

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-2-122-126

УДК 616-079.3

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS352140 ГЕНА TLR9 С РАЗВИТИЕМ ГИПЕРКЕРАТОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Морозова В. В.¹, Тарасенко С. В.¹, Степанов М. А.¹, Репина С. И.¹, Козлова П. Э.¹, Быстрицкая Е. П.², Меремьянина Е. А.^{2,3}, Свитич О. А.¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, г. Москва, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва, Россия

Аннотация

Заболеваниями полости рта страдают около 3,5 миллиардов человек. Одним из таких заболеваний является нарушение процесса ороговения слизистой оболочки рта (СОР): паракератоз, дискератоз, кератоз, гиперкератоз, акантоз. Для нас представлял интерес тот факт, что повышенный риск развития рака статистически связан с генотипом ТТ полиморфизма TLR9 (rs352140). Также известно, что значительная роль в канцерогенезе определяется благодаря диффузной гиперэкспрессии TLR2 даже на ранних стадиях поражения до начала дисплазии. При этом данные по ассоциации полиморфизма гена TLR9 с риском развития нарушения процесса ороговения СОР практически отсутствуют. **Цель исследования.** Выявить ассоциацию между носительством полиморфизма TLR9 rs352140 и вероятностью развития гиперкератозов. **Методология.** Выделение ДНК для исследования однонуклеотидных полиморфных маркеров осуществляли из клеток буккального эпителия при помощи коммерческого набора «РИБО-сорб», были использованы реактивы из «Набора реагентов для проведения ПЦР-РВ» и специально синтезированные праймеры и зонды (Синтол, РФ). ДНК была проанализирована в реакции ПЦР-РВ на rs352140 в гене TLR9. В исследовании участвовали 60 пациентов, 30 из которых были с подтвержденным гиперкератозом СОР, а 30 входили в группу сравнения. Образцы с диагнозом «гиперкератоз» отбирались на основе единичных поражений с дисплазией или без нее и включали все участки СОР.

Результаты. Количество пациентов с гиперкератозом СОР, являющихся носителем генотипа ТТ гена TLR9 rs352140, составило 43% от общего числа пациентов, включенных в исследование (критерий χ^2 составил 6,50 ($p < 0,05$), критерий Фишера составил $p < 0,05$).

Заключение. Выявлена ассоциация между полиморфизмом TLR9 rs352140 (генотип ТТ) и развитием гиперкератоза СОР: генотип ТТ и аллель Т однонуклеотидного полиморфного маркера rs352140 являются предикторами в отношении риска развития гиперкератоза СОР.

Ключевые слова: гиперкератоз, полиморфизм, слизистая оболочка рта, терапевтическая стоматология, лейкоплакия, лазерная стоматология

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Виктория Владимировна МОРОЗОВА ORCID ID 0000-0003-0642-2813

врач-стоматолог-хирург, ассистент кафедры хирургической стоматологии, Первый МГМУ

им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

morozova_v_v@staff.sechenov.ru

Светлана Викторовна ТАРАСЕНКО ORCID ID 0000-0001-8595-8864

д.м.н., врач-стоматолог, профессор по кафедре госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, заведующая

кафедрой хирургической стоматологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

tarasenko_s_v@staff.sechenov.ru

Михаил Александрович СТЕПАНОВ ORCID ID 0000-0002-1872-9487

к.м.н., врач-стоматолог, доцент кафедры хирургической стоматологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

stepanov_m_a@staff.sechenov.ru

Светлана Игоревна РЕПИНА ORCID ID 0000-0001-9369-1637

к.м.н., врач-стоматолог, доцент кафедры хирургической стоматологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

repina_s_i@staff.sechenov.ru

Полина Эдуардовна КОЗЛОВА ORCID ID 0009-0004-9609-8192

студентка 5 курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

kozlova_p_e@student.sechenov.ru

Елизавета Петровна БЫСТРИЦКАЯ ORCID ID 0000-0001-8430-1975

младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, Научно-исследовательский

институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, г. Москва, Россия

lisabystritskaya@gmail.com

Екатерина Андреевна МЕРЕМЬЯНИНА ORCID ID 0000-0003-4334-1473

к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова;

старший преподаватель кафедры вирусологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва, Россия

ekaterina@meremianina.ru

Оксана Анатольевна СВИТИЧ ORCID ID 0000-0003-1757-8389

д.м.н., профессор, врач-биохимик кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика

А.А. Воробьева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

svitichoa@yandex.ru

Адрес для переписки: Виктория Владимировна МОРОЗОВА

119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Кафедра хирургической стоматологии, Первый

МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

+7 (926) 011-11-50

morozova_v_v@staff.sechenov.ru

Образец цитирования:

Морозова В. В., Тарасенко С. В., Степанов М. А., Репина С. И., Козлова П. Э., Быстрицкая Е. П., Меремьянина Е. А., Свитич О. А.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS352140 ГЕНА TLR9 С РАЗВИТИЕМ ГИПЕРКЕРАТОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА. Проблемы стоматологии. 2024; 2: 122-126.

© Морозова В. В. и др., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-2-122-126

Поступила 16.04.2024. Принята к печати 13.05.2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-2-122-126

ASSOCIATION OF THE TLR9 GENE RS352140 POLYMORPHISM WITH THE ORAL MUCOSA HYPERKERATOSIS DEVELOPMENT

Morozova V.V.¹, Tarasenko S.V.¹, Stepanov M.A.², Repina S.I.¹, Kozlova P.E.¹, Bistritskaya E.P.², Meremianina E.A.^{2,3}, Svitich O.A.¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Annotation

Oral diseases affect about 3.5 billion people. One of these diseases is a disorder of keratinization of the oral mucosa: parakeratosis, dyskeratosis, keratosis, hyperkeratosis, acanthosis. It was of interest to us that the increased risk of cancer is statistically associated with the TT genotype of the TLR9 polymorphism (rs352140). It is also known to play a significant role in carcinogenesis through diffuse TLR2 overexpression, even in early lesions before the onset of dysplasia. There is practically no data on the association of TLR9 gene polymorphism with the risk of developing a violation of the process of keratinization of the oral mucosa.

Objectives. To identify the association between the carrier of TLR9 rs352140 polymorphism and the likelihood of hyperkeratosis.

Methodology. DNA extraction for the study of single-nucleotide polymorphic markers was carried out from buccal epithelial cells using a commercial kit “RIBO-sorb”, reagents from the “Set of reagents for RT-PCR” (Syntol, RF) and specially synthesized primers and probes (Syntol, RF) were used. The study involved 60 patients, 30 of whom had a confirmed hyperkeratosis of the oral mucosal, and other 30 were in the comparison group. Samples diagnosed with hyperkeratosis were selected based on single lesions with or without dysplasia and included all areas of the oral mucosa.

Results. The number of patients with oral hyperkeratosis who are carriers of the TT genotype allele of the TLR9 rs352140 gene was 50.0% (the criterion χ^2 it was 6.50 ($p < 0.05$), and the Fisher criterion was $p < 0.05$).

Conclusion. The association between the TLR9 rs352140 polymorphism (TT genotype) and the development of hyperkeratosis of the oral cavity: the TT genotype and the T allele of the single nucleotide polymorphic marker rs352140 are predictors of the risk of developing hyperkeratosis of the oral mucosal.

Keywords: hyperkeratosis, polymorphism, oral mucosa, therapeutic dentistry, leukoplakia, laser dentistry

The authors declare no conflict of interest.

Victoria V. MOROZOVA ORCID ID 0000-0003-0642-2813

Dentist Surgeon, Assistant of the Department of Surgical Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
morozova_v_v@staff.sechenov.ru

Svetlana V. TARASENKO ORCID ID 0000-0001-8595-8864

Grand PhD in Medical sciences, Dentist, Professor at the Department of Hospital Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Head of the Department of Surgical Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
tarasenko_s_v@staff.sechenov.ru

Mikhail A. STEPANOV ORCID ID 0000-0002-1872-9487

PhD in Medical sciences, Dentist, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry, Sechenov First Russian State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
stepanov_m_a@staff.sechenov.ru

Svetlana I. REPINA ORCID ID 0000-0001-9369-1637

PhD in Medical sciences, Dentist, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
repina_s_i@staff.sechenov.ru

Polina E. KOZLOVA ORCID ID 0009-0004-9609-8192

5th Year Student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
kozlova_p_e@student.sechenov.ru

Elizaveta P. BYSTRITSKAYA ORCID ID 0000-0001-8430-1975

Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov, Moscow, Russia
lisabystritskaya@gmail.com

Ekaterina A. MEREMIANINA ORCID ID 0000-0003-4334-1473

PhD in Medical science, Research Fellow of the Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov; Senior Lecturer at the Department of Virology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
ekaterina@meremianina.ru

Oksana A. SVITICH ORCID ID 0000-0003-1757-8389

Grand PhD in Medical Sciences, Professor; Biochemist of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after Academician A.A. Vorobyov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
svitichoa@yandex.ru

Correspondence address: Victoria V. MOROZOVA

8 Trubetskaya str., Moscow, 119048, p. 2. Department of Surgical Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
+7 (926) 011 11 50
morozova_v_v@staff.sechenov.ru

For citation:

Morozova V.V., Tarasenko S.V., Stepanov M.A., Repina S.I., Kozlova P.E., Bistritskaya E.P., Meremianina E.A., Svitich O.A.

ASSOCIATION OF THE TLR9 GENE RS352140 POLYMORPHISM WITH THE ORAL MUCOSA

HYPERKERATOSIS DEVELOPMENT. Actual problems in dentistry. 2024; 2: 122-126. (In Russ.)

© Morozova V.V. et al., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-2-122-126

Received 16.04.2024. Accepted 13.05.2024

Введение

По данным, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения, заболеваниями полости рта страдают около 3,5 миллиардов человек [1]. Из них от 3 до 5% имеют диагностированные заболевания слизистой оболочки рта (СОР) [2–4]. К нарушениям процесса ороговения СОР относятся: паракератоз, дискератоз, кератоз, гиперкератоз, акантоз [5]. В развитии гиперкератозов участвуют экзогенные (механические, температурные и биологические раздражители) и эндогенные факторы [6]. К эндогенным аспектам этиологии гиперкератозов относят генетические факторы. Мутации в дискерине (DKC1) на X-хромосоме, приводящие к снижению активности теломеразы и коротким теломерам, являются доказанной причиной врожденного дискератоза [7]. Множественные вариации числа копий в регионах 3p, 8p, 9p, 11q, 13q, 18q и 17p считаются генетическими маркерами для прогрессирующего типа эпителиальной дисплазии — предракового поражения СОР. Базальные и парабазальные кератиноциты показали положительную экспрессию p53, которая значительно коррелирует со степенью дисплазии в красный плоский лишай [8]. В исследовании экспрессии генов полости рта у пациентов со злокачественными поражениями СОР, проводимом в Бостонском Университете, продемонстрировано, что более высокие уровни экспрессии генов при злокачественных поражениях и при плоскоклеточной карциноме полости рта связаны с отдельными онкогенными путями, включая сигнализацию EMT (Epithelial-to-Mesenchymal Transition) и протоонкогена KRAS (от англ. Kirsten RAt Sarcoma) [9]. Так, повышенный риск развития рака статистически связан с гиперэкспрессией Толл-подобных рецепторов, в частности TLR9 и TLR2 [10–12].

Таким образом, можно утверждать, что вопрос об этиологии гиперкератозов СОР представляет особый интерес к выяснению роли генетических факторов в процессе развития данной патологии. Среди генетических факторов можно выделить гены рецепторов врожденного иммунитета, в частности TLR9, который может распознавать собственную ДНК и приводить к локальной активации врожденного иммунитета и потенциально к развитию гиперкератозов. В текущем исследовании были проанализированы образцы СОР 60 пациентов в целях поиска связи TLR9 с данными нозологиями. Мы приводим доказательства, подтверждающие нашу гипотезу.

Цель исследования. Выявить ассоциацию между носительством полиморфизма TLR9 rs352140 и вероятностью развития гиперкератозов у пациентов.

Методология. Выделение ДНК для исследования однонуклеотидных полиморфных маркеров осуществляли из клеток буккального эпителия у 60 пациентов при помощи коммерческого набора «РИБО-сорб» в соответствии с протоколом. Выделенная из образцов ДНК была проанализирована в реакции ПЦР-РВ на rs352140

в гене TLR9. При исследовании полиморфных маркеров были использованы реактивы из «Набора реагентов для проведения ПЦР-РВ» (Синтол, РФ) и специально синтезированные праймеры и зонды (Синтол, РФ). В исследовании приняло участие 60 пациентов, 30 из них вошли в основную группу с подтвержденным диагнозом гиперкератозов СОР, а 30 вошли в группу сравнения. Образцы пациентов основной группы отбирались на основе единичных поражений и включали все участки слизистой оболочки полости рта.

Дизайн исследования. С момента включения пациентов в исследование осуществляли их клиническое и лабораторное обследование, оценивали степень тяжести течения и этиологическую составляющую гиперкератоза, осуществляли забор клеток буккального эпителия для генетической диагностики. Была оценена частота аллелей и генотипов однонуклеотидного полиморфизма гена TLR9 (rs352140) у данной выборки пациентов и проведен анализ ассоциации между носительством генетического полиморфизма и вероятностью развития гиперкератоза.

Критерии соответствия. Обследование и хирургическое лечение иммунокомпрометированных пациентов проводили на базе кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет).

Критерии включения в исследование:

1. Наличие письменного датированного информированного согласия добровольца на участие в исследовании;
2. Мужчины и женщины в возрасте 18–85 лет;
3. Верифицированный диагноз К 13.2 «Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта» и L 43 «Лишай красный плоский»;
4. Пациенты, у которых после терапевтического лечения гиперкератотического поражения слизистой оболочки рта не достигнута реконвалесценция и есть показания к операции.

Критерии невключения:

1. Пациенты, у которых после терапевтического лечения достигнута реконвалесценция;
2. Пациенты, у которых выявлены симптомы озлокачествления;
3. Пациенты с низкой комплаентностью, которые отказались осуществлять все необходимые визиты к врачу;
4. Беременные женщины, женщины, планировавшие беременность во время данного исследования, женщины в период лактации
5. По общехирургическим противопоказаниям.

Критерии исключения пациентов контрольной группы из исследования:

1. Начавшееся обострение сопутствующей патологии;
2. Аллергическая реакция на используемые препараты;

3. Нежелание пациента продолжать участие в исследовании;
4. Изменение состояния здоровья, препятствующее, по мнению исследователя, продолжению участия добровольца в исследовании, например, возникновение нежелательного или серьезного нежелательного явления;
5. Невозможность связаться с добровольцем.

От каждого пациента было получено информированное согласие на включение в исследование, и каждому была дана исчерпывающая информация о ходе исследования, его целях и результатах.

Условия проведения. Работа выполнена на базе кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова». Генетическое исследование проведено на базе ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова.

Описание медицинского вмешательства Лабораторные методы исследования

Биологическим материалом для экстракции геномной ДНК являлись клетки буккального эпителия, забор которых осуществлялся после подписания пациентами информированного согласия на участие в клиническом исследовании на базе кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Взятие осуществляли независимо от приема пищи. Биологические образцы были транспортированы в термоконтейнерах в ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова для проведения генетического анализа. Было осуществлено выделение ДНК сорбционным методом при помощи коммерческого набора «РИБО-сорб» в соответствии с протоколом. Для оценки полиморфного маркера rs352140 в гене *TLR9* были использованы реактивы из «Набора реагентов для проведения ПЦР-РВ» (Синтол, РФ) и специально синтезированные праймеры и зонды (Синтол, РФ). Программа амплификации включала трехминутный предварительный нагрев при 95 °С и 40 циклов с денатурацией ДНК при 95 °С в течение 20 секунд и отжигом и элонгацией при температуре 62 °С в течение 30 секунд. Детекцию сигналов флуоресценции проводили по каналам FAM — первый аллель и ROX — второй аллель.

Статистический анализ

Все полученные в ходе эксперимента данные занесли в таблицу программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2010 с дальнейшей статистической обработкой. Анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов в исследуемых группах рассчитывали при помощи критерия χ^2 .

В случае, если ожидаемое значение в одной из ячеек было менее 10, критерий χ^2 рассчитывали с поправкой Йейтса, а при ожидаемом значении меньше 5 для анализа использовали точный критерий Фишера.

Также для расчета двусторонней альтернативной гипотезы была использована программа FisherExact.exe (Dr.Haseeb A.Khan, Саудовская Аравия) [13].

Статистически значимыми были приняты результаты с $p < 0,05$. Также для количественной оценки связи между возникновением гиперкератоза и носительством неблагоприятного полиморфного маркера было рассчитано отношение шансов и 95% доверительный интервал.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России». Результаты проверки протокола исследования признаны удовлетворительными, и результаты исследования рекомендованы к публикации.

Результаты

Проанализировано распределение аллельных вариантов генотипа ТТ гена *TLR9* (rs352140) у 60 пациентов.

По результатам генотипирования *TLR9* по полиморфному маркеру rs352140 у пациентов с гиперкератозом получены следующие данные (табл.): Количество пациентов, являющихся носителем генотипа ТТ гена *TLR9* (rs352140), составило 0,50. Количество пациентов, являющихся гетерозиготными носителями полиморфизма rs352140 гена *TLR9* (генотип СТ), составило 0,08; Количество пациентов, являющихся гомозиготными носителями по аллелю С полиморфизма rs352140 гена *TLR9*, составило 0,42.

Таблица 1

Результаты генотипирования *TLR9* по полиморфному маркеру rs352140 у пациентов с гиперкератозом
Table 1. Results of *TLR9* genotyping by polymorphic marker rs352140 in patients hyperkeratosis

SNP	Аллели/ Генотип	Частоты		χ^2	p	OR	95% CI
		Гиперкератоз	Контрольная группа				
TLR9 rs352140	С	0,458	0,964	14,34	p < 0,01	0,03	0–0,27
	Т	0,542	0,036				
	СС	0,417	0,929	5,73	p < 0,05	0,05	0,01–0,57
	СТ	0,083	0,071	0,39	p > 0,05	1,18	0,07–21,18
	ТТ	0,500	0,000	6,50	p < 0,05	—	—

Обсуждение

В процессе исследования роли генетического полиморфизма указанных участков человеческого генома было выявлено, что частота обнаружения генотипа ТТ полиморфизма TLR9 rs352140 при развитии гиперкератоза СОР составляет 0,500 ($p < 0,05$). Важно отметить, что этиология данной нозологии многофакторная и требует комплексного подхода к изучению, в частности — изучения образа жизни и общесоматических патологий пациентов при наличии данного полиморфизма. В связи с этим, оценку генетических маркеров пациентов с гиперкератозами СОР необходимо учитывать в составе комплексного клинико-анамнестического прогнозирования.

Заключение

Результаты генетического исследования свидетельствуют о том, что носительство аллеля Т и генотипа ТТ полиморфизма TLR9 (rs352140) связано с повышенным риском развития гиперкератоза. Полученные данные можно использовать в клинической практике: исследовать носительство гена и тем самым выделять группы пациентов с повышенным риском развития гиперкератоза СОР. Результаты данного исследования могут в последующем служить научно-доказательной базой для формирования алгоритма прогнозирования гиперкератоза СОР. Дальнейшие исследования могут быть направлены на более глубокое изучение механизмов, связанных с влиянием полиморфизмов гена TLR9 на развитие гиперкератозов СОР, и определение возможных подходов к диагностике и лечению на основе этих данных.

Литература/References

1. Доклад о состоянии здоровья полости рта в мире: на пути к всеобщему охвату услугами здравоохранения полости рта к 2030 году. Всемирная организация здравоохранения. 2022. [Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. World Health Organization. 2022. (In Russ.)]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061484>
2. Гажва С.И., Степанян Т.Б., Горячева Т.П. Распространенность стоматологических заболеваний слизистой оболочки полости рта и их диагностика. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014;5-1:41-44. [S.I. Gajhva, T.B. Stepanyan, T.P. Goryacheva. Prevalence of dental diseases of the oral mucosa and their diagnosis. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2014;5-1:41-44. (In Russ.)]. <https://applied-research.ru/article/view?id=5273>
3. Pindborg J.J. Epidemiology and public health aspects of diseases of the oral mucosa // J Dent Res. – 1977;56:14-19. <https://doi.org/10.1177/002203457705600307011>
4. Прохончуков А.А. Долгосрочная целевая программа разработки автоматизированных лазерно-компьютерных систем нового поколения для диагностики, профилактики и лечения стоматологических заболеваний. Стоматология (Москва). 1991;5:4-8. [A.A. Prokhonchukov. Long-term target program for the development of new generation automated laser-computer systems for the diagnosis, prevention and treatment of dental diseases. Dentistry (Moscow). 1991;5:4-8. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.177/002203457705600307011>
5. Цветкова-Аксамит Л.А., Арутюнов С.Д., Петрова Л.В., Перламуртов Ю.Н. Заболевания слизистой оболочки рта и губ. Учебное пособие. 4-е изд. Москва : МЕДпрессинформ. 2014:208. [L.A. Tsvetkova-Aksamit, S.D. Arutyunov, L.V. Petrova, Y.N. Perlamutrov. Diseases of the oral mucousv of the mouth and lips. Textbook. 4th ed. Moscow : MEDpressinform. 2014:208. <https://www.med-press.ru/upload/iblock/f28/4rczpvgbxuiil5pn85mjuuyr8tegxvng/dc53585030ece8f127c69c4de82dea99.pdf>
6. Григорьев С.С., Ронь Г.И., Епишова А.А. Гиперкератозы слизистой оболочки рта (красный плоский лишай, лейкоплакия). Екатеринбург : Издательский Дом «ТИРАЖ». 2019;1:37. [S.S. Grigoriev, G.I. Ron, A.A. Epishova. hyperkeratoses of mouth lysis (red ploscoid lisha, leukoplakia). Yekaterinburg : Publishing House «TIRAGE». 2019;1:37. (In Russ.)]. DOI: 10.18481/textbook_5d8c980a88a414.80041985
7. Savage S.A. Dyskeratosis congenita and telomere biology disorders // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2022;2022(1):637-648. DOI: 10.1182/hematology.2022000394
8. Kumari P., Debta P., Dixit A. Oral Potentially Malignant Disorders: Etiology, Pathogenesis, and Transformation Into Oral Cancer // Front Pharmacol. – 2022;13:825266. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.825266>
9. Khan M.M., Frustino J., Villa A. et al. Total RNA sequencing reveals gene expression and microbial alterations shared by oral pre-malignant lesions and cancer // Hum Genomics. – 2023;17:72. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00519-y>
10. Манак Т.Н. и др. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Учебно-методическое пособие. Минск : БГМУ. 2022:144. [T.N. Manak et al. Diseases of the oral mucosa. Textbook. Minsk : BSMU. 2022:144. (In Russ.)]. <https://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/36816/978-985-21-1151-5.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ysclid=lv9fef0fdr729177352>
11. Zhang L., Qin H., Guan X., Zhang K., Liu Z. The TLR9 gene polymorphisms and the risk of cancer: evidence from a meta-analysis // PLoS One. – 2013;8(8):e71785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071785>
12. Koh J., Kurago Z.B. Expanded Expression of Toll-Like Receptor 2 in Proliferative Verrucous Leukoplakia // Head Neck Pathol. – 2019;13(4):635-642. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01028>
13. Khan H.A. FisherExact.exe [Computer program]. Saudi Arabia. <https://clck.ru/3BBxp3>