and prognosis of oral cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2019;18:1533033819867354. DOI: 10.1177/1533033819867354
9. Кочурова Е.В., Кудасова Е.О., Николенко В.Н., Панферова О.И. Роль биомаркеров ротовой жидкости в диагностике рака слизистой оболочки полости рта. *Вопросы онкологии* 2022;5:565–70.
Kochurova E.V., Kudasova E.O., Nikolenko V.N., Panferova O.I. The role of oral fluid biomarkers in the diagnosis of cancer of the oral mucosa. *Voprosy onkologii = Questions of Oncology* 2022;5:565–70. (In Russ.).
10. Jäsberg H., Tervahartiala T., Sorsa T. et al. Probiotic intervention influences the salivary levels of matrix metalloproteinase (MMP)-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1 in healthy adults. *Arch Oral Biol* 2018;85:58–63. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017
11. Afacan B., Çınarcık S., Gürkan A. et al. Full-mouth disinfection effects on gingival fluid calprotectin, osteocalcin, and N-telopeptide of type I collagen in severe periodontitis. *J Clin Periodontol* 2020;91(5):638–50. DOI: 10.1002/JPER.19-0445
12. Wetzels J.W.G.H., Meijer G.J., Koole R. et al. Costs and clinical outcomes of implant placement during ablative surgery and postponed implant placement in curative oral oncology: a five-year retrospective cohort study. *Clin Oral Implants Res* 2017;28(11):1433–42. DOI: 10.1111/clr.13008
13. Michaud D.S., Fu Z., Shi J., Chung M. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk. *Epidemiol Rev* 2017;39(1):49–58. DOI: 10.1093/epirev/mxx006
14. Злокачественные новообразования губы. Клинические рекомендации. Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovaniya-guby-utv-minzdravom-rossii/>. Malignant neoplasms of the lip. Clinical guidelines. (In Russ.). Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovaniya-guby-utv-minzdravom-rossii/>.
15. Злокачественные новообразования полости рта. Клинические рекомендации. 2020. Доступно по: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovaniya-polosti-rta-utv-minzdravom-rossii_1/. Malignant neoplasms of the oral cavity. Clinical guidelines. 2020. (In Russ.). Available at: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovaniya-polosti-rta-utv-minzdravom-rossii_1/.
16. Злокачественные новообразования полости рта. Клинические рекомендации. 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. Доступно по: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovaniya-polosti-rta-utv-klinicheskie-rekomendatsii/>.

Malignant neoplasms of the oral cavity. Clinical recommendations.
Coding according to the International Statistical
Classification of Diseases and Related Health Problems:
C02.0, C02.1, C02.2, C02.3, C02.8, C02.9, C03, C04,

C05.0, C06. 2020. (In Russ.). Available at:
<https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovaniia-polosti-rta-utv/klinicheskie-rekomendatsii/>.

Вклад авторов

Е.В. Кочурова, О.И. Панферова: разработка способа диагностики, проведение операций, научное редактирование;
Е.В. Ижнина, Е.О. Кудасова: сбор и анализ клинических данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
О.С. Гуйтер, Д.В. Ермолин: сбор и анализ клинических данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

E.V. Kochurova, O.I. Panferova: development of a method of diagnostic, conducting operations, scientific editing;
E.V. Izhnina, E.O. Kudasova: collection and analysis of clinical data, literature review on the topic of the article, article writing;
O.S. Guyter, D.V. Ermolin: collection and analysis of clinical data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Кочурова / E.V. Kochurova: <https://orcid.org/0000-0002-6033-3427>
О.И. Панферова / O.I. Panferova: <https://orcid.org/0000-0001-9392-0989>
Е.О. Кудасова / E.O. Kudasova: <https://orcid.org/0000-0002-2603-3834>
Е.В. Ижнина / E.V. Izhnina: <https://orcid.org/0000-0003-0198-8439>
О.С. Гуйтер / O.S. Guyter: <https://orcid.org/0000-0003-1707-7015>
Д.В. Ермолин / D.V. Ermolin: <https://orcid.org/0000-0002-8391-2042>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 23.09.2024. **Принята к публикации:** 15.10.2024. **Опубликована онлайн:** 06.11.2024.

Article submitted: 23.09.2024. **Accepted for publication:** 15.10.2024. **Published online:** 06.11.2024.