

Оценка риска малигнизации лейкоплакии слизистой оболочки рта на основе показателей убиквитин-протеасомной системы

Д. Е. Михалев¹, О. Д. Байдик¹, И. В. Кондакова², М. Р. Мухамедов²

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Убиквитин-протеасомная система контролирует активность и стабильность множества клеточных белков, влияющих на клеточный гомеостаз посредством регуляции сигнальных каскадов. Активность данной системы связана с возникновением и прогрессированием плоскоклеточного рака полости рта, так как специфический протеолиз большинства внутриклеточных протеинов, участвующих в патогенезе рака, происходит с помощью вышеупомянутой системы.

Материалы и методы. В исследование включен 61 пациент (28 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 21 до 75 лет. Химотрипсинподобную и каспазаподобную активности циркулирующих и внутриклеточных протеасом определяли в сыворотке крови и биоптатах, взятых со слизистой оболочки рта по гидролизу соответствующего флуорогенного олигопептида на многорежимном микропланшетном ридере-имиджере Cytation1 при длине волны возбуждения 360 нм и эмиссии 460 нм, удельную активность протеасом выражали в единицах активности.

Результаты. Значение удельной химотрипсинподобной активности циркулирующих протеасом при негетерогенной лейкоплакии и плоскоклеточном раке полости рта были в 1,76 ($p < 0,001$) раза и в 2,27 ($p < 0,001$) раза выше относительно группы сравнения. При попарном сравнении признаков наблюдалась статистически значимая разница химотрипсинподобной активности между группами негетерогенной и гетерогенной лейкоплакии ($p < 0,001$), негетерогенной лейкоплакии и плоскоклеточного рака полости рта ($p = 0,04$). Значения удельной химотрипсинподобной и каспазаподобной активностей внутриклеточных протеасом в биоптатах взятых с патологического очага в группах гетерогенной, негетерогенной лейкоплакии и плоскоклеточного рака полости рта были в 1,6, 2,38, 3 ($p = 0,002$, $p = 0,004$, $p = 0,03$) и 1,5, 2,8 и 3,3 ($p = 0,003$, $p = 0,012$, $p < 0,001$) раза выше по сравнению с группой сравнения.

Заключение. Предложенная логит-модель для оценки риска малигнизации лейкоплакии слизистой оболочки рта на основе показателей убиквитин-протеасомной системы позволяет повысить качество диагностики данной патологии.

Ключевые слова: убиквитин-протеасомная система, лейкоплакия и плоскоклеточный рак полости рта.

Для цитирования: Михалев ДЕ, Байдик ОД, Кондакова ИВ, Мухамедов МР. Оценка риска малигнизации лейкоплакии слизистой оболочки рта на основе показателей убиквитин-протеасомной системы. *Пародонтология*. 2023;28(3):000-000. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-784>.

Risk assessment of oral leukoplakia malignant transformation based on the ubiquitin-proteasome system indicators

D.E. Mikhalev¹, O.D. Baydik¹, I.V. Kondakova², M.R. Mukhamedov²

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (of Russian Academy of Science, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. The ubiquitin-proteasome system controls the activity and stability of various cellular proteins that affect cellular homeostasis by the regulation of signalling cascades. The system activity is associated with the onset

and progression of oral squamous cell carcinoma, as the system participates in the specific proteolysis of most intracellular proteins involved in cancer pathogenesis.

Material and methods. The study included 61 patients (28 men and 33 women) aged 21 to 75 y.o. The study determined chymotrypsin-like (CTL) and caspase-like (CL) activities of circulating and intracellular proteasomes in blood serum and biopsy specimens taken from the oral mucosa by hydrolysis of the corresponding fluorogenic oligopeptide on a «Cytation1» multi-mode microplate reader-imager at an excitation wavelength of 360 nm and an emission of 460 nm, the specific activity of the proteasomes was expressed in units of activity.

Results. The value of the specific chymotrypsin-like activity of circulating proteasomes in non-homogeneous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma was 1.76 ($p < 0.001$) times and 2.27 ($p < 0.001$) times higher relative to the comparison group. Pairwise comparison of signs showed a statistically significant difference in chymotrypsin-like activity between the groups of non-homogeneous and homogeneous leukoplakia ($p < 0.001$), non-homogeneous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma ($p = 0.04$). The values of specific chymotrypsin-like and caspase-like activities of intracellular proteasomes in biopsy specimens taken from the pathological focus in the groups of homogeneous, non-homogeneous leukoplakia and squamous cell carcinoma of the oral cavity were 1.6, 2.38, 3 ($p = 0.002$, $p = 0.004$, $p = 0.03$) and 1.5, 2.8 and 3.3 ($p = 0.003$, $p = 0.012$, $p < 0.001$) times higher compared to the control group.

Conclusion. The proposed logit model for risk assessment of oral leukoplakia malignant transformation, based on the indicators of the ubiquitin-proteasome system, can improve the quality of diagnosis.

Key words: ubiquitin-proteasome system, leukoplakia and oral squamous cell carcinoma.

For citation: Mikhalev DE, Baydik OD, Kondakova IV, Mukhamedov MR. Risk assessment of oral leukoplakia malignant transformation based on the ubiquitin-proteasome system indicators. *Parodontologiya*. 2023;28(3):000-000 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-784>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Фундаментальные, прикладные исследования и разработки по проблемам раннего выявления и эффективного лечения различных заболеваний слизистой оболочки рта (СОР) приобрели особую актуальность в связи с сохраняющимся высоким уровнем распространенности [1-3]. На основании специализированного лечебного приема пациентов с заболеваниями СОР лейкоплакия занимает третье место в структуре патологий полости рта (ПР) [4, 5]. Исследование Brouns E. и др. [6] показало, что от 16% до 62% плоскоклеточного рака ПР развиваются на фоне уже существующей лейкоплакии. В этой связи становится очевидной актуальность работ по совершенствованию методологии диагностики лейкоплакии и выявления ранних стадий ее озлокачествления. С этих позиций изучение возможных механизмов малигнизации лейкоплакии СОР на молекулярном уровне, разработка новых методов и подходов к ранней диагностике плоскоклеточного рака ПР является актуальным направлением.

Современной тенденцией в биомедицинской науке являются изучение специфических протеолитических систем, таких как убиквитин-протеасомная система (УПС) при различных заболеваниях, например, при потенциально злокачественных поражениях различной локализации и онкологических заболеваниях. Серьезно исследуется возможность использования показателей внутриклеточных протеолитических систем для оценки риска малигнизации и прогнозирования исхода онкологических заболеваний челюстно-лицевой области [7]. Несмотря на значительное количество фундаментальных и клинических работ по исследованию протеолитических систем, потенциал использования показателей

протеасомной системы в качестве диагностических и прогностических факторов малигнизации потенциально злокачественных заболеваний (ПЗЗ) СОР, в частности лейкоплакии СОР, остается не изученным.

Цель исследования: изучить химотрипсинподобную (ХТП) и каспазаподобную (КП) активности циркулирующих и внутриклеточных протеасом в группах с лейкоплакией и плоскоклеточным раком ПР и разработать математическую модель оценки риска малигнизации лейкоплакии СОР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено исследование 61 пациента (28 мужчин и 33 женщины). Все исследуемые в возрасте от 21 до 75 лет. Было сформировано три группы: I группа: 19 пациентов с плоскоклеточным раком (T1-4N0-3M0-1); II группа: 20 пациентов с лейкоплакией СОР без атипии. В группу сравнения вошли 22 пациента с санированной ПР, с интактной СОР и с сохраненным системным здоровьем. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали информационное согласие.

ХТП- и КП-активности циркулирующих и внутриклеточных протеасом определяли в сыворотке крови и биоптатах, взятых с СОР по гидролизу соответствующего флуорогенного олигопептида на многорежимном микропланшетном ридере-имиджере Cytation1 при длине волны возбуждения 360 нм и эмиссии 460 нм, удельную активность протеасом выражали в единицах активности.

Результаты исследований представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (interquartile range). Для определения статистически значимой связи между количественными признаками в независимых выборках применяли критерий

Манна – Уитни. Оценивание корреляционных парных связей между количественными показателями осуществляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена со последующем трактованием значений коэффициентов: $\leq 0,3$ – слабая связи; $0,4–0,69$ – умеренная связь; $\geq 0,7$ – сильная связь.

Для оценки риска озлокачествления лейкоплакии СОР, выявления наиболее информативных факторов риска и создания прогностической модели использовали бинарную логистическую регрессию с принудительным включением изучаемых признаков (метод Enter). Качество полученной модели оценивали по матрице ошибок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значение удельной ХТП-активности циркулирующих протеасом при негомогенной лейкоплакии и плоскоклеточном раке ПР были в 1,76 раза и в 2,27 раза выше относительно группы сравнения. При попарном сравнении признаков наблюдалась статистически значимая разница ХТП-активности между группами негомогенной ($p < 0,001$) и гомогенной лейкоплакии, негомогенной лейкоплакии и плоскоклеточного рака ПР ($p = 0,04$) (табл. 1). Однако при анализе удельной КП активности циркулирующих протеасом не было выявлено статистически значимых различий при сравнении исследуемых групп, кроме сравнения группы плоскоклеточного рака ПР и группы сравнения ($p = 0,04$).

Значения удельной ХТП активности внутриклеточных протеасом в биоптатах взятых с патологического очага в группах гомогенной, негомогенной лейкоплакии и плоскоклеточного рака ПР была в 1,6, 2,38 и 3 раз выше по сравнению с группой сравнения ($p^2 = 0,002$, $p^4 = 0,004$, $p^6 = 0,03$). При этом наблюдались статистические значимые различия ХТПА внутриклеточных протеасом между неизменной тканью и патологическим очагом в группах гомогенной и негомогенной лейкоплакии СОР ($p^7 < 0,001$). Удельная КП активность внутриклеточных протеасом в биоптатах, взятых с патологического очага в группах гомогенной, негомогенной лейкоплакии и плоскоклеточного рака ПР, в 1,5, 2,8 и 3,3 раза выше по сравнению с группой сравнения ($p^2 = 0,003$, $p^4 = 0,012$, $p^8 < 0,001$). При этом наблюдались статистические значимые различия КПА внутриклеточных протеасом между неизменной тканью и патологическим очагом в группах гомогенной и негомогенной лейкоплакии СОР ($p^7 < 0,001$). Однако не было установлено статистически значимых различий в патологическом очаге в группах негомогенной лейкоплакии и плоскоклеточного рака ПР ($p^6 = 0,19$) (табл. 2).

При анализе корреляционной матрицы выявлены значимые корреляция между исследуемыми признаками (табл. 3), поэтому для дальнейшего анализа и построения более содержательной модели выбраны следующие признаки: ХТП активность циркулирующих протеасом в сыворотке крови и КП активность внутриклеточных протеасом в измененной ткани СОР.

Таблица 1. Флуориметрия циркулирующих протеасом в исследуемых группах

Table 1. Fluorimetry of circulating proteasomes in the study groups

Активность циркулирующих протеасом Circulating proteasome activity	Группа сравнения, n = 22 Comparison group, n = 22	Лейкоплакия СОР, n = 20 Oral leukoplakia, n=20		Плоскоклеточный рак ПР, n = 19 Oral squamous cell carcinoma, n = 19
		Гомогенная, n = 12 Homogenous, n=12	Негомогенная, n = 8 Non-homogenous, n=8	
ХТП / CTL	40.05 [30.73; 49;32]	47.22 [39.72; 53.57] $p^1 = 0.08$	70.75 [64.52; 74.27] $p^2 < 0.001$ $p^3 < 0.001$	90.96 [72.10; 108.87] $p^4 = 0.02$ $p^5 < 0.001$
КП / CL	109.8 [80.77; 137.50]	124.17 [106.05; 146.34] $p^1 = 0.2$	133.25 [124.44; 147.9] $p^2 = 0.5$ $p^3 = 0.13$	148.60 [100.65; 193.09] $p^4 = 0.4$ $p^5 = 0.04$

Значения в формате Me [Q1; Q3]; n – число наблюдений;

p^1 – значимость различий между группой гомогенной лейкоплакии и группой сравнения;

p^2 – значимость различий между группами гомогенной и негомогенной лейкоплакии;

p^3 – значимость различий между группой гомогенной лейкоплакии и группой сравнения;

p^4 – значимость различий между группой плоскоклеточного рака и негомогенной лейкоплакии;

p^5 – значимость различий между группой плоскоклеточного рака и группой сравнения

Values in Me [Q1; Q3]; n – number of observations;

p^1 – significant difference between homogeneous leukoplakia group and comparison group;

p^2 – significant difference between homogeneous and non-homogeneous leukoplakia groups;

p^3 – significant difference between homogeneous leukoplakia group and comparison group;

p^4 – significant difference between oral squamous cell carcinoma group and non-homogenous leukoplakia group;

p^5 – significant difference between oral squamous cell carcinoma group and comparison group

Таблица 2. Флуориметрия внутриклеточных протеасом в исследуемых группах
Table 2. Fluorimetry of intracellular proteasomes in the studied groups

Активность внутриклеточных протеасом Intracellular proteasome activity	Группа сравнения, n = 22 Comparison group, n = 22	Лейкоплакия СОР, n = 20 / Oral leukoplakia, n = 20				Плоскоклеточный рак ПР, n = 19 Oral squamous cell carcinoma, n = 19	
		Гомогенная, n = 12 Homogeneous, n = 20		Негомогенная, n = 8 Non-homogeneous, n = 8			
		Неизменная ткань Normal tissue	Патологический очаг Disease focus	Неизменная ткань Normal tissue	Патологический очаг Disease focus	Неизменная ткань Normal tissue	Патологический очаг Disease focus
ХТП / CTL	14.04 [11.01; 17.90]	11.06 [9.13; 14.38] $p^1 = 0.1$	22.51 [17.43; 27.2] $p^2 = 0.002$ $p^7 < 0.001$	21.32 [18.93; 25.17] $p^3 < 0.001$	33.34 [30.82; 38.3] $p^4 = 0.004$ $p^7 < 0.001$	17.78 [15.23; 24.72] $p^5 = 0.13$	42.82 [34.57; 52.68] $p^6 = 0.03$
КП / CL	18.64 [12.95; 22.92]	14.19 [11.41; 23.28] $p^1 = 0.4$	27.79 [23.29; 37.93] $p^2 = 0.003$ $p^7 < 0.001$	22.62 [16.13; 29.82] $p^3 = 0.09$	51.38 [31.75; 54.63] $p^4 = 0.012$ $p^7 < 0.001$	22.54 [14.64; 29.57] $p^5 = 0.8$	60.03 [42.52; 103.78] $p^6 = 0.19$

Значения в формате Me [Q1; Q3]; различие между группами определяли с применением критерия Манна – Уитни.

p^1 – значимость различий между неизменной тканью в группе гомогенной лейкоплакии и группой сравнения;

p^2 – значимость различий между патологическим очагом в группе гомогенной лейкоплакии и группой сравнения;

p^3 – значимость различий между неизменной тканью в группах гомогенной и негомогенной лейкоплакии;

p^4 – значимость различий между патологическим очагом в группах гомогенной и негомогенной лейкоплакии сравнения;

p^5 – значимость различий между неизменной тканью в группах плоскоклеточного рака и негомогенной лейкоплакии;

p^6 – значимость различий между патологическим очагом в группах плоскоклеточного рака и негомогенной лейкоплакии;

p^7 – значимость различий между неизменной тканью и патологическим очагом в группах гомогенной и негомогенной лейкоплакии;

p^8 – значимость различий между патологическим очагом в группе плоскоклеточного рака и группе сравнения;

n – число наблюдений.

Values in Me [Q1; Q3]; Mann-Whitney test determined intergroup differences.

p^1 – significant difference between normal tissue in the homogeneous leukoplakia and comparison groups;

p^2 – significant difference between disease foci in the homogenous leukoplakia and comparison groups;

p^3 – significant difference between normal tissue in the homogeneous and non-homogenous leukoplakia groups;

p^4 – significant difference between disease foci in the homogenous and non-homogenous leukoplakia groups;

p^5 – significant difference between normal tissue in the squamous cell carcinoma and non-homogeneous leukoplakia groups;

p^6 – significant difference between disease foci in the squamous cell carcinoma and non-homogenous leukoplakia groups;

p^7 – significant difference between normal tissue and disease focus in the homogenous and non-homogenous leukoplakia groups;

p^8 – significant difference between disease foci in the squamous cell carcinoma and comparison groups;

n – number of observations.

Для построения модели использовалась обучающая выборка, включающая в себя 39 пациентов с диагнозом «лейкоплакия» и «плоскоклеточный рак» ПР (20 пациентов с лейкоплакией СОР и 19 пациентов с плоскоклеточным раком ПР).

Полученные параметры модели указывают, что наибольший вес в предсказание риска малигнизации лейкоплакии СОР имеет ХТП активность циркулирующих протеасом (коэффициент Вальда равен 7,348, при $p = 0,007$). Коэффициент Вальда для КП активности внутриклеточных протеасом в измененной ткани СОР – 4,028 ($p = 0,045$) (табл. 4).

Для установления вероятности малигнизации лейкоплакии СОР (p), которая находится в диапазоне от 0 до 1, установленное для каждого признака число умножали на соответствующий коэффициент

логистической регрессии. Полученные числа суммировали поочередно с прибавлением рассчитанной константы (табл. 4).

Полученное уравнение линейной функции (y) является степенью для основания натурального логарифма (e)

$$p = 1 / (1 + e^{-y})$$

$Y = -9,283 + 0,078 * \text{ХТП активность циркулирующих протеасом} + 0,073 * \text{КП активность внутриклеточных протеасом}$

Доля правильных решений для группы пациентов с лейкоплакией СОР составила 94,7%, для группы с плоскоклеточным раком ПР – 82,4 %. Достоверность диагностики по предложенной математической модели составила 88,9% (табл. 5).

Таблица 3. Корреляционная матрица по Спирмену

Table 3. Spearman correlation matrix

	ХТП(н) / CTL(n)	КП(н) / CL(n)	ХТП(п) / CTL(d)	КП(п) / CL(d)	ХТП(к) / CTL(b)	КП(к) / CL(b)
ХТП(н) / CTL(n)	1	0.723**	0.771**	0.703**	0.297*	0.085
КП(н) / CL(n)	0.723**	1	0.513**	0.869**	0.087	0.094
ХТП(п) / CTL(d)	0.771**	0.513**	1	0.721**	0.473**	0.039
КП(п) / CL(d)	0.703**	0.869**	0.721**	1	0.243	0.189
ХТП(к) / CTL(b)	0.297*	0.087	0.473**	0.243	1	0.354**
КП(к) / CL(b)	0.085	0.094	0.039	0.189	0.354**	1

ХТП(н) – ХТП активность внутриклеточных протеасом в неизменной ткани СОР,

КП(н) – КП активность внутриклеточных протеасом в неизменной ткани СОР,

ХТП(п) – ХТП-активность внутриклеточных протеасом в измененной ткани СОР,

КП(п) – КП-активность внутриклеточных протеасом в измененной ткани СОР,

ХТП(к) – ХТП-активность циркулирующих протеасом в сыворотке крови,

КП(к) – активность циркулирующих протеасом в сыворотке крови.

**Статистически значимая корреляция на уровне 0,01 (двухсторонняя).

*Статистически значимая корреляция на уровне 0,05 (двухсторонняя)

CTL(n) – CTL-activity of intracellular proteasomes in normal oral tissue,

CL(n) – CL-activity of intracellular proteasomes in normal oral mucosa,

CTL(d) – CTL-activity of intracellular proteasomes in diseased oral mucosa,

CL(d) – CL-activity of intracellular proteasomes in diseased oral mucosa,

CTL(b) – CTL-activity of circulating proteasomes in the blood serum,

CL(b) – activity of circulating proteasomes in the blood serum.

**Statistically significant correlation at 0.01 (bilateral).

* Statistically significant correlation at 0.05 (bilateral)

Таблица 4. Параметры уравнения логистической регрессии с рассчитанной Exp(B)

Table 4. Parameters of logistic regression equation with calculated Exp(B)

Предикторы Predictors	В	Вальд Wald test	р	Exp(B) \ ОШ Exp(B) \ OR	95% ДИ / 95% CI	
					Нижняя Lower	Верхняя Upper
ХТП активность циркулирующих протеасом CTL-activity of circulating proteasomes	0.078	7.348	0.007	1.081	1.022	1.144
КП активность внутриклеточных протеасом в измененной ткани СОР CL-activity of intracellular proteasomes in diseased oral mucosa	0.073	4.028	0.045	1.076	1.002	1.156
Константа / Constant	-9.283	10.040	0.002	–	–	–

Таблица 5. Результаты классификации, полученные по обучающей выборке

Table 5. Classification results obtained by the training sample

Группа Group	Прогнозируемый диагноз / Preliminary diagnosis		Процент правильно классифицированных случаев Percentage of correctly classified cases
	Лейкоплакия Leukoplakia	Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	
Лейкоплакия Leukoplakia	18	1	94.7
Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	3	14	82.4
Общая процентная доля / Total percentage			88.9

Для примера использования логистической регрессии приводим клинические случаи.

ХТП-активность в сыворотке крови – 77,28 у. е.,

КП активность в сыворотке крови – 147 у.е.

ХТП-активность неизменной ткани СОР – 10,17 у. е.,

ХТП активность измененной ткани СОР – 25,45 у. е.,

КП активность неизменной ткани СОР – 27,23 у. е.,

КП активность измененной ткани СОР – 40,53 у. е.

Уравнение логистической регрессии:

$$1 / (1 + 2,71^{(-9,283 + 0,078 * 77,28 + 0,073 * 40,53)}) = 0,42$$

$$p = 0,42 < 0,5 - \text{лейкоплакия СОР}$$

Вероятность (р) отнесения данного случая к группе «плоскоклеточный рак» равняется 0,42, при пороге отсечения в 0,5.

ХТП активность в сыворотке крови – 58,23 у. е.,

КП-активность в сыворотке крови – 123,43 у.е.

ХТП активность неизменной ткани СОР – 16,98 у. е.,

ХТП активность измененной ткани СОР – 30,32 у. е.,

КП-активность неизменной ткани СОР – 22,45 у. е.,

КП-активность измененной ткани СОР – 46,23 у. е.

Уравнение логистической регрессии:

$$1 / (1 + 2,71^{(-9,283 + 0,078 * 58,23 + 0,073 * 46,23)}) = 0,13$$

$$p = 0,13 < 0,5 - \text{лейкоплакия СОР}$$

Вероятность (р) отнесения данного случая к группе «плоскоклеточный рак» равняется 0,13, при пороге отсечения 0,5.

Применение полученной статистической модели при изучении клинических данных позволяет провести дифференциальную диагностику пациентов с лейкоплакией СОР. Выявленные наиболее значимые клинические признаки указывают, что ХТП-активность циркулирующих и КП-активность внутриклеточных протеасом в измененной ткани СОР могут служить диагностическим критерием малигнизации лейкоплакии СОР. Данная логистическая модель доступна для применения в клинической практике и может использоваться с учетом рассчитанных коэффициентов.

Одним из актуальных направлений современной медицины является разработка методов раннего выявления малигнизации ПЗЗ СОР, в связи с сохраняющимся высоким уровнем распространенности, низким уровнем диагностики, сменой типичных клинических паттернов с появлением нетипичных форм поражения.

Лейкоплакия СОР относится к наиболее склонным к малигнизации ПЗЗ и представляет собой гиперкератоз, сопровождающийся воспалением стромы эпителия ПР в ответ на хронические экзогенные и эндогенные раздражения [8]. По данным зарубежных и отечественных исследователей, распространенность данного заболевания среди населения составляет от 0,5% до 3,46%, большинство поражений наблюдается в возрасте старше 50 лет. В структуре заболеваний СОР лейкоплакия занимает 13,2% [9]. Настораживает тот факт, что от 16% до 62% плоскоклеточного рака ПР связаны с уже существующей лейкоплакией, а риск ее малигнизации составляет до 10% [10].

Протеасомы выполняют избирательный протеолиз белков в клетке и участвуют в таких клеточных процессах, как регуляция клеточного цикла, пролиферации, неоангиогенеза, апоптоза, развития и метастазирования опухоли. Эти структуры состоят из цилиндрического ядра 20S, которое включает в себя четыре гетерогептамерных кольца [11]. Два внутренних β 118 кольца, расщепляющие субстраты, обладают каспазоподобной (β 1), трипсиноподобной (β 2) и химотрипсиноподобной (β 5) активностями [12]. Существует целый ряд исследований, показывающих участие протеасом в малигнизации ПЗЗ и в прогрессировании опухолей орофациальной области [13-17].

Имея в виду существенную роль УПС в механизме развития опухолей, можно предположить, что при распаде опухолевых клеток протеасомы попадают в кровь или секретируются во внеклеточное пространство [18]. Циркулирующие протеасомы могут формироваться при разрушении микрочастиц, образованных из выпячиваний мембран клеток с последующим появлением везикул из активированных клеток с



Рис. 1. Пациентка Ш., 50 лет. Негомогенная лейкоплакия СОР (бляшечная форма веррукузной лейкоплакии) боковой поверхности языка слева. (К13.2)

Fig. 1. Patient Sh., 50 y.o. Non-homogenous oral leukoplakia (plaque form of verrucous leukoplakia) of the left lateral surface of the tongue. (K13.2)



Рис. 2. Пациентка Ф., 45 лет. Гомогенная лейкоплакия СОР (плоская форма) альвеолярного отростка нижней челюсти справа. (К13.2)

Fig. 2. Patient F., 45 y.o. Homogeneous oral leukoplakia (flat-textured) of the right mandibular alveolar process (K13.2)

соответствующим содержимым, и выполняют роль межклеточных мессенджеров [19, 20]. Есть данные, что циркулирующие протеасомы участвуют в презентации антигенов и неклассической секреции белков, в горизонтальном переносе рибонуклеиновой кислоты (РНК), белков и в озлокачествлении опухолей [13, 21, 22]. Этим может быть обусловлено более высокое значение удельной активности циркулирующих протеасом по сравнению с внутриклеточными.

В ряде исследований продемонстрировано, при ПЗЗ и злокачественных новообразованиях (ЗНО) активность внутриклеточных протеасом и их активаторов была выше в патологическом очаге по сравнению с рядом расположенными неизмененными тканями [15, 23, 24]. Выявлено, что опухолевые клетки характеризуются высоким уровнем метаболизма, сопровождающимся явной пролиферацией и дисрегуляцией внутри- и внеклеточных процессов, особенно касающихся сохранения клеточного протеома [25]. Полученные результаты исследований свидетельствуют о поддержании высокой протеолитической активности в тканях первичных опухолей и в метастазах. При опухолях других локализации:

щитовидная железа, эндометрий, легкие, молочная железа было зафиксировано увеличение активности внутриклеточных протеасом в очаге опухоли по сравнению с окружающими тканями [26–28].

При опухолевой прогрессии происходят изменения на молекулярном уровне связанные с ингибированием апоптоза, усилением пролиферации, нарушением клеточного цикла. В таких условиях усиливается система ответственная за утилизацию отработавшего белкового и пептидного материала [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предложенная логит-модели для оценки риска малигнизации лейкоплакии СОР на основе показателей протеасомной системы опирается на обширную научно доказательную базу и позволяет повысить качество диагностики пациентов с лейкоплакией СОР. Применение расширенной диагностики на стоматологическом приёме и прогнозирование рисков малигнизации лейкоплакии СОР могут обеспечить повышение качества и усовершенствование диагностики пациентов с проявлениями лейкоплакии СОР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yactayo-Alburquerque MT, Alen-Méndez ML, Azanedo D, Comandé D, Hernández-Vásquez A. Impact of oral diseases on oral health-related quality of life: A systematic review of studies conducted in Latin America and the Caribbean. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252578. doi: 10.1371/journal.pone.0252578
2. Mulla M. Impact of Oral Diseases and Conditions on Oral Health-Related Quality of Life: A Narrative Review of Studies Conducted in the Kingdom of Saudi Arabia. *Cureus*. 2021;13(9):e18358. doi: 10.7759/cureus.18358
3. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019;394(10194):249–260. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8
4. Ивина АА, Родионов ВЭ, Бабиченко ИИ. Клинико-морфологические особенности лейкоплакии слизистой оболочки рта. *Архив патологии*. 2020;82(4):79–83. doi: 10.17116/patol20208204179
5. Межевикина ГС, Глухова ЕА. Современные методы диагностики предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018; 6(4):600–606. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-diagnostiki-predrakovyh-i-rakovyh-izmeneniy-sлизистой-оболочки-рта>
6. Brouns ER, Baart JA, Bloemena E, Karagozoglu H, van der Waal I. The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2013;18(1):e19–e26. doi: 10.4317/medoral.18756
7. Чойнзонов ЕЛ, Спирина ЛВ, Кондакова ИВ, Чижевская СЮ, Шишкин ДА, Кульбакин ДЕ. Прогностическая значимость определения активности протеасом в тканях плоскоклеточных карцином головы и шеи. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2014;34(4):103–108. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskaya-znachimost-opredeleniya-aktivnosti-proteasom-v-tkanyah-ploskokletочных-karцином-golovy-i-shei>
8. Woo SB. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head Neck Pathology*. 2019;13(3):423–439. doi: 10.1007/s12105-019-01020-6
9. Mohammed F, Fairuzekhan AT. Oral Leukoplakia. In: *StatPearls*. 2023. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442013/>
10. Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Research*. 2020;9:229. doi: 10.12688/f1000research.22941.1
11. Jang HH. Regulation of Protein Degradation by Proteasomes in Cancer. *Journal of Cancer Prevention*. 2018;23(4):153–161. doi: 10.15430/JCP.2018.23.4.153
12. Сорокин АВ, Ким ЕР, Овчинников ЛП. Протеасомная система деградации и процессинга белков. *Успехи биологической химии*. 2009;49:3–76. Режим доступа: <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Sorokin.pdf>
13. Voutsadakis IA. Ubiquitination and the ubiquitin – proteasome system in the pathogenesis and treatment of squamous head and neck carcinoma. *Anticancer*

Research. 2013;33(9):3527-3541. Режим доступа:

<https://ar.iarjournals.org/content/33/9/3527.long>

14. Harshbarger W, Miller C, Diedrich C, Sacchettini J. Crystal structure of the human 20S proteasome in complex with carfilzomib. *Structure*. 2015;23(2):418-424.

doi: 10.1016/j.str.2014.11.017

15. Morozov AV, Karpov VL. Proteasomes and Several Aspects of Their Heterogeneity Relevant to Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:761.

doi: 10.3389/fonc.2019.00761

16. Park J, Park E, Jung CK, et al. Oral proteasome inhibitor with strong preclinical efficacy in myeloma models. *BMC Cancer*. 2016;16:247.

doi: 10.1186/s12885-016-2285-2

17. Zijl van F, Krupitza G, Mikulits W. Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. *Mutation Research*. 2011;728(1-2):23-34.

doi: 10.1016/j.mrrev.2011.05.002

18. Tang K, Liu J, Yang Z, et al. Microparticles mediate enzyme transfer from platelets to mast cells: a new pathway for lipoxin A4 biosynthesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010;400(3):432-436.

doi: 10.1016/j.bbrc.2010.08.095

19. Yuan A, Farber EL, Rapoport AL, et al. Transfer of microRNAs by embryonic stem cell microvesicles. *PLoS One*. 2009;4(3):e4722.

doi: 10.1371/journal.pone.0004722

20. Юнусова НВ, Кондакова ИВ, Коломиец ЛА, Молчанов СВ Протеасомы и экзосомы при раке яичников: связь с особенностями клинического течения и прогнозом. *Сибирский онкологический журнал*. 2014;(4):53-59. Режим доступа:

<https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/67/69>

21. Keller S, König AK, Marmé F, et al. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes. *Cancer Letters*. 2009;278(1):73-81.

doi: 10.1016/j.canlet.2008.12.028

22. Rupp AK, Rupp C, Keller S, et al. Loss of EpCAM expression in breast cancer derived serum exosomes: role of proteolytic cleavage. *Gynecologic Oncology*. 2011;122(2):437-446.

doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.035

23. Lub S, Maes K, Menu E, De Bruyne E, Vanderkerken K, Van Valckenborgh E. Novel strategies to target the ubiquitin proteasome system in multiple myeloma. *Oncotarget*. 2016;7(6):6521-6537.

doi: 10.18632/oncotarget.6658

24. Vieira GV, Somera Dos Santos F, Lepique AP, et al. Proteases and HPV-Induced Carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3038-3042.

doi: 10.3390/cancers14133038

25. Sharova N, Zakharova L. Multiple forms of proteasomes and their role in tumor fate. *Recent Patents on Endocrine Metabolic Immune Drug Discovery*. 2008;2:152-161.

doi: 10.2174/187221408786241847

26. Родоман ГВ, Сумеди ИР, Шалаева ТИ, Плеханова АС, Шарова НП, Астахова М. Новый тест дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы. *Лечебное дело*. 2015;(3):72-76. Режим доступа:

<https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-test-differentsialnoy-diagnostiki-dobrokachestvennyh-i-zlokachestvennyh-opuholey-schitovidnoy-zhelezy>

27. Колегова ЕС, Кондакова ИВ, Завьялов АА. Малые белки теплового шока и убиквитин-протеасомная система при злокачественных опухолях. *Вопросы онкологии*. 2016;3:401-405.

doi: 10.37469/0507-3758-2016-62-3-401-405

28. Спирина ЛВ, Кондакова ИВ, Коломиец ЛА, Чернышова АЛ, Асадчикова ОН, Шарова НП, и др. Активность протеасом и их субъединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011;(4):64-67.

doi: 10.17650/1994-4098-2011-0-4-64-67

29. Gileva O, Libik T, Daurova F, Mudrova O, Tatiana R. Oral cancer awareness among aged patients with chronic oral mucosal diseases in Russian Federation. *BIO Web of Conference*. 2020;22(01027):7-9.

doi: 10.1051/bioconf/20202201027

30. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019;394(10194):249-260.

doi: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8

REFERENCES

1. Yactayo-Alburquerque MT, Alen-Méndez ML, Azanedo D, Comandé D, Hernández-Vásquez A. Impact of oral diseases on oral health-related quality of life: A systematic review of studies conducted in Latin America and the Caribbean. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252578.

doi: 10.1371/journal.pone.0252578

2. Mulla M. Impact of Oral Diseases and Conditions on Oral Health-Related Quality of Life: A Narrative Review of Studies Conducted in the Kingdom of Saudi Arabia. *Cureus*. 2021;13(9):e18358.

doi: 10.7759/cureus.18358

3. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*.

2019;394(10194):249-260.

doi: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8

4. Ivina AA, Rodionov VE, Babichenko II. Clinical and morphological features of leukoplakia of the oral mucosa. *Pathology Archive*. 2020;82(4):79-83 (In Russ.).

doi: 10.17116/patol20208204179

5. Mezhevnikina GS, Glukhova EA. Modern diagnostic methods precancerous and cancerous changes of the oral mucosa. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(4):600-606 (In Russ.). Available from:

<https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-diagnostiki-predrakovyh-i-rakovyh-izmeneniy-slizistoy-obolochki-rta>

6. Brouns ER, Baart JA, Bloemena E, Karagozoglu H, van der Waal I. The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2013;18(1):e19-e26. doi: 10.4317/medoral.18756
7. Choyznzonov EL, Spirina LV, Kondakova IV, Chizhevs-kaya SYu, Shishkin DA, Kulbakin DE. Prognostic value of proteasome activity determination in squamous cell carcinomas of head and neck. *Siberian scientific medical journal*. 2014;34 (4):103-108 (In Russ.). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskaya-znachimost-opredeleniya-aktivnosti-proteasom-v-tkanyah-ploskokletochnyh-kartsinom-golovy-i-shei>
8. Woo SB. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head Neck Pathology*. 2019;13(3):423-439. doi: 10.1007/s12105-019-01020-6
9. Mohammed F, Fairouz Khan AT. Oral Leukoplakia. In: *StatPearls*. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442013/>
10. Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Research*. 2020;9:229. doi: 10.12688/f1000research.22941.1
11. Jang HH. Regulation of Protein Degradation by Proteasomes in Cancer. *Journal of Cancer Prevention*. 2018;23(4):153-161. doi: 10.15430/JCP.2018.23.4.153
12. Sorokin AV, Kim ER, Ovchinnikov LP. Proteasome system of protein degradation and processing. *Advances in biological chemistry*. 2009;49:3-76 (In Russ.). Available from: <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Sorokin.pdf>
13. Voutsadakis IA. Ubiquitination and the ubiquitin – proteasome system in the pathogenesis and treatment of squamous head and neck carcinoma. *Anticancer Research*. 2013;33(9):3527-3541. Available from: <https://ar.iiarjournals.org/content/33/9/3527.long>
14. Harshbarger W, Miller C, Diedrich C, Sacchettini J. Crystal structure of the human 20S proteasome in complex with carfilzomib. *Structure*. 2015;23(2):418-424. doi: 10.1016/j.str.2014.11.017
15. Morozov AV, Karpov VL. Proteasomes and Several Aspects of Their Heterogeneity Relevant to Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:761. doi: 10.3389/fonc.2019.00761
16. Park J, Park E, Jung CK, et al. Oral proteasome inhibitor with strong preclinical efficacy in myeloma models. *BMC Cancer*. 2016;16:247. doi: 10.1186/s12885-016-2285-2
17. Zijl van F, Krupitza G, Mikulits W. Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. *Mutation Research*. 2011;728(1-2):23-34. doi: 10.1016/j.mrrev.2011.05.002
18. Tang K, Liu J, Yang Z, et al. Microparticles mediate enzyme transfer from platelets to mast cells: a new pathway for lipoxin A4 biosynthesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010;400(3):432-436. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.08.095
19. Yuan A, Farber EL, Rapoport AL, et al. Transfer of microRNAs by embryonic stem cell microvesicles. *PLoS One*. 2009;4(3):e4722. doi: 10.1371/journal.pone.0004722
20. Yunusova NV, Kondakova IV, Kolomiets LA, Molchanov SV. Proteasomes and exosomes in ovarian cancer: relationship with clinical course and prognosis. *Siberian journal of oncology*. 2014;(4):53-59 (In Russ.). Available from: <https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/67/69>
21. Keller S, König AK, Marmé F, et al. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes. *Cancer Letters*. 2009;278(1):73-81. doi: 10.1016/j.canlet.2008.12.028
22. Rupp AK, Rupp C, Keller S, et al. Loss of EpCAM expression in breast cancer derived serum exosomes: role of proteolytic cleavage. *Gynecologic Oncology*. 2011;122(2):437-446. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.035
23. Lub S, Maes K, Menu E, De Bruyne E, Vanderkerken K, Van Valckenborgh E. Novel strategies to target the ubiquitin proteasome system in multiple myeloma. *Oncotarget*. 2016;7(6):6521-6537. doi: 10.18632/oncotarget.6658
24. Vieira GV, Somera Dos Santos F, Lepique AP, et al. Proteases and HPV-Induced Carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3038-3042. doi: 10.3390/cancers14133038
25. Sharova N, Zakharova L. Multiple forms of proteasomes and their role in tumor fate. *Recent Patents on Endocrine Metabolic Immune Drug Discovery*. 2008;2:152-161. doi: 10.2174/187221408786241847
26. Rodoman GV, Sumedi IR, Shalaeva TI, Plekhanova AS, Sharova NP, Astakhova M. A new test for the differential diagnosis of benign and malignant tumors of the thyroid gland. *Medical business*. 2015;3:72-76 (In Russ.). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-test-differentsialnoy-diagnostiki-dobrokachestvennyh-i-zlokachestvennyh-opuholey-schitovidnoy-zhelezy>
27. Kolegova ES, Kondakova IV, Zavyalov AA. Small heat shock proteins and the ubiquitin-proteasome system in malignant tumors. *Issues of oncology*. 2016;3:401-405. doi: 10.37469/0507-3758-2016-62-3-401-405
28. Spirina LV, Kondakova IV, Kolomiets LA, Chernyshova AL, Asadchikova ON, Sharova NP, et al. Activity of proteasomes and their subunit composition in hyperplastic processes and endometrial cancer. *Tumors of the female reproductive system*. 2011;(4):64-67. doi: 10.17650/1994-4098-2011-0-4-64-67
29. Gileva O, Libik T, Daurova F, Mudrova O, Tatiana R. Oral cancer awareness among aged patients with chronic oral mucosal diseases in Russian Federation. *BIO Web of Conference*. 2020;22(01027):7-9. doi: 10.1051/bioconf/20202201027
30. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019;394(10194):249-260. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Михалев Дмитрий Евгеньевич, аспирант кафедры стоматологии Сибирского государственного медицинского университета, Томск, Российская Федерация

Для переписки: dm199412@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5899-3872>

Байдик Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии Сибирского государственного медицинского университета, Томск, Российская Федерация

Для переписки: olgabaidik@yandex.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4748-4175>

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лаборатори-

ей биохимии опухолей Научно-исследовательского института онкологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук Томск, Российская Федерация

Для переписки: kondakova@oncology.tomsk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0947-8778>

Мухамедов Марат Рафкатович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

Для переписки: muhamedov@oncology.tomsk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1555-050X>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Dmitry E. Mikhalev, DMD, PhD Student, Department of Dentistry, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

For correspondence: dm199412@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0647-3576>

Olga D. Baidik, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dentistry, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

For correspondence: olgabaidik@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4748-4175>

Irina V. Kondakova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Tumour Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

For correspondence: kondakova@oncology.tomsk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0947-8778>

Marat R. Muhamedov, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Head and Neck Tumours, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

For correspondence: muhamedov@oncology.tomsk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1555-050X>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/ Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 27.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2023

Принята к публикации / Accepted 08.06.2023