

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Конторщикова К.Н., Казарина Л.Н., Гулян У.Г., Пурсанова А.Е., Захарова А.Р., Конторщиков М.М., Гущина О.О.

МОНИТОРИНГ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПРЕДРАКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА, ИСПОЛЬЗУЮЩИХ ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ КОНСТРУКЦИИ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, 603950, Нижний Новгород, Россия

Особую сложность в комплексной терапии и реабилитации больных с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта составляет ортопедическое лечение. В связи с этим у пациентов с хроническими воспалительно-деструктивными повреждениями слизистой оболочки рта необходимо контролировать изменения в ротовой полости с учетом клинико-лабораторных данных. В качестве диагностического материала в стоматологических исследованиях чаще всего используется ротовая жидкость, состав и свойства которой отражают функциональные изменения организма. Однако, исследований, обосновывающих рациональное ортопедическое лечение у таких пациентов, крайне недостаточно: отсутствуют данные о влиянии ортопедических конструкций на первичный метаболизм в полости рта у больных с предраковыми заболеваниями. В связи с этим целью данной работы явилось изучение биохимических показателей ротовой жидкости у больных, использующих ортопедические конструкции, для выявления прогностических факторов предраковых состояний. В ротовой жидкости определяли уровни общего белка, общего холестерина, триглицеридов, лактата. Свободнорадикальное окисление оценивалось по интенсивности индуцированной биоchemилуминесценции и по уровням продуктов перекисного окисления липидов. В ротовой жидкости у пациентов с предраком слизистой оболочки по сравнению с пациентами контрольной группы выявлена значимо более высокая интенсивность свободнорадикального окисления при соответствующем снижении антиоксидантной активности. Статистически значимо повышен уровень конечных продуктов перекисного окисления липидов - оснований Шиффа. Среди метаболитов ротовой жидкости имело место снижение уровней белка и повышение уровней холестерина и лактата. При этом установлена положительная корреляционная зависимость между показателями свободнорадикального окисления и лактата, свободнорадикального окисления и холестерина, но отрицательная с уровнями белка и триглицеридов. Что касается антиоксидантной системы защиты, имела место отрицательная корреляция между показателем tg (-2a) и уровнем лактата и положительная с уровнем триглицеридов, а также положительная корреляция между параметром Z и уровнем общего белка. Полученные изменения биохимических показателей ротовой жидкости можно использовать для подтверждения диагноза предрака слизистой оболочки рта у пациентов, имеющих ортопедические конструкции.

Ключевые слова: ротовая жидкость; ортопедические конструкции; предраковые заболевания; биохимический анализ.

Для цитирования: Конторщикова К.Н., Казарина Л.Н., Гулян У.Г., Пурсанова А.Е., Конторщиков М.М., Захарова А.Р., Гущина О.О. Мониторинг биохимических показателей ротовой жидкости у больных с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта, использующих ортопедические конструкции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (1): 19-23. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-1-19-23>

Для корреспонденции: Конторщикова Клавдия Николаевна, д-р биол. наук, проф., зав. каф. клин. лаб. диагностики; e-mail: kontkn@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 08.07.2021

Принята к печати 20.08.2021

Опубликовано 28.01.2022

Kontorshchikova K.N., Kazarina L.N., Gulyan U.G., Pursanova A.E., Kontorshchikov M.M., Zakharova A.R., Gushchina O.O.

MONITORING OF BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE ORAL FLUID IN PATIENTS WITH PRECANCEROUS OF THE ORAL MUCOSA USING ORTHOPEDIC STRUCTURES

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Orthopedic treatment is of particular difficulty in the complex therapy and rehabilitation of patients with precancerous diseases of the oral mucosa. In this regard, in patients with chronic inflammatory and destructive lesions of the oral mucosa, it is necessary to control changes in the oral cavity, taking into account clinical and laboratory data. Oral fluid is most often used as a diagnostic material in dental research, the composition and properties of which reflect functional changes in the body. However, the studies that substantiate rational orthopedic treatment in such patients are extremely insufficient: there are no data on the effect of orthopedic structures on the primary metabolism in the oral cavity in patients with precancerous diseases. In this regard, the purpose of this work was to study the biochemical parameters of the oral fluid in patients using orthopedic structures to identify the prognostic factors of precancerous conditions. In the oral fluid, the levels of total protein, total cholesterol, triglycerides, and lactate were determined. Free radical oxidation was assessed by the intensity of induced biochemiluminescence and by the levels of lipid peroxidation products. In the oral fluid of patients with mucosal precancer compared with patients in the control group, a significantly higher intensity of free radical oxidation was revealed with a corresponding decrease in antioxidant activity. The level of the end products of lipid peroxidation - Schiff's bases - was statistically significantly increased. Among the metabolites of the oral fluid, there was a decrease in protein levels and an increase in cholesterol and lactate levels. At the same time, a positive correlation was established between the indicators of free radical oxidation and lactate, free radical oxidation and cholesterol, but negative with the levels of protein and triglycerides. Regarding the antioxidant system, there was a negative correlation between

the $tg(-2\alpha)$ value and the lactate level and positive with the triglyceride level, as well as a positive correlation between the Z parameter and the total protein level. The obtained changes in the biochemical parameters of the oral fluid can be used to confirm the diagnosis of precancer of the oral mucosa in patients with orthopedic structures.

Key words: oral fluid; orthopedic structures; precancerous diseases; biochemical analysis.

For citation: Kontorshchikova K.N., Kazarina L.N., Gulyan U.G., Pursanova A.E., Kontorshchikov M.M., Zakharova A.R., Gushchina O.O. Monitoring of biochemical parameters of the oral fluid in patients with recancerous of the oral mucosa. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (1): 19-23 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-1-19-23>

For correspondence: Kontorshchikova Klavdiia Nikolaevna, Doctor of Biological Sciences, professor, Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics; e-mail: kontkn@mail.ru

Information about authors:

Kontorshchikova K.N., <https://orcid.org/0000-0001-8345-9359>;
Kazarina L.N., <https://orcid.org/0000-0001-5033-7945>;
Gulyan U.G., <https://orcid.org/0000-0002-8138-7950>;
Pursanova A.E., <https://orcid.org/0000-0002-4137-2834>;
Kontorshchikov M.M., <https://orcid.org/0000-0002-0262-5448>;
Zakharova A.R., <https://orcid.org/0000-0002-8802-7915>;
Gushchina O.O., <https://orcid.org/0000-0003-3826-3984>.

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 08.07.2021

Accepted 20.08.2021

Published 28.01.2022

Введение. В структуре предраковых заболеваний слизистой оболочки рта преобладают красный плоский лишай (эрозивная и гиперкератотическая форма) и лейкоплакия (эрозивно-язвенная и веррукозная форма), которые выявляются у 20-35% пациентов [1]. Ортопедические конструкции и материалы могут вызывать клинические симптомы непереносимости, а также служить триггерными факторами и приводить к обострению заболеваний слизистой оболочки рта [2]. У таких пациентов следует придерживаться особого подхода в выборе метода лечения, рациональных конструкций и материалов с учетом клинико-лабораторных данных [3]. В качестве диагностического материала в стоматологических исследованиях чаще всего используется ротовая жидкость. Однако, исследований, обосновывающих рациональное ортопедическое лечение у таких пациентов, крайне недостаточно: отсутствуют данные о влиянии ортопедических конструкций на обменные процессы в полости рта у больных с предраковыми заболеваниями.

Цель работы: изучение биохимических показателей ротовой жидкости у больных с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта, имеющих ортопедические конструкции, для выявления прогностических факторов злокачественного перерождения.

Материал и методы. Работа проводилась на базе кафедры пропедевтической стоматологии и кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Обследованы 40 человек в возрасте от 49 до 69 лет. Основную группу составили 20 пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта: 10 (50%) с эрозивно-язвенной формой плоского лишая и 10 (50%) – с веррукозной лейкоплакией. Все пациенты имели в ротовой полости ортопедические конструкции. В контрольную группу вошли 20 человек, использующих различные протезы, но без патологии слизистой оболочки рта.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013 г.) и одобрено этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие. Материалом для биохимических

анализов явилась ротовая жидкость, собранная пациентами в стерильный пластиковый одноразовый контейнер согласно правилам подготовки и процедуры сбора [4].

Оценка показателей свободнорадикального окисления ротовой жидкости проводилась методом индуцированной биохемилюминесценции на приборе БХЛ-07 (ООО «Медозонс», Россия), сопряженным с компьютером IBMPC/AT в диалоговом режиме. Полученная хемилюминограмма включала следующие параметры: I_{max} в милливольтгах (mV) – максимальная интенсивность свечения; S в милливольтгах (mV) – светосумма хемилюминесценции за 30 секунд; Z (отн.ед.) – параметр, характеризующий интенсивность антиоксидантной системы защиты; tg(-2α) (отн.ед.) – показатель, характеризующий скорость восстановления антиоксидантной системы защиты [5]. Уровни продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов – ДК, триеновых конъюгатов – ТК, оснований Шиффа – ОШ) определяли в гептан-изопропанольных фракциях [6]. Результаты представляли в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.). Для количественного определения общего белка (г/л) биуретовым методом использовали набор реагентов «Общий белок -UTS» (ЗАО «А/О Юнимед», Россия). Определение концентрации общего холестерина (ХС) (в ммоль/л) ферментативным методом осуществляли с помощью набора реагентов «Холестерин-UTS» (ЗАО «А/О Юнимед», Россия); определение уровней триглицеридов (ТГ) (в ммоль/л) ферментативным методом с помощью набора реагентов «Триглицериды-UTS» (ЗАО «А/О Юнимед», Россия). Концентрацию лактата (в ммоль/л) измеряли ферментативным методом с использованием набора реагентов «Lactate FS» («DiaSys Diagnostic Systems GmbH», Германия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statplus 6, «AnalystSoft» 2018 с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Результаты представляли в виде медианы (Me) и перцентилей (25%; 75%). Две выборки считали принадлежащими к разным генеральным совокупностям при $p \leq 0.05$. Проводили корреляционный анализ Spearman для непараметрических данных с расче-

том коэффициента корреляции и уровня его значимости.

Результаты и обсуждение. В соответствии с поставленной целью определяли интенсивность свободнорадикального окисления в ротовой жидкости пациентов с предраковым состоянием по сравнению с пациентами контрольной группой.

Как следует из данных, приведенных в табл. 1, медианы параметра I max были значимо выше по сравнению с контролем. Это свидетельствует о более высокой интенсивности свободнорадикального окисления в ротовой жидкости пациентов с предраковыми состояниями по сравнению с лицами контрольной группы, имеющими ортопедические конструкции, но без повреждений слизистой оболочки рта. В то же время медиана показателя хемиллюминограммы tg (-2α) оказалась статистически значимо выше по сравнению с контролем. Чем больше величина этого показателя, тем ниже активность антиоксидантной системы.

Медиана уровней ОШ статистически значимо выше по сравнению с контролем (табл. 2), что свидетельствовало о накоплении в ротовой жидкости пациентов с предраковыми состояниями конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – ОШ – продуктов. Известно, что ОШ являются жесткими продуктами, которые повреждают мембраны клеток и могут являться причиной злокачественного перерождения клеток. Повышение данных соединений в ротовой жидкости можно объяснить тем, что свободно-радикальные процессы, начавшиеся в тканях ротовой полости, возможно, вследствие повреждения их ортопедическими конструк-

циями, переходят и на биологические жидкости. Отсюда, происходящие в тканях слизистой оболочки реакции находят свое отражение в ротовой жидкости.

Как видно из данных табл. 3, у пациентов с предраковыми состояниями статистически значимо снижена медиана уровня общего белка в ротовой жидкости, тогда как медианы уровня холестерина и лактата статистически значимо выше по сравнению с контролем.

При проведении анализа корреляционных зависимостей в контрольной группе выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость между показателями I max и уровнем белка ($r_s = -0,451$). Такую корреляцию можно объяснить тем, что основные антиоксиданты (в частности, ферменты) являются белками. Поэтому, чем ниже уровень белков, тем интенсивнее будет протекать свободнорадикальное окисление. Подтверждение этому является наличие положительной корреляции между показателями антиоксидантной защиты tg (-2α) и уровнем общего белка ($r_s = 0,447$). Отрицательная связь между уровнем ДК и уровнем ХС ($r_s = -0,489$) обусловлена тем, что ХС также обладает антиоксидантными свойствами. Чем меньше его уровень, тем выше уровень первичных продуктов перекисного окисления липидов – ДК.

Корреляционные зависимости между показателями окислительного стресса и метаболитами ротовой жидкости пациентов с предраковыми состояниями изменялись по сравнению с контрольной группой. Появление положительной зависимости между I max и уровнем лактата можно объяснить тем, что при злокачественном

Таблица 1

Показатели хемиллюминограммы ротовой жидкости, Me ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)

Показатели	Контрольная группа, n=20		Пациенты с предраковыми состояниями, n=20		U-критерий Манна-Уитни
	Med (Q25; Q75)	Пределы; 95% ДИ	Med (Q25; Q75)	Пределы; 95% ДИ	
I max, mV	630 (553; 716)	384 - 926	769 (623; 874) *	471 - 1173	0,0209
S, mV/30сек	2472 (2083; 3393)	1590 - 6423	2958 (2451; 3527)	1808 - 6647	0,0761
tg(-2α), отн.ед.	-270,0 (-303,0; 231,5)	-437,0 - -161,0	-355,0 (-391,5; -275,0) *	-563,0 - -203,0	0,0022
Z, отн.ед.	4,059 (3,601; 4,767)	3,117 - 7,809	3,796 (3,549; 4,183)	3,274 - 6,491	0,1439

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при $p \leq 0,05$; n – число обследованных.

Таблица 2

Содержание продуктов перекисного окисления липидов ротовой жидкости, Me ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)

Показатели	Контрольная группа, n=20		Пациенты с предраковыми состояниями, n=20		U-критерий Манна-Уитни
	Med (Q25; Q75)	Пределы; 95% ДИ	Med (Q25; Q75)	Пределы; 95% ДИ	
ДК, ед.опт.пл.	0,2137 (0,1700; 0,2244)	0,1412 - 0,2359	0,2103 (0,1871; 0,2334)	0,1380 - 0,2614	0,1048
ТК, ед.опт.пл.	0,1240 (0,0951; 0,1735)	0,0538 - 0,3995	0,1330 (0,1026; 0,1517)	0,0607 - 0,4562	0,1543
ОШ, отн.ед.	11,8907 (5,8847; 17,4226)	2,6883 - 25,8201	15,2499 (8,6722; 21,5110) *	1,3936 - 48,5453	0,0391

Таблица 3

Биохимические показатели ротовой жидкости, Me ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)

Показатели	Контрольная группа, n=20		Пациенты с предраковыми состояниями, n=20		U-критерий Манна-Уитни
	Med (Q25; Q75)	Пределы; 95% ДИ	Med (Q25; Q75)	Пределы; 95% ДИ	
Общий белок, г/л	2,51 (2,07; 2,89)	1,27 - 4,23	1,08 (0,60; 1,75) *	0,16 - 2,83	0,0052
Общий холестерин, ммоль/л	0,08 (0,07; 0,13)	0,05 - 0,24	0,12 (0,08; 0,18) *	0,05 - 0,25	0,0343
Триглицериды, ммоль/л	0,05 (0,03; 0,09)	0,02 - 0,20	0,06 (0,03; 0,09)	0,02 - 0,10	0,1491
Лактат, ммоль/л	0,28 (0,25; 0,30)	0,20 - 0,39	0,33 (0,23; 0,39)	0,13 - 0,71	0,01257

Таблица 4

Корреляционные зависимости между показателями окислительно-го стресса и уровнями метаболитов ротовой жидкости пациентов с предраковыми состояниями

Показатели окислительного стресса	Метаболиты			
	Общий белок, г/л	Общий холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Молочная кислота, ммоль/л
Imax, мV	$r_s = 0,316$ $p = 0,025$	$r_s = 0,468^*$ $p = 0,009$	$r_s = -0,556^*$ $p = 0,008$	$r_s = 0,541^*$ $p = 0,0085$
S, мV/сек	$r_s = 0,643^*$ $p = 0,092$	$r_s = 0,374$ $p = 0,042$	$r_s = -0,408$ $p = 0,011$	$r_s = 0,311$ $p = 0,023$
Z, отн.ед.	$r_s = 0,530^*$ $p = 0,007$	$r_s = 0,039$ $p = 0,038$	$r_s = 0,009$ $p = 0,023$	$r_s = -0,032$ $p = 0,011$
tg(-2a), отн.ед.	$r_s = -0,082$ $p = 0,031$	$r_s = -0,423$ $p = 0,031$	$r_s = 0,523^*$ $p = 0,0091$	$r_s = -0,578^*$ $p = 0,0091$
ДК, ед.опт.пл.	$r_s = -0,169$ $p = 0,010$	$r_s = -0,289$ $p = 0,019$	$r_s = 0,357$ $p = 0,017$	$r_s = -0,395$ $p = 0,0121$
ТК, ед.опт.пл.	$r_s = -0,090$ $p = 0,0071$	$r_s = -0,353$ $p = 0,023$	$r_s = -0,352$ $p = 0,011$	$r_s = -0,110$ $p = 0,034$
ОШ, ед.опт.пл.	$r_s = -0,083$	$r_s = -0,374$ $p = 0,010$	$r_s = -0,309$ $p = 0,012$	$r_s = -0,146$ $p = 0,043$
ОШ/(ДК+ТК), отн.ед.	$r_s = -0,019$	$r_s = -0,131$ $p = 0,012$	$r_s = -0,173$	$r_s = -0,037$ $p = 0,041$

Примечание. r_s – коэффициент корреляции Спирмена. Жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели.

перерождении тканей имеет место закисление внутренней среды клеток. Отрицательная корреляционная связь с уровнем ТГ ($r_s = -0,556$) обусловлена способностью ТГ к окислению: чем интенсивнее протекают реакции свободнорадикального окисления, тем быстрее окисляются ТГ. Повышение уровня холестерина по сравнению с контрольной группой можно объяснить, с одной стороны, повреждением мембран при свободнорадикальном окислении и поступлением ХС в ротовую жидкость, с другой, накоплением ХС в мембранах как субстрата, необходимого для деления злокачественно перерожденных клеток. Данный факт подтверждается наличием прямой корреляционной зависимости ($r_s = 0,468$) между показателем интенсивности свечения Imax и уровнем ХС. Одновременно обнаруживаются прямо противоположные по знаку корреляции между показателями антиоксидантной системы защиты и анализируемыми метаболитами ротовой жидкости. Так, установлено наличие положительной корреляции между показателем Z и уровнем общего белка ($r_s = 0,530$), между tg (-2a) и уровнем ТГ ($r_s = 0,523$), но отрицательная с уровнем лактата ($r_s = -0,578$).

В проведенном нами исследовании обнаружено снижение уровней общего белка в ротовой жидкости у пациентов с предраковыми состояниями по сравнению с пациентами, имеющими стоматологические протезы, но не имеющими повреждений слизистой оболочки ротовой полости. Известно, что для онкологических больных характерно ускорение процессов глюконеогенеза, что ведет к истощению белковых и жировых депо. Кроме того, имеет место, повышенный катаболизм белков организма. Имеются сведения об обнаружении и прогностическом значении индивидуальных белков, например, Glut-1 и Glut-3, лактоферрина [7, 8] и белковых маркеров, например, p53, Ki-67, bcl-2 [9–11] в ротовой жидкости пациентов с предраком красной каймы губ. В нашем исследовании у пациентов с предраковыми состояниями наблюдались изменения в уровнях липидов. При этом установлено значимое

снижение уровней триглицеридов, но повышение уровня холестерина по сравнению с контрольной группой. Источником ряда липидов в слюне являются мембраны секреторных везикул, фрагменты мембран бактериальных клеток. Значительная часть слюнных липидов находится в связанном состоянии с белками [12, 13]. Атипизм обмена липидов при злокачественном перерождении может быть связан с повышенной утилизацией жирных кислот и холестерина (опухоль как «ловушка липидов»), активацией синтеза липидных структур клеток, интенсификацией процессов липопероксидации. Основное значение липидов при злокачественном перерождении тканей – энергетическое и пластическое обеспечение усиленных анаболических процессов, реакций синтеза структур интенсивно делящихся опухолевых клеток. Ранее было показано увеличение содержания холестерина в опухолевых клетках и в нормальных тканях, окружающих опухоль [14].

У пациентов с предраковыми состояниями статистически значимо были повышены показатели хемиллюминограммы, свидетельствующие об активном свободнорадикальном процессе, при одновременном снижении показателей антиоксидантной системы защиты. Итогом повышенной активации свободнорадикального окисления явилось значимое повышение уровней конечных продуктов ПОЛ – оснований Шиффа, что указывало на повреждение клеточных мембран слизистой оболочки ротовой полости и возможной провокации злокачественного перерождения тканей. Известно, что свободные радикалы индуцируют канцерогенез и принимают активное участие в процессе роста злокачественных новообразований [15]. В ряде исследований установлено повышение показателей хемиллюминесценции ротовой жидкости и сыворотки крови у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта по сравнению с контрольной группой [16, 17]. Имеются сведения о накоплении вторичных продуктов перекисного окисления липидов у пациентов с предраковыми заболеваниями полости рта [18].

Выводы. Таким образом, в наших исследованиях по изучению биохимических показателей ротовой жидкости пациентов с предраковыми состояниями и пациентами контрольной группы, также использующих ортопедические конструкции, выявлены статистически значимые различия в повышении уровня холестерина и лактата при снижении уровней общего белка и триглицеридов. Одновременно отмечались существенные различия в показателях свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы защиты, свидетельствующие об активном свободнорадикальном процессе, протекающем в слизистой оболочке ротовой полости пациентов с предраковыми состояниями, по всей видимости, вызванными повреждениями неудачных ортопедических конструкций, по сравнению с контрольной группой.

Полученные нами результаты углубляют понимание механизма развития предракового состояния у пациентов с ортопедическими конструкциями в ротовой полости, и могут быть использованы для отбора новых диагностических и прогностических маркеров

ЛИТЕРАТУРА (п. 8 см. REFERENCES)

1. Пурсанова А.Е., Казарина Л.Н., Гулян У.Г., Серхель Е.В., Белозеров А.Е., Казарин А.С. Совершенствование диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. *Вятский медицинский журнал.* 2019; 60-61: 22-4.

2. Городилова Е.А., Гилева О.С., Кошкин С.В., Халявина И.Н. Междисциплинарные подходы к комплексному лечению больных с распространенным красным плоским лишаем кожи и слизистой оболочки рта: роль протетического лечения. *Вятский медицинский вестник*. 2016; 4 (52): 20-6.
3. Загородняя Е. Б., Осковский Г.И., Башаров А.Я., Щеглов А.В. Оценка клинической эффективности местной терапии у больных с хроническими воспалительно-деструктивными заболеваниями слизистой полости рта. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012; 1: 84.
4. Гильмиярова Ф.Н. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости. Учебное пособие. М.: Известия; 2006.
5. Кузьмина Е.И., Нелюбин А.С., Щенникова М.К. Применение индуцированной хемилуминесценции для оценки свободно-радикальных реакций в биологических субстратах. *Межвузовский сборник биохимии и биофизики микроорганизмов*. Горький: Волго-Вятское издательство; 1983.
6. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б. Г. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах. *Вопросы медицинской химии*. 1989; 1: 127-3.
7. Иванова О.В., Иванов В.М., Шейкин М.В. Клиническое значение лактоферрина слюны в индивидуальном прогнозировании осложнений при санации полости рта больных с местно-распространенным раком слизистой полости рта. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014; 3: 82-4.
9. Леонтьева Е.С., Егоров М.А., Кузнецова Р.Г. Иммуногистохимические маркеры в диагностике предраковых поражений слизистой оболочки рта и красной каймы губ. *Практическая медицина*. 2012; 8 (64): 20-2.
10. Мухамеджанова Л.Р., Егоров М.А., Кулагин Р.Н., Нефёдов В.П. Клинико-морфологические параллели в диагностике заболеваний красной каймы губ. *Современное искусство медицины*. 2012; 5: 42-7.
11. Егоров М.А., Мухамеджанова Л.Р., Кулагин Р.Н., Кузнецова Р.Г. Информативность определения биомаркёров p53 и Ki-67 у пациентов с плоскоклеточным раком губы. *Практическая медицина*. 2013; 1-2 (69): 36-9.
12. Данилова Л.А., Чайка Н.А. Биохимия полости рта: учебное пособие. СПб: СпецЛит; 2012.
13. Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская И.Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. М.: БИНОМ; 2014.
14. Липиды и рак. Очерки липидологии онкологического процесса. Безуглов В.В., Коновалов С.С., ред. СПб: Прайм-ЕВРОЗНАК; 2009.
15. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей. М.:РКНПК МЗ РФ; 2001.
16. Григорьева Т.М. Хемилуминесцентный анализ для скрининга уровня липидной перекисидации в слюне. *Университетская наука: взгляд в будущее*. 2018; 35(5): 37-40.
17. Герасимова Л.П., Чемикосова Т.С., Вильданов М.Н. Обоснование коррекции свободнорадикального окисления ротовой жидкости в лечении лейкоплакии слизистой оболочки рта. *Пародонтология*. 2016; 21(1): 64- 8.
18. Мякишева Ю.В., Колсанов А.В., Власов М.Ю., Соколов А.В. Неинвазивная диагностика состояния обменных процессов в организме: маркеры ротовой жидкости. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 5:14.
2. Gorodilova E.A., Gileva O.S., Koshkin S.V., Khalyavina I.N. Interdisciplinary approaches to the complex treatment of patients with common lichen planus of the skin and oral mucosa: the role of prosthetic treatment. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2016; 4 (52): 20-6. (in Russian)
3. Zagorodnyaya E.B., Oskolsky G.I., Basharov A.Ya., Shcheglov A.V. Valuation of the clinical efficacy of local therapy in patients with chronic inflammatory and destructive diseases of the oral mucosa. *Dal'nevostochnyi meditsinskiy zhurnal*. 2012; 1: 84. (in Russian)
4. Gil'miyarova F.N. Analytical approaches to the study of indicators of metabolism in the oral fluid. Moscow: Izvestia; 2006. (in Russian)
5. Kuz'mina E.I., Nelyubin A.S., Shchennikova M.K. The use of induced chemiluminescence for the assessment of free radical reactions in biological substrates. *Mezhvuzovskiy sbornik biokhimii i biofiziki mikroorganizmov*. Gor'kiy: Volgo-Vyatskoe izdatel'stvo; 1983. (in Russian)
6. Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Yarovinskiy B.G. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol extracts. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1989; 1: 127-31. (in Russian)
7. Ivanova O.V., Ivanov V.M., Sheikin M.V. The clinical significance of salivary lactoferrin in an individual program nosing of complications during oral cavity sanitation of patients with locally advanced cancer of the oral mucosa. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2014; 3: 82-4. (in Russian)
8. Boyakhchyan A.A., Shek D.L., Akhuba L.G. Prognostic importance of proteins glut-1 and glut-3 in neoplasias of oral cavity. *European journal of biomedical and life sciences*. 2016; 1: 20-5.
9. Leontyeva E.S., Egorov M.A., Kuznetsova R.G. Immunohistochemical markers in the diagnosis of precancerous lesions of the oral mucosa and the red border of the lips. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 8 (64): 20-2. (in Russian)
10. Mukhamedzhanova L.R., Egorov M.A., Kulagin R.N., Nefedov V.P. Clinical and morphological parallels in the diagnosis of diseases of the red border of the lips. *Sovremennoe iskustvo meditsiny*. 2012; 5: 42-7. (in Russian)
11. Egorov M.A., Mukhamedzhanova L.R., Kulagin R.N., Kuznetsova R.G. Informative value of determining biomarkers p53 and Ki-67 in patients with squamous cell carcinoma of the lip. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 1-2 (69): 36-9. (in Russian)
12. Danilova L.A., Chaika N.A. Biochemistry of the oral cavity: textbook. allowance. St.Petersburg: SpetsLit; 2012. (in Russian)
13. Vavilova T.P., Yanushevich O.O., Ostrovskaya I.G. Saliva. Analytical opportunities and perspectives. Moscow: BINOM; 2014. (in Russian)
14. Lipids and cancer. Essays on lipidology of the oncological process [Lipidy i rak. Oчерki lipidologii onkologicheskogo protsesssa]. Bezuglov V.V., Kononov S.S., eds. St.Petersburg: Praym-EVROZNAK; 2009. (in Russian)
15. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Belenkov Yu.N. Free radical processes in normal and pathological conditions: a guide for doctors. Moscow: RKNPK MZ RF; 2001. (in Russian)
16. Grigorieva T.M. Chemiluminescence assay for screening the level of lipid peroxidation in saliva. *Universitetskaya nauka: vzglyad v budushchee*. 2018; 35 (5): 37-40. (in Russian)
17. Gerasimova L. P., Chemikosova T. S., Vildanov M. N. Substantiation of correction of free radical oxidation of the oral fluid in the treatment of leukoplakia of the oral mucosa. *Parodontologiya*. 2016. 21(1): 64-8. (in Russian)
18. Myakisheva Yu.V., Kolsanov A.V., Vlasov M.Yu., Sokolov A.V. Non-invasive diagnostics of the state of metabolic processes in the body: oral fluid markers. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 5: 14. (in Russian)

REFERENCES

1. Pursanova A.E., Kazarina L.N., Gulyan U.G., Serhel E.V., Belozherov A.E., Kazarin A.S. Improving the diagnosis and treatment of precancerous diseases of the oral mucosa. *Vyatskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 60 - 61: 22- 4. (in Russian)