



МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА У ПАЦИЕНТОВ РАКОМ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

Ганиев А.А.¹, Абдурахмонов С.З.², Халматова М.А.³

¹ DSc, доцент. Ташкентский государственный стоматологический институт.

² ассистент кафедры. Ташкентский государственный стоматологический институт.

³ к.м.н., доцент. Ташкентский государственный стоматологический институт.

Аннотация. Исследуемые анализы результатов показывают значимость определения сывороточной концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у больных с орофарингеальным раком, который в комплексе с иммунологическими показателями помогает в диагностике тяжелых форм процесса, а также является значимым в прогнозе риска развития рецидивов. Усовершенствован комплексный подход к иммуно, вирусологической диагностике, лечению и прогнозированию течения заболевания в зависимости от показателей иммунного статуса, вирусологических характеристик вируса Эпштейна-Барра, и показателя фактора роста эндотелия сосудов.

Ключевые слова: онкология, стоматология, рак органов полости рта и ротоглотки, диагностика, вирус Эпштейна-Барра, молекулярно-биологические и иммунологические маркеры, лечение, прогнозирование.

Для цитирования:

Ганиев А.А., Абдурахмонов С.З., Халматова М.А. Молекулярно-биологическая и иммунологическая диагностика у пациентов раком полости рта и ротоглотки. *Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия*. 2022;1(2):53–61. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2022.1.2.008>

MOLECULAR BIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH CANCER OF THE ORAL CAVITY AND OROPHARYNGEA

Ganiev A.A.¹, Abdurakhmanov S.Z.², Khalmatova M.A.³

¹ DSc, associate professor. Tashkent State Dental Institute.

² assistant. Tashkent State Dental Institute.

³ PhD, associate professor. Tashkent State Dental Institute.

Abstract. The studied analyzes of the results show the significance of determining the serum concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with oropharyngeal cancer, which, in combination with immunological parameters, helps in the diagnosis of severe forms of the process, and is also significant in predicting the risk of recurrence. An integrated approach to immuno, virological diagnosis, treatment and prognosis of the course of the disease has been improved, depending on the parameters of the immune status, virological characteristics of the Epstein-Barr virus, and the index of vascular endothelial growth factor.

Keywords: oncology, dentistry, cancer of the oral cavity and oropharynx, diagnostics, Epstein-Barr virus, molecular biological and immunological markers, treatment, prognosis.

For citation:

Ganiev A.A., Abdurakhmanov S.Z., Khalmatova M.A. Molecular biological and immunological diagnosis in patients with cancer of the oral cavity and oropharyngea. *Integrative dentistry and maxillofacial surgery*. 2022;1(2):53–61. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2022.1.2.008>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вирусы герпеса человека обладают способностью в течение десятилетий персистировать в организме или протекать в латентной форме, а при реактивации могут вызывать бурные клинические проявления, возможно до развития менингоэнцефалита, гепатита, панкреатита, кератита или тиреоидита, которые нередко могут приводить к смертельному исходу, а при среднетяжелом или легком течении – может протекать в виде хронической рецидивирующей или бессимптомной хронической инфекции. Поэтому

герпесвирусы на протяжении всей жизни человека оказывают постоянное увеличивающее воздействие на иммунную систему, что не может не сказаться на функциональном состоянии иммунореактивности организма [4, 7, 10, 13, 16].

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) обладает уникальными способностями не только вызывать цитоллиз или хронически персистировать в клетках, как и все герпесвирусы, но еще способно трансформировать В-лимфоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки хозяина. В связи с чем, ВЭБ является латентным, иммунотропным виру-

сом, формирующим глубокий иммунодефицит, на фоне которого и развивается злокачественный пролиферативный процесс [1, 3, 11, 15, 18].

Таким образом, основной целью данного исследования было изучение состояния иммунореактивности организма путем определения параметров иммунной системы и выявление активности вируса Эпштейна-Барра путем выявления серологических маркеров вируса в сыворотке крови, а также количественного определения вируса в плазме крови и слюне этих больных и совершенствование лечения орофарингеального рака.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для проведения исследований были включены результаты обследования 65 больных орофарингеальным раком. Пациентам были проведены серологические, иммунологические и молекулярно-генетические исследования для уточнения патогенетических механизмов вирусологических и иммунологических факторов в развитии и течении вариантов орофарингеального рака. В Ташкентском областном филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (ТОФ РСНПМЦО и Р) с 2008 по 2017 год, (за

последние 10 лет) по поводу орофарингеального рака (ОФР) 1021 больному проведено комбинированное и комплексное лечение. Всем больным по данным морфологического исследования установлен ОФР. Из них в исследование включено 427 пациента, которым проведено комбинированное и комплексное лечение. В том числе в исследование включены 33 больных, оперированных в условиях Ростовского научно-исследовательского онкологического института (РНИОИ). Больные были разделены на 2 группы: основная (n=149), которым проведено стандартное лечение с включением операции мандибулотомии с оростомой и контрольная (n=278), которым этот вид операции не проводился.

Основными критериями для включения в исследование служил клиничко-морфологически установленный распространенный ОФР. Больные ранним раком - орофарингеальная зона (ОФЗ) - 233 (22,8%) пациентов не были включены в исследование. В итоге, мы в нашей работе рассматриваем местнораспространенные (Т3, Т4) формы ОФР. Те 361 (35,3%) больных, у которых к моменту первичного обращения были установлены отдаленные органые метастазы, так же не вошли в исследование. Распределение больных по полу было следующим: в основной группе – мужчин

Таблица 1

Распределение больных по полу контрольной и основной группы орофарингеального рака

№	Пол	Основная		Контрольная		ВСЕГО
		абс	%	абс	%	
1.	Мужчины	90	60.4%	163	58.6%	253
2.	Женщины	59	39.6%	115	41.4%	174
	Итого	149	100%	278	100%	427

60,4% (90), женщин – 39,6% (59); в контрольной – 58,6% (163); 41,4% (115), соответственно (табл. 1).

Распределение больных по полу и возрастным интервалам показало, что среди пациентов отмечается преобладание мужчин: 253 (59.3%) по сравнению с женщинами 174 (40.7%), соотношение 1.45:1. Средний возраст пациентов составил мужчин $59,0 \pm 1,4$, а женщин $59,6 \pm 2,08$ года возрастной диапазон – от 19 до 85 лет. Установлено, что распространенный ОФР встречался в любом возрасте, однако две трети больных ОФР с IV стадией составляли пациенты в возрастном интервале 50-70 лет.

Серологический метод идентификации марке-

ров ВЭБ основан на выявлении антител к антигенам ВЭБ, основанной на методе иммуноферментного анализа (ИФА). Чувствительность метода составила 2,7 нг/мл. Используются тест-системы «Вектор-Бест», Россия. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – метод амплификации ДНК *in vitro*, с помощью которого в течение нескольких часов можно выделить и размножить определенную последовательность ДНК в миллиарды раз. Принцип метода заключается в многократном копировании (амплификации) в пробирке определенных, относительно небольших участков РНК, тДНК длиной от несколько десятков до несколько сотен пар нуклеотидов в процессе повторяю-

щихся температурных циклов.

Также изучены клеточные и гуморальные параметры иммунитета у больных орофарингеальным раком (основная группа) и для сравнения у практически здоровых лиц (контрольная группа). Клеточные показатели иммунитета определяли по содержанию лейкоцитов, лимфоцитов, общего пула Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов/индукторов (CD4+) и Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (CD8+), иммунорегуляторному индексу – ИРИ (соотношению CD4+/CD8+).

Иммунологические исследования включали изучение клеточных и гуморальных параметров иммунной системы, а также активационного маркера CD95+, которые проводилась с использованием моноклональных антител (МКАт) в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными Институтом иммунологии МЗ РФ и Институтом иммунологии АН РУз (2001). Соответственно определялись CD4+ - Т-хелперы, CD8+ - Т-цитотоксические лимфоциты, CD95+-лимфоцитов с рецептором к физиологическому апоптозу, CDHLA-DR+ - молекулы МНС II класса.

Определение циркулирующих иммунных комплексов различных величин (ЦИК) методом ИФА анализа на анализаторе «Stat-Fax» (США) проводили в лаборатории иммуноцитокринов Института иммунологии АН РУз. Размеры ЦИК определяют с использованием разных концентраций ПЭГ. Низкие концентрации ПЭГ осаждают крупные, с преобладанием антигена, высокие – мелкие ЦИК с преимущественным содержанием антител [17].

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для выявления вируса Эпштейна-Барра у больных орофарингеальным раком нами были применены иммуноферментные и молекулярно-генетические методы исследования.

Сперва в сыворотке крови больных мы определяли специфические иммуноглобулины класса М и G к различным антигенам ВЭБ: капсидным (VCA), нуклеарным (NA) и ранним (EA) белкам. В группе больных с орофарингеальным раком не было выявлено антител класса М к вышеперечисленным антигенам, что дает основание исключить острый инфекционный процесс, вызванный ВЭБ. Частота выявления специфических антител

Таблица 2

Частота выявления специфических антител к различным антигенам при орофарингеальном раке

Сочетание выявленных антител к антигенам ВЭБ-инфекции	Количество больных, абс.	Количество больных, %
IgG к капсидному (VCA) + IgG к нуклеарному (NA) антигенам	31	48%
IgG к капсидному (VCA) + IgG к нуклеарному (NA) + IgG к раннему (EA) антигенам	4	6%
IgG к нуклеарному (NA) антигену	9	14%
IgG к капсидному (VCA) антигену	21	32%
Итого	65	100%

к различным белкам ВЭБ при орофарингеальном раке отражена в табл. 2.

Среди обследованных больных у 31 пациента с орофарингеальным раком достоверно чаще выявлялось сочетание антител класса G к капсидному и нуклеарному антигенам (VC+NA) (в 48% случаев), что является подтверждением длительного присутствия вируса в организме. Важно отметить, что по результатам исследований ряда авторов данное сочетание специфических антител сопряжено с герпесвирус-ассоциированными онкологическими состояниями. У 4 пациентов

(6%) сразу были выявлены антитела ко всем антигенам ВЭБ. Выявление в сыворотке крови пациентов антител ко всем белкам отражало процесс активации приобретенного процесса. Обнаружение антител только к капсидному антигену у 21 больного (32% случаев) можно объяснить тем, что эти больные уже перенесли активный инфекционный процесс, вызванный ВЭБ, в результате которого уже не вырабатываются антитела к нуклеарному антигену вируса. Выявление всех этих антигенов в сыворотке пациентов подтверждает существенную роль ВЭБ при пролиферативном

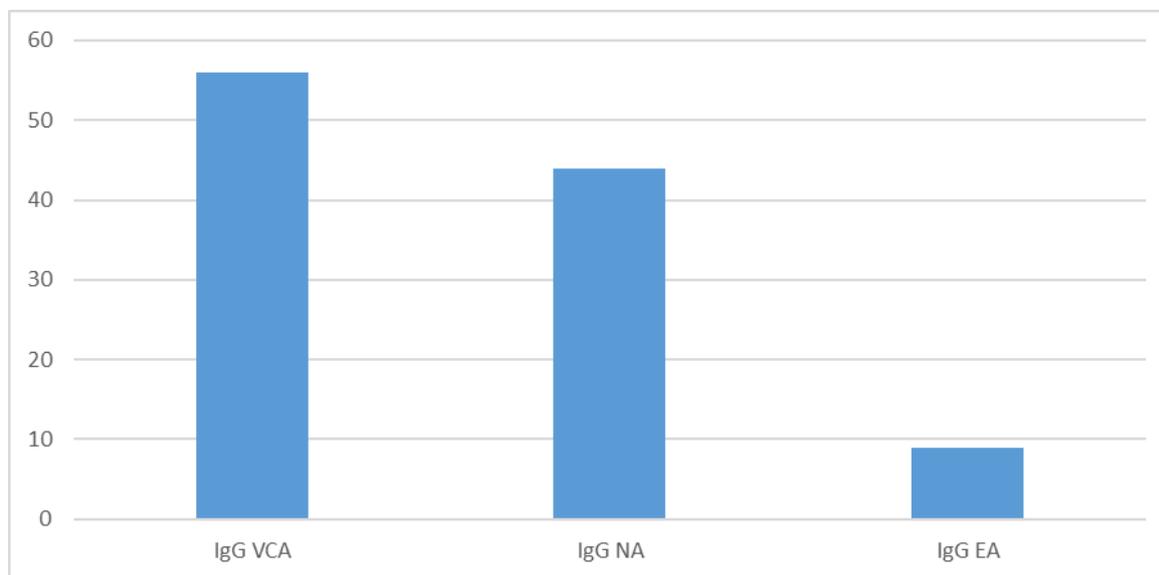
процессе.

При рассмотрении частоты выявления антигенов ВЭБ-инфекции, как в изолированных так и в сочетанных вариантах были выявлены следующие данные (рис. 1).

Выявлено, собственно, что у обследованных пациентов достоверно ($p < 0,001$) в большем количестве случаев выявлялись антитела класса G

выработанных к VCA и NA, чем к другим антигенам, собственно, что считается доказательством присутствия ВЭБ-инфекции.

У обследованных пациентов антитела IgG к VCA были обнаружены в 56% случаев, а к NA ВЭБ – у 44% пациентов и антитела к данным антигенам были серологическими маркерами, чаще выявляемыми у пациентов с орофарингеальным раком.



* –разница в частоте выявления IgG к VCA и NA достоверна ($p < 0,01$).

Рис. 1. Выявляемость IgG к антигенам Эпштейн-Барр вирусной инфекции у больных с орофарингеальным раком

Частота же выявления IgG к EA, была достоверно ниже, чем IgG к NA и к EA и составляла всего 9%.

Учитывая, что проведенная серологическая диагностика выявила антитела к различным антигенам вируса, что показывает наличие ВЭБ в организме, следующий этап наших исследований был направлен на изучение репликативной активности вируса путем выявления РНК вируса в биологических жидкостях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). По последним данным мировой литературы известно, что ПЦР анализ является решающим критерием для постановки диагноза и выбора тактики лечения пациентов на основании выявления активности вируса. Однако предстояло решить в какой биологической жидкости перспективнее определять репликативную активность ВЭБ, так как уже известно, что вирус может находиться в любой биологической жидкости. Повышенные уровни циркулирующей ДНК вируса в плазме крови онкологических больных, по наблюдениям ряда исследователей, имеют высокую диагностическую значимость. И учитывая, что по литературным данным основное место литической репликации ВЭБ находится в

ротоглотке, где вирус обнаруживается в слюне, нами проведены ПЦР исследования не только в плазме крови больных, а также в их слюне.

По результатам проведенных молекулярно-генетических исследований, с качественным определением РНК ВЭБ-инфекции у больных с орофарингеальным раком, репликационная активность ВЭБ-инфекции была выявлена у 87,4% больных (ПЦРплазма «+» и/или ПЦРслюна «+»), а у 12,6% обследованных нами больных активной репликации ВЭБ не было выявлено ни в плазме крови, ни в слюнной жидкости (рис. 2).

При рассмотрении этих больных с положительным результатом ПЦР-исследования на ВЭБ по частоте встречаемости репликации в слюне и в плазме крови, выявлено что почти у 94,8% из этих больных репликационная активность вируса была выявлена в слюнной жидкости организма, в то время как в плазме крови ПЦР-исследование давало отрицательный результат (ПЦРплазма «-»; ПЦРслюна «+»), что отражает выраженный тропизм вируса к эпителиальным клеткам слюнных желез. И только у 3,8% больных с положительными результатами ПЦР-исследований, репли-

кационная активность вируса отмечалась, как в слюнной жидкости, так и в плазме крови больных (ПЦРплазма «+»; ПЦРслюна «+»), и только у 1,4% больных репликативная активность была выявлена только в слюне (ПЦРплазма «+»; ПЦРслюна «-»)

(рис. 3). То есть у большинства больных с орофарингеальным раком отмечается местная (в слюне) репликативная активность ВЭБ, что позволяет утверждать значимую роль данной инфекции в развитии пролиферативного процесса в этой

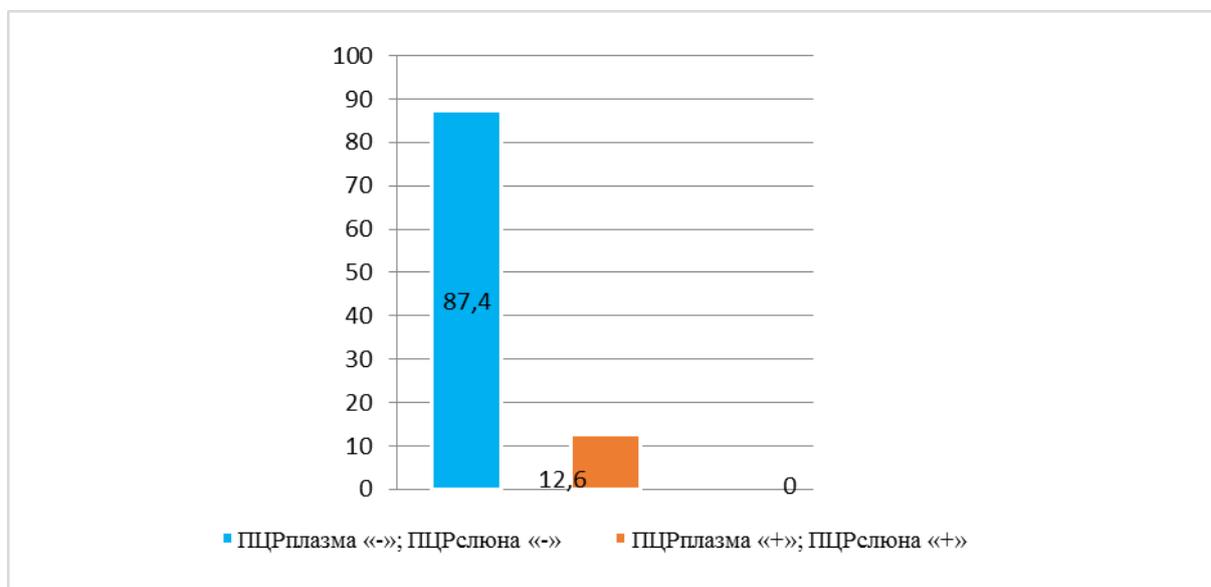


Рис. 2. Результаты ПЦР-исследования на ВЭБ в плазме и слюне больных с орофарингеальным раком

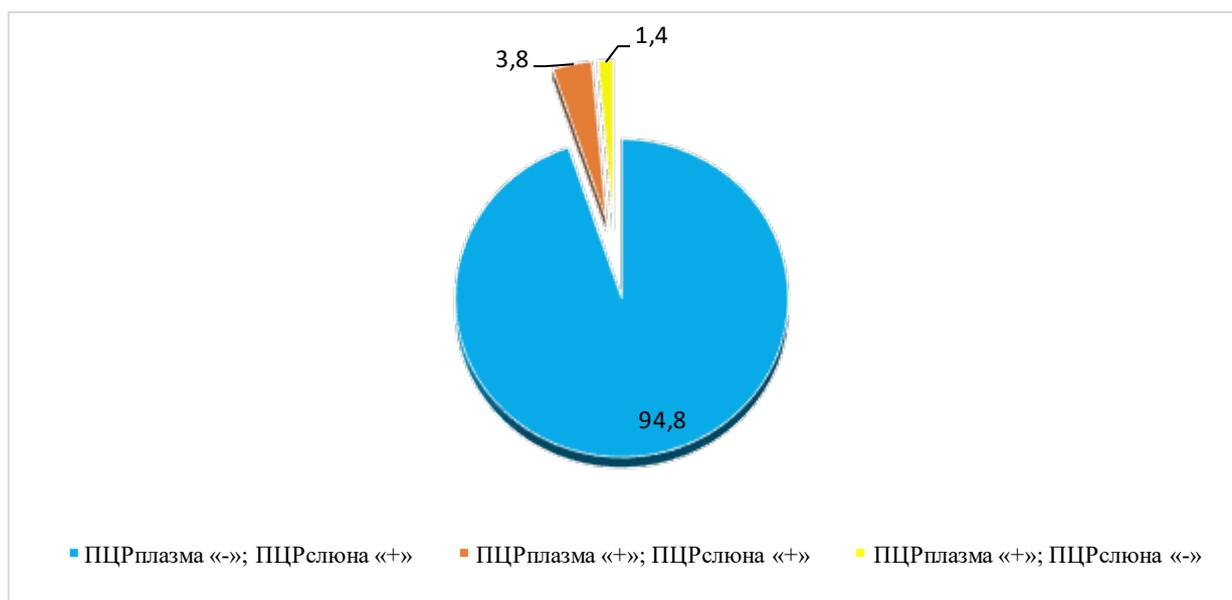


Рис. 3. Распределение выявления РНК ВЭБ в плазме и слюне больных с орофарингеальным раком

зоне.

Таким образом в результате проведенных комплексных исследований серологических и молекулярно-генетических показателей определено, что для больных с орофарингеальным раком было характерно более частое (56%) выявление антител к капсульному антигену (VCA) и чаще в сочетании в сочетании с антителами к нуклеарному антигену (NA) вируса Эпштейна-Барра, что является

показателем хронической персистенции вируса, а также частое выявление вирусной ДНК в слюне этих больных при отсутствии репликации в плазме крови, что дает основание использовать эти показатели как предиктивные критерии возможного развития орофарингеального рака.

По нашим исследованиям, при орофарингеальном раке отмечено достоверное увеличение абсолютного количества лейкоцитов в пери-

ферической крови относительно показателей в контрольной группе ($p < 0,05$). Так, у больных с орофарингеальным раком уровень лейкоцитов в периферической крови составил $5977 \pm 154,5$ в мкл, тогда как в группе контроля - $4690 \pm 126,8$ в мкл.

Изучение относительного содержания лимфоцитов между исследуемыми группами выявило некоторое снижение лимфоцитов в группе больных ($p > 0,05$). То есть, относительное количество лимфоцитов было подавлено - $18,7 \pm 2,8\%$ лимфоцитов в группе больных по отношению к показателю в контрольной группе - $32,1 \pm 1,38\%$.

CD3+, CD4+, CD8+ маркеры дифференцировки являются основным иммунофенотипическими рецепторы Т-лимфоцитов. Наличие рецепторов CD3+ на мембране тимусзависимых-лимфоцитов показывает его функцию и позволяет выявить общее количество Т-лимфоцитов, принимающих участие в иммунном реагировании организма в данный момент. Результаты исследований иммунофенотипа Т-лимфоцитов в группе больных с орофарингеальным раком выявили достоверное снижение числа CD3+ лимфоцитов в сравнении со значениями контрольной группы ($p < 0,05$). Мы предположили, что уменьшение общего количества Т-лимфоцитов с рецептором CD3+ наблюдается в результате снижения экспрессии CD4+ Т-хелперов. CD4+Т-клеточный ответ является важным механизмом защиты организма от инфекций, в частности от вирусов, так как лимфоциты, несущие рецептор CD4+ увеличивают выработку антител В-лимфоцитами и повышают активность лимфоцитов с рецептором CD8+. У обследованных нами больных с орофарингеальным раком наблюдалось достоверное снижение экспрессии CD4+Т-лимфоцитов по сравнению со значениями контрольной группы ($p < 0,05$). Так, в группе больных относительное число CD4+Т-хелперов составило $26,3 \pm 2,2\%$, тогда как в контроле - $30,8 \pm 1,15\%$.

Для нас важным является подавление Т-клеточного иммунного ответа, который обладает самыми выраженными противовирусными защитными свойствами.

Цитотоксические CD8+Т-лимфоциты занимают ведущее значение в патогенезе болезней, вызванных различными вирусными инфекциями.

При изучении экспрессии CD8+Т-лимфоцитов в исследуемых группах выявил что у пациентов с орофарингеальным раком отмечается склонность к увеличению процентного содержания CD8+Т-лимфоцитов - $25,4 \pm 3,3\%$, при сопоставле-

нии с данными контрольной группы - $18,7 \pm 0,61\%$ ($p > 0,05$). Видимо это явилось следствием длительной хронической персистенции ВЭБ в организме больных. Литературные данные показывают, что ВЭБ способен персистировать даже при наличии высокого пула CD8+Т-лимфоцитов, что становится одним из механизмов прогрессирования вирусного поражения.

Таким образом, у больных с орофарингеальным раком выявлена дисрегуляция клеточного иммунного ответа, так как уменьшение индекса иммунорегуляции является показателем выраженности Т – клеточного иммунодефицита, которое часто наблюдается при вирусных и онкологических процессах, особенно характерно при инфицировании латентными хроническими вирусами.

Для дальнейшего изучения определенных этапов патогенеза развития новообразований в условиях произошедшего опухолевого перерождения клеток, изучение фактора неоангиогенеза, характеризующего опухолевый рост, является важным фактором в плане диагностики при исследовании активности злокачественного роста при орофарингеальном раке.

Нами был определен уровень VEGF в сыворотке крови у впервые выявленных больных с орофарингеальным раком (T3-4N0M0 стадий), а также в группе контроля (здоровые лица). Исследования проводились в динамике – при поступлении больных и после 14 дней после операции (чтобы исключить выброс VEGF вследствие инициирующего воздействия оперативного вмешательства). Анализ результатов проведенных исследований выявил, что уровень VEGF в сыворотке крови пациентов был повышен относительно показателей контрольной группы. Так, в контрольной группе уровень фактора роста эндотелия сосудов составил $35,4 \pm 0,43$ нг/мл, а у пациентов с первично диагностированным орофарингеальным раком этот показатель был достоверно выше ($P < 0,05$) и в среднем составил $531,21 \pm 58,3$ нг/мл. Следует также отметить, что если рассматривать этот показатель отдельно по группам больных в зависимости от наличия метастазов, то уровень VEGF в группе больных с метастазами ($874,21 \pm 67,3$ нг/мл) был примерно в 3 раза выше по сравнению с данными больных без метастазов ($362,21 \pm 53,1$ нг/мл).

Уровень VEGF после операции на 14 день составил в среднем $308,18 \pm 43,1$ нг/мл, что еще значительно выше показателей контрольной группы,

но уже почти в 2 раза ниже, чем до оперативного вмешательства. Учитывая, что все больные находились на диспансерном наблюдении после лечения, мы условно разделили их на тех, у кого после лечения был все еще высокий уровень VEGF, и тех, у кого этот уровень был значительно ниже. И в результате ретроспективного наблюдения было выявлено, что среди больных, имевших высокий уровень VEGF после удаления опухоли количество рецидивов было в 2,1 раза больше, чем у пациентов с более низким показателем VEGF после удаления опухоли.

Для выявления патогенетических взаимосвязей нами был проведен полный анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем VEGF со всеми изученными вирусологическими, молекулярно-генетическими и иммунологическими показателями. Исследовали связь изменения уровня VEGF в сыворотке крови с возрастом больных и выявили прямую корреляционную зависимость среднего уровня значимости между уровнем VEGF в сыворотке крови и возрастом пациентов ($r=0,51$; $p=0,041$). Отмечена прямая достоверная зависимость уровня VEGF и возраста пациентов при дифференцировке по TNM степеням ($r=0,45$, $p=0,018$). Наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний не изменяло данной зависимости. То есть чем старше был пациент, тем более высокие показатели VEGF у него определялись.

При дальнейшем корреляционном анализе нами выявлена значимая прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем VEGF и маркером апоптоза CD95+ ($r=0,75$; $p=0,004$) и обратная корреляционная взаимосвязь с индексом иммунорегуляции ИРИ ($r= -0,487$; $p=0,021$). Далее мы рассмотрели встречаемость этих показателей в зависимости от распределения по стадиям TNM. И выявили, что у пациентов T4N0M0 стадии орофарингиального рака в 89% случаев отмечался высокий уровень (выше $531,21 \pm 58,3$ нг/мл), повышенная экспрессия (выше $33,4 \pm 1,53\%$) и снижение иммунорегуляторного индекса (ниже 1,0), или же как минимум сочетание 2х из вышеперечисленных показателей. Тогда как такие значения этих 3х взаимосвязанных показателей при T3N0M0 стадии встречались только в 58% всех случаев заболевания. Таким образом, совместное определение уровня VEGF, маркера апоптоза CD95+ и индекса иммунорегуляции ИРИ позволяет прогнозировать более тяжелое течение орофарингиального рака.

В результате проведенных комплексных ис-

следований серологических и молекулярно-генетических показателей определено, что для больных с орофарингиальным раком было характерно более частое (56%) выявление капсультного антигена (VCA) и чаще в сочетании с нуклеарным (NA) вируса Эпштейна-Барра, что является показателем хронической персистенции вируса, а также частое выявление вирусной ДНК в слюне этих больных при отсутствии репликации в плазме крови, что дает основание использовать как предиктивные критерии возможного развития орофарингиального рака.

У больных T4N0M0 стадии орофарингиального рака в 89% случаев отмечался высокий уровень (выше $531,21 \pm 58,3$ нг/мл), повышенная экспрессия (выше $33,4 \pm 1,53\%$) и снижение иммунорегуляторного индекса (ниже 1,0), или же как минимум сочетание 2-х из вышеперечисленных показателей. Тогда как такие значения этих 3х взаимосвязанных показателей при T3N0M0 стадии встречались в 58% всех случаев заболевания. То есть, совместное определение уровня VEGF, маркера апоптоза CD95+ и индекса иммунорегуляции ИРИ позволяет прогнозировать более тяжелое течение орофарингиального рака.

Таким образом, проведенный анализ результатов исследования показал значимость определения сывороточной концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у больных с орофарингиальным раком, который в комплексе с иммунологическими показателями помогает в диагностике тяжелых форм процесса, а также является значимым в прогнозе риска развития рецидивов. Разработан комплексный подход к иммунодиагностике, вирусологической диагностике, лечению и прогнозированию течения заболевания в зависимости от показателей иммунного статуса, вирусологических характеристик вируса Эпштейна-Барра, и показателя фактора роста эндотелия сосудов.

Выводы

1. У больных с орофарингиальным раком выявлен T-клеточный дисбаланс, который проявляется недостатком CD4+T-хелперов при повышенном числе CD8+T-цитотоксических лимфоцитов, что может приводить к неадекватному иммунному реагированию.

2. Выявлено повышение активационного маркера CD95+маркера апоптоза, что подтверждает формирование клеточного иммунодефицита.

3. Отмечена активация гуморального звена иммунной системы, которая проявляется повышением циркулирующих иммунных комплексов как крупных, так и мелких величин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ И МАТЕРИАЛОВ

Все данные, полученные или проанализированные в ходе этого исследования, включены в настоящую опубликованную статью.

ВКЛАД ОТДЕЛЬНЫХ АВТОРОВ

Все авторы внесли свой вклад в подготовку исследования и толкование его результатов, а также в подготовку последующих редакций. Все авторы прочитали и одобрили итоговый вариант рукописи.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Были соблюдены все применимые международные, национальные и/или институциональные руководящие принципы по уходу за животными и их использованию.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Не применимо.

ПРИМЕЧАНИЕ ИЗДАТЕЛЯ

Журнал "Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия" сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий по опубликованным картам и указаниям институциональной принадлежности.

литет в отношении юрисдикционных претензий по опубликованным картам и указаниям институциональной принадлежности.

Статья получена 01.10.2022 г.

Принята к публикации 31.10.2022 г.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCES OF FUNDING

The authors state that there is no external funding for the study.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

All data generated or analysed during this study are included in this published article.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the design and interpretation of the study and to further drafts. All authors read and approved the final manuscript.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

PUBLISHER'S NOTE

Journal of "Integrative dentistry and maxillofacial surgery" remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Article received on 01.10.2022

Accepted for publication on 31.10.2022

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гажва С.И., Степанян Т.Б., Горячева Т.П. Распространенность стоматологических заболеваний слизистой оболочки полости рта и их диагностика // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - Москва, 2014. - №5. - С. 41-44.
2. Давыдов М.И. Онкология: учебник. - Москва: ГЭОТАР, Медиа 2020. - 920 с.
3. Дадамов А.Д., Рузибоев Р.Э. Ранняя диагностика предраковых и раковых поражений слизистой полости рта у работников лакокрасочной промышленности // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2015. - №2. - С. 114-116.
4. Заркумова А.Е. Структура заболеваемости слизистой оболочки полости рта // Вестник КазНМУ. - Казань, 2017. - №3. - С. 168-175.
5. Зыкова Е.А. Онкологическая настороженность при заболеваниях слизистой оболочки полости рта // Здоровоохранения Югры: Опыт и инновации. - Ханты-Мансийский автономный округ, 2016. - №3. - С. 49-55.
6. Кит О.И., Франциянц Е.М., Нескубина И.В. и др. Изучение содержания VEGF-A и TGF-β в биоптатах плоскоклеточного рака языка и слизистой оболочки дна полости рта при полихимиотерапии с моноклональными антителами – цетуксимабом // Исследования и практика в медицине. - Москва, 2019. - №6(3). - С. 20-28.
7. Коваленко Б.С., Голивец Т.П. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке // Медицина и фармация. - 2015. - Том 1. - №4. - С. 23-28.
8. Лукомский И.Г., Латышева С.В. Системное обследование слизистой оболочки полости рта – способ профилактики злокачественных новообразований // Украинский стоматологический альманах. - Полтава, 2017. - №3. - С. 10-14.
9. Рахманкулова Г.С., Тулебаев К.А., Жолдыбаев С.С. Онкологическая настороженность при заболеваниях полости рта (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. - Казань, 2017. - №1. - С. 168-172.
10. Тилляшайхов М.Н. Организация онкологической службы Узбекистана на современном этапе и перспективы дальнейшего развития // Клиническая и экспериментальная онкология. - Ташкент, 2017. - №1. - С. 5-8.
11. Угаров И.В., Арутюнов С.Д. Молекулярно-биологические маркеры диагностики и мониторинга терапевтических реакция у больных раком полости рта // Вестник КазНМУ. - Казань, 2018. - №1. - С. 526-529.
12. Шилова О.Ю. Ассоциация рака гортани с вирусами папилломы человека и Эпштейна-Барр // Сибирский онкологический журнал. - Томск, 2019. - №2. - С. 126-127.

13. Ansell A., Jedlinski A., Johansson A.C., Roberg K. Epidermal growth factor is a potential biomarker for poor cetuximab response in tongue cancer cells // *J. Oral Pathol Med.* - 2016. - №45(1). - P. 9-16.
14. Brocklehurst P., Kujan O., O'Malley L.A. et al. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2013. - №11. - P. 149-156.
15. Cao H.Y., Lou J.Y., Wang S., Zhang Z.Y. Epstein-barr virus infection and cervical cancer risk: a meta-analysis // *European journal of gynaecological oncology.* - 2017. - T. 38. - №5. - P. 775-779.
16. Crossman T., Warburton F., Richards M.A. (2016) Role of General Practice in the Diagnosis of Oral Cancer // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* - 2016. - №54. - P. 208-212.
17. Gillison M.L., Castellsague X., Chaturvedi A. et al. Eurogin Roadmap: comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix // *Int J. Cancer.* - 2014. - №134. - P. 497-507.
18. Wierzbicka Małgorzataa, Berkhof Johannes Hansb, Dikkers Frederik G. Prophylactic human papilloma virus vaccination in head and neck indications and future perspectives // *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery.* - 2019. - Vol. 27. - Issue 2. - P. 85-90.