

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Патологическая анатомия

Pathology

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-675-684

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГУБ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ХЕЙЛИТОВ

А.Ф. СОЛНЫШКИНА¹, О.Н. ГУСЬКОВА¹, С.Н. ЛЕБЕДЕВ²

¹ Кафедра патологической анатомии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

² Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

Цель исследования: оценить взаимосвязь эпителиальных и стромальных изменений при хроническом хейлите для выявления прогностических критериев малигнизации.

Материал и методы: проведён ретроспективный анализ 46 случаев резекций губы с верифицированным хроническим хейлитом за период с мая 2022 по декабрь 2024 гг. Пациенты были разделены на группы: А (n=24) – без дисплазии эпителия; Б (n=22) – с дисплазией низкой и высокой степеней. Возрастные и демографические параметры групп статистически не различались (p>0,05). Выполнен комплексный морфологический анализ: гистологический (окраска гематоксилином-эозином, ШИК-реакция) и иммуногистохимический на CD31 для оценки плотности сосудов микроциркуляторного русла (MVD) по методике Вайднера. Морфометрия стромы проведена в программе «Видео Тест-Морфология 5.2».

Результаты: в группе Б выявлены диспластические изменения: нарушение полярности кератиноцитов, гиперхромия ядер, патологические митозы; кариопикнотический индекс составил $14,6 \pm 2,1\%$ против $8,2 \pm 1,4\%$ в группе А (p<0,001). MVD в группе Б статистически значимо было выше, чем в группе А ($26,7 \pm 4,1$ vs $18,4 \pm 3,2$ сосуда/поле зрения, $\times 200$; p<0,001). Соотношение ангиоматозного компонента к стромальному в группе Б достигало $1,38 \pm 0,12$ против группы А ($0,92 \pm 0,09$; p<0,001). Выявлена сильная положительная корреляция между степенью дисплазии и MVD (r=0,81; p<0,01).

Заключение: хронический хейлит с дисплазией эпителия характеризуется не только атипией покровного пласта, но и перестройкой стромального микроокружения с активацией ангиогенеза. Увеличение MVD и ангиоматозно-стромального соотношения отражает формирование проонкогенного фона на предраковой стадии. Количественная оценка MVD с использованием окрашивания на CD31 демонстрирует высокую прогностическую значимость для определения риска малигнизации. Полученные данные подтверждают концепцию «поля риска», согласно которой взаимодействие эпителия и стромы определяет канцерогенную трансформацию. Интеграция морфометрических параметров (MVD, кариопикнотический индекс) в диагностические алгоритмы позволит оптимизировать тактику ведения пациентов: выделить группу высокого риска для усиленного наблюдения или превентивного лечения. Результаты согласуются с данными о ключевой роли ангиогенеза в прогрессировании предраковых состояний и обосновывают необходимость внедрения стандартизированных критериев количественной оценки в патоморфологическую практику для углублённой стратификации онкологического риска.

Ключевые слова: красная кайма губ, дисплазия, микрососудистая плотность, хейлиты, CD31, ангиогенез.

Для цитирования: Солнышкина АФ, Гуськова ОН, Лебедев СН. Комплексный анализ гистологических изменений слизистой оболочки губ при хроническом течении хейлитов. *Вестник Авиценны*. 2026;28(3):675-84. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-675-684>

COMPREHENSIVE ANALYSIS OF HISTOLOGICAL CHANGES IN THE LIP MUCOSA IN CHRONIC CHEILITIS

A.F. SOLNYSHKINA¹, O.N. GUSKOVA¹, S.N. LEBEDEV²

¹ Department of Pathological Anatomy, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

² Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

Objective: To assess the relationship between epithelial and stromal changes in chronic cheilitis in order to identify prognostic criteria for malignant transformation.

Methods: A retrospective analysis was performed of 46 cases of lip resections with histologically confirmed chronic cheilitis during the period from May 2022 to December 2024. Patients were divided into two groups: Group A (n=24) – without epithelial dysplasia; Group B (n=22) – with low- and high-grade epithelial dysplasia. The age and demographic characteristics of the groups did not differ significantly (p>0.05). A comprehensive morphological analysis was performed, including histology (hematoxylin and eosin staining, PAS reaction) and immunohistochemistry with CD31 antibodies to assess microvascular density (MVD) according to the Weidner method. Stromal morphometry was performed using the "Video Test-Morphology 5.2" software.

Results: Dysplastic changes were identified in Group B, including disruption of keratinocyte polarity, nuclear hyperchromasia, and pathological mitoses. The karyopyknotic index was $14.6 \pm 2.1\%$ compared with $8.2 \pm 1.4\%$ in Group A (p<0.001). MVD was significantly higher in Group B than in Group A (26.7 ± 4.1 vs. 18.4 ± 3.2 vessels per field of view, $\times 200$; p<0.001). The vascular-to-stromal ratio in Group B reached 1.38 ± 0.12 vs. 0.92 ± 0.09 in Group A; p<0.001. A strong positive correlation was found between the degree of dysplasia and MVD (r=0.81; p<0.01).

Conclusion: Chronic cheilitis with epithelial dysplasia is characterized not only by atypia of the epithelial layer but also by remodeling of the stromal microenvironment with activation of angiogenesis. Increased MVD and the vascular-to-stromal ratio reflect the formation of a pro-oncogenic

microenvironment at the precancerous stage. Quantitative assessment of MVD using CD31 demonstrates high prognostic value for determining the risk of malignant transformation. These findings support the concept of a “field of cancerization”, according to which interactions between the epithelium and stroma determine carcinogenic transformation. Incorporating morphometric parameters (MVD and the karyopyknotic index) into diagnostic algorithms may help optimize patient management by identifying a high-risk group requiring intensified surveillance or preventive treatment. The results are consistent with evidence regarding the key role of angiogenesis in the progression of precancerous conditions and support the need to introduce standardized criteria for quantitative assessment into routine histopathological practice. for more detailed stratification of oncological risk.

Keywords: *Vermilion border of the lips, dysplasia, microvascular density, cheilitis, CD31, angiogenesis.*

For citation: Solnyshkina AF, Guskova ON, Lebedev SN. Kompleksnyy analiz gistologicheskikh izmeneniy slizistoy obolochki gub pri khronicheskom techenii kheylyitov [Comprehensive analysis of histological changes in the lip mucosa in chronic cheilitis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2026;28(3):675-84. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-675-684>

ВВЕДЕНИЕ

Хронический хейлит, особенно его актиническая форма, представляет собой одно из наиболее распространённых предраковых заболеваний красной каймы губ и характеризуется стойким воспалением, дистрофическими и диспластическими изменениями многослойного плоского эпителия. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предраковые поражения слизистой оболочки полости рта и губ выявляются у 1-5% взрослого населения, причём у 3-30% пациентов они могут трансформироваться в плоскоклеточный рак в течение 5-10 лет [1]. В Российской Федерации хронический хейлит занимает ведущее место среди предопухолевых состояний губы, особенно у лиц старше 55 лет, с явным преобладанием среди мужчин, что связано с профессиональной инсоляцией, курением и недостаточной фотозащитой [2, 3]. Определение клинико-морфологической формы хейлита представляет значительные трудности из-за неспецифической клинической картины и необходимости дифференцировать воспалительные, аллергические, инфекционные и предраковые формы [4].

Несмотря на кажущуюся клиническую доброкачественность, хронический хейлит требует особого внимания из-за разнообразия морфологических изменений слизистой оболочки и не всегда предсказуемого характера течения. В случаях патологии, рефрактерной к консервативной терапии, или случаях, с точки зрения клинициста, затруднительной дифференциальной диагностики, проводится биопсийное исследование. В отечественной практике в условиях отсутствия клинических рекомендаций (протоколов лечения) по нозологической форме K13.0 «Болезни губ/хейлиты», утверждённых МЗ РФ, микроскопическая верификация морфологической картины и диспластических изменений эпителия, с выявлением облигатных предраковых состояний опирается как на международные классификации [5], так и на общепринятые руководства, включая отечественные монографии по патологии головы и шеи [6].

Согласно 5-му изданию Классификации опухолей головы и шеи ВОЗ (2022), степень диспластических изменений эпителия, которые могут встречаться при хейлите, подразделяют на низкую и высокую [5], причём последняя имеет высокий потенциал к малигнизации [1]. Исследования отдельных авторов показывают, что даже умеренные диспластические изменения при актиническом хейлите требуют динамического наблюдения из-за высокой частоты прогрессирования в неопластический процесс [7]. Фактически, гистологическая оценка дисплазии остаётся субъективной и варьирует даже у опытных патологоанатомов. Отсутствие алгоритма стратификации онкологического риска клинико-морфоло-

INTRODUCTION

Chronic cheilitis, particularly its actinic form, is one of the most common precancerous conditions of the vermillion border of the lips and is characterized by persistent inflammation, dystrophic changes, and dysplastic alterations of the stratified squamous epithelium. According to the World Health Organization (WHO), precancerous lesions of the oral mucosa and lips are detected in 1–5% of the adult population, and in 3-30% of patients, they may transform into squamous cell carcinoma within 5-10 years [1]. In the Russian Federation, chronic cheilitis occupies a leading position among precancerous conditions of the lip, particularly in individuals over 55 years of age, with a clear predominance among men, which is associated with occupational sun exposure, smoking, and inadequate photoprotection [2, 3]. Determining the clinico-morphological form of cheilitis presents considerable difficulties because of its nonspecific clinical presentation and the need to differentiate inflammatory, allergic, infectious, and precancerous forms [4].

Despite its seemingly benign clinical presentation, chronic cheilitis requires particular attention because of the variety of morphological changes in the mucosa and the sometimes unpredictable course of the disease. In cases refractory to conservative therapy, or when differential diagnosis is clinically challenging, a biopsy is performed. In Russian clinical practice, in the absence of clinical guidelines (treatment protocols) for the nosological entity K13.0, “Diseases of the lips/Cheilitis”, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, microscopic verification of morphological features and epithelial dysplastic changes, including the identification of obligate precancerous conditions, relies both on international classifications [5] and on generally accepted guidelines, including Russian monographs on head and neck pathology [6].

According to the 5th edition of the WHO Classification of Tumors of the Head and Neck (2022), the degree of epithelial dysplasia that may occur in cheilitis is classified as low-grade or high-grade [5], with the latter having a high potential for malignant transformation [1]. Studies by individual authors indicate that even moderate dysplastic changes in actinic cheilitis require dynamic follow-up because of the high frequency of progression to a neoplastic process [7]. In practice, histological assessment of dysplasia remains subjective and may vary even among experienced pathologists. The lack of an algorithm for stratifying oncological risk across the clinico-morphological forms of chronic cheilitis is attributable to the limitations of an integrated assessment of changes in the surface epithelium and underlying stroma, high-

гических форм хронических хейлитов обусловлено несовершенством интегративной оценки изменений покровного эпителия и подлежащей стромы, что определяет необходимость внедрения стандартизированных критериев и количественные морфометрические параметры [8-11].

Современные представления об эпителиальном канцерогенезе фокусируются на перестройке стромальных компонентов микроокружения. В частности, ангиогенез рассматривается как один из ключевых механизмов, способствующих прогрессированию предраковых состояний. В литературе отмечается, что повышение уровня MVD при предопухолевых состояниях слизистой оболочки полости рта и губы может служить прогностическим индикатором малигнизации [10, 12].

Таким образом, поиск гистологических и иммуногистохимических маркёров, позволяющих дифференцировать формы хронического хейлита по степени онкологического риска, остаётся актуальным. Оценка MVD с использованием CD31 в сочетании с морфометрическим анализом стромы и эпителия может стать важным шагом в этом направлении [10, 12-14].

Цель исследования

Провести комплексный анализ гистологических изменений эпителия и собственной пластинки слизистой (СПС) оболочки губ при хроническом течении хейлитов с определением прогностических признаков риска малигнизации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По результатам ретроспективного анализа историй болезни, протоколов прижизненного патологоанатомического исследования и архивного гистологического материала пациентов Тверского областного клинического онкологического диспансера за период с мая 2022 г. по декабрь 2024 г. после резекции губы с диагнозом «хронический хейлит» была сформирована выборка из 96 клинических случаев с гистологически верифицированным хроническим хейлитом. Средний возраст пациентов составил $63,0 \pm 8,7$ лет (диапазон 34-72 года); мужчин было 59% ($n=57$), женщин – 41% ($n=43$). Анамнез заболевания варьировал от 4 до 12 месяцев.

При пересмотре гистопрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, из 96 наблюдений 50 были отнесены к glandularному варианту (фиброзная форма), при котором была сохранена целостность эпителия и отсутствовали диспластические изменения. У 46 пациентов были диагностированы хейлит Мanganotti и актинический хейлит (облигатные предраки). Оба варианта отличались наличием дефекта эпителиального пласта в виде эрозии/язвы и диспластическими изменениями разной степени выраженности. Учитывая морфологическую схожесть и отсутствие общепринятых критериев дифференциальной гистологической диагностики предраковых состояний, клинические наблюдения с нарушением целостности эпителиального пласта были разделены на две группы: А – без признаков дисплазии покровного эпителия ($n=24$), Б – с диспластическими изменениями многослойного плоского эпителия низкой и высокой степени ($n=22$). Морфологическая оценка степени эпителиальной дисплазии в операционном материале проведена с учётом 5-го издания Классификации опухолей головы и шеи ВОЗ (2022 г.).

При гистологическом исследовании оценивались изменения эпителиального пласта, выраженность гиперплазии, клеточный состав, степень созревания эпителиоцитов, кариопикнотический

lighting the need to introduce standardized criteria and quantitative morphometric parameters [8-11].

Current concepts of epithelial carcinogenesis focus on remodeling of the stromal components of the microenvironment. In particular, angiogenesis is regarded as one of the key mechanisms contributing to the progression of precancerous conditions. An increase in MVD in precancerous conditions of the oral mucosa and lip may serve as a prognostic indicator of malignant transformation [10, 12].

Thus, the search for histological and immunohistochemical markers capable of differentiating forms of chronic cheilitis according to their degree of oncological risk remains relevant. Assessment of MVD using CD31 in combination with morphometric analysis of the stroma and epithelium may represent an important step in this direction [10, 12-14].

PURPOSE OF THE STUDY

To conduct a comprehensive analysis of histological changes in the epithelium and lamina propria of the lip mucosa in chronic cheilitis, with determination of prognostic features associated with the risk of malignant transformation.

METHODS

Based on a retrospective analysis of medical records, reports of intravital pathomorphological examinations, and archived histological material from patients of the Tver Regional Clinical Oncology Dispensary for the period from May 2022 to December 2024, a cohort of 96 clinical cases with histologically confirmed chronic cheilitis was formed following lip resection for a diagnosis of “chronic cheilitis”. The mean age of the patients was 63.0 ± 8.7 years (range, 34-72 years); 59% were men ($n=27$) and 41% were women ($n=19$). The duration of the disease history ranged from 4 to 12 months.

Upon review of hematoxylin and eosin-stained histological specimens, 50 of the 96 cases were classified as the glandular variant (fibrous form), in which the integrity of the surface epithelium was preserved and no dysplastic changes were present. Manganotti cheilitis and actinic cheilitis (obligate precancerous conditions) were diagnosed in 46 patients. Both variants were characterized by a defect in the epithelial layer in the form of erosion/ulceration and dysplastic changes of varying severity. Given their morphological similarity and the lack of generally accepted criteria for the differential histological diagnosis of precancerous conditions, clinical cases with disruption of the integrity of the epithelial layer were divided into two groups: Group A – without signs of dysplasia of the surface epithelium ($n=24$), and Group B – with low- and high-grade dysplastic changes of the stratified squamous epithelium ($n=22$). Morphological assessment of the degree of epithelial dysplasia in surgical specimens was performed in accordance with the 5th edition of the WHO Classification of Tumors of the Head and Neck (2022).

Histological examination assessed changes in the epithelial layer, the severity of hyperplasia, cellular composition, degree of epithelial cell maturation, karyopyknotic index, characteristics of the inflammatory infiltrate, and vascularization of the lamina propria. To verify dystrophic changes in the surface epithelium and visualize the basement membrane, additional sections were prepared from paraffin blocks and subsequently stained using the PAS-reaction. Using the specialized “Video Test-Morphology 5.2”

индекс, особенности воспалительного инфильтрата и васкуляризации СПС. Для верификации дистрофических изменений в покровном эпителии и визуализации базальной мембраны с парафиновых блоков изготавливались дополнительные срезы с последующей окраской ШИК-реакцией. С помощью специализированного программного обеспечения «ВидеоТест-Морфология 5.2» в каждом препарате изучали 10 полей зрения микроскопа (объектив 20х, окуляр 10х): определялись количество сосудов на единицу поля зрения (численная плотность) и соотношение стромального и ангиоматозного компонентов.

CD31 – трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на поверхности эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, а также на некоторых гемопоэтических предшественниках, и это делает его надёжным маркером для идентификации сосудистого эндотелия в гистологических препаратах. Для выявления сосудов в парафиновых срезах применялось иммуногистохимическое окрашивание моноклональными антителами к CD31 (клон QBEnd/10, 1:100, Agilent Dako) в соответствии с рекомендациями производителя. Депарафинированные срезы толщиной 4 мкм выдерживались в цитратном буфере (pH 6,0; 95-98°C, 20 мин), 10% бычьим сывороточным альбумине (30 мин при комнатной температуре). Детекция антигена осуществлялась полимерной системой EnVision (HRP; Agilent Technologies, #K4007) с применением диаминобензидина в качестве хромогена с докраской гематоксилином Майера. Сосуды идентифицировались по коричневой мембранной и/или цитоплазматической окраске эндотелиальных клеток. Оценку плотности микрососудов (MVD) проводили по методу Вайднера. На малом увеличении в репрезентативных участках препарата отбирали три наиболее васкуляризованные зоны («горячие точки»). Переключаясь на увеличение $\times 200$, подсчёт осуществляли в трёх полях зрения внутри каждой «горячей точки» (площадь поля зрения составляла 0,73 мм²). Согласно критериям метода, отдельно расположенные CD31-позитивные эндотелиальные клетки или их скопления, не имеющие видимого просвета, но обладающие четкой мембранной окраской, учитывали как самостоятельные микрососуды. За итоговый показатель MVD для каждого пациента принимали среднее арифметическое количество микрососудов, подсчитанное во всех оцененных полях зрения «горячих точек». Статистическая оценка взаимосвязи между наличием дисплазии в многослойном плоском эпителии и MVD осуществлялась с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

Этическое заявление. Протокол исследования одобрен решением этического комитета Тверского государственного медицинского университета от 28.01.2025 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ. Данные статистически обработаны с применением программы SPSS Statistics (IBM, USA) версии 22.0. Для определения типа распределения количественных данных использовался критерий Шапиро-Уилка ($n < 50$). Данные представлены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Качественные показатели были представлены в виде долей (%). Для сравнения средних значений количественных показателей в независимых группах применялся критерий Стьюдента. Корреляционный анализ проведен по критерию Пирсона. Статистическая значимость различий принималась при значении $p < 0,05$.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

software, 10 microscopic fields were examined in each specimen (objective, 20х; ocular, 10х). MVD and vascular-to-stromal ratio were calculated.

CD31 is a transmembrane glycoprotein expressed on the surface of vascular endothelial cells, as well as on certain hematopoietic progenitor cells, making it a reliable marker for identifying vascular endothelium in histological specimens. For vascular identification in paraffin sections, immunohistochemical staining with monoclonal antibodies against CD31 (clone QBEnd/10, 1:100, Agilent Dako) was performed as recommended by the manufacturer of chemicals. Deparaffinized 4-μm-thick sections were incubated in citrate buffer (pH 6.0; 95-98°C for 20 min) and then in 10% bovine serum albumin for 30 min at room temperature. Antigen detection was performed using the EnVision polymer system (HRP; Agilent Technologies, #K4007), with diaminobenzidine as the chromogen, followed by counterstaining with Mayer's hematoxylin. Vessels were identified by brown membranous and/or cytoplasmic staining of endothelial cells. MVD was assessed according to the Weidner method. At low magnification, three areas with the highest vascularization ("hot spots") were selected in representative CD31-positive areas. Quantitative assessment of MVD was performed by vessel counts per field of view within an area of 0.73 mm² at $\times 200$ magnification (three fields of view were assessed, followed by calculation of the mean value). As per the requirement of the method, isolated CD31-positive endothelial cells or clusters of cells not associated with a lumen but demonstrating distinct membranous staining were counted as individual microvessels. Final MDV for every patient was calculated as a mean of the number of microvessels in all "hot spots" of all assessed fields of view. The statistical relationship between the presence of dysplasia in the stratified squamous epithelium and MVD was assessed using Pearson's correlation coefficient.

Ethics statement. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Tver State Medical University on January 28, 2025. All patients provided informed consent to participate in the study.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics software (IBM, USA), version 22.0. The Shapiro-Wilk test was used to assess the distribution of quantitative data ($n < 50$). Data are presented as the mean (M) and standard deviation (SD). Qualitative variables are presented as proportions (%). The Student's t-test was used to compare mean values of quantitative parameters between independent groups. Correlation analysis was performed using Pearson's correlation coefficient. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Generative artificial intelligence. Generative artificial intelligence technologies were not used in the preparation of this article.

RESULTS AND DISCUSSION

Based on an analysis of the clinical and morphological data of 46 patients who underwent lip resection for histologically confirmed chronic cheilitis, significant differences in microvascular architecture and epithelial histological features were identified depending on the presence of dysplastic changes. The mean age of the patients was 63.02 ± 8.7 years, which is consistent with data from clinical studies, according to which the mean age of patients with chronic cheilitis in the RF ranges from 58 to 67 years, with the peak incidence occurring between 60 and 69 years of

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании анализа клинических и морфологических данных 46 пациентов после резекции губы с гистологически подтверждённым хроническим хейлитом были выявлены значимые различия в микрососудистой архитектуре и гистологических признаках эпителия в зависимости от наличия диспластических изменений. Средний возраст пациентов составил $63,02 \pm 8,7$ года, что соответствует данным других клинических наблюдений: средний возраст пациентов с хроническим хейлитом в РФ – 58-67 лет, пик заболеваемости приходится на 60-69 лет [1, 4]. Преобладание мужчин (59%) согласуется с данными других исследований.

Как было указано выше, все пациенты были разделены на две группы: группа А (n=24) – хронический хейлит без дисплазии эпителия, и группа Б (n=22) – хронический хейлит с дисплазией низкой и высокой степени (согласно классификации ВОЗ, 2022) [1, 5].

В группе А отмечалась умеренная гиперплазия многослойного плоского эпителия с сохранённой архитектоникой слоёв и нормальным созреванием кератиноцитов. Воспалительный инфильтрат в СПС носил умеренно выраженный характер, преимущественно лимфоцитарный, с единичными макрофагами и редкими нейтрофилами. Базальная мембрана при окрашивании по Шиффу визуализировалась чётко, без признаков разрывов или инвазии.

У пациентов группы Б были выявлены признаки дисплазии многослойного плоского эпителия: нарушение полярности клеток, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, гиперхроматизм ядер, митотическая активность в парабазальном и шиповатом. У 6 пациентов диагностирована дисплазия низкой степени, у 16 – высокой степени, из которых в 31% (n=5) имело место сочетание очагов дисплазии низкой и высокой степени и в 37% (n=6) – выявлены участки изъязвления покровного эпителия с выраженным реактивным воспалением в субэпителиальной строме в виде диффузной инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами, лимфоцитами, гистиоцитами с наличием единичных эозинофильных гранулоцитов и макрофагов. В препаратах с ненарушенной целостностью эпителиального покрова также отмечалась смешанно-клеточная воспалительная инфильтрация СПС оболочек, неоднородная по степени выраженности и клеточному составу.

В своей практике мы используем единые критерии ВОЗ (2022) в сочетании с дополнительными морфометрическими параметрами, такими как кариопикнотический индекс и индекс пролиферации, что повышает воспроизводимость диагноза [2, 8]. При хроническом актиническом хейлите даже умеренные диспластические изменения требуют обязательного гистологического контроля из-за высокого проонкогенного потенциала [7, 11].

Результаты ИГХ-реакции продемонстрировали вариабельность ангиоматозного компонента СПС губы с неравномерным распределением сосудов и широким диапазоном диаметра просвета капилляров (рис.).

Как следует из табл., статистически значимые различия ($p < 0,001$) выявлены по всем ключевым морфологическим параметрам, за исключением возраста пациентов, что подтверждает сопоставимость групп по демографическому признаку. Средний возраст пациентов составил $63,0 \pm 8,7$ года, что соответствует данным других клинических исследований, в соответствии с которыми средний возраст пациентов с хроническим хейлитом составляет 58-67 лет, а пик приходится на 60-69 лет [1, 4]. Преобладание среди пациентов мужчин (59%) также соответствует данным других исследований.

age [1, 4]. The predominance of male patients (59%) is also consistent with the findings of other studies.

As noted above, all patients were divided into two groups: Group A (n=24) – chronic cheilitis without epithelial dysplasia, and Group B (n=22) – chronic cheilitis with low- and high-grade dysplasia (according to the 2022 WHO classification) [1, 5].

In Group A, moderate hyperplasia of the stratified squamous epithelium was observed, with preserved layer architecture and normal keratinocyte maturation. The inflammatory infiltrate in the lamina propria was moderate and predominantly lymphocytic, with occasional macrophages and rare neutrophils. The basement membrane was clearly visualized by PAS staining, without evidence of disruption or invasion.

In patients from Group B, features of stratified squamous epithelial dysplasia were identified, including loss of cellular polarity, an increased nuclear-to-cytoplasmic ratio, nuclear hyperchromasia, and mitotic activity in the parabasal and spinous layers. Low-grade dysplasia was diagnosed in 6 patients and high-grade dysplasia in 16 patients. Among the latter, 31% (n=5) had a combination of low- and high-grade dysplastic foci, while 37% (n=6) had areas of ulceration of the surface epithelium with pronounced reactive inflammation in the subepithelial stroma, characterized by diffuse infiltration with segmented neutrophils, lymphocytes, and histiocytes, with occasional eosinophilic granulocytes and macrophages. In specimens with preserved epithelial integrity, mixed-cell inflammatory infiltration of the lamina propria was also observed, varying in severity and cellular composition.

In our practice, the assessment of dysplasia of the oral and lip mucosa is based on unified WHO (2022) criteria combined with additional morphometric parameters, such as the karyopyknotic index and proliferation index, which improves diagnostic reproducibility [2, 8]. In chronic actinic cheilitis, even moderate dysplastic changes require mandatory histological follow-up because of their high pro-oncogenic potential [7, 11].

The results of immunohistochemical staining demonstrated variability of the angiomatic component of the lamina propria of the lip mucosa, with an uneven distribution of vessels and a wide range of capillary lumen diameters (Fig.).

The results of morphometric assessment in Groups A and B are presented in the Table.

As shown in the Table, statistically significant differences ($p < 0.001$) were identified for all key morphological parameters except patient age, confirming the comparability of the groups with respect to this demographic characteristic. The mean age of the patients was 63.0 ± 8.7 years, which is consistent with data from Russian clinical studies: the mean age of patients with chronic cheilitis in the Russian Federation is 58-67 years, with the peak incidence occurring at 60-69 years [1, 4]. The predominance of men (59%) is consistent with both international and Russian studies.

The karyopyknotic index was statistically significantly higher in Group B ($p < 0.01$), which is consistent with published data regarding its prognostic significance in precancerous conditions of the oral mucosa and lips [10, 14, 15].

Immunohistochemical assessment of MVD by Weidner method using the CD31 antibodies revealed its statistically significant increase in Group B compared with Group A. These findings are consistent with results of other studies demonstrating that angiogenesis is one of the key components of the stromal response in precancerous lesions of the oral mucosa [10, 12]. As

Таблица Сравнительные морфометрические показатели в группах А и Б (M±SD)

Показатель Parameter	Группа А Group A (n=24)	Группа Б Group B (n=22)	p
Средний возраст, лет Mean age, years	61.8±9.1	64.3±7.9	>0.05
Кариопикнотический индекс, % Karyopyknotic index, %	8.2±1.4	14.6±2.1	<0.001
MVD (сосуды/поле ×200) MVD (vessels/field ×200)	18.4±3.2	26.7±4.1	<0.001
Сосудисто-стромальное соотношение Angio/stroma ratio	0.92±0.09	1.38±0.12	<0.001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по t-критерию Стьюдента)

Note: p – statistical significance of differences between groups (Student's t-test)

Рис. Сосуды микроциркуляторного русла СПС губы в «горячей точке» у пациента группы Б с дисплазией высокой степени многослойного плоского эпителия. Иммуногистохимия с CD31. ×200

Fig. Blood microvessels in the lamina propria of the lip mucosa at a “hot spot” in a patient from Group B with high-grade dysplasia of the stratified squamous epithelium. Immunohistochemistry with CD31. ×200

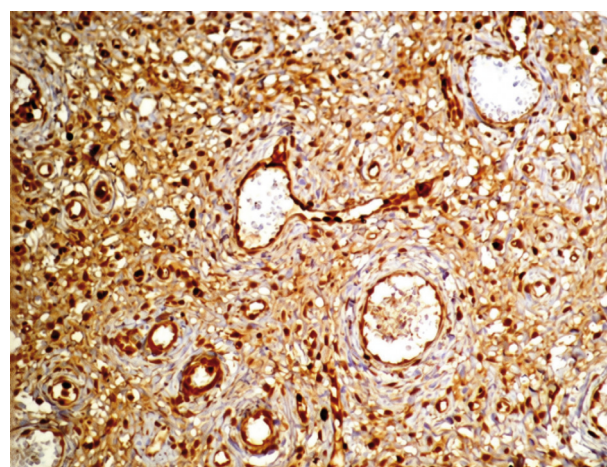
Кариопикнотический индекс в группе Б был статистически значимо выше ($p<0,01$), что согласуется с данными литературы о его прогностической значимости при предраковых состояниях слизистой оболочки рта и губ [10, 14, 15].

Оценка MVD по методу Вайднера с использованием иммуногистохимического маркера CD31 выявила статистически значимое увеличение MVD в группе Б по сравнению с группой А. Эти данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих, что ангиогенез является одним из ключевых компонентов стромальной реакции при предраковых поражениях слизистой оболочки полости рта [10, 12]. Авторы отмечают, что повышение плотности CD31-позитивных сосудов коррелирует с тяжестью диспластических изменений и может служить прогностическим маркером малигнизации [16].

Показатель соотношения ангиоматозного и стромального компонентов был также достоверно выше в группе Б, чем в группе А. Это свидетельствует о перестройке микроокружения в сторону проангиогенного фенотипа [13, 16].

Значимо более высокие морфометрические показатели, такие как кариопикнотический индекс, MVD и соотношения ангиоматозного и стромального компонентов в группе Б, чем в группе А, свидетельствуют о сочетании эпителиальной дисрегуляции и активации стромальных проангиогенных процессов при диспластических формах хронического хейлита. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что при длительном течении хейлита изменения эпителия сопровождаются выраженными реакциями стромы в виде активного воспаления и ангиогенеза, оказывающими взаимное пролонгирующее влияние и формирующими проонкогенное микроокружение.

Проведение в биопсийном материале ИГХ реакции с CD31 позволило объективно оценить характер распределения и плотность микрососудов в СПС оболочки губы и выявить её статистически значимое увеличение при наличии дисплазии покровного эпителия. Это убедительно свидетельствует о значимой роли гемокрикуляции в патогенезе диспластических изменений при хроническом хейлите. Однако, с нашей точки зрения, научный



shown earlier, increased density of CD31-positive vessels correlates with the severity of dysplastic changes and may serve as a prognostic marker of malignant transformation [16].

The vascular-to-stromal ratio was also significantly higher in Group B compared with Group A. This finding indicates remodeling of the microenvironment toward a proangiogenic phenotype [13, 16].

Significantly increased karyopyknotic index, MVD, and angiomatic-to-stromal ratio in Group B vs. Group A, indicate an association of epithelial dysregulation and activation of stromal proangiogenic processes in dysplastic forms of chronic cheilitis. Our data suggest that, during prolonged cheilitis, epithelial changes are accompanied by pronounced stromal responses in the form of active inflammation and angiogenesis, which exert mutually reinforcing and persistent effects and contribute to the formation of a pro-oncogenic microenvironment.

Immunohistochemical staining with CD31 performed on biopsy material enabled objective assessment of the distribution and density of microvessels in the lamina propria of the lip mucosa and demonstrated a statistically significant increase in vascular density in the presence of dysplasia of the surface epithelium. This provides convincing evidence of the important role of haemocirculation in the pathogenesis of dysplastic changes in chronic cheilitis. However, from our perspective, the study of angiogenic patterns and determination of the proportion of immature or proliferating vessels are of particular scientific interest from a prognostic standpoint. This would require the use of more specific markers for the improved quality of diagnostics.

интерес в прогностическом аспекте представляет изучение особенностей ангиогенеза и определение доли незрелых или пролиферирующих сосудов. Это предполагает использование более специфичных маркёров для повышения качества диагностики.

Для клинического внедрения предложенных критериев необходимы проспективные исследования с верификацией онкологических исходов, расширение ИГХ-панели и стандартизация оценки дисплазии по консенсусу экспертов.

В настоящее время в онкоморфологической практике всё больше внимания уделяется интегративной оценке эпителия и стромы при предраковых состояниях. Строение и плотность микрососудов по экспрессии ангиогенных факторов следует рассматривать не как изолированный параметр, а в контексте воспалительного инфильтрата и фиброза стромы [10, 12].

Полученные результаты имеют практическую значимость для клинической онкостоматологии и патологической анатомии. Количественная оценка MVD может быть предложена к включению в алгоритмы гистологической верификации хронического хейлита как объективный прогностический маркёр риска малигнизации. По современным требованиям, пациенты с дисплазией, особенно высокой степени, требуют обязательного динамического наблюдения и, при необходимости, раннего хирургического или органосохраняющего вмешательства. Согласно современным данным, до 30% предраковых поражений красной каймы губ характеризуются высоким риском малигнизации и требуют особого алгоритма наблюдения и лечения [17].

Таким образом, хронический хейлит следует рассматривать не как обособленное воспалительное заболевание, а как потенциально злокачественное состояние, механизм развития которого определяется взаимодействием эпителиального и стромального компонентов. Выявлены неспецифические реактивные изменения на воспаление со стороны эпителиального пласта, а также сосудистой сети и интерстиция со стороны подслизистой основы. Для повышения точности прогнозирования в перспективе целесообразно внедрить иммуногистохимические панели (включая VEGF, CD105, p16, Ki-67), что позволит перейти к стратифицированному, персонализированному подходу в ведении данной категории пациентов. Реактивные изменения эпителия губы и сосудов СПС при «хронических хейлитах» зависят от возраста, пола, продолжительности заболевания, разновидности хейлита и этиологических факторов [12-14, 18].

Ограничения исследования. Несмотря на статистически значимые результаты, исследование имеет ряд методологических ограничений. Во-первых, объединение хейлита Манганотти и актинического хейлита без стратификации создаёт гетерогенность выборки, что может исказить интерпретацию корреляции «дисплазия–ангиогенез». Во-вторых, верификация степени дисплазии выполнена одним исследователем без консенсусной оценки, что снижает надёжность группировки вследствие высокой межэкспертной вариабельности при градации дисплазии (до 30-40%). В-третьих, маркёр CD31 выявляет все эндотелиальные клетки независимо от зрелости сосуда; для оценки пролиферирующего компонента необходимы специфичные маркёры (CD105). В-четвёртых, ретроспективный дизайн без проспективного наблюдения не верифицирует ключевой прогностический критерий – малигнизацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический хейлит следует рассматривать не как изолированное воспаление, а как состояние, обусловленное комплексным

Prospective studies with verification of oncological outcomes, expansion of the immunohistochemical panel, and standardization of dysplasia assessment through expert consensus are required before the proposed criteria can be implemented in clinical practice.

Currently, in oncopathological practice, increasing attention is being paid to the integrative assessment of the epithelium and stroma in precancerous conditions. The architecture and density of microvessels based on the expression of angiogenic factors should not be considered as isolated parameters but rather in the context of the inflammatory infiltrate and stromal fibrosis [10, 12].

The findings have practical implications for clinical oral oncology and pathological anatomy. Quantitative assessment of MVD may be considered for inclusion in histological verification algorithms for chronic cheilitis as an objective prognostic marker of malignant transformation risk. Based on the modern requirements, patients with dysplasia, particularly high-grade one, need mandatory dynamic follow-up and, when indicated, early surgical or organ-preserving intervention. According to current evidence, up to 30% of precancerous lesions of the vermilion border of the lips are characterized by a high risk of malignant transformation and require a dedicated surveillance and treatment algorithm [17].

Thus, chronic cheilitis should be regarded not as an isolated inflammatory disease, but as a potentially malignant condition whose development is determined by the interaction between epithelial and stromal components. Nonspecific reactive inflammatory changes were identified in the epithelial layer, as well as in the vascular network and interstitium of the submucosa. To improve prognostic accuracy, the future implementation of immunohistochemical panels, including VEGF, CD105, p16, and Ki-67, appears warranted and may facilitate a transition toward a stratified, personalized approach to the management of this patient population. Reactive changes in the lip epithelium and in the vessels of the lamina propria in chronic cheilitis depend on age, sex, disease duration, cheilitis subtype, and etiological factors [12-14, 18].

Study limitations. Despite the statistically significant findings, the study has several methodological limitations. First, the combination of Manganotti cheilitis and actinic cheilitis without stratification introduces heterogeneity into the sample, which may affect the interpretation of the dysplasia–angiogenesis correlation. Second, the grading of dysplasia was performed by a single investigator without consensus assessment, which reduces the reliability of group classification because of the high interobserver variability associated with dysplasia grading (up to 30–40%). Third, CD31 identifies endothelial cells regardless of vessel maturity; assessment of the proliferative vascular component would require more specific markers, such as CD105. Fourth, the retrospective design without prospective follow-up does not allow verification of the key prognostic endpoint – malignant transformation.

CONCLUSION

Chronic cheilitis should not be regarded as an isolated inflammatory disease but rather as a potentially premalignant condition whose development is determined by interactions between the epithelial and stromal components. In patients with epithelial dysplasia, a significant increase in vascularization of the

эпителиально-стромальным взаимодействием, которое при определенных условиях формирует проонкогенное микроокружение. У пациентов с дисплазией эпителия выявлено достоверное усиление васкуляризации СПС (рост MVD по CD31), что отражает хроническую гипоксию и ремоделирование микроокружения, создающее «поле риска» для злокачественной трансформации.

Полученные данные обосновывают необходимость внедрения количественной морфометрической оценки, в частности анализа MVD, в алгоритмы гистологической верификации в качестве объективного прогностического маркера. Комплексная оценка эпителиальных и ангиогенных параметров позволяет более точно определить риск злокачественной трансформации у пациентов с хроническим хейлитом и определить тактику персонализированного динамического наблюдения и лечения.

lamina propria was observed, as evidenced by increased CD31-based microvessel density (MVD). This finding reflects chronic hypoxia and remodeling of the local microenvironment, creating a “field of risk” for malignant transformation.

These findings support the incorporation of quantitative morphometric assessment, particularly MVD analysis, into histological diagnostic algorithms as an objective prognostic marker. A comprehensive evaluation of epithelial and angiogenic parameters may enable more accurate assessment of the risk of malignant transformation in patients with chronic cheilitis and help guide individualized strategies for follow-up and treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казарина ЛН, Пурсанова АЕ, Белозёров АЕ. Морфологическая диагностика предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта. *Российская стоматология*. 2022;15(4):72-3.
2. Штанчаева ММ. Распространённость хейлитов в различных климатогеографических зонах Республики Дагестан в зависимости от возрастных групп и гендерных отличий. *Медицинский алфавит*. 2022;7:37-9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-7-37-39>
3. Шарапова АМ, Зыкова ОС. Хейлиты: общие вопросы диагностики. *Вестник ВГМУ*. 2022;21(5):22-32. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.5.22>
4. Samimi M. Chéilites: Orientation diagnostique et traitement. *Presse Med*. 2016;45(2):240-50. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.09.024>
5. Mete O, Wenig BM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Overview of the 2022 WHO Classification of Head and Neck Neuroendocrine Neoplasms. *Head Neck Pathol*. 2022;16(1):123-42. <https://doi.org/10.1007/s12105-022-01435-8>
6. Пачес АИ. *Опухоли головы и шеи: клиническое руководство. 5-е изд., доп. и перераб.* Москва, РФ: Практическая медицина; 2013. 478 с.
7. Lugović-Mihic L, Pilipović K, Crnarić I, Šitum M, Duvančić T. Differential diagnosis of cheilitis: How to classify cheilitis? *Acta Clin Croat*. 2018;57(2):342-51. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.02.16>
8. Рабинович ОФ, Рабинович ИМ, Бабиченко ИИ, Умарова КВ, Бекмурзова ЛФ. Предраки слизистой оболочки рта: клиника и диагностика. *Стоматология*. 2024;103(2):5-11. <https://doi.org/10.17116/stomat20241030215>
9. Pilati SFM, Bianco BC, Vieira DSC, Modolo F. Histopathologic features in actinic cheilitis by the comparison of grading dysplasia systems. *Oral Dis*. 2017;23(2):219-24. <https://doi.org/10.1111/odi.12597>
10. Байдик ОД, Филурин МД, Сысолятин ПГ, Титаренко МА. *Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ*. Томск, РФ: Изд-во СибГМУ; 2018. 43 с.
11. Костина ИН, Епишова АА, Григорьев СС, Чернышёва НД, Сорокоумова ДВ. *Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица*. Екатеринбург, РФ: Издательский дом «ТИРАЖ»; 2019. 84 с.
12. Базикян ЭА, Клиновская АС, Ильина МА, Чунихин АА. Систематический обзор применения методов хирургического лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. *Российская стоматология*. 2022;15(1):38-40.
13. Salgueiro AP, de Jesus LH, de Souza IF, Rados PV, Visioli F. Treatment of actinic cheilitis: A systematic review. *Clin Oral Investig*. 2019;23(5):2041-53. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02895-z>

REFERENCES

1. Kazarina LN, Pursanova AE, Belozyorov AE. Morfologicheskaya diagnostika predrakovykh zabolevaniy slizistoy obolochki polosti rta [Morphological diagnostics of precancer diseases of the oral mucosa]. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2022;15(4):72-3.
2. Shtanchaeva MM. Rasprostranennost' kheylytov v razlichnykh klimaticheskikh i geograficheskikh zonakh Respubliki Dagestan v zavisimosti ot voznrastnykh grupp i polovykh osobennostey [The prevalence of cheilitis in various climatic and geographical zones of the Republic of Dagestan, depending on age groups and gender differences]. *Meditinskiy alfavit*. 2022;7:37-9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-7-37-39>
3. Sharapkova AM, Zykova OS. Cheylity: obshchie voprosy diagnostiki [Cheilitis: General issues of diagnosing]. *Vestnik VGMU*. 2022;21(5):22-32. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.5.22>
4. Samimi M. Chéilites: Orientation diagnostique et traitement. *Presse Med*. 2016;45(2):240-50. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.09.024>
5. Mete O, Wenig BM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Overview of the 2022 WHO Classification of Head and Neck Neuroendocrine Neoplasms. *Head Neck Pathol*. 2022;16(1):123-42. <https://doi.org/10.1007/s12105-022-01435-8>
6. Paches AI. *Opukholi golovy i shei [Tumors of the head and neck]*. Moscow, RF: Prakticheskaya meditsina; 2013. 478 p.
7. Lugović-Mihic L, Pilipović K, Crnarić I, Šitum M, Duvančić T. Differential diagnosis of cheilitis: How to classify cheilitis? *Acta Clin Croat*. 2018;57(2):342-51. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.02.16>
8. Rabinovich OF, Rabinovich IM, Babichenko II, Umarova KV, Bekmurzova LF. Predraki slizistoy obolochki polosti rta: klinika, diagnostika [Precancers of the oral mucosa: Clinic, diagnostics]. *Stomatologiya*. 2024;103(2):5-11. <https://doi.org/10.17116/stomat20241030215>
9. Pilati SFM, Bianco BC, Vieira DSC, Modolo F. Histopathologic features in actinic cheilitis by the comparison of grading dysplasia systems. *Oral Dis*. 2017;23(2):219-24. <https://doi.org/10.1111/odi.12597>
10. Baydik OD, Filyurin MD, Sysolyatin PG, Titarenko MA. *Predrakovykh zabolevaniy slizistoy obolochki polosti rta i krasnoy kaymy gub [Precancerous diseases of the oral mucosa and red border of the lips]*. Tomsk, RF: Izdatel'stvo SibGMU; 2018. 43 p.
11. Kostina IN, Epishova AA, Grigoryev SS, Chernyshyova ND, Sorokoumova DV. *Predrakovykh zabolevaniy slizistoy obolochki polosti rta, krasnoy kaymy gub i kozhi litsa [Precancerous diseases of the oral mucosa, red border of the lips, and facial skin]*. Ekaterinburg, RF: Izdatel'skiy Dom «TIRAZH»; 2019. 84 p.
12. Bazikyan EA, Klinovskaya AS, Ilina MA, Chunikhin AA. Sistemnyy obzor primeneniya metodov khirurgicheskogo lecheniya leykoplakii slizistoy obolochki polosti rta [Systematic review of the application of methods of surgical treatment of leucoplakia of the oral mucosa]. *Rossiyskaya stomatologiya*. 2022;15(1):38-40.
13. Salgueiro AP, de Jesus LH, de Souza IF, Rados PV, Visioli F. Treatment of actinic cheilitis: A systematic review. *Clin Oral Investig*. 2019;23(5):2041-53. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02895-z>

14. Сергеева ЕС, Гусельникова ВВ, Ермолаева ЛА, Беликов АВ, Суфиева ДА, Семьяшкина ЮВ, и др. Гистологические и иммуногистохимические методы оценки функционального состояния слизистой оболочки ротовой полости. *Институт стоматологии*. 2019;1:112-4.
15. Ивина АА, Сёмкин ВА, Бабиченко ИИ. Цитокератин 15 как диагностический маркер начала малигнизации эпителия слизистой оболочки рта. *Стоматология*. 2018;97(6):61-2. <https://doi.org/10.17116/stomat20189706161>
16. Светицкий ПВ, Новикова ИА, Нистратов ГП, Аединова ИВ, Волкова ВЛ, Баузадзе МВ, и др. Некоторые молекулярно-биологические маркеры (p53, Ki-67, CD34) при раке органов полости рта. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(2-1):34.
17. Луцкая ИК, Глыбовская ТА, Банникова ЕА. Предраковые заболевания слизистой оболочки рта и красной каймы губ с высокой частотой озлокачествления. *Современная стоматология*. 2024;1:7-10.
18. Бабиченко ИИ, Рабинович ОФ, Ивина АА, Рабинович ИМ, Тогонидзе АА. К вопросу о папилломавирусном генезе лейкоплакии слизистой оболочки рта. *Архив патологии*. 2014;76(1):32-6.
14. Sergeeva ES, Guselnikova VV, Ermolaeva LA, Belikov AV, Sufieva DA, Semyashkina YuV, i dr. Gistologicheskie i immunogistokhimicheskie metody otsenki funktsional'nogo sostoyaniya slizistoy obolochki polosti rta [Histological and immunohistochemical methods of oral mucosa functional evaluation]. *Institut stomatologii*. 2019;1:112-4.
15. Ivina AA, Syomkin VA, Babichenko II. Tsitokeratin 15 kak diagnosticheskiy markyor dlya malignizatsii epiteliya polosti rta [Cytokeratin 15 as a diagnostic marker for oral epithelial malignization]. *Stomatologiya*. 2018;97(6):61-2. <https://doi.org/10.17116/stomat20189706161>
16. Svetitskiy PV, Novikova IA, Nistratov GP, Aedinova IV, Volkova VL, Bauzhadze MV, i dr. Nekotorye molekulyarno-biologicheskie markyory (p53, Ki-67, CD34) pri rake organov polosti rta [Some molecular-biological markers (p53, Ki-67, CD34) in oral cavity cancer]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(2-1):34.
17. Lutskeya IK, Glybovskaya TA, Bannikova EA. Predrakovye zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta i krasnoy kaymy gub s vysokoy chastotoy ozlokachestvleniya [Precancerous diseases of the oral mucosa and red border of the lips with high malignancy rate]. *Sovremennaya stomatologiya*. 2024;1:7-10. <https://doi.org/10.36706/2658-6304-2024-1-7-10>
18. Babichenko II, Rabinovich OF, Ivina AA, Rabinovich IM, Togonidze AA. K voprosu o papillomavirusnom geneze leykoplakii slizistoy obolochki rta [Papillomavirus in the genesis of oral leukoplakia]. *Arkhiv patologii*. 2014;76(1):32-6.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солнышкина Анна Фёдоровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Тверской государственный медицинский университет

ORCID ID: 0009-0005-7182-807X

SPIN-код: 9054-4023

Author ID: 1276038

E-mail: solnyshkinaaf@tvgmu.ru

Гуськова Оксана Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Тверской государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0003-1635-7533

SPIN-код: 1481-6648

Author ID: 306980

E-mail: guskovaon@tvgmu.ru

Лебедев Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Тверской государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0002-8118-4977

SPIN-код: 7302-6470

Author ID: 732488

E-mail: lebedev_s@tvergma.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Солнышкина Анна Фёдоровна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Тверской государственный медицинский университет

170100, Российская Федерация, г. Тверь, ул. Советская, 4

Тел.: +7 (910) 8393537

E-mail: solnyshkinaaf@tvgmu.ru

И AUTHORS' INFORMATION

Solnyshkina Anna Fyodorovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Tver State Medical University

ORCID ID: 0009-0005-7182-807X

SPIN: 9054-4023

Author ID: 1276038

E-mail: solnyshkinaaf@tvgmu.ru

Guskova Oksana Nikolaevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Tver State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-1635-7533

SPIN: 1481-6648

Author ID: 306980

E-mail: guskovaon@tvgmu.ru

Lebedev Sergey Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Tver State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-8118-4977

SPIN: 7302-6470

Author ID: 732488

E-mail: lebedev_s@tvergma.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Solnyshkina Anna Fyodorovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Tver State Medical University

170100, Russian Federation, Tver, Sovetskaya str., 4

Tel.: +7 (910) 8393537

E-mail: solnyshkinaaf@tvgmu.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: САФ, ЛСН

Сбор материала: ГОН

Статистическая обработка данных: ГОН

Анализ полученных данных: САФ, ГОН, ЛСН

Подготовка текста: ГОН

Редактирование: САФ, ЛСН

Общая ответственность: САФ, ГОН, ЛСН

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SAF, LSN

Data collection: GON

Statistical analysis: GON

Analysis and interpretation: SAF, GON, LSN

Writing the article: GON

Critical revision of the article: SAF, LSN

Overall responsibility: SAF, GON, LSN

Поступила 04.12.25

Принята в печать 27.08.26

Submitted 04.12.25

Accepted 27.08.26