

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-58-64>

Маркеры онкологического прогноза при хирургическом лечении плоскоклеточного рака полости рта

А.И. Стукань^{1,2}, Д.Е. Кульбакин³, Т.Ю. Семиглазова^{2,4}, Я.В. Швейковская⁵, Е.А. Нефедова⁵, И.И. Асеева⁵

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁵ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 14б

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

На прогрессирование опухолевого процесса при опухолях головы и шеи могут оказывать влияние характеристики локального и системного иммунного ответа, в том числе особенности развития системной воспалительной реакции при хирургических вмешательствах. Продемонстрирована зависимость прогноза пациентов со злокачественными новообразованиями от предоперационного общесоматического статуса и характера послеоперационных осложнений именно с учетом развития системной воспалительной реакции, провоцирующей рецидивирование и прогрессирование опухолевого процесса. Для выбора верной стратегии лечения больных раком полости рта необходимо изучить взаимодействие типичной воспалительной реакции и особенностей репаративных процессов в условиях онкологического процесса. Установлено, что хронизация воспалительной реакции, связанная с М2-поляризацией макрофагов, способствует прогрессированию опухолевого процесса, причем степень системного воспаления коррелирует с результатами лечения. Также необходимо выявлять факторы развития послеоперационных осложнений, влияющих на хронизацию воспаления. К ним могут относиться общесоматический статус и нутритивный статус пациентов, сопутствующие заболевания и индексы системного воспаления. Очевидно, что на улучшение результатов хирургического лечения больных раком полости рта при этих условиях способны повлиять различные способы управления воспалительной реакцией, в том числе особенности выполнения реконструктивно-пластического этапа, улучшение предоперационного общесоматического и нутритивного статусов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак полости рта, послеоперационные осложнения, системная воспалительная реакция, управление воспалительной реакцией, трансплантат

Для цитирования: Стукань А.И., Кульбакин Д.Е., Семиглазова Т.Ю. и др. Маркеры онкологического прогноза при хирургическом лечении плоскоклеточного рака полости рта. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):58–64. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-58-64>

Markers of oncological prognosis in the surgical treatment of oral squamous cell carcinoma

A.I. Stukan^{1,2}, D.E. Kulbakin³, T.Y. Semiglazova^{2,4}, Ya. V. Shvaykovskaya⁵, E.A. Nefedova⁵, I.I. Aseeva⁵

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Line, Tomsk 634009, Russia;

⁴I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁵Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia

Contacts: Anastasia Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

The progression of head and neck squamous cell cancer (HNSCC) may be influenced by the characteristics of the local and systemic immune response, including the peculiarities of systemic inflammatory response during surgical interventions. The dependence of the prognosis of cancer patients on the preoperative general somatic status and postoperative complications is demonstrated precisely through the prism of a systemic inflammation development promoting the progression of oncological process. It is necessary to study the interaction of a typical inflammatory reaction and the features of reparative processes to understand the correct treatment strategy for patients with oral cancer in the conditions of the existing oncological process. It was found that chronization of inflammation is associated with M2-macrophage polarization which contributes to the tumor progression. And systemic inflammation indices correlate with treatment results. It is also necessary to identify prognostic factors of postoperative complications that affect the chronization of inflammation. They may include the general somatic and nutritional status of patients, concomitant diseases and indices of systemic inflammation. It is obvious that improving the results of surgical treatment of patients with oral cancer can be influenced by various ways of managing the inflammatory response, including the peculiarities of performing the reconstructive interventions and improving the preoperative general somatic and nutritional status.

Keywords: squamous cell carcinoma of the oral cavity, postoperative complications, systemic inflammatory response, modulation of inflammation, graft

For citation: Stukan A.I., Kulbakin D.E., Semiglazova T.Y.: et al. Markers of oncological prognosis in the surgical treatment of oral squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(4):58–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-58-64>

Введение

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что для улучшения результатов лечения и увеличения продолжительности жизни у крайне сложной категории больных плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) важно понимать многогранность опухолевого процесса. Существенное влияние на развитие и прогрессирование данной патологии могут оказывать характеристики системной воспалительной реакции. Все больше клинических данных свидетельствуют о воздействии методов лечения злокачественного образования на динамику опухолевого процесса, в том числе в связи с модуляцией иммунной воспалительной реакции организма.

Большой интерес представляют данные о влиянии хирургического вмешательства на онкологические результаты терапии, которое обусловлено особенностями развития иммунной супрессии в ответ на прямое повреждение тканей, а также возникновением послеоперационных осложнений (ПООС) ввиду коморбидности пациента, инфицирования, характеристики онкологического процесса. Это свидетельствует о целесообразности изучения особенностей воспалительной реакции и репаративных процессов слизистой оболочки полости рта, оценки прогностической роли воспалительного процесса при хирургическом лечении рака полости рта, а также способов управления воспалительной реакцией для улучшения результатов терапии. Очевидно, что в случае нарушения репаративных процессов слизистой оболочки полости рта возможны хронизация воспаления и возникновение ПООС [1]. При этом хро-

ническое воспаление за счет иммунного дисбаланса негативно влияет на отдаленные результаты лечения ПРГШ.

Слизистая оболочка полости рта характеризуется быстрым заживлением повреждений с минимальным образованием рубцов. Причиной этого могут служить малые иммунореактивность слизистой в процессе заживления и инфильтрация макрофагами, Т-лимфоцитами (Т-ЛФ) и нейтрофилами [2]. Также эпителий полости рта демонстрирует более низкую экспрессию гена трансформирующего фактора роста β -1 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1), профибротического и провоспалительного цитокина, играющего роль в образовании гипертрофических рубцов во время заживления [3]. Большое значение в регенеративных процессах слизистой оболочки полости рта имеет своеобразное микроокружение, сформированное микрофлорой полости рта [4]. Как известно, патогенез заживления раневой поверхности включает 4 фазы: гемостаз, воспаление, пролиферацию и ремоделирование. Влияние компонентов экстрацеллюлярного матрикса вызывает активацию тромбоцитов, инициируя каскад гемостаза. Сгустки фибрина и фибронектина являются предварительной матрицей для клеточной миграции. После начальной фазы гемостаза рана подвергается воспалительной инфильтрации в ответ на действие хемокинов в месте повреждения [4–6].

Во время ранней фазы воспаления нейтрофилы секретируют цитокины и факторы роста для привлечения иммунных клеток, включая моноциты, которые инициируют эпителизацию. Далее нейтрофилы покидают раневое ложе путем экстрюзии, апоптоза и фагоцитоза,

однако в некоторых случаях может наблюдаться персистенция нейтрофилов, что формирует хронически незаживающую рану за счет выработки протеазы [7]. Примерно через 48–72 ч после травмы моноциты мигрируют в рану и дифференцируются в макрофаги — доминирующие типы клеток во время фазы заживления — в первую очередь за счет провоспалительного M1-поляризованного типа. Макрофаги секретируют интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF) и TGF- β , управляющие миграцией кератиноцитов и фибробластов в раневое ложе [5]. На поздней стадии воспаления макрофаги приводят к пролиферации ткани при поляризации в противовоспалительный M2-фенотип, продолжая секретировать регенеративные цитокины. Восстановление сосудистой стенки и ремоделирование грануляционной ткани также происходят с помощью M2-макрофагов. Фибробласты мигрируют во временный матрикс и являются неотъемлемой частью ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, синтезируя матриксные белки, коллаген и фибронектин, для обеспечения структурной целостности заживающей ткани [6, 8–12]. В некоторых случаях при заживлении раны длительность описанных фаз изменяется, что приводит к нарушению регенерации тканей [4, 6]. Очевидно, что компоненты воспалительной реакции — особенности клеточного состава и цитокиновый профиль — при заживлении раневой поверхности в условиях онкологического процесса могут повысить инвазивность и миграционную способность опухолевых клеток.

Патогенез воспалительной реакции и супрессии иммунного ответа при хирургическом лечении плоскоклеточного рака полости рта

Несмотря на то, что механизм взаимодействия системного воспаления и канцерогенеза изучен не полностью, показано влияние маркеров системного воспаления (systemic inflammatory markers, SIM) на продолжительность жизни пациентов с ПРГШ. Хроническая воспалительная реакция способствует инициации и прогрессированию опухолевого процесса, причем степень системного воспаления коррелирует с результатами лечения [9, 13, 14]. Нейтрофилы проявляют противоопухолевую активность одновременно с промотированием опухолевого роста в микроокружении опухоли. Они ограничивают ее рост за счет прямого влияния — антителозависимой клеточной цитотоксичности и активации иммунных клеток. При этом раковые клетки индуцируют системную активацию нейтрофильных ловушек внеклеточного матрикса, что приводит к усилению адгезии, разрушению базальной мембраны, инвазии опухолевых клеток и метастазированию.

Цитокины нейтрофилов, включая фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), FGF2, онкостатин М, матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMP) и эластазу, участвуют в хронизации воспаления и прогрессировании рака [9]. Кроме того, нейтрофилы связаны с подавлением клеточного звена иммунного ответа ввиду того, что нейтрофильная эластаза может ингибировать рекрутирование Т-ЛФ в очаги воспаления. Также показан механизм подавления Т-ЛФ миелоидными супрессивными клетками путем секреции активных форм кислорода и аргиназы [14]. Тромбоциты могут взаимодействовать с опухолевыми клетками, обеспечивая механическую защиту, способствуя пролиферации и метастазированию и увеличивая уровень ангиогенеза и проницаемость сосудистой стенки. Они защищают раковые клетки от иммунологического надзора, снижая цитотоксическую активность естественных киллеров. Низкий уровень ЛФ может лежать в основе дисфункции иммунного ответа из-за гибели этих клеток. Высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (отношение нейтрофилов к ЛФ, neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) и тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (отношение тромбоцитов к ЛФ, platelets-to-lymphocytes ratio, PLR) также являются результатом относительной лимфопении. Опухолеассоциированные макрофаги и миелоидные супрессивные клетки влияют на образование поля канцеризации, генерируя активные формы кислорода, которые создают иммуносупрессивную среду. Это позволяет предраковым клеткам пролиферировать, приобретая злокачественный фенотип.

В нескольких исследованиях показана связь между низким лимфоцитарно-моноцитарным индексом (отношение ЛФ к моноцитам, lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR) и высоким риском развития рецидива. Макрофаги также влияют на инвазию опухоли и метастазирование в связи с выработкой протеаз, расщепляющих компоненты внеклеточного матрикса, способствуя ангио- и лимфогенезу. Это может объяснить более слабую, но все же значимую, связь между низким индексом LMR и риском развития метастазов в лимфатические узлы. Тромбоциты также вносят значительный вклад в процесс метастазирования. Показатель PLR может быть суррогатным маркером метастатического потенциала клеток и предиктором ответа на индукционную химиотерапию у пациентов с ПРГШ [9].

Прогностическая роль факторов риска развития послеоперационных осложнений при лечении рака головы и шеи

Профилактика и лечение ПООС являются важными аспектами хирургического лечения ПРГШ в связи с их прогностическим влиянием на онкологические результаты. При реконструкции свободным лоскутом

крайне важно добиться снижения риска возникновения ПООС, что может повысить выживаемость пациентов. Согласно данным литературы частота развития ПООС после реконструкции свободным лоскутом варьирует от 15 до 62 %. В большинстве случаев описаны ретроспективные исследования, основанные на медицинской документации, базах данных и регистрах. При этом возникновение и тяжесть осложнений обычно не определены или описаны недостаточно подробно [15].

К прогностическим факторам риска развития ПООС относят показатели предоперационного статуса больных ПРГШ: индексы хрупкости (frailty index), сопутствующей патологии (коморбидности) по шкале Kaplan–Feinstein, индексы коморбидности ПРГШ Вашингтонского университета (Washington University head and neck comorbidity index, WUHNCI) и коморбидности взрослых пациентов 27 (Adult comorbidity evaluation-27, ACE-27). Индекс коморбидности ACE-27 включает 12 категорий и 27 подкатегорий, каждая из которых характеризует заболевание систем кровообращения, дыхания, пищеварения или нервной системы, а также его тяжесть. Он является релевантной системой подсчета баллов при оперативном вмешательстве по поводу ПРГШ. Оценка ACE-27 >1 балла достоверно связана с развитием осложнений и означает, что более 2 сопутствующих заболеваний или тяжелая сопутствующая патология негативно влияют на показатели безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости [16]. Хирургическое лечение пациентов с онкологическим заболеванием с необходимостью реконструкции свободным лоскутом часто сопряжено с более высоким риском возникновения интраоперационного или послеоперационного кровотечения, которое может потребовать переливания компонентов крови и привести к осложнениям. Гемотрансфузия считается важным фактором неблагоприятных непосредственных онкологических результатов после хирургического вмешательства. Так, у больных раком полости рта, которым не проводились гемотрансфузии, выявлено увеличение 5-летней ОВ почти на 30 % по сравнению с больными, которым требовалось переливание компонентов крови [17].

Пациенты с распространенным раком полости рта зачастую имеют низкий предоперационный нутритивный статус, что способствует возникновению ПООС и сокращению продолжительности жизни. К потенциальным прогностическим факторам, снижающим показатели ОВ, относятся артериальная гипертензия, потеря массы тела перед операцией, время операции ≥ 8 ч, гемотрансфузии и ПООС. Разработана прогностическая номограмма в отношении риска возникновения ПООС после реконструкции свободным лоскутом, рассчитанная по общему баллу с использованием показателей индекса ACE-27, потери массы тела, локализации опухоли, Т-стадии, продолжительности операции и типа антибиотикопрофилактики [16].

Прогностическое значение маркеров системной воспалительной реакции при хирургическом лечении рака полости рта

При плоскоклеточном раке полости рта (ПРПР) высокий дооперационный уровень С-реактивного белка (СРБ) связан со снижением показателей ОВ [18, 19]. Однако, по другим данным, не выявлено корреляции между предоперационным уровнем СРБ и прогрессированием заболевания [20]. В качестве прогностических маркеров при ПРПР предложено использовать несколько комбинированных показателей SIM, включая NLR, LMR, PLR и концентрацию альбумина (Alb). Также учитываются индексы системного воспалительного ответа (systemic inflammation response index, SIRI) (соотношение произведения абсолютного количества нейтрофилов и моноцитов к абсолютному количеству ЛФ) и системного иммунного воспаления (systemic immune inflammation index, SII) (соотношение произведения абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов к абсолютному количеству ЛФ) [9, 21]. Однако в литературе описаны расхождения в прогностическом влиянии SIM в отношении показателей выживаемости при ПРПР. В исследовании F. Diao и соавт. показано, что более высокое значение индекса SII указывает на снижение показателей ОВ и БРВ [22]. Н. Као и соавт. представили номограмму, включавшую NLR и Alb, для прогнозирования ОВ у пациентов с ПРПР [23]. По данным H.S. Ong и соавт., только LMR и PLR были независимыми прогностическими факторами для показателей ОВ и БРВ при раке языка ранней стадии (T1N0 или pT2N0) [24]. S. Lee и соавт. выявили, что NLR является независимым прогностическим фактором как для ОВ, так и для БРВ у пациентов с ПРПР. При этом система стадирования, включавшая категории pT, pN, pNI и NLR, показала прогностическую значимость. Исследование D. Mattavelli и соавт. также продемонстрировало, что значение NLR влияло на показатели выживаемости пациентов с раком полости рта [25]. Однако большинство пороговых значений NLR и PLR были получены преимущественно для пациентов с ПРПР в азиатской популяции [26]. Данные о российской популяции пациентов ограничены [27, 28].

Соотношение СРБ и Alb — CAR (отношение С-реактивного белка к альбумину, C-reactive protein (CRP)/albumin (Alb) ratio) является новым прогностическим маркером, ассоциированным с воспалением при онкологических заболеваниях [26, 29, 30]. Секретция провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 и IL-6, и хемокина NF- κ B (транскрипционный ядерный фактор каппа В — nuclear factor kappa B) опухолевыми клетками и инфильтрирующими опухоль ЛФ стимулирует выработку СРБ гепатоцитами, причем его синтез регулируется провоспалительными цитокинами, особенно IL-6, в связи с чем высокий уровень СРБ указывает на активность опухолевого процесса [29]. Уровень

сывороточного Alb используется в качестве показателя нутритивного статуса пациента. Низкое его содержание связано с низкими показателями выживаемости при различных видах рака, включая ПРГШ [13, 26, 29, 30]. При этом системная воспалительная реакция имеет большую прогностическую ценность, чем нутритивный статус. Высокое содержание СРБ ($\geq 4,15$), как и гипоальбуминемия, ассоциировалось с худшим прогнозом пациентов с ПРПР. Пороговые индексы NLR, SII, LMR и CAR-маркеров по данным ROC-анализа характеризуются умеренной предсказательной способностью в отношении снижения продолжительности жизни пациентов [9, 21].

Управление воспалительной реакцией при использовании трансплантатов в челюстно-лицевой области

Способы управления воспалительным процессом и регенерацией активно изучаются в челюстно-лицевой хирургии и, вероятно, могут использоваться при оперативных вмешательствах. Для улучшения остеоинтеграции разработаны технологии модификации структуры и поверхности зубного имплантата. Однако показано, что участники системной воспалительной реакции при хирургическом вмешательстве и применении трансплантата повышают инвазивный и миграционный потенциалы опухолевых клеток [31]. Большинство исследований в области замещения костной ткани сосредоточены на остеобластах, а не на иммунных клетках. При этом стратегии остеоиммунотерапии ограничены изменениями размеров пор, структуры трансплантатов и свойств поверхности. Хотя эти модификации показали хорошие результаты в производстве зубных имплантатов, точный молекулярный механизм улучшения выживаемости клеток костных трансплантатов до сих пор не выяснен и может быть неприемлем для хирургии и реконструкции при онкологическом процессе. Пористость трансплантата тесно связана с концентрацией кислорода и поступлением питательных веществ ввиду влияния на ангиогенез, который замедляется при уменьшении размера пор (90–120 мкм по сравнению с 300 мкм) [32, 33].

Таким образом, очевидно, что модификация структуры и химического состава костного трансплантата повышает уровень иммуномодуляции, способствуя соблюдению баланса регенерации и ограничения опухо-

левой прогрессии [34, 35]. При этом поверхности зубных имплантатов, поляризующие макрофаги в сторону M1-подтипа, ухудшают остеоинтеграцию, а появление шероховатости может активировать прорегенеративные M2-макрофаги [36–39]. Гидрофильные поверхности неблагоприятны для прикрепления макрофагов, однако выработка провоспалительных цитокинов значительно усиливается именно на таких поверхностях [40, 41]. Как известно, макрофаг является ключевой клеткой для процесса заживления и усиливает неоваскуляризацию через переход от M1- к M2-поляризации [42]. Макрофаги типа M1 и M2 преобладают через 1–5 и 4–10 дней после трансплантации соответственно [43]. Макрофаги чувствительны к требованиям окружающей среды, поэтому их фенотип отличается высокой лабильностью. Показана роль антиоксидантов в поляризации M2-макрофагов и ускорении ангиогенеза. M2-поляризованные макрофаги включают подтипы M2a, M2b и M2c, а их индукторами являются интерлейкин-4 (IL-4), IL-10, интерлейкин-13 (IL-13) и стероидные гормоны. При этом онкологический процесс связан именно с M2-поляризованными макрофагами, а вероятной стратегией управления воспалительной реакцией является применение индукторов M1-макрофагов – интерферона γ (IFN- γ), LPS липополисахарида (LPS) и фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor, TNF- α). Активация Toll-подобных рецепторов также индуцирует макрофаги типа M1 [37, 44].

Заключение

По данным исследований, не вызывает сомнений большая прогностическая роль участников и компонентов системной воспалительной реакции на этапе хирургического вмешательства при раке полости рта. При этом на формирование системного воспаления оказывают дополнительное влияние предоперационный общесоматический и нутритивный статусы пациентов, а также ПООС и особенности реконструктивно-пластического этапа. В связи с малой изученностью некоторых механизмов заживления ран сложно понять степень воздействия воспалительной реакции на прогрессирование опухолевого процесса при хирургическом лечении опухолей головы и шеи. Однако представленные данные свидетельствуют о возможности управления данной реакцией для улучшения онкологических результатов терапии рака полости рта.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Choi S.K., Mattke S., Gordon H. et al. Development of a model to predict healing of chronic wounds within 12 weeks. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2020;9(9):516–24. DOI: 10.1089/wound.2019.1091
- Chen L., Arbieve Z.H., Guo S. et al. Positional differences in the wound transcriptome of skin and oral mucosa. *BMC Genomics* 2010;11:471. DOI: 10.1186/1471-2164-11-471
- Turabelidze A., Guo S., Chunget Y.A. et al. Intrinsic differences between oral and skin keratinocytes. *PLOS One* 2014;9(9):e101480. DOI: 10.1371/journal.pone.0101480
- Toma A.I., Fuller J.M., Willett N.J. et al. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies. *Transl Res* 2021;236:17–34. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.06.003
- Politis P., Schoenaers J., Jacobs R. et al. Wound healing problems in the mouth. *Front Physiol* 2016;7:507. DOI: 10.3389/fphys.2016.00507
- Funato N., Moriyama K., Baba Y. et al. Evidence for apoptosis induction in myofibroblasts during palatal mucoperiosteal repair. *J Dent Res* 1999;78(9):1511–7. DOI: 10.1177/00220345990780090501
- Eming S.A., Hammerschmidt M., Krieg T. et al. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2009;20:517–27. DOI: 10.1016/j.semcdb.2009.04.009
- Des Jardins-Park H., Mascharak Sh., Chinta M.S. et al. The spectrum of scarring in craniofacial wound repair. *Front Physiol* 2019;10:322. DOI: 10.3389/fphys.2019.00322
- Boscolo-Rizzo P., D'Alessandro A., Polesel J. et al. Different inflammatory blood markers correlate with specific outcomes in incident HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2022;22(1):243. DOI: 10.1186/s12885-022-09327-4
- Velnar T., Bailey T., Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* 2009;37(5):1528–42. DOI: 10.1177/147323000903700531
- Schultz G.S., Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen* 2009;17(2):153–62. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00466.x
- Lobmann R., Schultz G., Lehnert H. Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic implications. *Diabetes Care* 2005;28(2):461–71. DOI: 10.2337/diacare.28.2.461
- Yamagata K., Fukuzawa S., Ishibashi-Kanno N. et al. Association between the C-reactive protein/albumin ratio and prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Scientific Rep* 2021;11(1):5446. DOI: 10.1038/s41598-021-83362-2
- Gabrilovich D.G., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009;9(3):162–74. DOI: 10.1038/nri2506
- Li D., Wang Ch., Wei W. et al. Postoperative complications of free flap reconstruction in moderate-advanced head and neck squamous cell carcinoma: a prospective cohort study based on real-world data. *Front Oncol* 2022;12:792462. DOI: 10.3389/fonc.2022.792462
- Lin P.C., Kuo P.J., Kuo S.Ch. et al. Risk factors associated with postoperative complications of free anterolateral thigh flap placement in patients with head and neck cancer: analysis of propensity score-matched cohorts. *Microsurgery* 2020;40(5):538–44. DOI: 10.1002/micr.30587
- Spanier G., Böttcher J., Gerken M. et al. Prognostic. Value of perioperative red blood cell transfusion and anemia on survival and recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2020;107:104773. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104773
- Giannoudis P.V., Smith M.R., Evans R.T. et al. Serum CRP and IL-6 levels after trauma: not predictive of septic complications in 31 patients. *Acta Orthop Scand* 1998;69(2):184–8. DOI: 10.3109/17453679809117625
- Khandavilli S.D., Ceallach P.O., Lloyd C.J. et al. Serum C-reactive protein as a prognostic indicator in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2009;45(10):912–4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.03.015
- Kruse A.L., Luebbers H.T., Gratz K.W. C-reactive protein levels: a prognostic marker for patients with head and neck cancer? *Head Neck Oncol* 2010;2:21. DOI: 10.1186/1758-3284-2-21
- Lee S., Kim D.W., Kwon S. Prognostic value of systemic inflammatory markers for oral cancer patients based on the 8th edition of AJCC staging system. *Sci Rep* 2020;10(1):12111. DOI: 10.1038/s41598-020-68991-3
- Diao P., Wu Y., Li J. et al. Preoperative systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma after curative resection. *J Transl Med* 2018;16:365. DOI: 10.1186/s12967-018-1742-x
- Kao S.C., Pavlakis N., Harvie R. et al. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy. *Clin Cancer Res* 2010;16(23):5805–13. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2245
- Ong H.S., Gokavarapu S., Wang L.Z. et al. Low pretreatment lymphocyte-monocyte ratio and high platelet-lymphocyte ratio indicate poor cancer outcome in early tongue cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75(8):1762–74. DOI: 10.1016/j.joms.2016.12.023
- Mattavelli D., Lombardi D., Missale F. et al. Prognostic nomograms in oral squamous cell carcinoma: The negative impact of low neutrophil to lymphocyte ratio. *Front Oncol* 2019;9:339. DOI: 10.3389/fonc.2019.00339
- Liu X., Sun X., Liu J. et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer. *Transl Oncol* 2015;8(4):339–45. DOI: 10.1016/j.tranon.2015.06.006
- Кутукова С.И., Беляк Н.П., Ивасюкова Ю.В. Прогностическая роль факторов системного воспаления в течении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. *Медицинский алфавит* 2021;10:28–34. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-10-28-34
- Kutukova S.I., Belyak N.P., Ivaskova Yu.V. The prognostic role of systemic inflammation factors in the course of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. *Medicinskij alfavit = Medical Alphabet* 2021;10:28–34. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-10-28-34
- Кутукова С.И., Беляк Н.П., Ивасюкова Ю.В. Системное воспаление в течении аденогенного рака слюнных желез. *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова* 2022;29(3):74–80. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-74-80
- Kutukova S.I., Belyak N.P., Ivaskova Yu.V. Systemic inflammation during adenogenic cancer of the salivary glands. *Uchenye zapiski Pervogo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova = The Scientific Notes of the Pavlov University* 2022;29(3):74–80. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-74-80
- Kudou K., Saeki H., Nakashima Y. et al. C-reactive protein/albumin ratio is a poor prognostic factor of esophagogastric junction and upper gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34(2):355–63. DOI: 10.1111/jgh.14442
- Crumley A.B.C., Stuart R.C., McKernan M. et al. Is hypoalbuminemia an independent prognostic factor in patients with gastric cancer? *World J Surg* 2010;34(10):2393–8. DOI: 10.1007/s00268-010-0641-y
- Takebe J., Champagne C.M., Offenbacher Ishibashi S.K. et al. Titanium surface topography alters cell shape and modulates bone morphogenetic protein 2 expression in the J774A.1 macrophage cell

- line. J Biomed Mater Res Part A 2003;64(2):207–16. DOI: 10.1002/jbm.a.10275
32. Laschke M.W., Harder Y., Amon M. et al. Angiogenesis in tissue engineering: breathing life into constructed tissue substitutes. Tissue Eng 2006;12(8):2093–104. DOI: 10.1089/ten.2006.12.2093
33. Kuboki Y., Jin Q., Kikuchi M. et al. Geometry of artificial ECM: sizes of pores controlling phenotype expression in BMP-induced osteogenesis and chondrogenesis. Connect Tissue Res 2002; 43(2–3):529–34. DOI: 10.1080/03008200290001104
34. Wu G., Liu Y., Iizuka T. et al. The effect of a slow mode of BMP-2 delivery on the inflammatory response provoked by bone-defect-filling polymeric scaffolds. Biomaterials 2010;31(29):7485–93. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.06.037
35. Suarato G., Bertorelli R., Athanassiou A. Borrowing from nature: biopolymers and biocomposites as smart wound care materials. Front Bioeng Biotechnol 2018;6:137. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00137
36. Refai A.K., Textor M., Brunette D.M. et al. Effect of titanium surface topography on macrophage activation and secretion of proinflammatory cytokines and chemokines. J Biomed Mater Res A 2004;70(2):194–205. DOI: 10.1002/jbm.a.30075
37. Mendonça G., Mendonça D.B., Aragão F.J. et al. Advancing dental implant surface technology – from micron- to nanotopography. Biomaterials 2008;29(28):3822–35. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.05.012
38. Ma Q.L., Zhao L.Z., Liu R.R. et al. Improved implant osseointegration of a nanostructured titanium surface *via* mediation of macrophage polarization. Biomaterials 2014;35(37):9853–67. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.08.025
39. Paul N.E., Skazik C., Harwardt M. et al. Topographical control of human macrophages by a regularly microstructured polyvinylidene fluoride surface. Biomaterials 2008;29(30):4056–64. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.07.010
40. Jones J.A., Chang D.T., Meyerson H. et al. Proteomic analysis and quantification of cytokines and chemokines from biomaterial surface-adherent macrophages and foreign body giant cells. Biomed Mater Res Part A 2007;83(3):585–96. DOI: 10.1002/jbm.a.31221
41. Yun J.K., DeFife K., Colton E. et al. Human monocyte/macrophage adhesion and cytokine production on surface-modified poly(tetrafluoroethylene/hexafluoropropylene) polymers with and without protein preadsorption. J Biomed Mater Res 1995;29(2):257–68. DOI: 10.1002/jbm.820290217
42. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nat Rev Immunol 2008;8:958–69. DOI: 10.1038/nri2448
43. Arnold L., Henry A., Poron F. et al. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. J Exp Med 2007;204(5): 1057–69. DOI: 10.1084/jem.20070075
44. Kim S.G. Immunomodulation for maxillofacial reconstructive surgery Kim Maxillofac Plast Reconstr Surg 2020;42(1):5. DOI: 10.1186/s40902-020-00249-4

Вклад авторов

А.И. Стукань, Д.Е. Кульбакин: написание текста статьи, обзор литературы по теме статьи;

Т.Ю. Семиглазова: разработка концепции статьи, научное редактирование;

Я.В. Швейковская, Е.А. Нefeldова: обзор литературы по теме статьи;

Authors' contribution

A.I. Stukan, D.E. Kulbakin: article writing, literature review on the topic of the article;

T.Yu. Semiglazova: development of the concept of the article, scientific editing;

Ya.V. Shvaykovskaya, E.A. Nefedova: literature review on the topic of the article;

I.I. Aseeva: review of the literature on the topic of the article, editing.

ORCID авторов / ORCID authors

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>

Д.Е. Кульбакин / D.E. Kulbakin: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>

Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

Я.В. Швейковская / Ya.V. Shvaykovskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6882-3896>

Е.А. Нefeldова / E.A. Nefedova: <https://orcid.org/0000-0002-5035-4486>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.01.2024. Принята к публикации: 29.01.2024.

Article submitted: 15.01.2024. Accepted for publication: 29.01.2024.