

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.155.3.92:06:616.31-018.73]:577.2.083

Селезнева И.А., Свечникова М.В., Гильмияров Э.М., Гусякова О.А., Гильмиярова Ф.Н., Кузнецова О.Ю.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЁРЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

Выделены критерии ранних проявлений поражения слизистой оболочки полости рта у пациентов с острыми и хроническими лейкозами: при отсутствии жалоб и изменений индексной оценки состояния полости рта блок первоначальных стоматологических признаков в виде отёчности языка и сглаженности его сосочков, бледности слизистой оболочки полости рта. В ротовой жидкости пациентов с первоначальными признаками стоматологических изменений при острых лейкозах установлен специфический спектр нарушений в виде наименьшего содержания антител иммуноглобулинов класса А к трансглутаминазе в сочетании с высоким количеством IgG-антител к трансглутаминазе – $8,73 \pm 0,92$ Ед/мл, максимальный уровень которых превышает референтный предел практически в 4 раза ($38,80$ Ед/мл), что свидетельствует о происходящих структурных изменениях в соединительной ткани полости рта. Под влиянием химиотерапии у данных пациентов происходит инверсия клинических проявлений стоматологических нарушений: формируется стоматит II (средней) степени тяжести, минуя I степень, сопровождающийся приростом в 4 раза в ротовой жидкости пациентов с острыми лейкозами содержания IgA-антител к трансглутаминазе ($4,03 \pm 0,77$ Ед/мл; $p < 0,05$) и в 2,5 раза при хронических лейкозах ($3,24 \pm 0,47$ Ед/мл; $p < 0,05$) по сравнению с показателями до начала лечения. В связи с этим рекомендуется определять содержание в ротовой жидкости антител к трансглутаминазе у пациентов с лейкозами для верификации степени воспалительно-деструктивного процесса и своевременного его устранения. Особенностью иммунологических сдвигов при стоматите I степени тяжести является наиболее высокое значение IgG-антител к трансглутаминазе ($9,98 \pm 1,50$ Ед/мл) в ротовой жидкости, а при II–III степени молекулярные проявления повреждения более сглажены, что свидетельствует о депрессии иммунных процессов.

Ключевые слова: острые и хронические лейкозы; стоматит; IgA-антитела к трансглутаминазе и глиадину; IgG-антитела к трансглутаминазе и глиадину; ротовая жидкость.

Для цитирования: Селезнева И.А., Свечникова М.В., Гильмияров Э.М., Гусякова О.А., Гильмиярова Ф.Н., Кузнецова О.Ю. Молекулярные маркеры повреждений слизистой оболочки полости рта у пациентов с лейкозами. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (6): 349-352. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-349-352>

Selezneva I.A., Svechnikova M.V., Gilmiyarov E.M., Gusyakova O.A., Gilmiyarova F.N., Kuznetsova O.Yu.

MOLECULAR MARKERS OF THE ORAL MUCOSA DAMAGE IN PATIENTS WITH LEUKEMIA

Samara State Medical University, 43099, Samara, Russia

The criteria for early manifestations of mucosal lesions in patients with acute and chronic leukemia are distinguished: in the absence of complaints and changes in the index assessment of the oral cavity, a block of initial dental signs in the form of edema of the tongue and the smoothness of its papillae, pallor of the oral mucosa in patients with leukemia. In the oral fluid of patients with the initial signs of dental pathology in acute leukemia, a specific spectrum of disorders was established in the form of the lowest antibody level of immunoglobulin A class to transglutaminase in combination with a high amount of Ig G antibodies to transglutaminase - 8.73 ± 0.92 U / ml, which maximal level exceeds the reference limits by almost 4 times (38.80 U / ml) – that indicates structural changes in the connective tissues of the oral cavity. Under the influence of chemotherapy in these patients, the inversion of clinical manifestations of dental pathology was noted: stomatitis II (medium) severity is formed, bypassing I degree, accompanied by a 4-fold increase of IgA antibodies to transglutaminase ($4.03 \pm 0,77$ U / ml, $p < 0.05$) in the oral fluid of patients with acute leukemia and 2.5 times for chronic leukemias (3.24 ± 0.47 U / ml, $p < 0.05$) compared to pre-treatment period. In this regard, it is recommended to determine the content in the oral fluid for antibodies to transglutaminase in patients with leukemia for verification of the degree of inflammatory-destructive process and its recovery. The peculiarity of immunological shifts in stomatitis of the 1st degree of severity is the highest level of IgG antibodies to transglutaminase (9.98 ± 1.50 U / ml) in the oral fluid, and at II-III degree the molecular manifestations of damage are smoother, which indicates the depression of immune processes.

Key words: acute and chronic leukemia; stomatitis, IgA antibodies to transglutaminase and gliadin; IgG antibodies to transglutaminase and gliadin; oral fluid.

For citation: Selezneva I.A., Svechnikova M.V., Gilmiyarov E.M., Gusyakova O.A., Gilmiyarova F.N., Kuznetsova O.Yu. Molecular markers of the oral mucosa damage in patients with leukemia. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63 (6): 349-352 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-349-352>

For correspondence: Selezneva I.A., PhD, associate professor of the chair of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Information about authors:

Selezneva I.A., <https://orcid.org/000-0001-6647-5330>

Gilmiyarov E.M. <https://orcid.org/0000-0003-4761-4379>

Gusyakova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-5619-4583>

Gilmiyarova F.N., <http://orcid.org/0000-0001-5992-3609>

Kuznetsova O.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-3509-5965>

Для корреспонденции: Селезнева Инна Александровна, доц. каф. фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Conflict of interests. *The authors declare the absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 30.01.2018
Accepted 06.02.2018

Введение. В настоящее время наблюдается значительный рост частоты таких онкогематологических заболеваний, как острые и хронические лейкозы, занимающих 4–5-е место среди причин смертности от злокачественных новообразований. Доминирующим ключом успешной и своевременной их диагностики, как и многих других заболеваний внутренних органов, может стать изучение ранних симптомов-маркёров сочетанных поражений [1, 2]. Общность происхождения кроветворной ткани и тканей ротовой полости объясняет частое возникновение стоматитов на фоне снижения иммунологической реактивности организма [3-5], являющихся одной из причин недостаточной безопасности используемой программной цитостатической терапии. Применяемые при этом препараты в высоких концентрациях обладают выраженными токсическими свойствами, негативно влияя на качество жизни пациентов с лейкозами. Чрезвычайно чувствительна к их разрушающему действию именно слизистая оболочка полости рта [6-8], которая может служить фактически индикатором и мерой повреждающего действия химиотерапии [9, 10]. В связи с этим актуально изучение состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов с лейкозами с помощью таких показателей, которые, во-первых, фундаментально отражают на молекулярном уровне спектр клинических изменений и, во-вторых, находятся в среде, наиболее доступной и достаточно легко получаемой в результате несложных диагностических процедур. Подобным критериям отвечает ротовая жидкость, а к числу «молекулярных рецепторов» состояния слизистой полости рта можно отнести, во-первых, транслугтаминазу – полифункциональный тканевой фермент [11-13], показатель формирования фибронектинколлагеновых трёхмерных структур на ранних стадиях образования коллагена, и, во-вторых, белок глиадин, состоящий на 60% из аминокислоты глутамина, которая подвергается дезаминированию под действием транслугтаминазы.

Цель работы - выяснить характер поражений слизистой оболочки полости рта у пациентов с острыми и хроническими лейкозами путём определения специфических показателей – антител к транслугтаминазе и глиадину иммуноглобулинов (Ig) классов А и G в ротовой жидкости до и после проведения химиотерапевтического лечения.

Материал и методы. Исследования проводились на кафедрах фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, терапевтической стоматологии и госпитальной терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. С 2009 по 2014 г. проведено обследование 125 пациентов, разделённых на три группы: 1-я - 45 больных гематологического отделения с острым лейкозом (45% мужчин, 55% женщин), средний возраст $45 \pm 0,5$ года, 31 пациент с острым миелобластным лейкозом (M1 и M2 по FAB-классификации) и 14 больных с острым лимфобластным лейкозом (пре-пре В (Common)); 2-я группа - 45 пациентов с хроническим лейкозом (47% мужчин, 53% женщин), средний возраст в данной группе $62 \pm 0,3$ года, 15 больных хроническим миелолейкозом (Ph- позитивным или bcr-abl-позитивным) и 30 больных хроническим лимфолейкозом (В-клеточным); 3-я группа - 35 практически здоровых лиц, из которых мужчины составили 36%, женщины – 64%, средний возраст $45 \pm 1,06$ года. Диагноз лейкоза верифицирован морфологически при микроскопическом исследовании пунктата костного мозга (микроскоп «Zeiss»), иммунологически методом проточной лазерной ци-

тофлуориметрии (проточный цитометр «FacsCalibur», Becton Dickinson) и генотипически.

Все больные с острым лейкозом были обследованы до начала химиотерапии и после её проведения в периоде постцитостатического агранулоцитоза. Пациенты с хроническим лейкозом были обследованы до начала лечения и в фазу ремиссии. Все больные острым миелобластным лейкозом получали унифицированный протокол лечения для лиц в возрасте моложе 60 лет. Пациенты с острым лимфобластным лейкозом проходили лечение в соответствии с протоколом лечения Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых ALL-2009. Пациенты с хроническим миелолейкозом получали иматиниб или гидроксикарбамид; больных хроническим лимфолейкозом лечили по схеме RFC. В период проведения полихимиотерапии при развитии инфекционных осложнений пациенты получали массивную антибактериальную, противогрибковую, противовирусную терапию.

Клинические методы стоматологического обследования включали выявление жалоб больных; сбор анамнеза; визуальный осмотр полости рта с оценкой состояния слизистой оболочки полости рта; оценку болевой чувствительности с использованием 5-балльной вербальной шкалы оценки боли; индексную оценку: индекс кровоточивости по Мюллеману в модификации Коуэлл, определение индекса гигиены по Федорову-Володкиной, индекса КПУ.

Материалом для исследования служила ротовая жидкость, в которой определение антител к транслугтаминазе и глиадину классов IgA и IgG проводили методом иммуноферментного анализа с помощью комплекса, состоящего из вошера «Проплан» (Pison, Россия), шейкера «ElmiSkyLine» (Эстония) и спектрофотометра «Униплан» (Pison, Россия). В качестве диагностических тест-систем использовали наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия): «IgA-транслугтаминаза-ИФА-Бест», «IgG-транслугтаминаза-ИФА-Бест», «IgA-Глиадин-ИФА-Бест» и «IgG-Глиадин-ИФА-Бест».

Статистическую обработку результатов проводили с помощью статистического пакета SPSS Statistics 21 (statistical package for social sciences), лицензия №20130626-3, и Microsoft Excel 2007 (Office Professional Plus 2007, номер лицензии 45754073). Были изучены формы распределения исследуемых показателей ротовой жидкости обследованных пациентов. Использовали визуальную оценку гистограмм распределения, оценивали показатели скошенности и крутизны, отражавшие асимметрию распределения, тесты на нормальность с помощью критерия Колмогорова - Смирнова с поправкой Лилиефорса и Шапиро-Уилки. Использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферони в качестве альтернативы t-критерию Стьюдента. С учётом отклонения от нормальности различных величин дисперсий применяли непараметрический аналог дисперсионного анализа - анализ Краскела - Уоллеса.

Результаты и обсуждение. Изучение визуальных параметров и характеристик слизистой оболочки ротовой полости у обследованных с лейкозами позволило нам выделить следующие подгруппы: пациенты с классическими проявлениями стоматитов I, II, III степени тяжести и пациенты с отсутствием каких-либо жалоб на изменение состояния полости рта. Примечательно, что именно в последней подгруппе среди больных с острыми (у 79% больных с острым лимфобластным лейкозом, у 71% – с острым миелобластным

Таблица 1

Содержание антител к трансглутаминазе класса IgG (Ед/мл) в ротовой жидкости больных острыми лейкозами

Группа пациентов	M ± m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Без проявлений стоматита	8,73 ± 0,92	0,70	0,4	38,80	0–21,00	0,48–1,15
Стоматит I степени	9,98 ± 1,50	2,00	0,4	23,00	1,80–18,00	1,13–21,6
Стоматит II степени	2,94 ± 0,65	3,00	0,56	6,20	1,42–4,45	1,14–3,47
Стоматит III степени	1,27 ± 0,32*	1,15*	0,67	2,50	0,5–2,0	0,8–1,26

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – $p < 0,05$.

Таблица 2

Индексная оценка состояния полости рта больных лейкозами с первоначальными изменениями слизистой оболочки органов полости рта до и после химиотерапии

Пациенты с первоначальными изменениями	Гигиенический индекс	Индекс КПУ	Индекс кровоточивости по Мюллерману
После проведенной химиотерапии	2,07 ± 0,34*	12,62 ± 1,72	2,43 ± 0,26
До химиотерапии	1,61 ± 0,24	10,54 ± 1,68	1,43 ± 0,23

лейкозом) и хроническими (у 54% пациентов с хроническим миелолейкозом, у 56% - с хроническим лимфолейкозом) лейкозами обнаружены такие клинические признаки, как отечность языка, сглаженность и атрофия его нитевидных сосочков, фестончатость боковой поверхности и кончика языка, бледно-розовый цвет слизистой оболочки полости рта (у 67% больных с острым лимфобластным лейкозом и у 51% пациентов с острым миелобластным лейкозом), нередко являющийся также первым и зачастую единственным симптомом хронического лимфолейкоза (у 82% больных), особенно при наличии ангулярного хейлита. Подобные изменения позволили нам отнести их к так называемым первоначальным признакам стоматологических нарушений при лейкозах. Закономерным при наличии подобных данных оказался вопрос раннего выявления молекулярных нарушений в слизистой оболочке ротовой полости с помощью таких маркеров, которые отражали бы степень выраженности воспалительно-деструктивного процесса и показывали переход в стадию обострения болезни.

Проведенный в связи с этим количественный анализ антител к трансглутаминазе и глиадину показал наиболее низкое содержание антител класса IgA к трансглутаминазе в ротовой жидкости больных острыми лейкозами с первоначальными признаками стоматологических нарушений по сравнению с другими обследованными (1,03±0,67 Ед/мл); при этом IgG-антитела к трансглутаминазе, напротив, имели высокий показатель – 8,73±0,92 Ед/мл, а максимальный уровень этих антител значительно превышал референтный – практически в 4 раза (38,80 Ед/мл). Данный прирост IgG-антител к трансглутаминазе можно расценить в качестве показателя повреждения соединительной ткани на молекулярном уровне и признака активной реакции иммунной системы в связи с этим, что может привести к дальнейшему прогрессированию патологических изменений слизистой оболочки полости рта

и возникновению в результате этого стоматитов различной степени тяжести.

Особенно ярко данная тенденция проявилась у пациентов с острыми лейкозами при развитии стоматита I степени тяжести, когда среднее значение IgG-антител к трансглутаминазе (9,98 ± 1,50 Ед/мл) приблизилось к верхней границе, а максимальное (23,00 Ед/мл) превысило её в 2 раза (табл. 1).

Пациенты с хроническими лейкозами имели наибольший уровень антител к глиадину обоих классов при II степени тяжести стоматита (IgA - 2,48±0,34 Ед/мл; Ig G - 3,40±0,20 Ед/мл) наряду с разнонаправленным содержанием антител к трансглутаминазе: IgG – при лёгкой степени стоматита (2,44 ± 0,44 Ед/мл) и IgA, напротив, при выраженных проявлениях поражения слизистой рта - стоматите III степени (1,76 ± 0,53 Ед/мл).

Полученные данные подтвердили предположение, что от вида гемобластоза зависит направленность изменений показателей гуморального иммунитета ротовой полости, и позволили разработать способ прогнозирования проявлений стоматита у пациентов с острыми лейкозами по изменению содержания антител к трансглутаминазе классов IgA и IgG в ротовой жидкости [14].

В ходе исследования мы установили, что в результате применения химиотерапевтических препаратов разнообразие клинико-молекулярных расстройств со стороны тканей полости рта у пациентов с лейкозами усиливается, причём особенно ярко в группе больных, изначально имевших первоначальные признаки стоматологических нарушений: у таких пациентов появилось множество жалоб, отмечался прирост значений стоматологических индексов по сравнению с показателями до начала химиотерапевтического лечения (табл. 2).

Отражением молекулярных сдвигов у таких пациентов явилось снижение в ротовой жидкости уровня антител к глиадину класса IgA на фоне значительного прироста одноимённых антител к трансглутаминазе: в 4 раза в ротовой жидкости пациентов с острыми лейкозами (4,03 ± 0,77 Ед/мл; $p < 0,05$) и практически в 2,5 раза с хроническими лейкозами (3,24 ± 0,47 Ед/мл; $p < 0,05$).

Таким образом, выраженный прирост антител к трансглутаминазе в результате агрессивной химиотерапии может наглядно свидетельствовать о структурных изменениях фермента трансглутаминазы, приводящих к нарастанию ауто-сенсibilизации и дезорганизации соединительной ткани. В результате у пациентов, изначально имевших минимально выраженные признаки поражения слизистой оболочки полости рта, клинически развивался стоматит II (средней) степени тяжести, минуя I степень.

Таблица 3

Содержание антител к глиадину класса IgA и IgG (в Ед/мл) в ротовой жидкости больных со стоматитом II степени тяжести после химиотерапии

Иммуноглобулины	M ± m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1–Q3
IgA-антитела к глиадину при острых лейкозах	5,35 ± 0,35	1,23	3,70	5,10	3,50–3,20	3,70–2,3
IgG-антитела к глиадину при острых лейкозах	5,50 ± 0,23*	2,83	1,00	4,50	3,23–2,34	1,23–2,34
IgA-антитела к глиадину при хронических лейкозах	3,56 ± 0,43*	0,60	2,10	4,00	1,30–4,50	1,32–2,30
IgG-антитела к глиадину при хронических лейкозах	4,80±0,50*	1,30	1,00	2,00	3,30–3,40	4,30–4,70

Что касается пациентов с диагностированными до начала полихимиотерапии стоматитами, в их ротовой жидкости в целом происходило пополнение IgA- и IgG-антител к трансклутаминазе и глиадину по сравнению с данными у этих же больных до начала лечения. Отмечено, что особенно ярко данная тенденция прослеживалась в случае диагностирования стоматита II степени тяжести, при котором наибольший уровень IgA- и IgG-антител к глиадину обнаружен в ротовой жидкости больных как с острыми, так и хроническими лейкозами (табл. 3).

Что касается содержания антител к трансклутаминазе, достоверно наибольший показатель IgG зарегистрирован при наличии у обследованных признаков стоматита I степени тяжести как при острых ($9,98 \pm 0,20$ (2,00) Ед/мл; $p < 0,05$), так и при хронических лейкозах ($2,57 \pm 0,03$ (1,10) Ед/мл; $p < 0,001$). Примечательно, что у таких больных сохранялась та же тенденция, что была до проведения химиотерапевтического лечения. Однако при стоматите III степени тяжести, сопровождающем хронические формы лейкоза, было выявлено изменение наибольшего содержания антител к трансклутаминазе класса IgA до терапии в наименьшее ($1,90 \pm 0,52$ Ед/мл; $p < 0,05$), что может свидетельствовать о снижении местного иммунного потенциала после проведенного химиотерапевтического лечения, подтверждая субъективное ухудшение состояния полости рта у больных с гемобластомами.

Заключение. Таким образом, исследование содержания антител к трансклутаминазе и глиадину в ротовой жидкости больных лейкозами позволяет рассмотреть клинические особенности стоматитов в непосредственной взаимосвязи «молекулярных рецепторов», присутствующих в соединительнотканых структурах ротовой полости, с локальными механизмами местной резистентности посредством белок-белковых взаимодействий. Использование их в качестве ранних маркеров целенаправленной диагностики поражения слизистой оболочки ротовой полости поможет обнаружить проявления гемобластозов в начальном периоде развития стоматитов, способствуя своевременной коррекции нарушенного метаболизма и тем самым улучшению качества жизни пациентов с острыми и хроническими лейкозами.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 10–13 см. REFERENCES)

1. Гажва С.И. Проявления заболеваний пародонта у больных острыми лейкозами. *Нижегородский медицинский журнал*. 2002; 3: 51–55.
2. Трухан Д.И. *Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов*. М.: Практическая медицина; 2012.
3. Иванова О.Е. Прогнозирование осложнений при санации полости рта у больных с онкологическими заболеваниями. *Клиническая стоматология*. 2007; 3: 34–6.
4. Горбачева И.А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом. *Стоматология*. 2004; 3: 6–10.
5. Шинкевич Д.С. Клинико-морфологические проявления гемобластозов в челюстно - лицевой области. Тактика хирургической помощи больным гемобластомами. *Российская стоматология*. 2015; 2: 19–28.
6. Свечникова М.В. Исследование влияния полихимиотерапии на

слизистую оболочку полости рта. В кн.: *Материалы конференции «Аспирантские чтения»*. Самара: Книга; 2011: 270 – 2.

7. Бобров А.П. Изменения слизистой оболочки полости рта у онкологических больных на фоне проводимой химиотерапии. *Стоматология*. 2006; 6: 70–3.
8. Лузина А.А. Купирование болевого синдрома в полости рта при различных формах химиомукозита. *Проблемы паллиативной помощи в онкологии: Антология научных публикаций*. 2002; I-II: 112–3.
9. Свечникова М.В. Стоматологический статус пациентов с острыми лейкозами. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2013; 5 – 6: 164 – 6.
14. Гильмияров Э.М., Гильмиярова Ф.Н., Селезнева И.А., Свечникова М.В. и др. Способ прогнозирования проявлений стоматита у пациентов с острыми лейкозами по изменению содержания антител к трансклутаминазеклассов иммуноглобулинов А и G в ротовой жидкости. *Патент РФ № 2572696*; 2016.

REFERENCES

1. Gajhva S.I. Manifestations of periodontal diseases in patients with acute leukemia. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal*. 2002; 3: 51–5. (in Russian)
2. Trukhan D.I. *Change in the organs and tissues of the mouth with diseases of internal organs* [Izmenenie organov i tkaney polosti rta pri zabolevaniyakh vnutrennikh organov]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012. (in Russian)
3. Ivanova O.E. Prognosis of complications during oral cavity sanation in patients with oncological diseases. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2007; 3: 34–6. (in Russian)
4. Gorbacheva I.A. Unity of systemic pathogenetic mechanisms in diseases of internal organs associated with generalized periodontitis. *Stomatologiya*. 2004; 3: 6–10. (in Russian)
5. Shinkevich D.S. Clinical and morphological manifestations of hemoblastosis in the maxillofacial area. Tactics of surgical care for patients with hemoblastoses. *Rossiyskaya stomatologiya*. 2015; 2: 19–28. (in Russian)
6. Svechnikova M.V. Investigation of the effect of polychemotherapy on the mucosa of the oral cavity. In the book: *Proceedings of the conference "Postgraduate Readings"*. Samara: Kniga 2011: 270 – 2. (in Russian)
7. Bobrov A.P. Changes in the mucous membrane of the oral cavity in cancer patients on the background of ongoing chemotherapy. *Stomatologiya*. 2006; 6: 70–3. (in Russian)
8. Luzina A.A. Pain-management in the oral cavity with various forms of chemomucositis. *Problems of palliative care in oncology: Anthology of scientific publications*. 2002; I-II: 112–3. (in Russian)
9. Svechnikova M.V. Dental status of patients with acute leukemia. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2013; 5 – 6: 164 – 6. (in Russian)
10. Azher U. Oral health status of children with acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy. *Indian. J. Dent. Res*. 2013; 24(4): 523.
11. Nurminskaya M. Transglutaminases in mineralized tissues. *Front Biosci*. 2006; 11: 1591–1606.
12. Nurminskaya M. Transglutaminase factor XIIIa in developing avian long bone cartilages. *Dev. Dyn*. 2002; 223 (1): 24–32.
13. Harrison C.A. Transglutaminase inhibitors induce hyperproliferation and parakeratosis in tissue-engineered skin. *Br. J. Dermatol*. 2007; 156(2): 247–57.
14. Gilmiyarov E.M., Gilmiyarova F.N., Selezneva I.A., Svechnikova M.V. et al. Method of predicting stomatitis manifestations in acute leukaemia patients by concentration changes of antibodies to transglutaminase classes immunoglobulines A and G in an oral liquid. *Patent RF. N 2572696*; 2016. (in Russian)

Поступила 30.01.18

Принята к печати 06.02.18