

Роль биологических маркеров ротовой жидкости в клиническом течении плоского лишая

Е.А. Горбатова¹, М.В. Козлова¹, Н.Е. Кушлинский², Е.С. Герштейн²

¹Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Патогенетические механизмы, инициирующие развитие рака слизистой оболочки рта у пациентов с плоским лишаем, еще не полностью исследованы. Вместе с тем признано, что важную роль в процессе малигнизации могут играть эндогенные факторы, включая матриксные металлопротеиназы (ММП). Цель исследования – проанализировать уровни ММП-8, их тканевого ингибитора 1-го типа (ТИМП-1) и соотношения ММП-8/ТИМП-1 в ротовой жидкости пациентов с различными формами плоского лишая.

Материалы и методы. Провели обследование и лечение 24 женщин (35-70 лет) с диагнозом плоского лишая слизистой оболочки рта с типичной формой (14 больных) и экссудативно-гиперемической (10 больных). В ротовой жидкости определяли концентрации биологических маркеров ММП-8 и ТИМП-1 до и после лечения. Местное лечение заключалось в противовоспалительной терапии растворами антисептиков в виде ротовых ванночек с экспозицией 1 минута, аппликации масляных растворов витаминов А и Е на марлевых салфетках по 15-20 минут, применяли иммунокорректирующую терапию. Клинические наблюдения осуществляли на этапе диагностики, после 14-дневного лечения и через три месяца.

Результаты. Статистически значимые различия выявлены при сравнении соотношения уровней ММП-8 и ТИМП-1 в ротовой жидкости больных плоским лишаем слизистой оболочки рта и в контроле ($p = 0,006$). У 11 пациентов отмечено превышение соотношения ММП-8/ТИМП-1 по сравнению с максимальным показателем этого соотношения в контроле ($p = 0,006$).

Заключение. Установлено, что для оценки течения заболевания у пациентов с различными формами плоского лишая слизистой оболочки рта необходимо в смешанной слюне оценивать соотношение концентрации биологических маркеров ММП-8/ТИМП-1. Динамическое наблюдение за изменением в ротовой жидкости уровня ММП-8/ТИМП-1 следует проводить не реже одного раза в квартал.

Ключевые слова: плоский лишай, биомаркеры ротовой жидкости, ММП-8, ТИМП-1

Для цитирования: Горбатова ЕА, Козлова МВ, Кушлинский НЕ, Герштейн ЕС. Роль биологических маркеров ротовой жидкости в клиническом течении плоского лишая. *Пародонтология*. 2021;26(3):203-209. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-3-203-209>.

The role of oral fluid biological markers in the clinical course of lichen planus

E.A. Gorbatova¹, M.V. Kozlova¹, N.E. Kushlinsky², E.S. Gerstein²

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

²National Medical Research Center of Oncology named N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The pathogenetic mechanisms, which initiate oral mucosa cancer in patients with lichen planus, have not been entirely studied yet. However, endogenous factors, including matrix metalloproteinases (MMP), can be crucial in malignization. The study aimed to analyze the levels of MMP-8, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP)-1 and MMP-8/TIMP-1 ratio in the oral fluid of patients with various forms of lichen planus.

Materials and methods. We examined and treated 24 women, aged 35-70 years old, with reticular (14 patients) and atrophic (10 patients) oral lichen planus. The study determined the concentration of biological markers MMP-8 and TIMP-1 in the oral fluid before and after the treatment. The local treatment consisted of anti-inflammatory therapy with antiseptic solutions as oral baths with an exposure of 1 minute, application of vitamin A and E oil solutions on the gauze for 15-20 minutes, immune-corrective therapy was applied. We followed up with the patients at the diagnostic stage, after 14 days of treatment and 3 months later.

Results. The study revealed statistically significant differences in the ratio of MMP-8 and TIMP-1 levels in the oral fluid of lichen planus patients compared to the controls ($p = 0.006$). 11 patients exhibited an increase of MMP-8/TIMP-1 ratio in comparison with the ratio maximum in control ($p = 0.006$).

Conclusion. To assess the course of the disease in patients with various forms of oral lichen planus, the clinicians should evaluate the concentration ratio of biological markers MMP-8/ TIMP-1 in the mixed saliva. Clinicians should monitor the changes in the level of MMP-8/TIMP-1 in the oral fluid at least once every three months.

Key words: : lichen planus, oral fluid biomarkers, MMP-8, TIMP-1

For citation: Gorbatova EA, Kozlova MV, Kushlinsky NE, Gerstein ES. The role of oral fluid biological markers in the clinical course of lichen planus. *Parodontologiya*. 2021;26(3):203-209. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-3-203-209>.

ВВЕДЕНИЕ

Плоский лишай (ПЛ) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание с распространенностью 1-2% среди взрослого населения, чаще встречается у женщин [1], имеет как отдельные проявления на коже, слизистых оболочках, так и сочетанные [2]. Вероятность неопластической трансформации ПЛ составляет от 0,4 до 6,5%, в связи с этим Всемирная организация здравоохранения оценивает ПЛ как предопухоловое состояние [3].

Наибольшие трудности представляет раннее выявление опухолевой трансформации ПЛ, так как плоскоклеточный рак может развиваться и из неизмененного эпителия, и на фоне поражений воспалительного или предопухолового характера. Еще один аспект несвоевременной диагностики – неблагоприятный отдаленный прогноз ПЛ: после комплексного лечения у 50% пациентов наблюдается рецидив, при этом у 80% из них в течение двух лет и у 20% – четырех [4].

В настоящее время патогенетические механизмы, которые инициируют развитие рака слизистой оболочки рта у пациентов с ПЛ, исследованы неполно [5-8]. Тем не менее признано, что эндогенные факторы могут играть важную роль в процессе малигнизации. Одним из таких факторов считают матриксные металлопротеиназы (ММП) [9, 10], составляющие большое семейство цинкзависимых эндопептидаз (около 30), способных разрушать все компоненты базальной мембраны и внеклеточного матрикса. Часто происходит каскадная активация сразу нескольких ММП, усиливающаяся при воспалительных и злокачественных заболеваниях [9-11]. Повышенная экспрессия ММП увеличивает инвазивную активность опухолевых клеток, которые могут проникать в окружающие органы и ткани, а также оказывать влияние на процессы роста, миграции, апоптоза и ангиогенеза [9].

Пристальный интерес исследователи проявляют к нейтрофильной коллагеназе ММП-8, участвующей в репаративных процессах при язвенных поражениях слизистой оболочки. Полагают, что ММП-8 участвует в патогенетических механизмах поддержания длительных хронических поражений слизистой за счет расщепления коллагена I типа, при этом отмечается существенный рост уровней ММП-8 [12, 13]. По мнению ряда авторов, повышенная коллагенолитическая активность ММП-8 связана со снижением уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (ТИМП-1) [12, 14].

ТИМП-1 играет важную роль в сохранении целостности тканей и в последнее время становится решающим фактором в оценке ряда патологических состояний. Разностороннее влияние ТИМП-1 на клеточные функции обусловлено двойственностью структуры, содержащей как ингибитор ММП, так и активатор цитокинов. Эта особенность приводит к взаимодействиям с многочисленными поверхностными белками клетки, которые инициируют исключительно широкий спектр эффектов, что объясняет разнообразные биологические последствия экспрессии ТИМП-1 [14, 15].

Почти все компоненты внеклеточного матрикса деградируют под влиянием эндогенных ММП. Раннее развитие опухоли, а также отдаленные метастазы могут быть результатом дисбаланса соотношения ММП/ТИМП, изменяющего структуру клетки [9, 16].

В полости рта биомаркеры прямо или косвенно выделяются в смешанную слюну, поэтому ее использование в качестве диагностической жидкости имеет прогно-

стическое значение при различных заболеваниях [13, 17-20]. Ротовая жидкость омывает элементы пораженной слизистой оболочки полости рта, тем самым поддерживает уровень концентрации изучаемых белков.

По данным современной литературы развитие ПЛ обусловлено многофакторными причинами, поэтому существуют различные протоколы лечения и клинические рекомендации, направленные на достижение временного улучшения и удлинение периода ремиссии [21]. Полиморфность течения ПЛ осложняет определение индивидуального прогноза течения заболевания. Изучение биомаркеров в ротовой жидкости позволяет оценить эффективность терапии и длительность «светлых» периодов.

Цель исследования – анализ уровней ММП-8, ТИМП-1 и их соотношения ММП-8/ТИМП-1 в ротовой жидкости пациентов с различными формами ПЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» в 2019-2020 годах проводили обследование и лечение 24 женщин (35-70 лет) с диагнозом ПЛ слизистой оболочки рта (СОР). В зависимости от формы ПЛ пациентов разделили на группу с типичной (14 больных) и на группу с экссудативно-гиперемической формой (10 больных).

Критерием исключения пациентов из исследования было наличие патологий СОР: инфекционной, аллергической, доброкачественных новообразований, лейкоплакии.

Группу контроля составили 19 практически здоровых доноров в возрасте от 45 до 55 лет без поражений СОР.

Обследование проводили стандартными методами – опрос, сбор анамнеза, при описании внешнего статуса особое внимание обращали на состояние лимфатических узлов региональной области. Осмотр СОР включал регистрацию состояния слизистой оболочки губ, щек, твердого и мягкого нёба, десны, зубов, зубных рядов, установление источника постоянной травмы (дистопированные зубы, острые края зубов, пломб, ортопедических конструкций, наличие разнородных металлов), определение индексов: КПУ и гигиены рта.

Осуществляли профессиональную гигиену, устраняли травмирующие факторы, заменяли амальгамовые пломбы и пломбы с нарушенным краевым прилеганием, некачественные ортопедические конструкции из разнородных металлов. Давали рекомендацию по рациону питания (исключали горячие, острые, кислые продукты). Назначали консультации врачей-интернистов для определения общего лечения ПЛ. Каждому пациенту составляли индивидуальный план терапии, направленной на патогенетические звенья заболевания и с учетом наличия сопутствующей соматической патологии, в курс обязательно включали назначение антиоксидантов, витаминотерапию.

Местное лечение заключалось в противовоспалительной терапии растворами антисептиков на основе хлоргексидина 0,05% в виде ротовых ванночек с экспозицией 1 минута. Назначали аппликации масляных растворов витаминов А и Е на марлевых салфетках по 15-20 минут, которые уменьшают процесс кератинизации и влияют на пролиферацию эпителиоцитов. Для активации фагоцитоза и выработки иммуноглобулина А применяли иммунокорректирующий препарат. Курс терапии составил 14 дней, использовали препараты три раза в сутки.

Клинические наблюдения осуществляли на этапе диагностики, после 14-дневного лечения.

В указанные сроки в градуированную пробирку собирали нестимулированную ротовую жидкость натощак в утренние часы в условиях покоя. Рот ополаскивали водой. Ротовую жидкость объемом 5 мл получали путем сплевывания при отсутствии жевательных движений, замораживали и транспортировали в сумке-холодильнике в лабораторию клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и хранили при минус 80 градусах до исследования в течение одного-двух месяцев.

Концентрацию ММП-8 и ТИМП-1 в образцах ротовой жидкости определяли с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human MMP-8 Immunoassay (R&D Systems, США) и TIMP-1 ELISA (Bender Medsystems GmbH, Австрия) согласно инструкциям производителей, как описано ранее [13]. Концентрацию исследованных белков выражали в нанogramмах (нг) на 1 мл ротовой жидкости.

Контрольный осмотр проводили через три месяца в виде клинического наблюдения.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10 с использованием центральной характеристики – медианы; для оценки разброса показателей задействовали квартили; при сравнении – непараметрические методы анализа: U-критерий Манна – Уитни при сравнении независимых групп, парный тест Уилкоксона – при оценке динамики уровней маркеров. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Клиническое исследование выполнено согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), протоколу Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. и статьям 20, 22, 23 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 26.05.2021). Клиническое исследование проведено по протоколу, одобренному Локальным этическим комитетом при ФГБУ ДПО «ЦГМА». Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты с типичной формой ПЛ предъявляли жалобы на дискомфорт, шероховатость слизистой оболочки; с экссудативно-гиперемической формой ПЛ – на жжение при приеме раздражающей пищи, изменение цвета щек, языка. В полости рта при типичном течении заболевания регистрировали папулы сероватого цвета на неизменной СОР (рис. 1). Экссудативно-гиперемическая форма ПЛ характеризовалась наличием единичных или множественных элементов поражения, соединяющихся в различные рисунки в виде сетки, кольца, листьев на фоне гиперемической слизистой (рис. 2).

После проведенного лечения произошла регрессия элементов поражения при типичной форме ПЛ, отмечена невыраженная лихеноидная реакция (рис. 3). У пациентов с экссудативно-гиперемической формой ПЛ папулы имели выраженный характер, однако располагались на бледно-розовой СОР (рис. 4).

Сравнительный анализ медиан концентраций ТИМП-1 в ротовой жидкости больных типичной и экссудативно-гиперемической формами ПЛ до лечения и в контроле не выявил статистически значимых разли-

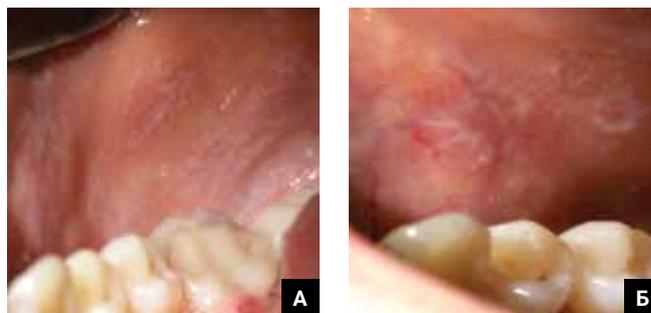


Рис. 1. Пациентка К., 44 года. Клиническая картина типичной формы плоского лишая до лечения. Папулы, располагаются на слизистой оболочке щек: А – справа и Б – слева по линии смыкания зубов
Fig. 1. Patient K., 44 years old, with reticular lichen planus at the baseline. Papules on the cheek mucous membrane along the occlusion line: right (A) and left (B) sides

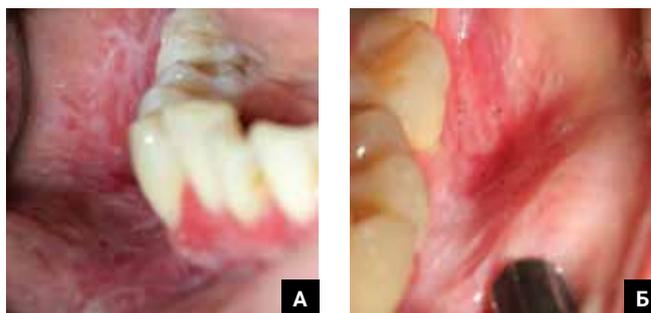


Рис. 2. Пациентка Т., 35 лет. Клиническая картина экссудативно-гиперемической формы плоского лишая до лечения. Элементы поражения на гиперемической слизистой оболочке щек: А – справа и Б – слева
Fig. 2. Patient T., 35 years old, with atrophic lichen planus at the baseline. Lesions on the hyperemic mucous membrane of the cheeks on the right (A) and left (B) sides



Рис. 3. Типичная форма плоского лишая после проведенного лечения: А – справа и Б – слева
Fig. 3. Reticular lichen planus after the treatment: right (A) and left (B) sides



Рис. 4. Экссудативно-гиперемическая форма плоского лишая после проведенного лечения: А – справа и Б – слева
Fig. 4. Atrophic lichen planus after the treatment: right (A) and left (B) sides

Таблица 1. Содержание ТИМП-1 в ротовой жидкости больных плоским лишаем и в контрольной группе до лечения
Table 1. TIMP-1 in the oral fluid of patients with lichen planus and in the controls at the baseline

Группа Group	N	ТИМП-1, нг/мл / TIMP-1, ng/ml			P
		Пределы Limits	Медиана Median	Квартили Quartiles	
Контроль / Control	19	91,1-1825	625	610-1128	0,49
Плоский лишай (общая группа) / Lichen planus group	24	141-1659	619	610-776	

Таблица 2. Содержание ММП-8 в слюне больных плоским лишаем и в контроле
Table 2. MMP-8 in the saliva of lichen planus patients and in the controls

Группа Group	N	ММП-8, нг/мл / MMP-8, ng/ml			P
		Пределы Limits	Медиана Median	Квартили Quartiles	
Контроль / Control	19	28,7-335	210	115-262	0,001
Плоский лишай (общая группа) / Lichen planus group	24	144-3294	311	284-742	

Таблица 3. Соотношение ММП-8/ТИМП-1 в ротовой жидкости больных плоским лишаем и в контроле
Table 3. The ratio of MMP-8/TIMP-1 in the oral fluid of patients with lichen planus and in the controls

Группа Group	N	Соотношение ММП-8/ТИМП-1 / MMP-8/TIMP-1 ratio			P
		Пределы Limits	Медиана Median	Квартили Quartiles	
Контроль / Control	19	28,7-335	210	115-262	0,006
Плоский лишай (общая группа) / Lichen planus group	24	144-3294	311	284-742	

чий (p = 0,49). Медианы концентраций ТИМП-1 практически не отличались, составив 619 и 625 нг/мл соответственно (табл. 1). Медиана ТИМП-1 в группе пациентов с типичной формой ПЛ составила 616 нг/мл.

Установлены статистически значимые различия концентрации ММП-8 в ротовой жидкости общей группы больных ПЛ и в контроле (p = 0,001), медианы составили 311 и 210 нг/мл соответственно (табл. 2). В общей группе больных ПЛ частота выявления уровня ММП-8 выше верхнего предела контроля (335 нг/мл) выявлена у 11 пациентов (p = 0,014), то есть почти у половины обследованных с ПЛ наблюдали превышение концентраций ММП-8 в ротовой жидкости относительно здоровых доноров.

При этом медиана ММП-8 в ротовой жидкости пациентов с ПЛ типичной формы была наименьшей – 303 нг/мл, тогда как при экссудативно-гиперемической соответствовала 370 нг/мл. Регистрировали превышение концентраций ММП-8 относительно группы контроля, которая была ниже в группе пациентов с типичной формой ПЛ (37,5%). В группе пациентов с экссудативно-гиперемической формой этот показатель составил 50% (p = 0,001).

На фоне лечения при повторном исследовании значения показателя ММП-8 снижались в два раза (p = 0,014) При этом медиана концентрации ММП-8 в ротовой жидкости пациентов с ПЛ типичной формой была более чем в два раза выше, чем при экссудативно-гиперемической форме ПЛ (медианы 311 и 117 нг/мл соответственно), но это различие не достигало уровня статистической значимости.

Статистически значимые различия выявлены и при сравнении соотношения уровней ММП-8 и ТИМП-1 в ротовой жидкости больных ПЛ и в контроле (p = 0,006). Следует отметить, что у 11 пациентов с данной патологией СОР отмечено превышение соотношения ММП-8/ТИМП-1 по сравнению с максимальным показателем этого соотношения в контроле (p = 0,006) (табл. 3). При

этом медиана соотношения ММП-8/ТИМП-1 в группе с типичной формой ПЛ достигала 0,55 и была значительно ниже, чем в группе с экссудативно-гиперемической – 1,06 (p = 0,006).

При повторном исследовании на фоне лечения больных ПЛ концентрация ММП-8 снизилась в 1,3-6,2 (медиана 3,3; p = 0,028), а концентрация ТИМП-1 – в 1,1-3,1 (медиана 1,57; p = 0,028). Отмечено статистически значимое уменьшение соотношения ММП-8/ТИМП-1 (p = 0,043), у трех больных этот показатель увеличился.

Через три месяца данные пациенты с повышенным соотношением ММП-8/ТИМП-1 предъявляли жалобы на жжение в области элементов поражения, клинически наблюдали появление гиперемии и отек слизистой оболочки рта.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования показано увеличение концентрации ММП-8 в ротовой жидкости больных типичной и экссудативно-гиперемической формами ПЛ на этапе диагностики заболевания по сравнению со здоровыми донорами, при этом увеличение данного маркера было наиболее выражено у пациентов с экссудативно-гиперемической формой ПЛ. Уровни ТИМП-1 у пациентов при изучаемых формах ПЛ не отличались от аналогичных показателей в контрольной группе. В то же время соотношение концентраций ММП-8 и ТИМП-1 было статистически значимо выше, чем в контроле. Можно предположить, что низкий уровень ТИМП-1 у пациентов с ПЛ не подавляет коллагенолитическую активность ММП-8, что обуславливает выраженность клинических проявлений, особенно в группе пациентов с экссудативно-гиперемической формой ПЛ.

После проведенного лечения у 18 пациентов отмечено статистически значимое снижение исследованных показателей (ММП-8, ТИМП-1, ММП-8/ТИМП-1), что коррелирует с устранением воспалительной реакции СОР.

Снижение уровней ММП-8, ТИМП-1 и их соотношения после проведенной терапии указывает на благоприятное течение заболевания вследствие ингибирования функциональной активности нейтрофильной коллагеназы ММП-8, что способствует сохранению целостности тканей СОР и препятствует развитию опухолевого процесса.

По соотношению ММП-8/ТИМП-1 можно судить о прогнозе заболевания: длительности ремиссии и возможных рецидивах. В группе с экссудативно-гиперемической формой дисбаланс ММП-8/ТИМП-1 был вдвое выше, чем при типичном течении, данный факт объясняет появление рецидива заболевания через три месяца

ца в виде присоединения болевого фактора и гиперемии СОР по периферии элементов поражения.

ВЫВОДЫ

Для определения прогноза течения заболевания у пациентов с различными формами ПЛ СОР необходимо в смешанной слюне оценивать соотношение концентрации биологических маркеров ММП-8/ТИМП-1.

Динамическое наблюдение за изменением в ротовой жидкости уровня ММП-8/ТИМП-1 следует проводить не реже одного раза в квартал с целью оценки возможных рисков развития рецидива.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agha-Hosseini F, Khalili M, Rohani B. Immunohistochemistry analysis of P53 and Ki-67 proteins in oral lichen planus and normal oral mucosa. *Iranian Journal of Public Health*. 2009;38(2):37-43. Available from:

<https://ijph.tums.ac.ir/index.php/ijph/article/view/3187>

2. Agha-Hosseini F, Moslemi E, Mirzaii-Dizgah I. Comparative evaluation of low-level laser and CO₂ laser in treatment of patients with oral lichen planus. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;41(10):1265-1269.

doi: 10.1016/j.ijom.2012.06.001

3. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *Journal of the American Dental Association*. 2014;145(1):45-56.

doi: 10.14219/jada.2013.10

4. Giacomelli L, Oluwadara O, Chiappe G, Barone A, Chiappelli F, Covani U. Relationship between human oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma at a genomic level: a datamining study. *Bioinformatics*. 2009;4(6):258-262.

doi: 10.6026/97320630004258

5. Alaizari NA, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, Tarakji B, Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Australian Dental Journal*. 2016;61(3):282-287.

doi: 10.1111/adj.12382

6. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, Seymour GJ, Bigby M. The pathogenesis of oral lichen planus. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2002;13(4):350-365.

doi: 10.1177/154411130201300405

7. Agha-Hosseini F, Borhan-Mojabi K, Monsef-Esfahani HR, Mirzaii-Dizgah I, Etemad-Moghadam S, Karagah A. Efficacy of purslane in the treatment of oral lichen planus. *Phytotherapy Research: PTR*. 2010;24(2):240-244.

doi: 10.1002/ptr.2919

8. Sargeran K, Murtomaa H, Safavi SM, Vehkalahti M, Teronen O. Malignant oral tumors in iran: ten-year analysis on patient and tumor characteristics of 1042 patients in Tehran. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2006;17(6):1230-1233.

doi: 10.1097/01.scs.0000246728.23483.ce

9. Герштейн ЕС, Кушлинский НЕ. Клинические перспективы исследования ассоциированных с опухолью протеаз и их тканевых ингибиторов у онкологических больных. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;(5):16-27.

doi: 10.15690/vramn.v68i5.659

10. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Diseases*. 2004;10(6):311-318.

doi: 10.1111/j.1601-0825.2004.01038.x

11. Venugopal A, Uma Maheswari TN. Expression of matrix metalloproteinase-9 in oral potentially malignant disor-

ders: A systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2016;20(3):474-479.

doi: 10.4103/0973-029X.190951

12. Nwomeh BC, Liang HX, Cohen IK, Yager DR. MMP-8 is the predominant collagenase in healing wounds and nonhealing ulcers. *The Journal of Surgical Research*. 1999;81(2):189-195.

doi: 10.1006/jsre.1998.5495

13. Кушлинский НЕ, Соловых ЕА, Караогланова ТБ, Баяр У, Герштейн ЕС, Трошин АА, Костылева ОИ, Гринин ВМ, Максимовская ЛН, Янушевич ОО. Содержание матриксных металлопротеиназ 8-го и 9-го типа в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011;152(8):201-206.

doi: 10.1007/s10517-011-1498-2

14. Grünwald B, Schoeps B, Krüger A. Recognizing the Molecular Multifunctionality and Interactome of TIMP-1. *Trends in Cell Biology*. 2019;29(1):6-19.

doi: 10.1016/j.tcb.2018.08.006

15. Ries C. Cytokine functions of TIMP-1. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014;71(4):659-672.

doi: 10.1007/s00018-013-1457-3

16. Böckelman C, Beilmann-Lehtonen I, Kaprio T, Koskenlalo S, Tervahartiala T, Mustonen H, Stenman UH, Sorsa T, Haglund C. Serum MMP-8 and TIMP-1 predict prognosis in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):679.

doi: 10.1186/s12885-018-4589-x

17. Gutiérrez-Corrales A, Campano-Cuevas E, Castillo-Dalí G, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. Ability of salivary biomarkers in the prognostic of systemic and buccal inflammation. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2017;9(5):e716-e722.

doi: 10.4317/jced.53776

18. G D, Nandan SRK, Kulkarni PG. Salivary Tumour Necrosis Factor- α as a Biomarker in Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019;20(7):2087-2093.

doi: 10.31557/APJCP.2019.20.7.2087

19. Wu JY, Yi C, Chung HR, Wang DJ, Chang WC, Lee SY, Lin CT, Yang YC, Yang WC. Potential biomarkers in saliva for oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 2010;46(4):226-231.

doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.01.007

20. Hema Shree K, Ramani P, Sherlin H, Sukumaran G, Jeyaraj G, Don KR, Santhanam A, Ramasubramanian A, Sundar R. Saliva as a diagnostic tool in oral squamous cell carcinoma – a systematic review with meta analysis. *Pathology Oncology Research*. 2019;25(2):447-453.

doi: 10.1007/s12253-019-00588-2

21. Гусева АВ. Сравнительная оценка методов лечения пациентов с тяжелыми формами красного плоского лишая. *Стоматология*. 2016;(3):67-68. Режим доступа:

<https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2016/3/>

REFERENCES

1. Agha-Hosseini F, Khalili M, Rohani B. Immunohistochemistry analysis of P53 and Ki-67 proteins in oral lichen planus and normal oral mucosa. *Iranian Journal of Public Health*. 2009;38(2):37-43. Available from: <https://ijph.tums.ac.ir/index.php/ijph/article/view/3187>
2. Agha-Hosseini F, Moslemi E, Mirzaii-Dizgah I. Comparative evaluation of low-level laser and CO₂ laser in treatment of patients with oral lichen planus. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;41(10):1265-1269. doi: 10.1016/j.ijom.2012.06.001
3. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *Journal of the American Dental Association*. 2014;145(1):45-56. doi: 10.14219/jada.2013.10
4. Giacomelli L, Oluwadara O, Chiappe G, Barone A, Chiappelli F, Covani U. Relationship between human oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma at a genomic level: a datamining study. *Bioinformatics*. 2009;4(6):258-262. doi: 10.6026/97320630004258
5. Alaizari NA, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, Tarakji B, Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Australian Dental Journal*. 2016;61(3):282-287. doi: 10.1111/adj.12382
6. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, Seymour GJ, Bigby M. The pathogenesis of oral lichen planus. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2002;13(4):350-365. doi: 10.1177/154411130201300405
7. Agha-Hosseini F, Borhan-Mojabi K, Monsef-Esfahani HR, Mirzaii-Dizgah I, Etemad-Moghadam S, Karagah A. Efficacy of purslane in the treatment of oral lichen planus. *Phytotherapy Research: PTR*. 2010;24(2):240-244. doi: 10.1002/ptr.2919
8. Sargeran K, Murtomaa H, Safavi SM, Vehkalahti M, Teronen O. Malignant oral tumors in Iran: ten-year analysis on patient and tumor characteristics of 1042 patients in Tehran. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2006;17(6):1230-1233. doi: 10.1097/01.scs.0000246728.23483.ce
9. Gershtein ES, Kushlinskii NE. Clinical prospects of tumor-associated proteases and their tissue inhibitors investigation in oncologic patient. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(5):16-27. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn.v68i5.659
10. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Diseases*. 2004;10(6):311-318. doi: 10.1111/j.1601-0825.2004.01038.x
11. Venugopal A, Uma Maheswari TN. Expression of matrix metalloproteinase-9 in oral potentially malignant disorders: A systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2016;20(3):474-479. doi: 10.4103/0973-029X.190951
12. Nwomeh BC, Liang HX, Cohen IK, Yager DR. MMP-8 is the predominant collagenase in healing wounds and nonhealing ulcers. *The Journal of Surgical Research*. 1999;81(2):189-195. doi: 10.1006/jsre.1998.5495
13. Kushlinskii NE, Solovykh EA, Karaoglanova TB, Bayar U, Gershtein ES, Troshin AA, Kostyleva OI, Grinin VM, Maksimovskaya LN, Yanushevitch OO. Content of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in oral fluid of patients with chronic generalized periodontitis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011;152(2):240-244. doi: 10.1007/s10517-011-1498-2
14. Grünwald B, Schoeps B, Krüger A. Recognizing the Molecular Multifunctionality and Interactome of TIMP-1. *Trends in Cell Biology*. 2019;29(1):6-19. doi: 10.1016/j.tcb.2018.08.006
15. Ries C. Cytokine functions of TIMP-1. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014;71(4):659-672. doi: 10.1007/s00018-013-1457-3
16. Böckelman C, Beilmann-Lehtonen I, Kaprio T, Koskensalo S, Tervahartiala T, Mustonen H, Stenman UH, Sorsa T, Haglund C. Serum MMP-8 and TIMP-1 predict prognosis in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):679. doi: 10.1186/s12885-018-4589-x
17. Gutiérrez-Corrales A, Campano-Cuevas E, Castillo-Dalí G, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. Ability of salivary biomarkers in the prognostic of systemic and buccal inflammation. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2017;9(5):e716-e722. doi: 10.4317/jced.53776
18. G D, Nandan SRK, Kulkarni PG. Salivary Tumour Necrosis Factor- α as a Biomarker in Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019;20(7):2087-2093. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.7.2087
19. Wu JY, Yi C, Chung HR, Wang DJ, Chang WC, Lee SY, Lin CT, Yang YC, Yang WC. Potential biomarkers in saliva for oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 2010;46(4):226-231. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.01.007
20. Hema Shree K, Ramani P, Sherlin H, Sukumaran G, Jeyaraj G, Don KR, Santhanam A, Ramasubramanian A, Sundar R. Saliva as a diagnostic tool in oral squamous cell carcinoma – a systematic review with meta analysis. *Pathology Oncology Research*. 2019;25(2):447-453. doi: 10.1007/s12253-019-00588-2
21. Guseva AV. Comparative evaluation of methods of treatment of patients with severe forms of lichen planus. *Stomatologiya*. 2016;(3):67-68. (In Russ.). Available from: <https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2016/3/>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 29.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2021

Принята к публикации / Accepted 20.09.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**Автор, ответственный за связь с редакцией:**

Горбатова Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры стоматологии Центральной государственной медицинской академии, Москва, Российская Федерация

Для переписки: gorbatova_k@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7729-7979>

Козлова Марина Владленовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии Центральной государственной медицинской академии, Москва, Российская Федерация

E-mail: profkoz@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3066-206X>

Кушлинский Николай Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация
E-mail: kne3108@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

Герштейн Елена Сергеевна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация
E-mail: esgershtein@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Ekaterina A. Gorbatova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Dentistry, Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation
E-mail: gorbatova_k@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7729-7979>

Marina V. Kozlova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dentistry, Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation
E-mail: profkoz@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3066-206X>

Nikolay E. Kushlinsky, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the

Laboratory of Clinical Biochemistry, National Medical Research Center of Oncology named N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

E-mail: kne3108@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

Elena S. Gerstein, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Biochemistry, National Medical Research Center of Oncology named N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

E-mail: esgershtein@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>



EFP | EuroPerio
ИЮНЬ 15-18 | 2022
КОПЕНГАГЕН

www.efp.org