

¹ Комарова Е.Ю., ¹ Златник Е.Ю., ^{1,2} Комарова Е.Ф., ¹ Новикова И.А., ¹ Сагакянц А.Б.,
¹ Енгибарян М.А., ¹ Ишони́на О.Г., ¹ Дженкова Е.А., ¹ Позднякова В.В., ¹ Шалашная Е.В.
**БИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАКЕ
 ПОЛОСТИ РТА**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,
 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Эпидемиологические данные свидетельствуют о высоких показателях заболеваемости и смертности раком слизистой оболочки полости рта во всем мире. При этом даже визуальная доступность не позволяет выявлять рак полости рта на ранних стадиях.

Цель исследования. Оценка участия цитокинов в развитии и прогрессировании рака полости рта.

Материалы и методы. Поиск публикаций проводился в базах eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus за период 2019–2023 годы по запросам: рак слизистой оболочки полости рта; потенциально злокачественные заболевания полости рта; предраковые заболевания полости рта, воспаление и рак, цитокины, цитокины слюны, цитокины сыворотки крови.

Результаты. В настоящее время признано, что под влиянием воспаления неопластические и стромальные клетки взаимодействуют и контролируют эволюцию опухоли, продуцируя цитокины. Современные исследования демонстрируют важную роль цитокинов, таких как TNF-α, IL-8, IL-6, IL-1β, в развитии и прогрессировании рака полости рта. Обзор проведенных исследований указывает, что цитокины, высвобождаемые клетками опухоли рака полости рта, а также опухолевого микроокружения, способствуют клеточной пролиферации, выживанию, миграции опухолевых клеток данной локализации, хотя и активируют иммунные клетки, способствуя модуляции противоопухолевого иммунного ответа. Гиперпродукция цитокинов, регистрируемая на локальном и системном уровне, по-видимому, является следствием дисрегуляции пролиферативных процессов и одновременно одной из причин распространения опухоли.

Заключение. Современные исследования демонстрируют важную роль различных цитокинов в развитии и прогрессировании рака слизистой оболочки полости рта. В связи с этим, должны рассматриваться терапевтические подходы, ограничивающие ростостимулирующую их активность.

Ключевые слова: цитокины слюны, цитокины сыворотки крови, рак слизистой оболочки полости рта, воспаление, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8

¹ Komarova E.Yu., ¹ Zlatnik E.Yu., ^{1,2} Komarova E.F., ¹ Novikova I.A., ¹ Sagakyants A.B.,
¹ Engibaryan M.A., ¹ Ishonina O.G., ¹ Dzhenkova E.A., ¹ Pozdnyakova V.V., ¹ Shalashnaya E.V.
BIOLOGICAL AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF CYTOKINES IN ORAL CANCER

¹ National Medical Research Centre for Oncology, 63 14 liniya str., Rostov-on-Don, Russian, 344037;

² Rostov State Medical University 29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russia, 344022

Epidemiological data indicate high rates of morbidity and mortality of oral mucosal cancer worldwide. At the same time, even visual accessibility does not allow detecting oral cancer in the early stages.

The purpose of the study. Assessment of the involvement of cytokines in the development and progression of oral cancer.

Materials and methods. The search for publications was carried out in the databases of the RSCI, PubMed, Scopus 2019-2023 years for the following queries: cancer of the oral mucosa; potentially malignant diseases of the oral cavity; precancerous diseases of the oral cavity, inflammation and cancer, cytokines, saliva cytokines, serum cytokines.

Results. It is now recognized that under the influence of inflammation, neoplastic and stromal cells interact and control tumor evolution by producing cytokines. Modern studies demonstrate the important role of cytokines

such as TNF- α , IL-8, IL-6, IL-1 β in the development and progression of oral cancer. A review of the conducted studies indicates that cytokines released by tumor cells of oral cancer, as well as the tumor microenvironment, contribute to cell proliferation, survival, and migration of tumor cells of this localization, although they activate immune cells, contributing to the modulation of the antitumor immune response. Hyperproduction of cytokines, registered at the local and systemic levels, appears to be a consequence of dysregulation of proliferative processes and at the same time one of the causes of tumor spread.

Conclusion. *Modern research demonstrates the important role of various cytokines in the development and progression of cancer of the oral mucosa. In this regard, therapeutic approaches that limit their growth-stimulating activity should be considered.*

Keywords: *saliva cytokines, serum cytokines, oral mucosal cancer, inflammation, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8*

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что рак слизистой оболочки полости рта (РСОПР) на протяжении многих лет удерживает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности злокачественных опухолей органов головы и шеи, а его распространенность неуклонно возрастает во всем мире [1, 2]. При этом даже визуальная доступность не позволяет выявлять РСОПР на ранних стадиях, что снижает показатели выживаемости таких пациентов. В связи с этим продолжается активный поиск высокоспецифичных диагностических и прогностических маркеров новообразований полости рта [3]. В настоящее время признано, что воспалительная реакция, организующая сложное взаимодействие между стромальными и неопластическими клетками, контролирует эволюцию опухоли, продуцируя цитокины, факторы роста, проангиогенные факторы и ферменты, ремоделирующие внеклеточный матрикс, влияет на различные аспекты развития опухоли и ее прогрессирование [4]. Плейотропная роль цитокинов в развитии опухоли, прогрессировании, инвазии и химиорезистентности, в модуляции иммунного ответа была продемонстрирована в многочисленных исследованиях, в связи с чем научный интерес переместился с опухолевых клеток на их мессенджеры [5-9]. Считается, что провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, IL-8, INF- γ и TNF- α способствуют росту опухоли и ее инвазии, стимулируя клеточную пролиферацию за счет активации регуляторов клеточного цикла [3], эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и ангиогенез [10], при этом усиливая противоопухолевые иммунные реакции. Противовоспалительные цитокины IL-4, IL-10 и IL-13 подавляют Т-хелперы 1 типа, обладающие противоопухолевыми свойствами [11]. Однако данные литературы по этому вопросу противоречивы: в частности, в одних работах сделан акцент на антионкогенной активности провоспалительных цитокинов, в других исследованиях такая роль отводится противовоспалительным цитокинам [11], хотя известно, что последние оказывают иммуносупрессивное действие, позволяющее опухолевым клеткам уклоняться от иммунного надзора, в связи с чем они расцениваются в литературе как факторы прогноза и возможные мишени для терапевтических воздействий [12].

Несмотря на сходство цитокинового микроокружения для опухолей различной локализации и гистогенеза [4], отмечаются и особенности, определяющиеся органом или тканевым происхождением опухоли [13].

Целью данного обзора явилась оценка участия цитокинов в развитии и прогрессировании РСОПР.

Материалы и методы исследования. Поиск публикаций проводился в базах eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus 2019–2023 годы по запросам: рак слизистой оболочки полости рта; потенциально злокачественные заболевания полости рта; предраковые заболевания полости рта, воспаление и рак, цитокины, цитокины слюны, цитокины сыворотки крови.

Найдено 89 источников литературы, из которых для анализа исследуемой темы выбрано 41: 9 отечественных публикаций, 32 – зарубежных.

Результаты исследования и их обсуждение. В настоящее время известно, что воспаление и клеточно-опосредованный иммунитет являются важнейшими участниками контроля прогрессирования РСОПР [14]. Локальные концентрации цитокинов в слюне обусловлены присутствием в полости рта большого количества и значительного разнообразия микрофлоры, участвующей в воспалительных процессах, в т. ч. и связанных с опухолевым ростом [15]. Многочисленные исследования демонстрируют, что в слюне больных РСОПР уровни почти всех наиболее часто исследуемых цитокинов значительно выше, чем у

здоровых лиц [16]. Это связано с тем, что многие из них продуцируются одними и теми же клетками (опухолевыми, активированными моноцитами/макрофагами, лимфоцитами, эндотелиоцитами), а продукцию регулируют общие для ряда цитокинов сигнальные пути, важнейшими из которых являются NF- κ B (для IL-1 β , IL-6 и IL-8) и JAK-STAT3 (для IL-6 и IL-10) [17, 18].

За последние десятилетия была показана важная роль различных цитокинов и хемокинов, идентифицированных в опухолевом микроокружении РСОПР, среди которых TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-8 считаются возможными индикаторами злокачественной трансформации [19]. Так, мета-анализ показал, что уровни IL-8, IL-6, TNF- α , IL-1 β и IL-10 в слюне больных РСОПР значительно выше относительно показателей у пациентов с предраковыми заболеваниями (включая лейкоплакию), а также в сравнении с воспалительными заболеваниями, такими как красный плоский лишай и гингивит [20]. В исследовании Singh P. и соавторов [21] выявлено, что уровни IL-1 β и IL-8 в слюне значительно повышены у больных РСОПР на поздней стадии в сравнении с ранней, а также относительно показателей у пациентов после хирургического лечения, при этом более значимо изменяется содержание IL-1 β . Dikova V. и соавторы [22] показали, что пациенты с начальными стадиями РСОПР имеют более высокие концентрации IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , MIP-1 β по сравнению со здоровыми людьми, а увеличение уровня IL-6, IL-8, TNF- α и IL-1RA в слюне при низкодифференцированных опухолях, в сравнении с высокодифференцированными формами, указывает на связь показателей с агрессивностью и тяжестью заболевания. Кроме того, несколько лонгитюдных исследований показывают, что у больных РСОПР в слюне наблюдается повышенная концентрация цитокинов IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-17, VEGF, MIP-1 β и IP-10 и ее снижение после комбинированного или химиолучевого лечения [23]. Однако в некоторых исследованиях демонстрируется стабильность повышенных уровней цитокинов MIP-1 α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α , которые после комбинированного лечения не меняются, что свидетельствует об их системном воздействии в ходе продолжающегося иммуновоспалительного ответа [24].

Подтверждением возможности использования оценки уровня цитокинов для ранней диагностики РСОПР является исследование Rani N.A.J. и соавторов [25], которые при сравнении концентрации IL-6 в слюне больных раком полости рта, предраком, хроническим периодонтитом и здоровых обнаружили более высокий уровень цитокина у больных раком, а у пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями выше, чем в остальных группах, и эти отличия были статистически значимыми. Saruntu A. и соавт. [26] показали, что сывороточный IL-6 проявляет как про-, так и противовоспалительный эффект при РСОПР. Было обнаружено, что уровень IL-4 у больных РСОПР был в 2 раза выше, а уровень IL-10 – в 5 раз выше по сравнению с группой здоровых людей, в то время как уровень IL-6 был в 40 раз выше, что позволяет предполагать активное провоспалительное действие IL-6. Гиперэкспрессия гена IL-6, наряду с другими факторами гипоксии и адгезии, а также повышение концентрации этого цитокина в слюне больных РСОПР до начала лечения входит в предлагаемую прогностическую панель оценки риска летального исхода [27].

Другой провоспалительный цитокин и хемокин IL-8 способствует миграции клеток РСОПР, повышая экспрессию матриксных металлопротеиназ 2 и 9, стимулирующих ЭМП и разрушение внеклеточного матрикса [28]. León X. и соавт. [29] показали, что IL-8 является прогностическим фактором рецидивирования после лечения РСОПР, а в работе Демидовой А.А. [13] повышение его уровня оказалось прогностически значимым для развития радиоассоциированных дентоальвеолярных инфекционных осложнений у больных РСОПР.

На моделях *in vitro* и *in vivo*, а также у больных РСОПР была продемонстрирована особая роль TNF- α и показано, что он усиливает пролиферацию клеток, а при его подавлении происходит ингибирование пролиферации и миграции опухоли [30]. Было обнаружено, что повышенный уровень TNF- α в микроокружении опухоли полости рта способствует ее инвазии путем стимуляции провоспалительных, проинвазивных фенотипов клеток опухоли, а также за счет паракринного механизма его секреции, опосредующего привлечение и активацию воспалительных клеток. К ним относятся, прежде всего, нейтрофилы, продуцирующие дефензины, которые регулируют продукцию IL-8 и его описанные выше эффекты, а также кателицидин LL-37, который усиливает экспрессию генов, кодирующих муцины, защищающие опухолевые клетки [31]. Повышение сывороточного уровня TNF- α коррелирует

с увеличением частоты метастазирования у пациентов РСОРП путем активации сигнального пути ERK1/2 [32]. TNF- α способствует неоангиогенезу у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, стимулируя экспрессию VEGF и усиливая регуляцию пути ERK3 [33].

IL-1 β может влиять на сигнальные пути MAPK и NF- κ B, определяя различные эффекты в зависимости от типа клетки, экспрессирующей рецепторы к IL-1 [34]. Есть данные о том, что стимуляция IL-1 β способствует стволовости клеток плоскоклеточного рака головы и шеи посредством активации пути Smad/ID1 [35]. С другой стороны, описано, что повышенная экспрессия IL-1 β сопряжена с более длительной выживаемостью пациентов РСОРП, получавших цетуксимаб [35], т. е. может иметь положительную прогностическую значимость при таком лечении.

Провоспалительный хемокин MIP-1 α , высвобождаемый различными клетками, включая моноциты и макрофаги, обладает высокой хемотаксической активностью, которая была выявлена как при воспалениях, так и при различных видах рака [36]. MIP-1 α рассматривается как потенциальный индуктор экспрессии IL-1 β , TNF- α и IFN- γ [37].

Заключение. Таким образом, современные исследования демонстрируют важную роль различных цитокинов, идентифицированных в опухолевом микроокружении РСОРП для его развития и прогрессирования. Локальный и системный профиль цитокинов, описанный в многочисленных исследованиях, свидетельствует о выраженной провоспалительной иммунной среде при раке полости рта [3, 12, 16, 22]. Сигнальные пути цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, TNF α , опосредованные ядерным фактором NF- κ B и, в меньшей степени, транскрипционным фактором STAT3, имеют решающее значение в канцерогенезе РСОРП и обуславливают взаимосвязь «иммунного ландшафта» и эволюции опухоли [38]. Повышенная продукция цитокинов, регистрируемая на локальном и системном уровне, расценивается в литературе как следствие дисрегуляции пролиферативных процессов и, одновременно, как одна из причин распространения опухоли полости рта. Среди спектра цитокинов, описанных в исследованиях, наиболее изученными и имеющими высокую чувствительность и специфичность для рака полости рта, выделяют TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 [39], и именно они считаются возможными индикаторами злокачественной трансформации [40]. Взаимосвязь локальной и системной концентрации цитокинов с клинико-морфологическими характеристиками опухоли полости рта, показанная в исследованиях, также подтверждает их важную роль в развитии и прогрессировании данной нозологии.

Однако аналогичный спектр цитокинов повышен и при многих других опухолях, что подразумевает универсальные механизмы злокачественного роста [7, 41]. В связи с этим, необходимы дополнительные исследования с участием более крупных когорт населения для изучения специфических воспалительных путей и медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе и прогрессировании рака полости рта, а также для выявления среди них биомаркеров малигнизации для РСОРП с диагностическим и прогностическим потенциалом.

Также понимание роли цитокинов в прогрессировании рака полости рта обусловит развитие терапевтических подходов, ограничивающих ростостимулирующую их активность, в частности, генотерапия [4] и антицитокиновая терапия, которая может быть применена в комплексном противоопухолевом лечении данной нозологии.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Комарова Е.Ю. – 15% (анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Златник Е.Ю. – 20% (анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Комарова Е.Ф. – 15% (анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Новикова И.А. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста).

статьи).

Сагакянц А.Б. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Енгибарян М.А. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ишонина О.Г. – 5% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Дженкова Е.А. – 5% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Позднякова В.В. – 5% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Шалашная Е.В. – 5% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

Список литературы:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022.
2. Sarode G., Maniyar N., Sarode S.C., Jafer M., Patil S., Awan K.H. Epidemiologic aspects of oral cancer. Dis Mon. 2020 Dec. 66 (12). 100988. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100988.
3. Benito-Ramal E., Egido-Moreno S., González-Navarro B., Jané-Salas E., Roselló-Llabrés X., López-López J. Role of selected salivary inflammatory cytokines in the diagnosis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. A Systematic Review and Meta-analysis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2023. Sep 1. 28 (5). e474-e486. doi: 10.4317/medoral.25889.
4. Lan T., Chen L., Wei X. Inflammatory cytokines in cancer: comprehensive understanding and clinical progress in gene therapy. Cells. 2021 Jan 8. 10(1). 100. doi: 10.3390/cells10010100.
5. Georgescu S.R., Tampa M., Mitran C.I., Mitran M.I., Caruntu C., Caruntu A., Lupu M., Matei C., Constantin C., Neagu M. Tumour microenvironment in skin carcinogenesis. Adv Exp Med Biol. 2020. 1226. 123–142. doi: 10.1007/978-3-030-36214-0_10.
6. Kartikasari A.E.R., Huertas C.S., Mitchell A., Plebanski M. Tumor-induced inflammatory cytokines and the emerging diagnostic devices for cancer detection and prognosis. Front Oncol. 2021. Jul 7. 11. 692142. doi: 10.3389/fonc.2021.692142.
7. Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Шульгина О.Г., Шевченко А.Н., Филатова Е.В., Белякова Л.И., Бреус А.А., Маслов А.А., Маслов А.А., Розенко Л.Я. Уровни местных цитокинов как прогностический фактор раннего рецидива немышечно-инвазивной карциномы мочевого пузыря. Медицинская иммунология. 2023. 25(5). 1135-1140. doi: 10.15789/1563-0625-LCL-2723.
8. Рыбкина В.Л., Адамова Г.В., Ослина Д.С. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. Сибирский научный медицинский журнал. 2023. 43 (2). 15–28. doi: 10.18699/SSMJ20230202.
9. Шамова Т.В., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет. Южно-Российский онкологический журнал. 2020. 1(1). 43-59. doi: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-4.
10. Shen M., Du Y., Ye Y. Tumor-associated macrophages, dendritic cells, and neutrophils: biological roles, crosstalk, and therapeutic relevance. Med Rev (Berl). 2022. Feb 14. 1 (2). 222–243. doi: 10.1515/mr-2021-0014.
11. Агаев Т., Титерина Е.К., Хорева М.В., Ганковская Л.В. Роль цитокинов при гепатоцеллюлярной карциноме. Медицинская иммунология. 2022. 24 (5). 889-902. doi: 10.15789/1563-0625-ROC-2512.

12. Roi A., Roi C.I., Negruțiu M.L., Riviș M., Sinescu C., Rusu L.C. The challenges of OSCC diagnosis: salivary cytokines as potential biomarkers. *J Clin Med*. 2020. Sep 4. 9 (9). 2866. doi: 10.3390/jcm9092866.
13. Демидова А.А. Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты раннего прогнозирования осложнений и прогрессирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и рака пищевода [диссертация ... док. мед наук]. Ростов-на-Дону: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 2022.
14. Niklander S.E. Inflammatory Mediators in Oral Cancer: Pathogenic Mechanisms and Diagnostic Potential. *Front Oral Health*. 2021 Feb 22. 2. 642238. doi: 10.3389/froh.2021.642238.
15. Rai A.K., Panda M., Das A.K., Rahman T., Das R., Das K., Sarma A., Kataki A.C., Chattopadhyay I. Dysbiosis of salivary microbiome and cytokines influence oral squamous cell carcinoma through inflammation. *Arch Microbiol*. 2021 Jan. 203(1). 137-152. doi: 10.1007/s00203-020-02011-w.
16. Ferrari E., Pezzi M.E., Cassi D., Pertinhez T.A., Spisni A., Meleti M. Salivary cytokines as biomarkers for oral squamous cell carcinoma: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2021. Jun 24. 22 (13). 6795. doi: 10.3390/ijms22136795.
17. Xue C., Yao Q., Gu, X., Shi Q., Yuan X., Chu Q., Bao Z., Lu J., Li L. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. *Sig Transduct Target Ther*. 2023 May 19. 8(1). 204. doi: 10.1038/s41392-023-01468-7.
18. Guo Q., Jin Y., Chen X., Ye X., Shen X., Lin M., Zeng C., Zhou T., Zhang J. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Sig Transduct Target Ther*. 2024 Mar 4. 9 (1). 53. doi: 10.1038/s41392-024-01757-9.
19. Dikova V.R., Principe S., Bagan J.V. Salivary inflammatory proteins in patients with oral potentially malignant disorders. *J Clin Exp Dent*. 2019 Jul 1. 11 (7). e659-e664. doi: 10.4317/jced.55917.
20. Chiamulera M.M.A., Zancan C.B., Remor A.P., Cordeiro M.F., Gleber-Netto F.O., Baptistella A.R. Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021 Feb 27. 21(1). 205. doi: 10.1186/s12885-021-07932-3.
21. Singh P., Verma J.K., Singh J.K. Validation of Salivary Markers, IL-1β, IL-8 and Lgals3bp for Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma in an Indian Population. *Sci Rep*. 2020 Apr 30. 10 (1). 7365. doi: 10.1038/s41598-020-64494-3.
22. Dikova V., Jantus-Lewintre E., Bagan J. Potential non-invasive biomarkers for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *J Clin Med*. 2021 Apr 13. 10 (8). 1658. doi:10.3390/jcm1008165.
23. Val M., Sidoti Pinto G.A., Manini L., Gandolfo S., Pentenero M. Variations of salivary concentration of cytokines and chemokines in presence of oral squamous cell carcinoma. A case-crossover longitudinal prospective study. *Cytokine*. 2019 Aug. 120. 62–65. doi:10.1016/j.cyto.2019.04.009.
24. Mytilineos D., Ezić J., von Witzleben A., Mytilineos J., Lotfi R., Fürst D., Tsamadou C., Theodoraki M.N., Oster A., Völkel G., Kestler H.A., Brunner C., Schuler P.J., Doescher J., Hoffmann T.K., Laban S. Peripheral cytokine levels differ by HPV status and change treatment-dependently in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 20. 21 (17). 5990. doi:10.3390/ijms21175990.
25. Rani N.A.J., Vardhan B.G.H., Srinivasan S., Gopal S.K. Evaluation of Salivary Interleukin-6 in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma, Oral Potentially Malignant Disorders, Chronic Periodontitis and in Healthy Controls - A Cross-Sectional Comparative Study. *Ann Maxillofac Surg*. 2023 Jan-Jun. 13 (1). 70–75. doi: 10.4103/ams.ams_240_2
26. Caruntu A., Scheau C., Codrici E., Popescu I.D., Calenic B., Caruntu C., Tanase C. The assessment of serum cytokines in oral squamous cell carcinoma patients: an observational prospective controlled study. *J Clin Med*. 2022. Sep 14. 11 (18). 5398. doi: 10.3390/jcm11185398.
27. Костоев И.С., Айрапетов Г.А., Демидова А.А., Максюков С.Ю. Прогностическая значимость оценки опухолевой экспрессии цитокина интерлейкина-6 при злокачественных процессах в околоушной слюнной железе и раке слизистой оболочки полости рта. *Главный врач Юга России*. 2021. 5(80). 29-32.
28. Tampa M., Georgescu S.R., Mitran M.I., Mitran C.I., Matei C., Caruntu A., Scheau C., Nicolae I., Matei A., Caruntu C., Constantin C., Neagu M. Current perspectives on the role of matrix metalloproteinases in the

- pathogenesis of basal cell carcinoma. *Biomolecules*. 2021 Jun 17. 11 (6). 903. doi:10.3390/biom11060903.
29. León X., García J., Farré N., Majercakova K., Avilés-Jurado F.X., Quer M., Camacho M. Predictive capacity of IL-8 expression in head and neck squamous carcinoma patients treated with radiotherapy or chemoradiotherapy. *Acta Otorrinolaringol Esp. (Engl. Ed.)*. 2021 Nov-Dec. 72 (6). 337–343. doi: 10.1016/j.otoeng.2020.05.006.
 30. Brierly G., Celentano A., Breik O., Moslemivayeghan E., Patini R., McCullough M., Yap T. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and oral squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023. Mar 19. 15 (6). 1841. doi: 10.3390/cancers15061841.
 31. Drayton M., Kizhakkedathu J.N., Straus S.K. Towards robust delivery of antimicrobial peptides to combat bacterial resistance. *Molecules*. 2020. 25 (13). 3048. doi: 10.3390/molecules25133048.
 32. Hsing E.W., Shiah S.G., Peng H.Y., Chen Y.W., Chuu C.P., Hsiao J.R., Lyu P.C., Chang J.Y. TNF- α -induced miR-450a mediates TMEM182 expression to promote oral squamous cell carcinoma motility. *PLoS ONE*. 2019 Mar 20. 14 (3). e0213463. doi:10.1371/journal.pone.0213463.
 33. Zhang C., Zhu M., Wang W., Chen D., Chen S., Zheng H. TNF- α promotes tumor lymph angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma through regulation of ERK3. *Transl Cancer Res*. 2019 Oct. 8(6). 2439-2448. doi:10.21037/tcr.2019.09.60.
 34. Neagu M., Constantin C. Signal transduction in immune cells and protein kinases. In: Engin A.B., Engin A., editors. *Protein kinase-mediated decisions between life and death. Advances in Experimental Medicine and Biology*. V. 1275. Springer, Cham. 2021. p. 133-149. doi: 10.1007/978-3-030-49844-3_5.
 35. Lu L., Wang P., Zou Y., Zha Z., Huang H., Guan M., Wu Y., Liu G. IL-1 β promotes stemness of tumor cells by activating smad/ID1 signaling pathway. *Int J Med Sci*. 2020 May 18. 17 (9). 1257–1268. doi:10.7150/ijms.44285.
 36. Zhao H., Wu L., Yan G., Chen Y., Zhou M., Wu Y., Li Y. Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Jul 13. 6 (1). 263. doi:10.1038/s41392-021-00658-5.
 37. Boutet M., Benet Z., Guillen E., Koch C., M'Homa Soudja S., Delahaye F., Fooksman D., Lauvau G. Memory CD8⁺T cells mediate early pathogen-specific protection via localized delivery of chemokines and IFN γ to clusters of monocytes. *Sci Adv*. 2021. Sep 3. 7 (36). eabf9975. doi: 10.1126/sciadv.abf9975.
 38. Laliberté C., Ng N., Eymael D., Higgins K., Ali A., Kiss A., Bradley G., Magalhaes M.A.O. Characterization of Oral Squamous Cell Carcinoma Associated Inflammation: A Pilot Study. *Front Oral Health*. 2021 Sep 21. 2. 740469. doi: 10.3389/froh.2021.740469.
 39. Bastías D., Maturana A., Marín C., Martínez R., Niklander S.E. Salivary Biomarkers for Oral Cancer Detection: An Exploratory Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 23. 25 (5). 2634. doi: 10.3390/ijms25052634.
 40. Литвинчук, Я. О., Казеко Л. А. Современные методы диагностики предраковых заболеваний СОПР. *Современная стоматология*. 2020. № 4 (81). 3-5
 41. Камышов С.В., Тилляшайхов М.Н. Изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных раком яичников на фоне сопроводительной иммунофармакотерапии. *Проблемы современной науки и образования*. 2019. 134. 84–88. doi: 10.20861/2304-2338-2019-134-003.

References:

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. Cancer care to the population of Russia in 2022. M. MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2022. in Russian.
2. Sarode G., Maniyar N., Sarode S.C., Jafer M., Patil S., Awan K.H. Epidemiologic aspects of oral cancer. *Dis Mon*. 2020 Dec. 66 (12). 100988. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100988.
3. Benito-Ramal E., Egidio-Moreno S., González-Navarro B., Jané-Salas E., Roselló-Llabrés X., López-López J. Role of selected salivary inflammatory cytokines in the diagnosis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. A Systematic Review and Meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2023. Sep 1. 28 (5). e474-e486. doi: 10.4317/medoral.25889.
4. Lan T., Chen L., Wei X. Inflammatory cytokines in cancer: comprehensive understanding and clinical

- progress in gene therapy. *Cells*. 2021 Jan 8. 10 (1). 100. doi: 10.3390/cells10010100.
5. Georgescu S.R., Tampa M., Mitran C.I., Mitran M.I., Caruntu C., Caruntu A., Lupu M., Matei C., Constantin C., Neagu M. Tumour microenvironment in skin carcinogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2020. 1226. 123–142. doi: 10.1007/978-3-030-36214-0_10.
 6. Kartikasari A.E.R., Huertas C.S., Mitchell A., Plebanski M. Tumor-induced inflammatory cytokines and the emerging diagnostic devices for cancer detection and prognosis. *Front Oncol*. 2021. Jul 7. 11. 692142. doi: 10.3389/fonc.2021.692142.
 7. Zlatnik E.Yu., Sagakyants A.B., Shulgina O.G., Shevchenko A.N., Filatova E.V., Belyakova L.I., Breus A.A., Maslov A.A., Maslov A.A., Rozenko L.Ya. Local cytokine levels as prognostic factors for early relapse of non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Meditinskaya immunologiya*. 2023. 25 (5). 1135–1140. doi: 10.15789/1563-0625-LCL-2723. in Russian.
 8. Rybkina V.L., Adamova G.V., Oslina D.S. The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms. *Sibirskii nauchnyi meditsinskiy zhurnal*. 2023. 43 (2). 15–28. doi: 10.18699/SSMJ20230202.
 9. Shamova T.V., Sitkovskaya A.O., Vashchenko L.N., Kechedzhieva E.E. Adoptive cell therapy: current advances. *Yuzhno-rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2020. 1 (1). 43–59. doi: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-4. in Russian.
 10. Shen M., Du Y., Ye Y. Tumor-associated macrophages, dendritic cells, and neutrophils: biological roles, crosstalk, and therapeutic relevance. *Med Rev (Berl)*. 2022. Feb 14. 1 (2). 222–243. doi: 10.1515/mr-2021-0014.
 11. Agaev T., Titerina E.K., Khoreva M.V., Gankovskaya L.V. Role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *Meditinskaya immunologiya*. 2022. 24 (5). 889–902. doi: 10.15789/1563-0625-ROC-2512. in Russian.
 12. Roi A., Roi C.I., Negruțiu M.L., Riviș M., Sinescu C., Rusu L.C. The challenges of OSCC diagnosis: salivary cytokines as potential biomarkers. *J Clin Med*. 2020. Sep 4. 9 (9). 2866. doi: 10.3390/jcm9092866.
 13. Demidova A.A. Molecular genetic and immunological aspects of early prediction of complications and progression of squamous cell carcinoma of the oral mucosa and esophageal cancer [dissertatsiya ... dok. med nauk]. Rostov-na-Donu: FGBU «Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr onkologii» Minzdrava Rossii. 2022. in Russian.
 14. Niklander S.E. Inflammatory Mediators in Oral Cancer: Pathogenic Mechanisms and Diagnostic Potential. *Front Oral Health*. 2021 Feb 22. 2. 642238. doi: 10.3389/froh.2021.642238.
 15. Rai A.K., Panda M., Das A.K., Rahman T., Das R., Das K., Sarma A., Kataki A.C., Chattopadhyay I. Dysbiosis of salivary microbiome and cytokines influence oral squamous cell carcinoma through inflammation. *Arch Microbiol*. 2021 Jan. 203 (1). 137–152. doi: 10.1007/s00203-020-02011-w.
 16. Ferrari E., Pezzi M.E., Cassi D., Pertinhez T.A., Spisni A., Meleti M. Salivary cytokines as biomarkers for oral squamous cell carcinoma: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2021. Jun 24. 22 (13). 6795. doi: 10.3390/ijms22136795.
 17. Xue C., Yao Q., Gu, X., Shi Q., Yuan X., Chu Q., Bao Z., Lu J., Li L. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. *Sig Transduct Target Ther*. 2023 May 19. 8 (1). 204. doi: 10.1038/s41392-023-01468-7.
 18. Guo Q., Jin Y., Chen X., Ye X., Shen X., Lin M., Zeng C., Zhou T., Zhang J. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Sig Transduct Target Ther*. 2024 Mar 4. 9 (1). 53. doi: 10.1038/s41392-024-01757-9.
 19. Dikova V.R., Principe S., Bagan J.V. Salivary inflammatory proteins in patients with oral potentially malignant disorders. *J Clin Exp Dent*. 2019 Jul 1. 11 (7). e659–e664. doi: 10.4317/jced.55917.
 20. Chiamulera M.M.A., Zancan C.B., Remor A.P., Cordeiro M.F., Gleber-Netto F.O., Baptistella A.R. Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021 Feb 27. 21 (1). 205. doi: 10.1186/s12885-021-07932-3.
 21. Singh P., Verma J.K., Singh J.K. Validation of Salivary Markers, IL-1β, IL-8 and Lgals3bp for Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma in an Indian Population. *Sci Rep*. 2020 Apr 30. 10 (1). 7365. doi: 10.1038/s41598-020-64494-3.
 22. Dikova V., Jantus-Lewintre E., Bagan J. Potential non-invasive biomarkers for early diagnosis of oral

- squamous cell carcinoma. *J Clin Med*. 2021 Apr 13. 10 (8). 1658. doi:10.3390/jcm1008165.
23. Val M., Sidoti Pinto G.A., Manini L., Gandolfo S., Pentenero M. Variations of salivary concentration of cytokines and chemokines in presence of oral squamous cell carcinoma. A case-crossover longitudinal prospective study. *Cytokine*. 2019 Aug. 120. 62–65. doi:10.1016/j.cyto.2019.04.009.
 24. Mytilineos D., Ezić J., von Witzleben A., Mytilineos J., Lotfi R., Fürst D., Tsamadou C., Theodoraki M.N., Oster A., Völkel G., Kestler H.A., Brunner C., Schuler P.J., Doescher J., Hoffmann T.K., Laban S. Peripheral cytokine levels differ by HPV status and change treatment-dependently in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 20. 21 (17). 5990. doi:10.3390/ijms21175990.
 25. Rani N.A.J., Vardhan B.G.H., Srinivasan S., Gopal S.K. Evaluation of Salivary Interleukin-6 in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma, Oral Potentially Malignant Disorders, Chronic Periodontitis and in Healthy Controls - A Cross-Sectional Comparative Study. *Ann Maxillofac Surg*. 2023 Jan-Jun. 13(1). 70-75. doi: 10.4103/ams.ams_240_2
 26. Caruntu A., Scheau C., Codrici E., Popescu I.D., Calenic B., Caruntu C., Tanase C. The assessment of serum cytokines in oral squamous cell carcinoma patients: an observational prospective controlled study. *J Clin Med*. 2022. Sep 14. 11(18). 5398. doi: 10.3390/jcm11185398.
 27. Kostoev I.S., Ayrapetov G.A., Demidova A.A., Maksyukov S.Yu. Predictive significance of tumor expression of cytokine interleukin-6 in malignant processes in the parotid salivary gland and cancer of the mucosa of the oral cavity. *Glavnyy vrach Yuga Rossii*. 2021. 5 (80). 29-32. in Russian.
 28. Tampa M., Georgescu S.R., Mitran M.I., Mitran C.I., Matei C., Caruntu A., Scheau C., Nicolae I., Matei A., Caruntu C., Constantin C., Neagu M. Current perspectives on the role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of basal cell carcinoma. *Biomolecules*. 2021 Jun 17. 11 (6). 903. doi:10.3390/biom11060903.
 29. León X., García J., Farré N., Majercakova K., Avilés-Jurado F.X., Quer M., Camacho M. Predictive capacity of IL-8 expression in head and neck squamous carcinoma patients treated with radiotherapy or chemoradiotherapy. *Acta Otorrinolaringol Esp. (Engl. Ed.)*. 2021 Nov-Dec. 72 (6). 337–343. doi: 10.1016/j.otoeng.2020.05.006.
 30. Brierly G., Celentano A., Breik O., Moslemivayeghan E., Patini R., McCullough M., Yap T. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and oral squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023. Mar 19. 15 (6). 1841. doi: 10.3390/cancers15061841.
 31. Drayton M., Kizhakkedathu J.N., Straus S.K. Towards robust delivery of antimicrobial peptides to combat bacterial resistance. *Molecules*. 2020. 25 (13). 3048. doi: 10.3390/molecules25133048.
 32. Hsing E.W., Shiah S.G., Peng H.Y., Chen Y.W., Chuu C.P., Hsiao J.R., Lyu P.C., Chang J.Y. TNF- α -induced miR-450a mediates TMEM182 expression to promote oral squamous cell carcinoma motility. *PLoS ONE*. 2019 Mar 20. 14(3). e0213463. doi:10.1371/journal.pone.0213463.
 33. Zhang C., Zhu M., Wang W., Chen D., Chen S., Zheng H. TNF- α promotes tumor lymph angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma through regulation of ERK3. *Transl Cancer Res*. 2019 Oct. 8(6). 2439-2448. doi:10.21037/tcr.2019.09.60.
 34. Neagu M., Constantin C. Signal transduction in immune cells and protein kinases. In: Engin A.B., Engin A., editors. *Protein kinase-mediated decisions between life and death. Advances in Experimental Medicine and Biology*. V. 1275. Springer, Cham. 2021. p. 133-149. doi: 10.1007/978-3-030-49844-3_5.
 35. Lu L., Wang P., Zou Y., Zha Z., Huang H., Guan M., Wu Y., Liu G. IL-1 β promotes stemness of tumor cells by activating smad/ID1 signaling pathway. *Int J Med Sci*. 2020 May 18. 17(9). 1257–1268. doi:10.7150/ijms.44285.
 36. Zhao H., Wu L., Yan G., Chen Y., Zhou M., Wu Y., Li Y. Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Jul 13. 6 (1). 263. doi:10.1038/s41392-021-00658-5.
 37. Boutet M., Benet Z., Guillen E., Koch C., M'Homa Soudja S., Delahaye F., Fooksman D. Memory CD8+T cells mediate early pathogen-specific protection via localized delivery of chemokines and IFN γ to clusters of monocytes. *Sci Adv*. 2021. Sep 3. 7(36). eabf9975. doi: 10.1126/sciadv.abf9975.
 38. Laliberté C., Ng N., Eymael D., Higgins K., Ali A., Kiss A., Bradley G., Magalhaes M.A.O. Characterization of Oral Squamous Cell Carcinoma Associated Inflammation: A Pilot Study. *Front Oral Health*. 2021 Sep 21.

2. 740469. doi: 10.3389/froh.2021.740469.
39. Bastías D., Maturana A., Marín C., Martínez R., Niklander S.E. Salivary Biomarkers for Oral Cancer Detection: An Exploratory Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 23. 25 (5). 2634. doi: 10.3390/ijms25052634.
40. Litvinchuk Y.A., Kazeko L. Modern diagnostic techniques for detection precancerous diseases of oral mucosa. *Sovremennaya stomatologiya.* 2020. 4 (81). 3–5. in Russian.
41. Kamyshev S.V., Tillyashaikhov M.N. Studying the indicators of cellular and humoral immunity in patients with ovary cancer against the background immunopharmacotherapy. *Problemy sovremennoy nauki i obrazovaniya.* 2019. 134. 84–88. doi: 10.20861/2304-2338-2019-134-003. in Russian.