

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

АБДУХАЛИК-ЗАДЕ НИГИНА ШУХРАТОВНА

**ГЕНОМНЫЕ ОСНОВЫ ОДОНТОГЕННОЙ ОПУХОЛЕВОЙ
ПАТОЛОГИИ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ К
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ**

Монография

Ташкент 2026 год

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

"УТВЕРЖДАЮ"

Председатель Координационного совета экспертов

д.м.н., профессор #####

" " _____ 2025 г.

АБДУХАЛИК-ЗАДЕ НИГИНА ШУХРАТОВНА

**ГЕНОМНЫЕ ОСНОВЫ ОДОНТОГЕННОЙ ОПУХОЛЕВОЙ
ПАТОЛОГИИ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ К
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ**

Монография

Ташкент-2026

На правах рукописи

УДК:

Составители:

Рецензенты:

Аннотация. В данной монографии авторами предложены геномные основы одонтогенной опухолевой патологии: от молекулярной диагностики к персонализированному лечению. Автором впервые установлена возможность использования в качестве маркера-классификатора у больных с ОО полиморфного мутантного варианта гена BRAF V600E, который оказывает отрицательное воздействия на звенья патогенеза. Разработан алгоритм диагностики с прогнозированием развития, клинического течения и последующего выбора тактики лечения одонтогенных опухолей на основании проведенного молекулярно-генетического исследования разработан алгоритма диагностики.

Монография предназначена для широкого круга стоматологов-ортопедов, специалистов цифровой стоматологии, онкологов, клинических ординаторов, аспирантов, докторантов и студентов медицинских вузов.

Монография обсуждена и утверждена на Ученом совете Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников и рекомендована к изданию.

" ____ " _____ 2026 г. Протокол No ____

Ученый секретарь

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 6 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 7 |
| ГЛАВА I. ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОДОНТОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... | 70 |
| 1.1. Вопросы актуальности одонтогенных опухолей на сегодняшний день | 100 |
| 1.2. Методы диагностики одонтогенных опухолей..... | 144 |
| 1.3. Молекулярно-генетические аспекты диагностики одонтогенных опухолей | 25 |
| 1.4. Современные подходы к лечению одонтогенных опухолевых заболеваний | 29 |
| ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ..... | 41 |
| <u>1</u> | |
| 2.1. Общая характеристика клинического материала. | 41 |
| 2.2. Методы исследования..... | 44 |
| 2.3. Морфологический метод исследования..... | 45 |
| 2.4. Инструментальный методы исследования | 47 |
| 2.5. Молекулярно-генетические методы исследования | 47 |
| 2.6. Статистические методы исследования | 51 |

| | |
|---|-------------------|
| ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ, ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ..... | 53 |
| 3.1. Клинико-лабораторная и гистологическая характеристика обследованных больных с одонтогенными опухолями..... | <u>53</u> |
| 3.2 Диагностическое значение и прогностическая роль выявления мутационного повреждения в гене BRAF у пациентов при одонтогенных опухолях..... | <u>75</u> |
| 3.2.1 Ген BRAF. Генетические исследования и взаимосвязь с развитием одонтогенных опухолей | 82 |
| 3.3. Алгоритм ранней диагностики для прогнозирования клинического течения и выбора тактики лечения пациентов с одонтогенными опухолями..... | <u>89</u> |
| ГЛАВА 4. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОДОНТОГЕННЫХ ОПУХОЛЯХ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ..... | 91 |
| 4.1. Тактические аспекты хирургического лечения одонтогенных опухолей. | 91 |
| 4.2. Разработка и применение нового модифицированного способа | 91 |
| Резюме | 110 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | <u>101</u> |
| ВЫВОДЫ..... | <u>110</u> |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | <u>111</u> |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | <u>112</u> |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ - антибиотикотерапия

АМБЛ - амелобламтома

АОТ - аденоматовидная одонтогенная опухоль

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

ОИТ - отделение интенсивной терапии

ОКК - одонтогенная кератоциста

ОО - одонтогенная опухоль

ООК - ортокератинизированная одонтогенная киста

ОПТГ - ортопантомограмма

КСОТ - keratocystic odontogenic tumor

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы наблюдается значительное увеличение обнаружения доброкачественных опухолей, связанных с зубами, в области челюсти. Одонтогенные опухоли занимают выделенное место среди всех типов челюстно-лицевых новообразований, отличаясь своими уникальными характеристиками. Выявление таких опухолей сложна из-за их большой гетерогенности, низкой частоты встречаемости и значительной морфологической неоднородностью в пределах одной подгруппы опухолей. Одонтогенные опухоли представляют собой разнообразное заболевание, которое привлекает внимание клиницистов из-за различных клинических проявлений, особенностей морфологии и разнообразия методов диагностики и лечения. В мире проводятся ряд исследований, направленных на изучение патогенеза и механизмов прогрессирования одонтогенных опухолей, так как онкологические заболевания челюстно-лицевой области на сегодняшний день представляют собой серьезную проблему. Чем раньше данные заболевания диагностированы, тем выше шанс понизить риск возможных осложнений с сохранением анатомо-физиологической целостности челюстно-лицевой области. Золотым стандартом диагностики представленных нозологий является сочетание анализа данных клинических, лучевых и патоморфологических методов исследования. Однако, в современной практике указанного сочетания методов уже недостаточно, так как вызывает сложность определения склонности одонтогенных опухолей к локальному агрессивному росту, что требует дальнейшего изучения.

Одонтогенные опухоли эпителиального происхождения являются группой заболеваний, которые вследствие разнообразия клинического течения, патоморфологических особенностей и различных вариантов терапии вызывают большой интерес. Одонтогенные опухоли, включая амелобластому и кератокистозные поражения, составляют значительную долю среди опухолей в области челюстей, они приходятся на 11% до 30% всех случаев.

Амелобластома наиболее часто обнаруживается в области угла нижней челюсти и чаще всего поражает людей трудоспособного возраста, что делает это заболевание социально значимым.

В литературе последнего десятилетия, посвященной вопросам диагностики и лечения амелобластомы, имеется большое количество публикаций, указывающих на злокачественный характер течения опухоли.

В связи с тем, что одонтогенные эпителиальные образования могут обладать высокой инвазивностью и склонностью к рецидивированию, в настоящее время, активно изучается молекулярный механизм возникновения одонтогенных опухолей. В некоторых исследованиях выявляют мутацию BRAF V600E, и частота встречаемости этой мутации в амелобластомах составляла 82% от проанализированных случаев. Такое агрессивное развитие опухолей вызывает сложность определения прогноза течения и выбора метода лечения.

В нашей стране проведены ряд научных исследований по диагностике и лечению полостных образований челюстных костей и послеоперационной реабилитации пациентов. Однако, молекулярно-генетические аспекты в диагностике одонтогенных опухолей, методы их лечения и прогнозирования не нашли своего окончательного решения.

Таким образом, недостаточно научных данных о генетических изменениях у больных с одонтогенными опухолями. Не изучены молекулярно-генетические изменения одонтогенных опухолей в узбекской популяции. Клиницисты нуждаются в знаниях о молекулярно-генетических изменениях одонтогенных опухолей, так как стандартных морфологических методов и лучевой диагностики недостаточно для точной и ранней постановки диагноза, прогнозирования развития и клинического течения данной патологии. Все вышеперечисленное определило направление данного исследования

Автором монографии впервые установлена возможность использования в качестве маркера-классификатора у больных с ОО полиморфного мутантного

варианта гена BRAF V600E, который оказывает отрицательное воздействие на звенья патогенеза, а также доказано, при обнаружении гетерозиготного генотипа с мутантным полиморфным аллелем гена BRAF V600E риск развития ОО повышался в 2,7 раза, что позволило прогнозировать развитие и клиническое течение заболевания, тем самым уменьшив развитие рецидивов и предупредив агрессивное течение амелобластом;

Автор определено, на основе клинического течения амелобластом характерная частая встречаемость у мужчин 59,6% в сравнении с женщинами, равная 40,4%, преимущественная локализация опухоли в области нижней челюсти в 90,4% случаев, переход в злокачественную форму одонтогенных опухолей наблюдалось в 5,8% у больных с амелобластомами и разработал алгоритм диагностики с прогнозированием развития, клинического течения и последующего выбора тактики лечения одонтогенных опухолей на основании проведенного молекулярно-генетического исследования разработан алгоритма диагностики.

ГЛАВА I. ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОДОНТОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Вопросы актуальности одонтогенных опухолей на сегодняшний день

На сегодняшний день среди заболеваний челюстно-лицевой области особое место занимают новообразования, как доброкачественного, так и злокачественного характера, разнообразные по клиническим и гистопатологическим особенностям, что вызывает необходимость в разработке более точных подходов к диагностике и лечению. С учетом нахождения в эстетически и функционально значимой области тела – такой, как лицо, - эти поражения имеют большое значение, что обуславливает особую значимость их ранней диагностики. Однако, важно отметить, что с клиничко-симптоматической точки зрения, зачастую клинические проявления данных заболеваний коррелируют с рядом таких популяционных факторов, как регион проживания, национальная и расовая принадлежность, что значительно осложняет разработку стандартизированных диагностических стандартов [140, С. 691-702].

Одонтогенные опухоли занимают выделенное место среди всех типов челюстно-лицевых новообразований, отличаясь своими уникальными характеристиками. В зависимости от источника происхождения, эти опухоли делятся на три основные категории: эпителиальные, мезенхимальные и смешанные. Однако это деление весьма условно, поскольку с учетом дифференцировки в опухоли можно обнаружить различную гистологическую картину, что также значительно усложняет постановку точного диагноза. Наиболее распространенными среди них являются амелобластомы, одонтомы и одонтогенные кератокисты [173, С. 51].

Izgi E, Mollaoglu N, Simsek MB. [127, С. 355-361], турецкие ученые, в рамках проведенного ретроспективного исследования в Школе стоматологии Университета Гази (GUSD) в Анкаре, Турция установили, что одонтогенные опухоли представляют большую часть среди всех опухолей головы и шеи. Все данные были получены из архива GUSD о пац-х, получ-х леч-ие по поводу

различных поражений полости рта и челюстно-лицевой области в период с 2008 по 2018 год. Демографические данные пациентов, основные клинические признаки поражений вместе с гистопатологическими данными были извлечены из стоматологических карт пациентов. Тип поражений оценивали в соответствии с последней классификацией опухолей головы и шеи (HNT), опубликованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2017 г. Среди 739 образований, полученных при биопсии, 467 (63,19%) были одонтогенными кистами, 43 (5,82%) - доброкачественными одонтогенными опухолями и 7 (0,95%) - злокачественными опухолями. Остальные 222 случая были определены как прочие. В настоящем исследовании оценивались демографические и клиничко-патологические характеристики одонтогенных кист/опухолей в группе турецких граждан, которые посещали GUSD с лечебной целью за последние 10 лет. Результаты показали, что пациенты мужского пола в возрасте 5-6 лет имеют самый высокий риск одонтогенной кисты/опухоли, особенно в задней области нижней челюсти.

Была проведена клиничко-патологическая оценка одонтогенных опухолей, обследованных в больнице Токийского стоматологического колледжа в период с 1975 по 2020 год [131, С. 1-10]. Это включало анализ 1089 случаев (злокачественных, n = 10, 0,9%; доброкачественных, n = 1079, 99). 1%) на основе Классификации опухолей головы и шеи Всемирной организации здравоохранения 2017 года. Авторы выявили 483 (44,3%), 487 (44,7%) и 109 (10,0%) доброкачественных эпителиальных одонтогенных, смешанных одонтогенных и мезенхимальных опухолей соответственно. Наиболее распространенными типами опухолей были одонтома (42,5%) и амелобластома (41,9%). Из 1089 случаев 585 (53,7%) и 504 (46,3%) были пациентами мужского и женского пола соответственно. Амелобластома и амелобластная фиброма чаще встречались у пациентов мужского пола, тогда как одонтогенная фиброма и цементно-оссифицирующая фиброма поражали преимущественно женщин. Возраст при постановке диагноза колебался от трех до 87 (в среднем 29,05) лет. У 319 (29,3%) больных возраст постановки

диагноза колебался от 10 до 19 лет. Амелобластома и одонтома были наиболее распространенными типами опухолей среди пациентов в возрасте 20 и 10–19 лет соответственно. В 737 (67,7%) и 726 (66,7%) больных опухоли локализовались в нижней и задней области соответственно. Амелобластома была особенно распространена в задней части нижней челюсти. Одонтогенные опухоли являются редкими поражениями и, по-видимому, демонстрируют определенные географические вариации.

Зарегистрированные показатели заболеваемости и распространенности одонтогенных опухолей различались в разных странах. В исследованиях, проведенных в Южной Америке, Северной Америке и Европе, было установлено, что 2–5% всех поражений полости рта являются одонтогенными опухолями [145]. Однако в исследованиях, проведенных в Африке и Азии, сообщалось о более высокой доле, где до 8,9% всех опухолей полости рта были одонтогенными опухолями. Наряду с регионом, в котором проводилось исследование, система классификации, используемая для классификации и диагностики одонтогенных опухолей, могла повлиять на зарегистрированные профили заболеваемости и распространенности этих опухолей.

Другие авторы [136, С. 8499–8507] отмечают, что злокачественные опухоли составляют очень небольшую долю ОО. Злокачественными были только 6% всех ОО, большинство из них поступило в качестве направлений (31 из 33). Тот факт, что эти поражения встречаются довольно редко, подчеркивает необходимость доступа к специалистам для получения опыта в диагностике таких поражений. Это имеет значение для обеспечения обучения оральных и челюстно-лицевых патологов и для поддержания опыта, учитывая, что количество диагностированных злокачественных ОДТ было значительно низким. Таким образом, важно, чтобы центры, имеющие опыт лечения этих опухолей (локальные или направленные случаи), предоставили данные об этих случаях для обучения и повышения квалификации, чтобы можно было накопить опыт диагностики этих чрезвычайно редких опухолей.

Несмотря на то, что еще в середине 20 века Филипсен ввел понятие одонтогенной кератокисты, лишь с принятием обновленной классификации ВОЗ в 2005 году произошел пересмотр данной нозологии. В данной классификации она именуется одонтогенной кератокистой опухолью. Данное решение было сделано в силу ряда клинко-морфологических особенностей (в ряде случаев было отмечено перерождение КСОТ в плоскоклеточную карциному), придающих данному типу новообразований неопластический и малигнанный характер роста [125, С. 563].

Одонтома и амелобластома чаще встречаются в молодом возрасте. Одонтома представляет собой оформленное новообразование средней плотности, чаще расположенное вокруг корней зубов, их зачатков и\или включающее их. Ключевым признаком одонтом является ярко выраженная граница причинных непрорезавшихся зубов с окружающей здоровой костной тканью. Кортикальные границы четко очерчены.

Амелобластома является примером доброкачественной опухоли, которая возникает из эпителиальных тканей зубов. Как кератокистозная опухоль, эта опухоль демонстрирует способность проникать и разрушать окружающие ткани глубоко локально, а также имеет высокий риск рецидива после хирургического удаления. Характер роста обычно медленный, и заболевание на ранних стадиях может протекать латентно, без явных симптомов или заметных клинических проявлений. [119].

По классификации ВОЗ, амелобластома подразделяется на собственно амелобластома, монокистозную амелобластома, амелобластома внекостную или периферическую, метастатическую амелобластома.

Аденоматоидная одонтогенная опухоль до сих пор является предметом спора, поскольку долгое время считалась подтипом амелобластомы [23, С. 20-22; 24, С. 81-83]. Тем не менее, учитывая ее клинко-гистологические параметры, данный вид опухоли значительно отличается от истинной амелобластомы.

Периферическая амелобластома может возникать как осложнение лечения аденоматоидной одонтогенной опухоли, чаще на нижней челюсти [48, С. 49-56].

Амелобластомы, диагностируемые при проведении рентгенодиагностики, различны и зачастую не отличимы от других одонтогенных опухолей, таких как радикулярные и фолликулярные кисты.

Данные опухоли часто локализуются в области челюстей, и их форма может быть различной – от кистозной до солидной. Амелобластома может вызывать разрушение окружающей костной ткани. Это может проявляться на рентгеновских снимках в виде разрывов или резорбции костей. Это может быть видно на рентгеновских снимках в виде областей с пониженной плотностью, представляющих кистозные полости.

1.2. Методы диагностики одонтогенных опухолей

Большинство ученых склоняются к тому, что, говоря об одонтогенных опухолях, диагностика представляет неразрывный комплекс вместе с лечением, в связи с чем зачастую корректно выбранный диагностический протокол полностью предопределяет весь исход последующего хирургического вмешательства.

Лебедев В.В. и др. [50, С. 82-84] рассматривают метод ручной сегментации в качестве альтернативного варианта у пациентов с противопоказаниями к исследованиям с внутривенным введением контрастного усиления для диагностики и определения тактики хирургического лечения различных новообразований челюстно-лицевой области. В данном исследовании представлен клинический случай пациентки Ф., у которой диагностирован рецидив одонтогенной кератокисты нижней челюсти. Для уточнения анатомо-топографического расположения и объема новообразования предложено проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с введением разных контрастных препаратов. Однако при наличии у пациентки высокого риска развития тиреотоксического шока после введения рентгенконтрастного вещества было предложено воспользоваться методом

ручной сегментации. Данные МСКТ-исследования экспортировали на цифровые носители в формате DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) для их дальнейшего использования в компьютерных средах, а именно - в программе Amira 5.4.5 ("Visage Imaging", Германия). С использованием программы трехмерного моделирования Amira 5.4.5 проведено виртуальное 3D-моделирование объемного новообразования с помощью метода ручной сегментации. Рассчитан объем (около 30 мм³) и анатомическое расположение кисты относительно мягких и костных тканей. Созданы условия для определения правильной и рациональной тактики хирургического лечения. Сегментация DICOM-изображений по данным МСКТ-исследования в ручном режиме может являться методом выбора у пациентов с кистозным поражением тканей челюстно-лицевой области при наличии противопоказаний к исследованиям с внутривенным введением контрастного усиления.

Сериков В.С. [68, С. 61-65] приходит к выводу, что поражения, возникающие из одонтогенных тканей челюстей, варьируются от очень распространенных, до очень редких. Некоторые составляют обычную часть диагностической нагрузки для гистопатологов, которые сообщают об образцах из головы и шеи, но многие другие поражения встречаются редко и могут вызвать значительные диагностические трудности для неспециалиста. Эти проблемы усугубляются капризами стоматологических заболеваний (и терминологией, используемой стоматологами) и проблемами в интерпретации рентгенографических изображений, которые могут иметь решающее значение для постановки правильного диагноза. В этой обзорной статье ученые обсудили ряд областей диагностической сложности, в значительной степени основанных на опыте авторов в получении третичных направлений. Оценка злокачественности опухоли включает в себя комплексный подход, включая клиническую, лабораторную и изображенческую диагностику. Оценка размера, формы, текстуры, подвижности и болезненности опухоли, а также проверка лимфатических узлов играют весомое значение при постановке

диагноза. Некоторые опухоли могут вырабатывать специфические белки или маркеры, которые могут быть обнаружены в крови. Это может использоваться для мониторинга и оценки эффективности лечения.

Наиболее часто встречающиеся костные новообразования – это доброкачественные опухоли и опухолеподобные костные поражения, однако с диагностической точки зрения, эффективность диагностики в таком случае понижена ввиду бессимптомного, скрытого и невыраженного клинического течения данных нозологий. Многие доброкачественные опухоли в челюстно-лицевой области могут проявляться асимптоматично или с невыраженными симптомами. Некоторые доброкачественные опухоли могут иметь клиническую картину и характеристики, которые схожи с злокачественными опухолями. И наконец, челюстно-лицевая область может быть сложной для визуализации, особенно при плотном расположении костных структур и близости к важным анатомическим образованиям. Доброкачественные опухоли в этой области представляют собой клиническую проблему, которая часто вызывает сложности в диагностике. При поставленном диагнозе будет зависеть объем выполняемой операции, а также последующая терапия.

Методы исследования разнообразны. Наиболее удобным и широко используемым является пункция полостей новообразования, в результате чего выявляется холестерин в пунктате, однако при инфицировании содержимое может варьировать, приобретая характерные изменения запаха, цвета и консистенции.

На данный момент метод рентгенологического исследования является наиболее распространенным и доступным. Он имеет ряд преимуществ: информативность, простоту в применении, а также относительную дешевизну. Одонтогенные опухоли могут вызывать разрушение окружающей костной ткани. Это может проявляться в виде разрушения кортикальной пластинки челюстных костей или резорбции зубов. Опухоли могут иметь четкий или нечеткий контур. Нечеткий контур может указывать на агрессивный рост опухоли. В некоторых случаях возможно формирование склерозированных

областей вокруг опухоли. Кроме того, наличие кальцификаций внутри опухоли может быть видимо на рентгенограмме.

Ортопантомография – это метод изображения, который обеспечивает панорамное рентгеновское изображение верхней и нижней челюстей. Данный метод является эффективным средством диагностики доброкачественных опухолей челюстей. На снимках можно выявить различные типы опухолей, такие как амелобластомы, фибромы и другие новообразования. Ортопантограмма позволяет точно определить местоположение опухоли и оценить её размеры, что является важной информацией для разработки плана лечения. С помощью ортопантограммы можно определить деструктивные изменения в костной ткани, вызванные опухолью, такие как резорбция костей. Кроме того, повторные ортопантограммы могут использоваться для мониторинга динамики роста опухоли и эффективности лечения.

МСКТ (мультиспиральная компьютерная томография) предоставляет детальные трехмерные изображения области челюстей и зубов и часто используется для оценки различных аспектов одонтогенных опухолей [82, С. 7-11; 83, С. 123-126; 88]. МСКТ обладает высокой разрешающей способностью, что позволяет детально визуализировать структуры челюсти и зубов, выявлять изменения в костной ткани. МСКТ позволяет точно определить размеры и форму опухоли, что важно для дифференциации между доброкачественными и злокачественными опухолями. МСКТ помогает в оценке характеристик тканей опухоли, таких как плотность, что может быть полезно при разграничении различных типов опухолей. МСКТ может обнаружить признаки разрушения костной ткани, что может быть важным при оценке агрессивности опухоли. Детальная пространственная информация, предоставляемая МСКТ, может быть полезна для планирования хирургического вмешательства, определения объема операции и распределения здоровых тканей.

Компьютерная томография (КТ) является мощным инструментом, предоставляющим высококачественные изображения, способствующие детальному анализу опухолевых процессов. КТ обеспечивает высокую четкость и детализацию изображений, возможность создания трехмерных изображений обеспечивает более полное представление о структуре опухоли и её взаимоотношении с окружающими тканями. КТ позволяет оценить степень инвазии опухоли в окружающие ткани, что важно для разработки плана хирургического вмешательства. Костные структуры хорошо визуализируются при КТ, что помогает выявлять костные деформации и резорбцию, вызванные опухолью.

Cavarra F, Voffano P, Brucoli M, [109, С. 48-52] - рассмотрение и отображение основных рентгенологических особенностей типичных одонтогенных опухолей, помогло дифференциальным диагнозам от других одонтогенных новообразований. Рентгенографически они представляют собой четко определенные унилокулярные или многолокулярные радиолуценции, ограниченные кортицированными краями. Большинство поражений являются унилокулярными; вместо этого мультилокулярные ОКК составляют около 30% случаев, главным образом с участием задней нижней челюсти. Когда, особенно при больших поражениях, ОКС демонстрируют многочелюстное представление с соседними сателлитными образованиями, можно распознать «появление мыльного пузыря». Панорамная рентгенограмма и КТ по-прежнему играют важную роль в диагностике и планировании лечения ОКК.

Yalçın BK, Berberoğlu НК, Aralaşmak A, A. [174] исследования направлены на оценку вклада результатов МРТ и КТ в дифференциальную диагностику гистопатологически различных одонтогенных опухолей. Одонтогенные новообразования обычно наблюдаются в челюстной кости и их хирургические операции занимают важное место в практике челюстно-лицевой хирургии, варианты лечения этих образований различаются в зависимости от их гистопатологии. Дифференциальные результаты, которые могут быть

получены из рентгенологических оценок разных новообразований, позволят хирургу спланировать более точный подход в начале операции. В этом исследовании результаты компьютерной томографии [КТ] и магнитно-резонансной томографии [МРТ] различных новообразований интерпретировались вместе с их гистопатологическим диагнозом. Результаты метода КТ и МРТ были оценены у 17 пациентов в возрасте от 19 до 61 года, чей гистопатологический диагноз состоял из 3 корешковых кист [РС], в общей сложности 9 одонтогенных кератоцистов [ОКС], из которых 4 были воспалены, и в общей сложности 5 зубчатых кист [ДС], из которых одна из них была воспалительной. При КТ все кисты показали литическое, склеротическое окружение и показали периферическое усиление МРТ, тогда как твердое узловое усиление наблюдалось только в ОКК. Отек и/или воздух в окружающем костном продолговатом мозге наблюдались в инфицированных поражениях. ОКС был неоднородным, тогда как РС и ДС были более однородными. Было отмечено, что ограничение диффузии часто встречается в ОКС. ОКК были эллипсоидальными по внешнему виду и располагались параллельно длинной оси кости, а их размеры были больше, чем у других кист. ОКК могут сопровождаться невозмутимыми зубами. Корешковые кисты располагались перпендикулярно длинной оси кости и были шаровидными по внешнему виду, а их размеры были меньше и однороднее по сравнению с ОКК. Зубчатые кисты сопровождаются невозмутимым зубом, а их периферическое усиление минимально и однородно. Однако зубчатые кисты могут быть плотными по содержанию и меньшими по размеру, а эллипсоидальная локализация встречается чаще, чем ОКС. В дополнение к классической панорамной рентгенографии при оценке и дифференциальной диагностике поражений верхней челюсти и нижней челюсти, оценки КТ и МРТ могут предоставить полезную информацию хирургу и патологоанатому при постановке диагноза и могут дополнительно помочь спланировать операцию.

Wang X и другие авторы [176] рассматривают сравнение клинических и конусно-лучевых особенностей различных одонтогенных опухолей. Выборка состояла из 48 пациентов. Средний возраст пациентов был сконцентрирован в третьем десятилетии. Кистозные поражения, встречающиеся в областях II и III, составили 66,67 и 52,78% случаев ООС и ОКС соответственно. Скорость расширения кортикальной кости ООС была больше, чем у unilocular ОКС (ООС, $2,20 \pm 1,05$; ОКК, $1,48 \pm 0,50$; $P < 0,05$). Специфичность и чувствительность унилокулярных или мультилокулярных кист для дифференциации ООС от ОКС составляли 100%, 42%, 95% доверительный интервал от 0,1479 до 0,3892 ($P < 0,05$), а смещение зубов составляло 100%, 3%, 95% доверительный интервал от 0,1479 до 0,3892 ($P < 0,05$). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что клинические и радиологические особенности ООК и ОКК в основном пересекаются, но ООК имеет отличительные характеристики. Большинство кистозных поражений ООК представляют собой унилокулярные кисты, редко сопровождающиеся смещением зубов. Скорость расширения кортикальной кости больше, чем у унилокулярных кист ОКК.

Также рассмотрено [149С.104-107] случайное обнаружение амелобластомы с необычными особенностями у 28-летней женщины во время рентгенографического исследования ортодонтического лечения. Этот случай показал некоторые редкие особенности, такие как многочелюстная радиоактивность, некератинизированный эпителий в областях воспаления, несколько холестериновых расщелин с гигантскими клетками, наличие дентиноидоподобного материала и дистрофическая кальцификация в капсуле. 28-летняя пациентка пришла на ортодонтическую коррекцию поврежденных зубов. Для оценки состояния зубных рядов было рекомендовано провести плановое рентгенологическое исследование. Ортопантомограмма (ОПГ) выявила четко выраженную мультилокулярную радиоактивность со склеротической границей в правой молярной рамушной области нижней челюсти дистальнее пораженного третьего моляра. Не было никаких других

связанных симптомов, таких как отек или боль клинически. В ходе экстраорального осмотра не было выявлено никакой асимметрии лица. Результаты лабораторных анализов крови оказались в пределах нормы. Тонкоигольная аспирационная биопсия не подтвердила наличие патологических изменений.

Несмотря на их редкость, злокачественные одонтогенные опухоли составляют серьезный риск, поскольку они происходят из тканей одонтогенного происхождения. Эти опухоли бывает сложно диагностировать, а признаки могут варьироваться в зависимости от конкретного типа опухоли. Злокачественные одонтогенные опухоли могут вызывать агрессивное разрушение кости, что часто можно увидеть на рентгенограммах. При визуализации опухоли могут иметь плохо очерченные и неправильные границы. Периостальная реакция чаще положительна: образование новой кости в ответ на опухоль, видимое на рентгеновских снимках.

Однако, зачастую именно клинические признаки играют первоочередное значение, особенно при дифференциальной диагностике.

Злокачественные одонтогенные опухоли могут расти быстрее по сравнению с доброкачественными образованиями. Пациенты могут испытывать боль в пораженной области, хотя она может варьироваться. Отек может быть локализованным или распространяющимся на протяжении всей анатомической структуры. В некоторых случаях слизистая оболочка может изъязвляться.

Для гистологического исследования опухолей используются различные методы, позволяющие получить детальную информацию о структуре тканей и клеток.

1. Фиксация тканей – осуществляется с помощью формалина либо его производных. Формалин - основной метод фиксации, который сохраняет структуру тканей и предотвращает их разрушение.

Буферированный формалин используется для поддержания стабильного рН тканей во время фиксации.

2. Парафиновая инъекция - ткани встраивают в парафин, что делает их жесткими и позволяет создавать тонкие срезы для последующего исследования.
3. Микротомия - тонкие срезы тканей создаются с помощью микротома. Срезы обычно имеют толщину от 4 до 6 микрометров.
4. Окраска – как правило, осуществляется с применением наиболее распространенных красителей, таких как гематоксилин и эозин. Данный шаг позволяет визуализировать основные структуры клеток и тканей на основе их полярности.
5. Иммуногистохимия – метод используется для выявления конкретных белков с использованием антител и специальных окрасок.
6. Детерминированное окрашивание зачастую применяется для выявления определенных веществ, коллагена или микроорганизмов.
7. Дифференциация ткани - ткани исследуются под микроскопом и классифицируются по степени дифференциации, а также выявляются другие характеристики опухоли.

При гистопатологическом исследовании, однако решающее значение устанавливается на основании следующих признаков.

1. Клеточная атипия. Злокачественные опухоли часто демонстрируют клеточную атипию, что указывает на аномальную морфологию клеток.
2. Инвазия в окружающие ткани. Злокачественные одонтогенные опухоли могут проникать в соседние ткани.
3. Митотическая активность: повышенная митотическая активность, что указывает на быстрое деление клеток.
4. Специфические характеристики опухоли:

Амелобластная карцинома: это редкая злокачественная опухоль, происходящая из одонтогенного эпителия. Рентгенологически могут проявляться агрессивные признаки, включая разрушение костей.

Одонтогенные саркомы: эти опухоли имеют злокачественные мезенхимальные компоненты и могут проявляться агрессивными рентгенологическими признаками.

Крайне важно отметить, что окончательный диагноз злокачественных одонтогенных опухолей обычно требует сочетания клинических, рентгенографических и гистопатологических исследований.

Гистологические исследования играют ключевую роль в диагностике и классификации одонтогенных опухолей. Эти исследования позволяют оценить морфологические особенности тканей и клеток опухоли, что является важным шагом для точной диагностики и определения стратегии лечения.

Амелобластома состоит из клеток, напоминающих амелобласты (эпителиальные клетки, участвующие в формировании зубов). Может включать в себя радужную пластинку, формирующую структуры, напоминающие зубные эмали. Высокие цилиндрические клетки находятся вокруг эпителиальных островков. Эти клетки образуют уникальную структуру в центральной части, похожую на звездчатый ретикулум, расположенный в эмалевом органе, который имеет звездчатую форму.

Пространства между отростками этих клеток заполнены небольшими круглыми и овальными полостями, содержащими жидкость. Среди амелобластом выделяются более редкие типы, такие как акантоматозный, где клетки, аналогичные клеткам зернистого слоя кожи, формируют конфигурации, схожие с роговыми жемчужинами. Плексиформный тип характеризуется эпителиальными клетками, сплетающимися в сложные сетевидные структуры. Базальноклеточный тип демонстрирует гистологическую картину, напоминающую базалиому кожи. Зернистоклеточный тип отличается наличием клеток, похожих на клетки зернистого слоя, но обогащенных оксифильными гранулами, с ядрами, отодвинутыми к периферии клетки.

Одонтогенная кератокиста (ОКК) представлена эпителиальными клетками с гиперплазией и инвазией эпителиальных остатков в стенки кисты.

Многочисленные комплексы состоят из клеток, напоминающих эмалевые органы зубных зачатков. Зачастую отмечается выраженный слой амелобластоподобных клеток в окружении плоских эпителиальных клеток. В периферийных областях опухоли можно наблюдать высокие цилиндрические клетки, окружающие эпителиальные комплексы. В центральной части клеток эпителиальных комплексов можно выделить звездчатый ретикулум, который приобретает звездчатую структуру. Между отростками звездчатых клеток формируются мелкие округлые и овальные промежутки, заполненные жидкостью. В зоне перехода между звездчатыми и цилиндрическими клетками могут находиться кубические или полигональные элементы.

Кальцинирующаяся эпителиальная одонтогенная опухоль содержит полигональные эпителиальные клетки с кальцинированными матричными веществами. Одной из основных характеристик данного типа опухолей является присутствие кальцификаций внутри опухолевидных масс. Кальцификации могут иметь различные формы, такие как нитевидные, шаровидные или клубочковидные. В определенных областях могут образовываться кисты и полости, заполненные коллоидной массой. В опухоли могут встречаться вторичные капилляры, что отличает КЭОО от других одонтогенных опухолей. Иногда кальцификации могут быть локализованы внутри самих эпителиальных клеток. Вокруг эпителиальных островков обычно присутствует плотная фиброзная строма.

Амелобластическая фиброма и амелобластическая фибросаркома состоит из амелобластоподобных клеток в соединительной ткани.

Амелобластическая фиброма характеризуется обилием фиброзной ткани. Внутри фиброзной структуры можно наблюдать эпителиальные островки, представляющие собой клетки, напоминающие амелобласты. Клетки в эпителиальных островках могут быть овальными или кубическими. Макроскопически, одонтоидных элементов не отмечается.

Амелобластическая фибросаркома обычно характеризуется более выраженной атипией клеток. Присутствие большого количества митозов и

более активная клеточная делительная активность, высокий потенциал к инвазии окружающих тканей на фоне амелобластических элементов в толще фиброзной ткани позволяют поставить точный диагноз

Цементонаобразующая одонтогенная опухоль может включать в себя различные типы тканей, такие как цемент, костная ткань и эпителиальные структуры. Опухоль обычно содержит обширные области фиброзной ткани, внутри которых могут отмечаться островки активного остеогенеза. Соответственно, в определенных областях можно наблюдать мелкие отложения остеоида. В некоторых случаях можно обнаружить клетки, напоминающие цементобласты, которые участвуют в формировании цемента. В отличие от некоторых других одонтогенных опухолей, цементонаобразующая опухоль обычно не содержит эпителиальных структур, таких как зубные островки, однако обильна фибробластоподобными клетками и оксифильными матричными волокнами

1.3. Молекулярно-генетические аспекты диагностики одонтогенных опухолей

Диагностика одонтогенных опухолей включает в себя использование молекулярно-генетических методов для определения характеристик опухолевых клеток, выявления генетических изменений и разработки более точных методов диагностики.

Изучение изменений в генах, связанных с развитием опухолей, может быть полезным для диагностики. Например, мутации в генах, таких как BRAF, CTNNB1, TP53, могут быть связаны с различными типами одонтогенных опухолей.

Ген BRAF из семейства протоонкогенов B-Raf, который кодирует белок B-Raf. Этот белок играет важную роль в сигнальных каскадах внутри клеток, особенно в сигнальном пути MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase).

В нормальных условиях ген BRAF регулирует рост и деление клеток в ответ на внешние сигналы. Однако, мутации в гене BRAF могут привести к активации постоянного сигнального пути, что способствует развитию

опухолей. Мутации в гене BRAF часто ассоциируются с различными типами рака, включая меланому, колоректальный рак, рак щитовидной железы и другие.

Наиболее часто встречающаяся мутация в гене BRAF у человека – это замена в кодоне 600, которая приводит к замене в аминокислотной последовательности белка: V600E. Эта мутация активирует белок B-Raf, что может способствовать не контролируемому росту клеток и развитию опухолей.

Исследования показывают, что мутации в гене BRAF могут быть связаны с некоторыми формами одонтогенных опухолей [146, С. 780-785].

Например, одним из известных вариантов мутации BRAF, известным как V600E, был обнаружен в амелобластомах, которые являются одной из форм одонтогенных опухолей. Эта мутация может привести к активации сигнального пути MAPK, способствуя не контролируемому росту клеток.

Молекулярно-генетические исследования играют важную роль в понимании биологии и происхождения различных видов опухолей, включая одонтогенные опухоли. Так, для амелобластомы характерны мутационные трансформации чаще всего двух таргетных семейств – бета-катенины и BRAF. Эти мутации могут активировать Wnt-сигнальный путь и способствовать неоплазии.

У определенных одонтогенных опухолей неясного гистогенеза выделяются мутации гена PTCH1, связанные с городулиновым синдромом (наследственное состояние). Клинически, данные неоплазии чаще проявляются в виде кератокист.

Кальцифицированные эпителиальные одонтогенные опухоли, также известные как опухоли костной ткани одонтогенного происхождения, обычно ассоциируются с мутациями в гене CTNNB1. Этот ген принимает на себя функцию кодирования белка β -catenin, который является центральным элементом в Wnt-сигнальном пути.

Амелобластические карциномы, в свою очередь, чаще ассоциированы с мутациями гена TP53, который играет ключевую роль в контроле клеточного цикла и апоптоза.

Некоторые случаи миксомы челюсти могут быть связаны с мутациями в гене GNAQ.

Важно отметить, что эти молекулярные изменения не всегда приводят к развитию опухоли, и они могут варьировать в различных подтипах и случаях опухолей. Молекулярно-генетические исследования помогают лучше понять патогенез и биологию одонтогенных опухолей, что может в будущем повысить точность диагностики и разработку более целенаправленных методов лечения.

Измерение уровня экспрессии определенных генов может предоставить информацию о характере опухоли. Это может включать в себя техники, такие как полимеразная цепная реакция в реальном времени (qPCR) или микрочипы для анализа экспрессии генов.

Измерение уровня экспрессии определенных генов в тканях одонтогенных опухолей является важным молекулярным методом для более глубокого понимания биологических характеристик этих опухолей. Эти исследования могут помочь в определении подтипов опухолей, их потенциальной агрессивности и разработке более эффективных методов лечения.

Полимеразная цепная реакция в реальном времени (qPCR) измеряет количество ДНК, образовавшейся в результате удвоения конкретного участка гена. Этот метод позволяет количественно оценивать уровень экспрессии определенных генов в тканях одонтогенных опухолей.

Микрочипы для анализа экспрессии генов (геномные чипы или микроматрицы) содержат миллионы коротких фрагментов ДНК, представляющих гены. Исследователи могут использовать их для одновременного измерения экспрессии множества генов в образце ткани.

РНК-секвенирование (RNA-Seq) позволяет определить полный спектр РНК-молекул в образце ткани, включая мРНК, которая кодирует белки. RNA-Seq предоставляет более полную и подробную информацию о генетической активности, чем другие методы.

Иммуногистохимическое окрашивание используется для визуализации белков в тканях. Используя антитела, специфичные для определенных белков, исследователи могут оценивать уровень экспрессии конкретных белков, связанных с определенными генами.

Использование биомаркеров, связанных с определенными генами, может быть ключевым в диагностике и предсказании характеристик опухолей. Это может включать в себя детекцию мутаций, изменений в уровне экспрессии белков или других молекул.

Анализ изменений в хромосомах клеток опухоли может дать ценную информацию о ее генетической структуре. Методы, такие как цитогенетический анализ и молекулярная цитогенетика, могут использоваться для выявления аномалий хромосом.

Изучение метилирования ДНК и модификаций хроматина может предоставить информацию о том, какие гены подавляются или активируются в опухолевых клетках.

Barrios-Garay K et al. [100, С. 732-738] оценил наличие генетических мутаций MAPK/ERK при ряде новообразований различной степени злокачественности одонтогенного характера. Кроме того, объектом исследований явились генотипы амелобластом и присущие им мутации соматического характера. Так, ген KRAS мутировал в 76% случаев, в основном G12V; в свою очередь, ген BRAF чаще мутировал при диагностированной амелобластоме, в локусе V600E. При изучении роли метилирования ДНК и гистонной модификации авторы пришли к выводу, что именно эти два процесса играют основополагающую роль в склонности амелобластом к рецидивам и инвазивному росту.

Молекулярно-генетические исследования могут значительно улучшить точность диагностики одонтогенных опухолей и помочь в выборе оптимального лечения для пациентов. Однако, такие исследования обычно проводятся в сочетании с традиционными клиническими исследованиями, такими как обзор медицинской истории, физикальное обследование и образовательные методы (рентгенография, компьютерная томография и др.).

1.4. Современные подходы к лечению одонтогенных опухолевых заболеваний

Поскольку одонтогенные опухоли возникают внутри челюстной кости, лечение, которое является хирургическим почти во всех случаях, является высокоинвазивным, даже в случае доброкачественных опухолей или гамартом. Терапевтическое лечение амелобластомы все еще необосновано до конца в связи с рядом вероятных осложнений, так или иначе возможных даже после инвазивного лечения.

Роша и др. оценили целесообразность терапевтических протоколов для лечения амелобластом, только кюретаж и кюретаж плюс криотерапия. Консервативный кюретаж имеет место даже без воздействия холодных температур, приведя к малому количеству послеоперационных осложнений и рецидивов, причем последние были легко контролируемы и поддавались полной эрадикации.

В современной челюстно-лицевой хирургии отмечается два возможных подхода к лечению одонтогенных опухолей – сохраняющий (консервативный) и радикальный (агрессивный). Данное деление основано на том, вовлечена ли близлежащая костная ткань в оперативную зону или нет. Так, например, в первом случае производится исключительно удаление самой опухолевой ткани без воздействия на близлежащую костную ткань. Во втором случае, с целью минимизации возможной остаточной инвазии опухоли производятся дополнительные хирургические вмешательства, (периферическая остеотомия, кюретаж и резекция челюсти).

Проанализирован ряд случаев аденоматоидной одонтогенной опухоли [111, 147], а также оцениваются и сравниваются фолликулярные АОТ (F-АОТ) и экстра-фолликулярные АОТ (EF-АОТ). Из 722 диагностированных одонтогенных опухолей 7,6% были АОТ с более высокой распространенностью экстрафолликулярного (67,3%), чем фолликулярного (32,7%) варианта. Все опухоли были внутрикостными с выраженным пристрастием к верхней челюсти над нижней челюстью, соотношение 2:1. Средний возраст пациентов составил 19,8 лет с несколько более высоким женским пристрастием (соотношение мужчин и женщин - 1:1,5). Передняя область (76,4%) была затронута чаще, и весь квадрант был вовлечен в 21,8% случаев. Клинически бессимптомный, медленно растущий отек наблюдался в 81,8% случаев продолжительностью от 15 дней до 10 лет. Рентгенологически АОТ появился как хорошо кортицированное радиолюцентное поражение. Рецидив наблюдался в 3 случаях. Интересно, что в этой серии экстрафолликулярные встречались в два раза чаще, чем фолликулярные АОТ. Немногие случаи охватывали весь квадрант или пересекали среднюю линию обеих челюстей.

De Castro MS, Caixeta CA, de Carli ML [115, 2089-2101] проанализировали тысячу девятьсот ОКК; возраст пациентов варьировался от 6 до 90 лет (в среднем 38,6 лет); соотношение мужчин и женщин составило 1,57:1; 74,5% поражений произошло в нижней челюсти; 75,7% ОКК были однолокулярными; связь с ретинированным зубом была зарегистрирована для 344 ОКК; а средний показатель последующего наблюдения составил 60,1 месяца. Тысяча триста тридцать один ОКК лечился консервативным хирургическим лечением, а 261 случай (19,8%) представлял собой рецидив. Тем не менее, незначительные общие показатели рецидивов наблюдались после декомпрессии с последующей энуклеацией (11,9%) и сумчатой формализацией с последующей энуклеацией (17,8%). Напротив, одна только энуклеация показала общую частоту рецидивов 20,8%. Результаты свидетельствуют о значительном превосходстве успеха для лечения ОКС, в

котором используется декомпрессия с последующей энуклеацией, вместо первоначальной энуклеации (М-Н, OR = 0,48; 95% ДИ = от 0,22 до 1,08; P = 0,0163). Однако нет единого мнения относительно наилучшего метода лечения ОКС. Более агрессивные методы лечения (остэктомия, резекция или использование дополнительных методов лечения, таких как раствор Карной и жидкий азот) могут иметь много недостатков и рисков. Авторы рекомендуют консервативный подход к ОКК, который приводит к снижению частоты рецидивов.

Рядом ученых была изучена способность сумчатости или окончательной энуклеации несиндромных одонтогенных кератоцистов (ОКК) снизить частоту рецидивов более эффективно, чем просто энуклеация.

Проанализированы 748 случаев в 6 исследованиях, подлежащих качественной оценке, и 5 исследований были включены в мета-анализ [149, 104-107]. Общее отношение шансов 0,57 [0,25-1,28] объединенных значений указывало на то, что сумчатость снижает частоту рецидивов по сравнению с просто энуклеацией; однако значение P показало, что нет убедительных доказательств в поддержку этого утверждения. Сумчатость с последующей энуклеацией через 12-18 месяцев снижает частоту рецидивов, но для поддержки этого утверждения необходимы дополнительные исследования.

Лечение одонтогенных кератоцист рассматривается в свете этиологии и патогенеза этих поражений. Обсуждается роль зубной пластинки и подслизистой гамартии, как это часто наблюдается при синдроме неевой базальноклеточной карциномы, и подчеркиваются последствия для лечения [177].

Рациональный подход к ОКК, направленный на минимизацию количества рецидивов, представлен в ряде публикаций последних лет [147, 149]. Короче говоря, обычно небольшие кисты в зубчатой области, которые просто энуклеированы и оказываются ОКС, могут быть обработаны во втором вмешательстве раствором Карной. Это помогло бы устранить возможные

эпителиальные клеточные гнезда, которые остались позади. Все однокистозные поражения в задней нижней челюсти, включая третью молярную область и восходящий рамус, лучше всего рассматривать как возможную ОКК или уникистозную амелобластому. Это потребует иссечения вышележащей присоединенной слизистой оболочки, после чего полость энуклеируется вместе с иссеченной слизистой оболочкой и дефект уничтожается (модифицированным) раствором Карной. Область, где слизистая оболочка прикреплена к стенке полости, может быть легко расположена с помощью современных методов визуализации, которые четко покажут переднюю фенестрацию в восходящем рамусе, когда она присутствует. Дефект остается для заживления вторичным намерением, которое подразумевает использование ленты, пропитанной лаком Whiteheads или йодоформного вазелина, который упакован в костный дефект. Это нужно менять каждые 7-10 дней, пока дефект не можно будет содержать в чистоте с помощью промывки. Кисты в верхней челюсти, которые включают область бугристости, могут лечиться таким же образом. Применение раствора Карной, однако, должно быть ограничено областью бугристости. Многие из этих кист расширились в верхнечелюстную пазуху, что препятствует использованию раствора Карной в этой области по очевидным причинам. В этих случаях рана должна быть закрыта в первую очередь. Фенестрация обычно располагается поверх бугристости. Когда гамартии видны в прикрепленной слизистой оболочке, долгосрочное наблюдение оправдано, поскольку не будет уверенности, что все эпителиальные острова были удалены или что будут развиваться новые.

Иное исследование представляет [25, С. 75-78] новый метод подчелюстного хирургического подхода для лечения флегмон полости рта в отношении динамики локальной неспецифической резистентности. Проспективное контролируемое, рандомизированное, простое слепое клиническое исследование, II уровень доказательств b, включало 86 пациентов с МФОП, которые сформировали основную и контрольную группы. Основная

группа состояла из 40 пациентов, получавших разработанный «Метод хирургического лечения одонтогенной флегмоны полости рта с частичным рассечением сублингвально-подчелюстного мешка». Контрольная группа включала 46 пациентов, получавших традиционную хирургическую процедуру. Модифицированный хирургический подход статистически значимо ($p < 0,05$) снизил количество воспалительных осложнений (с $26 \pm 7\%$ до $9 \pm 4\%$), сроки наложения вторичных швов (с $7,9 \pm 1,4$ до $5,7 \pm 1,6$ дней) и время пребывания в стационаре (с $9,4 \pm 1,8$ до $8,3 \pm 1,7$ дней). На 5-й день лечения количество лейкоцитов в основной группе было значительно ($p < 0,05$) ниже ($7,2 \pm 1,1 \cdot 10^9/l$), чем в органах управления ($9,4 \pm 1,3 \cdot 10^9/l$) демонстрируя улучшение разрешения интоксикационного синдрома в основной группе. Индекс реакции адсорбции бактерий на эпителий полости рта в основной группе на 5-й день лечения был достоверно ($p < 0,05$) выше ($77,1 \pm 6,9\%$), чем в контрольной группе ($62,4 \pm 7,1\%$). Более успешная коррекция локального неспецифического сопротивления была зарегистрирована в основной группе. Предложенный модифицированный подчелюстной хирургический подход более эффективен для лечения пациентов с МФОП.

Амелобластома (АМБЛ) – это одонтогенная опухоль, считающаяся доброкачественной, но агрессивной, основным риском которой является рецидив [98, С.34-43]. Рост может быть огромным, и он может распространяться в внутричерепной компартмент с серьезными последствиями. Внутричерепное вовлечение АМБЛ встречается редко, и это может потребовать обширной операции. Хотя это редкое состояние для лечения нейрохирурга, знание этого состояния может привести к значительному увеличению выживаемости для этих пациентов. Сообщается о случае 56-летней женщины с историей рецидивирующей левой верхней челюсти АМБЛ с внутричерепным расширением и дуральным вовлечением передней и медиальной черепной ямки, за которым следует систематический обзор литературы с целью выявления наилучшего хирургического лечения. Всего в качественный анализ было включено 32 случая. Ведение разнообразно

и часто не описывается, что приводит к практически полному отсутствию информации и показаний к лечению. Радикальная хирургия, как правило, дает наилучшие результаты, и рекомендуется иметь адекватные хирургические границы, когда это возможно. Внутричерепное вовлечение из компартмента АМВЛ является редким проявлением этой редкой патологии, но которая заслуживает многодисциплинарного лечения, чтобы обеспечить максимальную хирургическую радикальность. Рецидив отражает неудачу первичной хирургической резекции. Если рецидив является основным соображением, хирургам рекомендуется выбрать радикальную хирургию. Всякий раз, когда диагностируется верхнечелюстной АМБЛ фолликулярного типа, желательно проверить внутричерепное распространение и отдаленные метастазы во время наблюдения.

Ученые корейского Университета в экспериментальной модели на мышах доказывают действие никотинамид фосфорибозил трансферазы, которая способна регулировать дифференцировку и минерализацию клеток в культивируемых одонтобластах [128, С. 37-45], связанной с одонтогенной дифференцировкой во время развития зубов у мышей. Клетки мышинового зубного сосочка-23 (MDPC-23), культивируемые в дифференцировальных средах, стимулировали специфическим ингибитором NAMPT FK866 и Visfatin (NAMPT) в течение 10 дней. Клетки оценивали через 0, 4, 7 и 10 дней. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромидного анализа. Минерализационный анализ проводили путем окрашивания клеток MDPC-23 раствором Alizarin Red S. После культивирования клетки MDPC-23 собирали для количественной ПЦР или вестерн-блоттинга. Анализ дисперсии проводился с помощью программного обеспечения StatView 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США). Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$. Экспрессия NAMPT увеличивалась во время дифференцировки мышинных одонтобластоподобных клеток MDPC-23. Кроме того, повышение регуляции NAMPT способствовало одонтогенной дифференцировке и ускоренной

минерализации за счет увеличения репрезентативных одонтобластных биомаркеров, таких как дентин сиалофосфопротеин, матричный белок дентина-1 и щелочная фосфатаза в клетках MDPC-23. Однако лечение клеток ингибитором NAMPT FK866 ослабляло одонтогенную дифференцировку, о чем свидетельствует подавление одонтобластных биомаркеров. Эти данные свидетельствуют о том, что NAMPT регулирует одонтобластную дифференцировку посредством регуляции одонтобластных биомаркеров. Увеличение экспрессии NAMPT в одонтобластах было тесно связано с образованием внеклеточного матрикса и дентина через сигнальный путь Runx. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что NAMPT является критическим регулятором дифференцировки одонтобластов во время развития зубов.

Амелобластома является разновидностью доброкачественной [120], одонтогенной опухоли эпителиального происхождения, а хирургическое вмешательство является основным методом лечения; тем не менее, рецидив является распространенным явлением, и обычно лечение рецидива по-прежнему является хирургическим вмешательством. Основными целями лечения амелобластомы являются полное хирургическое удаление опухоли челюсти и восстановление жевательной функции и эстетики лица. Частота рецидивов амелобластомы составляет от 15% до 25% после радикального лечения и от 55% до 90% после консервативного лечения. Поэтому радикальная хирургия считается наиболее эффективным методом лечения; однако это связано с более высокой частотой осложнений, приводящих к инвалидизации пациента, и нуждается в сложном управлении косметической и функциональной реабилитацией. В дополнение к потенциально более агрессивной форме роста существуют две основные проблемы с рецидивирующими амелобластомами: развитие метастазирования, называемого злокачественной амелобластомой, и трансформация в амелобластную карциному, обе с вероятностью 2% при рецидивирующей амелобластоме. В клинической практике принятие решений и выбор

подходящей стратегии лечения по-прежнему являются сложными как для врача, так и для пациента. Ученые сообщают о пациенте с рецидивирующей амелобластомой, получавшей лучевую терапию ионами углерода и достигшей хорошей эффективности. 25-летняя женщина с рецидивом амелобластомы была направлена в Центр тяжелых ионов Wuwei для терапии ионами углерода. Первоначально ей был поставлен диагноз амелобластома 8 лет назад и она перенесла операцию по амелобластоме правой нижней челюсти. После того, она приняла дозу 60 GyE углеродно-ионной лучевой терапии, и эффективность хорошая. Лучевая терапия ионами углерода может быть эффективным вариантом лечения амелобластомы. Это первый случай амелобластомы, который лечится терапией ионами углерода и до сих пор приводил к отличному посттерапевтическому результату. Поэтому лучевую терапию ионами углерода можно рассматривать в окончательном лечении этих редких опухолей.

Одонтогенная киста челюсти [108, С. 2764 – 2772] представляет собой полость, содержащую жидкие, полужидкие или газообразные компоненты, с развитием заболевания. Недавние достижения в области разработки оральных материалов и совершенствование подходов к лечению челюстных кист способствовали значительному увеличению выбора методик для реконструкции костных дефектов после хирургических вмешательств на челюстях. Управляемая регенерация кости (GBR) помещает биоматериалы в костный дефект, а затем использует био пленку для разделения пролиферативной мягкой ткани и медленно растущей костной ткани для поддержания пространства для регенерации кости, что широко используется в области имплантологии. Авторы показывают итоги клинического эффекта ГБР при восстановлении костного дефекта после энуклеации мало- и среднеразмерных одонтогенных кист челюсти. С июня 2018 года по сентябрь 2020 года 13 пациентов (7 мужчин, 6 женщин) с одонтогенными кистами челюсти проходили лечение в отделении челюстной хирургии Девятой народной больницы Медицинской школы Шанхайского университета Цзяо

Тун. Были отобраны взрослые без гипертонии, болезней сердца, диабета или других системных заболеваний. Диагноз был основан на окончательных патологических результатах: 11 случаев были диагностированы как апикальные кисты, один как первичная киста, а другой как зубчатая киста. Поражения были расположены в верхней челюсти в семи случаях и в нижней челюсти в шести случаях. Все случаи лечились одним и тем же методом энуклеации в сочетании с ГБР. Через три-четыре месяца после операции граница между местом имплантации и окружающей нормальной стромой не была очевидна у пациентов с малогабаритными одонтогенными кистами челюсти. Пациентов с дефектами зубов лечили имплантатом через 6 мес. Для пациентов со средними размерами одонтогенных кист челюсти плотность центра области имплантата была близка к нормальной массе через 6 мес после операции, и существовала четкая граница между периферией области имплантата и нормальной массой. Граница между периферией области имплантата и нормальной массой была размыта через 8-9 мес после операции. Пациентов с дефектами зубов лечили имплантатами в > 6 мес после операции. Энуклеация в сочетании с управляемой регенерацией костей в малых и средних одонтогенных кистах челюсти может сократить время остеогенеза, увеличить количество образования новых костей, уменьшить осложнения и улучшить качество жизни.

Кабанова А. А. [38, С. 205-212] предложила применять комплексное лекарственное средство на основе смеси L-лейцин + L-аргинина гидрохлорид + инозин с целью усиления микроциркуляции, повышения местной иммунорезистентности и укрепления сосудистой стенки для профилактики последующих послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших одонтогенные инфекционно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи, включая и одонтогенные кисты. По итогам исследования, в котором приняло участие 178 пациентов, данный метод показал эффективность, значительно сократив количество суток, проводимых в клинике. Локально отмечено ускоренное очищение гнойной раны и усиление

регенераторного потенциала местных тканей. Иммунограмма пациентов не отличалась от нормальных значений.

Онкологические заболевания челюстно-лицевой области [161] на сегодняшний день представляют собой серьезную проблему и в аспекте последующей реабилитации, поскольку оставляют за собой значительные дефекты костной ткани, несущие значительный эстетический, функциональный и психологический дискомфорт для пациента. С целью восполнения данных дефектов применяется аутотрансплантация. Аутотрансплантация, однако, сопряжена с рядом рисков, поскольку предполагает дополнительное оперативное вмешательство, что вкуче удлиняет сроки общей реабилитации пациента. В связи с этим, сегодня широко используется имплантация материалов с остеointегративным потенциалом, как правило, это металлы (титан), используемые для замещения имеющихся костных дефектов.

Томские ученые Кульбакин Д.Е. и др. [49] разработали новый способ выбора тактики замещения дефектов нижней челюсти при опухолевых заболеваниях при обширных резекциях. Оценивают степень тяжести повреждения костных тканей в области дефекта согласно классификации, предложенной J. Brown в 2016, при которой учитывают протяженность и форму дефекта костных тканей по I-IV классам, при этом дополнительно оценивают степень сопряженного мягкотканого дефекта, и при наличии только костного дефекта определяют повреждение первой степени сложности, при наличии костного дефекта и дефекта внутриротовых тканей или кожи лица или шеи определяют повреждение второй степени сложности, при наличии дефекта трех слоев тканей челюсти: костного дефекта в сочетании с дефектом внутриротовых тканей и кожей щечной области или шеи определяют повреждение третьей степени сложности. После, производится применение собственно костных блоков для замещения костного дефекта, далее осуществляют выбор одной из модификации малоберцового лоскута: для повреждений первой степени сложности используют только костный малоберцовый лоскут; при повреждениях 2 степени сложности дефект

закрывают кожно-костным малоберцовым лоскутом; при дефекте 3 степени сложности используют кожно-костно-мышечный малоберцовый лоскут с двумя кожными порциями, при этом за счет костной порции малоберцового лоскута выполняют реконструкцию нижней челюсти путем фиксации костных блоков к краям дефекта нижней челюсти при помощи на костного металоостеосинтеза. Операция завершается формированием сосудистых сетей и послойным ушиванием тканей. Способ, за счет повышения точности определения тяжести повреждения окружающих тканей, позволяет повысить адекватность и полноту восстановления поврежденных тканей при реконструкции дефектов у пациентов с опухолевым поражением нижней челюсти.

Необходимо отметить и вклад отечественных ученых в развитие данного направления. Храмова Н. В. предлагает новый метод замещения полостных дефектов челюстей путем применения гранулированного биоситалла, что имеет место также и при постоперационных дефектах, вызванных энуклеацией кистозных поражений [84].

Абдукадыров А. затрагивает вопросы необходимости совершенствования реконструктивных операций по причине сочетанных деформаций челюстей [2]. Ряд авторов также затрагивает данный вопрос в своих научных работах, предлагая определенные методы по замещению посттравматических и постоперационных костных дефектов [15,54,80,86]

Мазалова Н.Н., Абдуллаходжаева М.С. подробно осветила вопрос амелобластом, их клинического течения, вариативности гистологического строения, а также выдвинула ключевые принципы при лечении данного типа нозологий [53].

Таким образом в публикациях ученых разных стран мира существуют споры о границах классификации одонтогенных опухолей, считать ли данную группу нозологий доброкачественными или злокачественными. Данная неопределенность обусловлена рядом факторов. Опухоль, обладающая высоким малигнитетным потенциалом, проявляет ряд отличительных

характеристик: это низкая дифференцировка клеточных структур, специфические генетические аномалии и мутации в важных генах, а также тенденция к инвазивному росту. Некоторые из данных факторов свойственны ряду одонтогенных опухолей, однако в то же время с точки зрения этиопатогенеза и дальнейшего прогноза, данные опухоли обладают чертами доброкачественных новообразований. Сложность диагностики данных образований ввиду схожести по ряду клинических признаков вызывает особую озабоченность перед научным сообществом, поскольку чем раньше данные заболевания диагностированы, тем выше шанс понизить риск возможных осложнений с сохранением анатомо-физиологической целостности челюстно-лицевой области. Литературный обзор обобщает ряд имеющихся изысканий в сегодняшней науке, приводит анализ ключевых данных по распространенности, диагностике и подходам в лечении одонтогенных опухолей, подводя к выводу о необходимости усовершенствования лечебно-диагностического протокола путем разработки алгоритма ранней диагностики для прогнозирования клинического течения и выбора тактики лечения пациентов с одонтогенными опухолями. Статьи, которые составляют эту тему исследования, в значительной степени способствуют дальнейшему пониманию патогенеза и механизмов прогрессирования одонтогенных опухолей

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

2.1. Общая характеристика клинического материала.

Исследования были проведены в отделении челюстно-лицевой хирургии клиники Ташкентского государственного стоматологического института и Ташкентского областного филиала Респ. Спец. НППМЦ онкологии и радиологии за 2020-2023гг. Под нашим наблюдением находилось 69 больных с различными одонтогенными опухолями, которые прошли комплексное обследование, которое кроме стандартных клинико-лабораторных, морфологических и гистологических исследований включал также молекулярно-генетическое исследование.

Обнаружение опухоли часто происходило неожиданно во время рентгенологического исследования у врача-стоматолога или из-за жалоб пациентов на асимметрию лица, или воспалительные процессы в области нч. Исходя из анализа анамнеза, клинических данных, рентгеновских снимков и гистологических результатов, исследуемые пациенты были разделены на две основные категории: первая группа включала 52 пациента с диагнозом амелобластома, тогда как вторая группа охватывала 17 пациентов, страдающих от различных других форм одонтогенных опухолей, в том числе одонтому, цементому и одонтогенной миксомы.

Детали распределения пациентов с одонтогенными опухолями по половому и возрастному признаку представлены в таблице 2.1. Анализ по половому признаку показал, что в первой группе доля мужчин составила 59,6% (31 пациент), в то время как женщины составили 40,4% (21 пациент); во второй группе мужчины были представлены 17,6% (3 пациента), а женщины — 82,4% (14 пациентов) (см. табл. 2.1.).

Таблица 2.1.

Распределение по полу в изучаемых группах больных

| № | Пол | 1 группа | | 2 группа | | ВСЕГО |
|--------------|---------|----------|-------|----------|-------|-------|
| | | абс | % | абс | % | |
| 1 | Мужчины | 31 | 59,6% | 8 | 47,1% | 39 |
| 2 | Женщины | 21 | 40,4% | 9 | 52,9% | 30 |
| ИТОГО | | 52 | 100% | 17 | 100% | 69 |

Среди больных 1й группы отмечается преобладание мужчин - 31 человек (59,6%) по сравнению с женщинами 22 (40,4%), среди больных же 2й группы отмечается некоторое преобладание женщин - 9 человек (52,9%) по сравнению с мужчинами 8 (47,1%), разница между показателями 2й группы не достоверна. Возрастной диапазон всех обследованных больных составил от 21 до 67 лет. Средний возраст больных мужчин $38,6 \pm 1,4$, а женщин $40,7 \pm 2,08$ года.

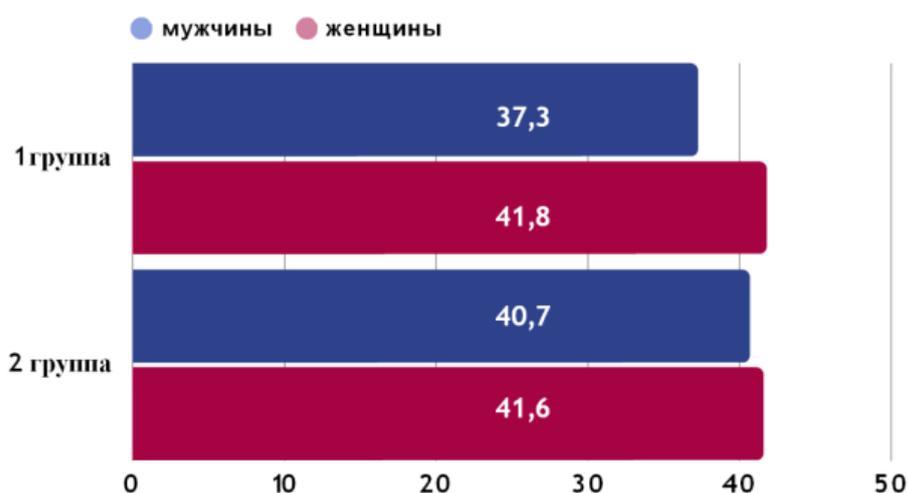


Рис. 2.1 - Средний возраст больных в обследованных группах в зависимости от пола

В ходе медицинского обследования уделялось повышенное внимание не только к осмотру внешних признаков, но и к тщательной пальпации лимфатических узлов в прилегающих областях, а также к выявлению

различных кожных нарушений, таких как свищи или краснота, обусловленная гиперемией. Основные диагностические методы охватывали оценку асимметрии лица, трудности в механизме открытия рта, анализ изменений подвижности зубов, находящихся в непосредственной близости к образованию, изучение цвета слизистой оболочки, выявление индикаторов увеличения объема костной ткани нижней челюсти, а также идентификацию язв, ран и активных свищей. Пациенты поступали на след жалобами: дискомфорт в покое, боль в покое. Боль при жевании, асимметрия лица, выбухания переходной складки в полости рта и подвижность зубов. Где достоверность различий p менее 0.05 между 1й и 2й группами наблюдались в 1 группе при ассиметрии лица в 48 случаях, выбухания переходной складки в полости рта в 45 случаях и во 2 гр при жалобе боли в покое в 16 случаях (таблица 2.2).

Таблица 2.2.

Жалобы больных с различными одонтогенными опухолями.

| Жалобы | Диагноз | |
|---|-------------------------------------|---|
| | Амелобластомы – 1 группа n=52 | Другие одонтогенные опухоли – 2 группа n=17 |
| Дискомфорт в покое | 36 (69,2%) | 11 (64,7%) |
| Боль в покое | 34 (65,4%) | 16 (94,1%)* |
| Боль при жевании | 43 (82,7%) | 15 (88,2%) |
| Асимметрия лица | 48 (92,3%)* | 8 (47,1%) |
| Выбухание переходной складки в полости рта | 45 (86,5%)* | 5 (29,4%) |
| Подвижность зубов | 31 (59,6%) | 5 (29,4%) |

Амелобластома, увеличилась в размерах медленно и бессимптомно, что, как правило, характерно для доброкачественных опухолей.

2.2. Методы исследования

Как правило, при подозрении на новообразование нижней челюсти пациентов отправляли в отделение челюстно-лицевой хирургии, расположенное в клинике Ташкентского государственного стоматологического института, а также в Ташкентское региональное отделение Республиканского научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. Это направление было сделано из различных медицинских учреждений столицы для получения специализированных консультаций и лечения. Когда они обратились в специализированные центры, у большинства пациентов уже были результаты рентгеновских исследований, а иногда и данные компьютерной томографии. Наша миссия состояла в том, чтобы подтвердить диагноз, что позволило нам разработать и впоследствии реализовать междисциплинарный план лечения и реабилитации для каждого пациента.

В рамках нашего исследования особое внимание было уделено различиям между клиническими и радиологическими характеристиками амелобластомы от новообразований и других одонтогенных кист челюсти и лица, чтобы избежать диагностических ошибок. Из-за сходства симптомов с другими заболеваниями в области челюсти, было сосредоточено внимание на выявлении уникальных признаков амелобластом. Во время клинического обследования была проведена регулярная процедура, которая включала сбор анамнеза пациента для выяснения жалоб, связанных с новообразованием, а также анализ изменений симптомов с течением времени. Анализ истории предыдущих хирургических вмешательств, которые могли повлиять на клиническую картину и результаты рентгеновских исследований, сыграл важную роль.

2.3. Морфологический метод исследования

Официальная гистологическая классификация амелобластомы включена в четвертое издание классификации "Опухоли головы и шеи" ВОЗ, выпущенное в 2017 году. В соответствии с этой классификацией, амелобластомы дифференцируются на различные типы: акантоматозный, базалоидный, десмопластический, фолликулярный, гранулярно-клеточный, плексиформный, люминальный, интралюминальный и муральный.

Несмотря на то, что в современной литературе и лабораторной практике, имеются два ключевых подхода для предоперационной гистологической диагностики амелобластом и кератокистозных опухолей, такие как инцизионная биопсия и тонкоигольчатая аспирационная биопсия, нами был выбран последний метод. Данный метод позволяет извлечь клинический материал из различных участков опухоли, тем самым предоставляя возможность оценить уровень кистозной дегенерации вкупе с особенностями строения.

При гистологическом исследовании отмечались следующие ключевые дифференциальные признаки. Так, гистологически амелобластома определялась наличием ретикулоподобных клеток (что патогномонично непосредственно для амелобластом), базалоидных клеток с невыраженной и скудной цитоплазмой, представленной анастомозирующими и переплетающимися тяжами, неупорядоченным расположением клеток. Применение калретинина позволяет дифференцировать амелобластому от одонтогенной кератокисты, поскольку в первом случае отмечается ярко выраженная положительная экспрессия, что нехарактерно для кератокистозных поражений.

В работе был использован операционный и биопсийный материал, который отправлялся на гистологическое исследование. Анализ архивного биопсийного и операционного материала за 2020-2023гг позволил выявить 69 случаев одонтогенных опухолей, из которых 52 случая заболевания амелобластомой.

При гистологической характеристике амелобластом в данном исследовании мы пользовались классификацией амелобластом, предложенной Shaikhi Kh. et al. (2012), в которой выделяются следующие гистологические варианты амелобластом:

- плексиформный тип
- фолликулярный тип
- зернистоклеточный тип
- акантоматозный тип
- базальноклеточный тип
- десмопластический тип

Несмотря на то, что в современной литературе и лабораторной практике, имеются два ключевых подхода для предоперационной гистологической диагностики амелобластом и кератокистозных опухолей, такие как инцизионная биопсия и тонкоигольчатая аспирационная биопсия, нами был выбран последний метод. Данный метод позволяет извлечь клинический материал из различных участков опухоли, тем самым предоставляя возможность оценить уровень кистозной дегенерации вкупе с особенностями строения.

При гистологическом исследовании отмечались следующие ключевые дифференциальные признаки. Так, гистологически амелобластома определялась наличие ретикулоподобных клеток (что патогномонично непосредственно для амелобластом), базалоидных клеток с невыраженной и скудной цитоплазмой, представленной анастомозирующими и переплетающимися тяжами, неупорядоченным расположением клеток. Применение калретинина позволяет дифференцировать амелобластома от одонтогенной кератокисты, поскольку в первом случае отмечается ярко выраженная положительная экспрессия, что нехарактерно для кератокистозных поражений.

2.4. Инструментальный методы исследования

Компьютерная томография

В процессе нашего научного исследования акцент был сделан на применении передовой технологии мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) для детального исследования анатомии челюстно-лицевой области. Исследовательские процедуры проводились с использованием современного томографического оборудования "Somatom Emotion 64" [Siemens, Германия]. Инициальный этап методики предполагал выполнение сканирования без применения контрастных средств. Далее, с целью повышения качества визуализации тканей, вводился контрастный агент Юнигексол [Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия] в количестве 2 мл на килограмм телесного веса, с концентрацией йода 350 мг на миллилитр, обеспечивая тем самым получение чётких и детализированных изображений методом МСКТ.

Томограф, который мы использовали в исследовании, отличается возможностями не только трехмерной визуализации сложноструктурированных зон интереса, но также и комплексной реконструкции указанных анатомических областей. Параллельно, магнитно-резонансные томографические процедуры (МРТ) проводились при помощи системы Ingenia 1.5 T [Philips Medical Systems, Best, Нидерланды].

2.5. Молекулярно-генетические методы исследования

Для определения и поиска предикторов возникновения опухолевого процесса было проведено изучение полиморфизма гена с определением частоты мутации BRAF V 600 E при одонтогенных опухолях и соотношение мутационного статуса с клинико-патологическими и прогностическими особенностями.

В современных научных работах особое внимание уделяется изучению молекулярных индикаторов, отражающих биологические особенности опухолей. В этом контексте был выбран для детального анализа полиморфный тип гена BRAF, который играет ключевую роль в развитии многих видов рака.

Молекулярно-генетическое тестирование показывает, что активация злокачественного процесса в тканях тесно связана с появлением соматических мутаций, которые могут накапливаться под воздействием разнообразных факторов. К таким факторам относятся как внутренние, например, свободные радикалы, так и внешние, включая различные аспекты окружающей среды. В результате этого воздействия могут возникать генетические изменения, нарушающие процессы репарации ДНК.

Белок *BRAF*, известный также как серин-треонин-киназа, занимает центральное место в сигнальном пути *RAS-BRAF-MAPK*, играя критическую роль в дифференциации клеток, их росте и апоптозе. Из трех изоформ RAF-киназы — *ARAF*, *BRAF* и *CRAF* — именно *BRAF* демонстрирует наивысшую активность и чувствительность. Генетические мутации в гене *BRAF* чаще всего обнаруживаются в 15-м экзоне на позиции *V600E (T1799A)*, который расположен на седьмой хромосоме.

Миссенс-мутация *V600E* в гене *BRAF* вызывает замену аминокислоты валина на глутамат в составе белка *BRAF*. Это изменение запускает процесс фосфорилирования, оказывая значительное воздействие на механизм транскрипции — перевод генетической информации с ДНК на РНК в клетках, ответственных за дифференциацию и запрограммированную смерть клеток (апоптоз). Такие мутации ведут к стимуляции неконтролируемого деления (пролиферации) опухолевых клеток.

Наличие мутаций в гене *BRAF* связывают с усиленной агрессивностью и ускоренным прогрессированием заболеваний, причем такие мутации обнаруживаются примерно в 8% случаев всех онкологических заболеваний. Значительно повышенная частота выявления мутаций в гене *BRAF* характерна для меланомы (60-70%) и папиллярного рака щитовидной железы (39-83%), при этом они также встречаются в случаях колоректального рака (10-14%), рака яичников и, в меньшей мере, при мелкоклеточном раке легких.

Определить генетическую мутацию *BRAF* можно, используя молекулярно-генетические методы исследования. Материалом для

исследования служит ДНК, полученная из биоптатов опухолевой ткани, а также из образцов тканей метастатического очага. Базовый метод, позволяющий выявить мутации гена BRAF – полимеразная цепная реакция (ПЦР). Этот метод диагностики прост в использовании и обладает хорошей чувствительностью, но за один раз позволяет определить только одну мутацию, а их часто бывает несколько и все они имеют диагностическое значение. Это обуславливает повторный забор тканей, что не всегда представляется возможным. Метод, позволяющий в одном образце ткани выявить все мутации гена BRAF – секвенирование.

Ген BRAF - важный маркер для оценки природы опухоли. В основном определяется в предоперационной диагностике, а также при выборе препарата для дальнейшей химиотерапии.

Генотипирование выполнялось в лаборатории Центра Гематологии, где использовались специализированные комплекты «SNP-ЭКСПРЕСС» от НПФ «Литех» (Россия), с соблюдением рекомендаций производителя. Для анализа отбирали не менее 1 мл венозной крови, помещая её в одноразовые пластиковые пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА 0,05М или 4% цитрат натрия, используя пропорцию 500 мкл крови на 50 мкл антикоагулянта). Образцы доставлялись в лабораторию в течение двух часов для дальнейшей обработки.

В пробирке «Эппендорф» помещали 1000 мкл крови, которую затем центрифугировали при комнатной температуре со скоростью 3000 об/мин в течение 5 минут. После центрифугирования плазму аккуратно удаляли, стараясь не захватить лейкоциты. Пробирку замораживали при температуре – 20°C до полного замерзания клеток, что занимало около часа. Замороженный материал размораживался при комнатной температуре, после чего к нему добавляли реактив «ДНК-экспресс-кровь», тщательно перемешивая в течение 10 секунд на вортексе. Далее образец выдерживали в термостате, нагретом до 99 °С, в течение 25 минут, после чего центрифугировали на высокой скорости (8000-14000 об/мин) при комнатной температуре в течение 15 секунд для

получения супернатанта, который использовался в качестве ДНК-образца для амплификации методом ПЦР. Электрофорез в агарозном геле позволял визуализировать результаты, на основании которых делалось заключение о наличии у пациента одного из вариантов генетического полиморфизма: гомозигота по дикому типу (AA), носительство гетерозиготного варианта (AB) или гомозигота по мутантному типу (BB).

Для анализа статистических связей между тремя рассматриваемыми вариантами генетического полиморфизма и их распространенностью в изучаемых коллективах, проводился статистический анализ. Этот анализ включал изучение частоты встречаемости первого (A) и второго (B) аллелей среди участников исследования. На основе выявленных корреляционных связей между различными вариантами полиморфизма далее рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом, что позволяло оценить степень ассоциации между конкретными генетическими вариациями и исследуемыми параметрами.

В рамках исследования была выполнена проверка соответствия распределения генотипов условиям равновесия Харди-Вайнберга, которое является фундаментальным принципом в области популяционной генетики. Согласно этому закону, в идеальной популяции, где отсутствуют факторы естественного отбора, мутации, генетический дрейф, миграция и все скрещивания являются случайными, частоты генотипов определённого гена с двумя аллелями должны оставаться неизменными от поколения к поколению. Эти частоты должны соответствовать формуле равновесия Харди-Вайнберга: $A^2 + 2AB + B^2 = 1$, где A^2 обозначает частоту гомозигот по первому аллелю, B^2 — частоту гомозигот по второму аллелю, $2AB$ — частоту гетерозигот, A — частота первого аллеля, а B — частота второго аллеля. Этот анализ позволяет оценить, насколько наблюдаемое распределение генотипов в выборке соответствует ожидаемому теоретическому распределению.

2.6. Статистические методы исследования

Статистический анализ выполнялся на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel 2010 под управлением Windows 10 для организации и предварительной обработки данных. Для более глубокой статистической обработки применялась программа StatPlus версии 5/2009 и различные онлайн-инструменты, включая калькулятор для проверки соответствия равновесию Харди-Вайнберга, доступный по ссылке <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.

Порогом для определения статистической значимости различий между группами был выбран уровень значимости $p < 0,05$. В случаях, когда распределение данных в анализируемых выборках отклонялось от нормального, что подтверждалось критерием Шапиро-Уилка, для сравнения групп использовался непараметрический тест Манна-Уитни. Для анализа парных выборок применялся Т-критерий Уилкоксона. При размере выборки более 50 наблюдений использовался G-критерий знаков. Для сравнения двух независимых групп применялся критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона, при числе ожидаемых событий от 5 до 9 вносилась поправка Йетса или использовался точный критерий Фишера, если ожидаемые значения были меньше 5. В рамках нашего исследования, помимо основного анализа, мы дополнительно проводили оценку отношения шансов (OR) с расчетом соответствующего 95% доверительного интервала. Важно отметить, что любые выявленные различия признавались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

В ходе анализа клинической информации был задействован разнообразный набор методов математической статистики. Этот арсенал включал в себя выполнение частотного анализа в процентах (%), а также применение методов вариационной статистики, таких как расчёт среднеарифметического (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки (m) и других параметров. Помимо этого, мы применили дисперсионный анализ (t-критерий) и провели корреляционный анализ, включая расчёт коэффициента парной корреляции (r).

При обработке клинических данных мы воспользовались программным обеспечением для статистического анализа «STATISTICA версия 10.0» [STATISTICA]. В контексте генетических исследований, мы использовали методы математического частотного анализа, включая использование таблиц сопряженности для вычисления отношения шансов (OR), проверки соответствия равновесию Харди-Вайнберга (РХВ-анализ) и анализа площади под кривой ошибок (AUC-анализ).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-лабораторная и гистологическая характеристика обследованных больных с одонтогенными опухолями

В сфере опухолей, происходящих из тканей, участвующих в зубообразовании, значительная часть, колеблющаяся от 46% до 51%, составляет общее число доброкачественных новообразований в челюстной области. Преимущественно, около 80% таких опухолей обнаруживается в нижней челюсти, особенно в угловых и боковых частях, а также в нижних сегментах ветвей челюсти. Среди различных видов одонтогенных опухолей, амелобластомы составляют от 18% до 24% от общего числа таких доброкачественных новообразований.

В исследовании был использован операционный и биопсийный материал больных, поступивших в отделения челюстно-лицевой хирургии клиники Ташкентского государственного стоматологического института и Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии за 2020-2023гг с кистоподобными образованиями одонтогенной области.

На первом этапе нашего исследования мы изучали анамнестические, клинико-лабораторные и гистологические показатели обследованных больных.

Патоморфологические виды амелобластом

На основании анализа результатов анамнестических, клинических, инструментальных (рентген, МСКТ) и гистологических данных среди обследованных 69 больных нами было выделено 2 группы: первую группу составили 52 (75,4%) больных с амелобластомой, а вторую группу составили 17 (24,6%) больных с другими одонтогенными опухолями: миксома– 9 случаев, одонтома –5 случаев, цементома – 3случая.

В нашем исследовании при гистологическом исследовании были обнаружены нижеследующие формы амелобластом (рис. 3.1-3.3).

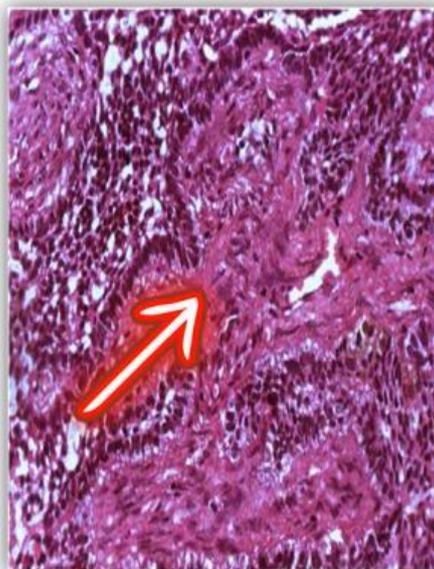


Рис. 3.1 - Амелобластома (плексиформный вариант). Окраска гематоксилин-эозином (x400).



Рис. 3.2 - Амелобластома (акантоматозный вариант). Окраска гематоксилин-эозином (x400).

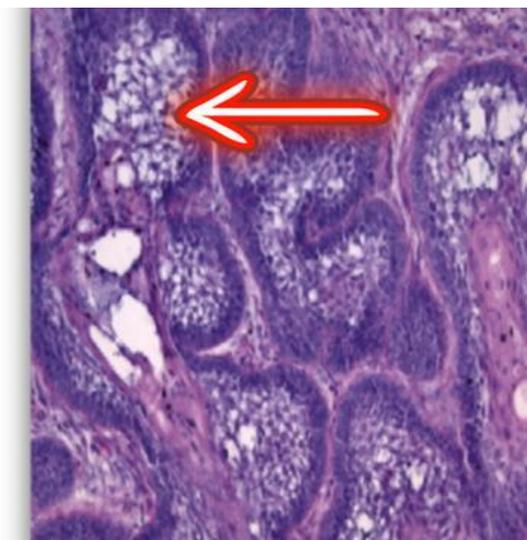


Рис. 3.3 -Амелобластома (Фолликулярный вариант). Окраска Q гематоксилин-эозином (x400).

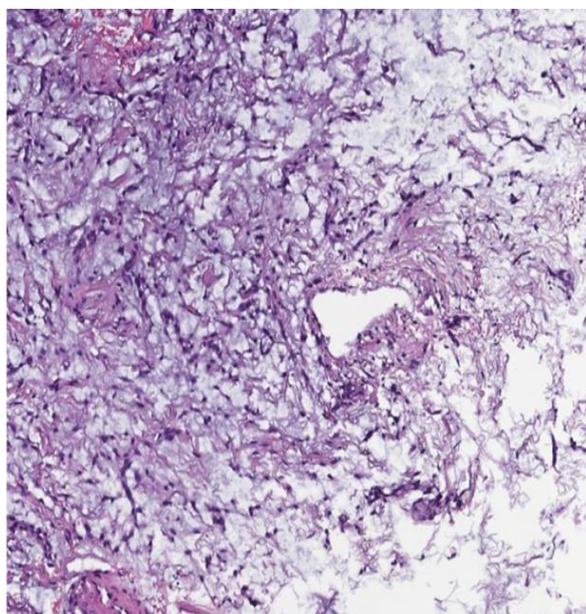


Рис. 3.4 - Микроскопический анализ препарата опухоли, удаленной хирургическим путем, был проведен с использованием окраски гематоксилином и эозином при увеличении в 200 раз. Опухоль характеризуется наличием звездчатых, треугольных и веретенообразных клеток, которые локализуются в миксоидной строме.

При рассмотрении распределения больных по полу в исследуемых 2х группах, выявлено что среди больных с амелобластомой было отмечено достоверное ($P < 0,05$) преобладание мужчин - 31 человек (59,6%) по сравнению с женщинами – 22 (40,4%), среди больных же 2й группы

отмечается некоторое преобладание женщин - 9 человек (52,9%) по сравнению с мужчинами 8 (47,1%), разница между показателями 2й группы недостоверна (рис.3.1.). Соотношение между мужчинами и женщинами в общей группе больных составило 1,3:1, в 1й группе (с амелобластомами) – 1,4:1, во 2й группе (с другими ОО) – 1:1,13.

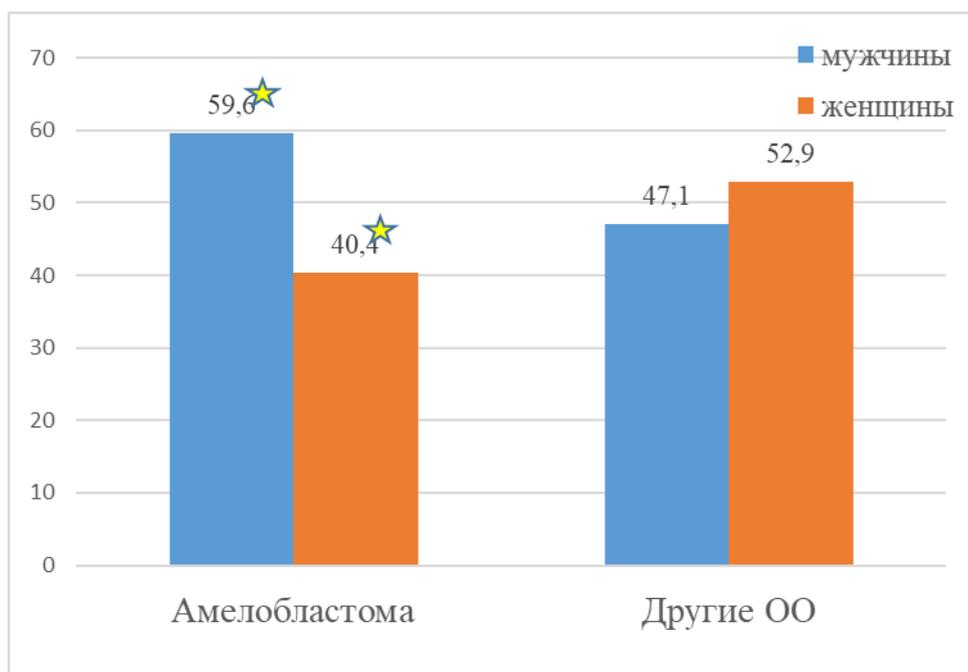


Рис. 3.5 Распределение больных по полу в обследованных группах больных.

Рассмотрение больных в зависимости от возраста показал следующие результаты. Возрастной диапазон всех обследованных больных составил от 21 до 67 лет. Средний возраст больных в общей группе у мужчин составил $38,6 \pm 1,4$, а женщин $40,7 \pm 2,08$ года (рис.3.2.).

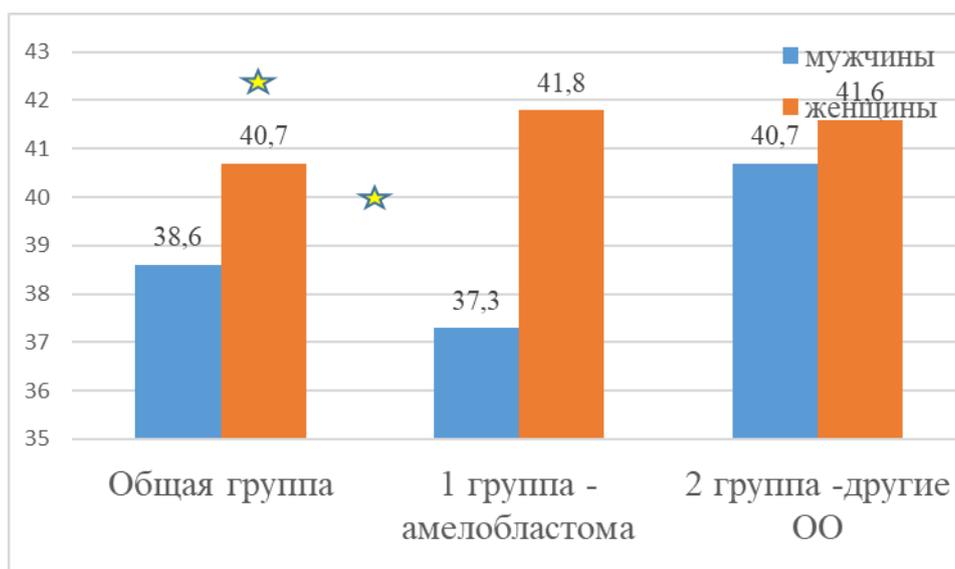


Рис.3.6 Средний возраст больных в обследованных группах в зависимости от пола.

При рассмотрении среднего возраста в зависимости от распределения на группы, то выявлено, что в 1й группе у мужчин он составил $37,3 \pm 1,4$, а у женщин был выше и составил $41,8 \pm 1,7$ лет. Во второй группе средний возраст почти не отличался и составил $40,7 \pm 2,9$ лет у мужчин, и $41,67 \pm 2,4$ лет у женщин. Таким образом встречаемость амелобластом по сравнению с другими одонтогенными опухолями была выше среди мужчин молодого возраста, чем среди женщин.

Таблица 3.1.

Сравнительный анализ рецидивов одонтогенных опухолей в зависимости от гистологического строения в 1 группе с учетом BRAF

| Морфологический вариант 1 группы | Количество случаев | Рецидив (32,7%) n=17 | Обнаружение гена BRAF V 600 E |
|----------------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Плексиформный | 22 | 5 (29,4%) | 5 |
| Фолликулярный | 13 | 7 (41,1%) | 6 |
| Зернистоклеточный | 3 | 1 (5,8%) | - |
| Акантоматозный | 9 | 2 (11,7%) | 2 |
| Базальноклеточный | 3 | 1 (5,8%) | 1 |
| Десмопластический | 2 | 1 (5,8%) | - |
| Итого | 52 | 17 | 14 |

Таблица 3.2.

Сравнительный анализ без рецидивов одонтогенных опухолей в зависимости от гистологического строения в 1 группе с учетом BRAF

| Морфологический вариант 1 группы | Количество случаев | Без Рецидив n=35 (67,3%) | Обнаружение гена BRAF V 600 E |
|----------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Плексиформный | 22 | 17 (48,5%) | 2 |
| Фолликулярный | 13 | 6 (17,1%) | 3 |
| Зернистоклеточный | 3 | 2 (5,7%) | - |
| Акантоматозный | 9 | 7 (20,0%) | - |
| Базальноклеточный | 3 | 2 (5,7%) | - |
| Десмопластический | 2 | 1 (2,8%) | - |
| Итого | 52 | 35 | 5 |

Таблица 3.3.

Сравнительный анализ рецидивов одонтогенных опухолей в зависимости от гистологического строения во 2 группе с учетом BRAF

| Морфологический вариант 2 группа | Количество случаев | Рецидив n=5 (29,4%) | Обнаружение гена BRAF V 600 E |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------|
| Миксома | 9 | 3 | 2 |
| Одонтома | 5 | - | - |
| Цементома | 3 | - | - |

По результатам собственных исследований учитывая морфологические исследования, выявление мутации гена BRAF V600E и рецидивы мы провели корреляционный анализ $-p < 0,05$. Где выявили корреляционную связь между

показателями рецидивов и выявления мутации гена с определенным гистологическим типами амелобластом (таб 3.1;3.2; 3.3)

При изучении анамнестических данных, выявлены некоторые симптомы, частота встречаемости которых приведена в таб.3.4. Как видно из приведенных данных в 1й группе больных у 8 больных (15,4% случаев) выявлена наследственная предрасположенность к кистообразным образованиям одонтогенной области. В 1й группе больных достоверно чаще, чем во 2й группе, наблюдалось периодическое припухание пораженного участка (11,5% и 5,9% соответственно). Таким образом, из анамнестических данных настораживающими относительно выявления амелобластом являются наследственная предрасположенность и периодически развивающийся воспалительный процесс, который проявлялся периодическим припуханием.

Таблица 3.4.

Анамнестические данные у больных с одонтогенными опухолями

| Клинический симптом | Группы | |
|--|----------------|----------------|
| | 1 группа, n=52 | 2 группа, n=17 |
| Наследственная предрасположенность | 8 (15,4%) | 0 |
| Периодическое припухание пораженного участка | 6 (11,5%) | 1 (5,9%) |
| Перенесенные периоститы, абсцессы, флегмоны | 8 (15,4%) | 2(11,8%) |
| Свищи на слизистой оболочке полости рта с различным выделяемым | 2 (3,8%) | 1 (5,9%) |

В контексте нашего исследования, часто выявление новообразований происходило внезапно во время проведения рентгенологических исследований в стоматологических кабинетах, либо в случае, когда пациенты

обратили внимание на появление опухоли в полости рта, изменение симметрии лица или признаки воспалительных процессов (рис.3.7).

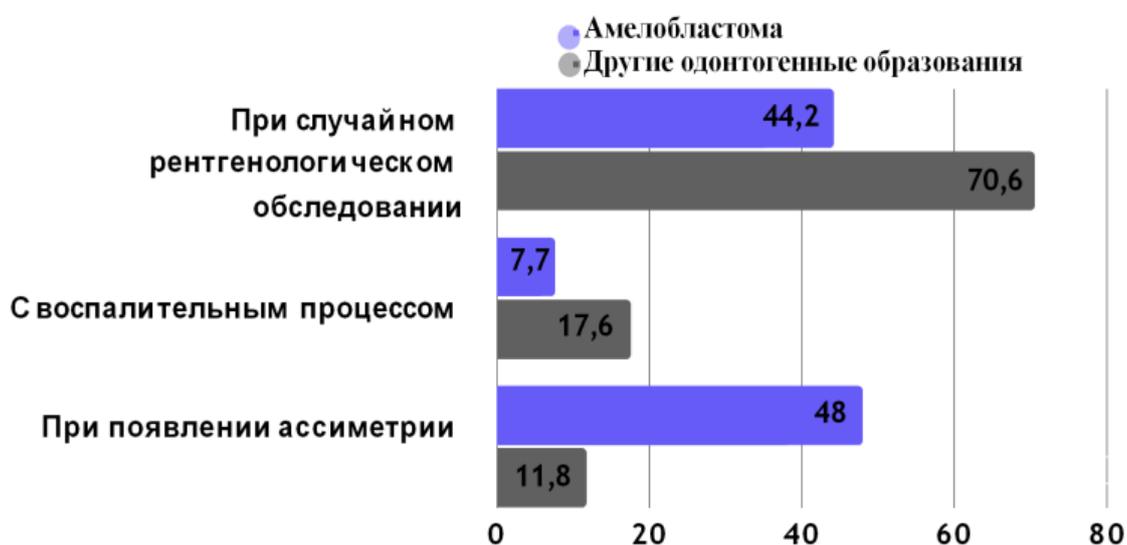


Рис. 3.7 - Распределение больных по обнаружению одонтогенных опухолей

Если рассматривать распределение Одонтогенных опухолей по обнаружению то пациенты с 1 группы чаще были обнаружены при при появлении уже асимметрии лица в 48% случаях, а также при случайном рентгенологическом обследовании в 44%, а пациенты со 2 группы чаще были обнаружены при случайном рентгенологическом обследовании в 70 % и с воспалительным процессом в 17,6%. Для диагностики одонтогенных опухолей рентгеновское обследование играет ключевую роль, что подчеркивает его важность в практике медицины. Этот метод оказывается особенно полезным, поскольку многие доброкачественные новообразования в области челюстей на ранних этапах развития могут проявлять минимальные симптомы, что затрудняет их раннее обнаружение. Иногда, когда опухоли достигают крупных размеров, они могут быть обнаружены случайно на рентгенограммах, сделанных в стоматологических клиниках по другим причинам, например, в процессе стандартного зубного лечения.

В рентгенологической практике амелобластомы классифицируют на солидные и кистозные типы. Солидный тип амелобластомы на рентгеновских снимках проявляется как образование с однородной теневой структурой (рис.3.9), тогда как кистозный тип характеризуется наличием множественных кистозных полостей, формирующих поликистозное образование (рис. 3.10).

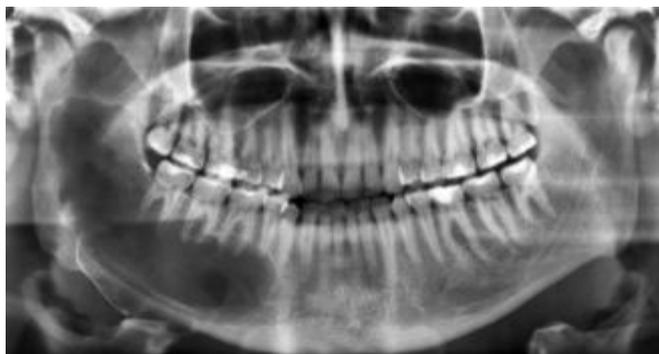


Рис.3.9 - Амелобластома солидной формы нижней челюсти справа.



Рис.3.10 - Амелобластома кистозной формы на нижней челюсти слева.

В анализе рентгеновских изображений у большинства пациентов (80%) наблюдалась неоднородная прозрачность амелобластомы. В 20,4% случаев опухоль затрагивала кортикальный слой челюсти на разную глубину, создавая впечатление наличия множества полостей, разделённых костными перегородками. В 9,6% ситуаций, когда опухоль глубоко проникала в кортикальный слой, происходила его полная деструкция, с последующим распространением на соседние мягкие ткани. Объём увеличения поражённых участков кости варьировался. Опухоль, локализуемая в боковых частях нижней челюсти, в 20,4% случаев охватывала зону, где был ретенирован

третий моляр. Были зафиксированы случаи, когда опухоль выходила за границы, видимые на рентгеновских снимках, распространяясь за пределы очага поражения кости.

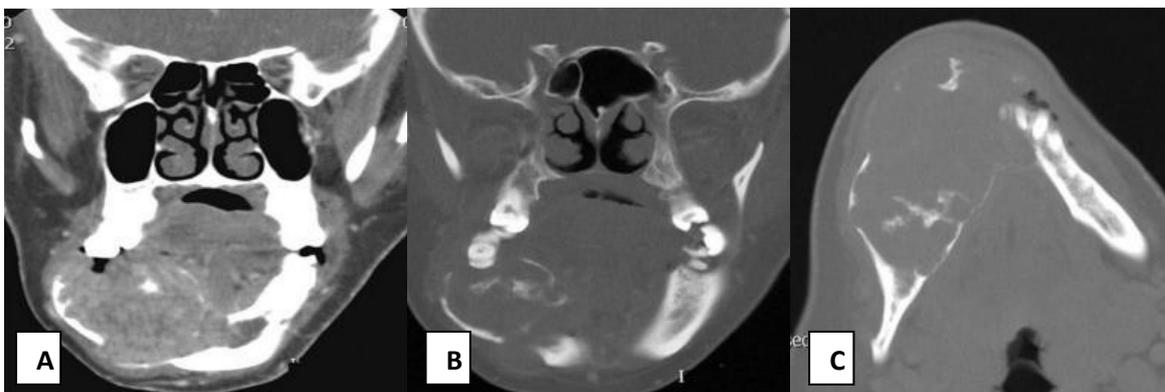
На рентгенограммах миксома представляет собой образование сниженной плотности, сходное с кистой, лишённое чётких контуров. На фоне этой тени обычно наблюдается ячеистая структура. (рис. 3.11).



Рис.3.11 - Миксома нижней челюсти справа.

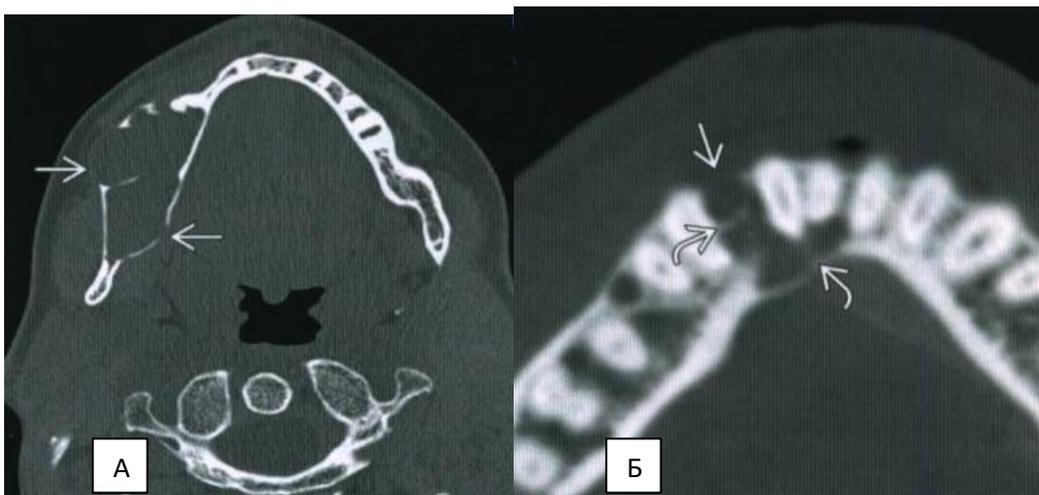
В случаях, когда присутствуют значительные опухолевые поражения, особенно в области верхней челюсти и прилегающих костных структур лица, использование компьютерной томографии (КТ) является более эффективным по сравнению с традиционными рентгенологическими методами. В связи с этим, для дальнейшей диагностики пациентов с одонтогенными опухолями было проведено мультиспиральное компьютерное томографическое (МСКТ) исследование.

В ходе МСКТ у пациентов с амелобластомами у 21 (40,4%) были найдены малые опухоли с краевым контрастным усилением, а у 31 (59,6%) - крупные объемные новообразования, выходящие за пределы кости. Опухоли включали солидные участки с умеренным контрастным накоплением и кистозные области с пониженной плотностью. У всех 52 пациентов (100%) опухоль не превышала костные границы. В костном режиме МСКТ у 21 пациента (40,4%) выявлены однокамерные структуры, у остальных 31 (59,6%) - многокамерные с фестончатыми краями. У 18 пациентов (34,6%) видны "пузырьки", но этот признак не характерен для амелобластомы.



Клинический пример 1: Мужчина Д., 45 лет, обратился за медицинской помощью из-за заболевания. А - МСКТ выявила значительное объемное образование в теле нижней челюсти справа на мягкотканном окне коронарного среза, вызывающее разрушение кортикального слоя кости. В, С - Коронарные и аксиальные срезы передней части нижней челюсти справа показали неоднородное объемное образование с солидно-кистозной структурой, содержащее перегородки и приводящее к разрушению кортикального слоя на этом уровне.

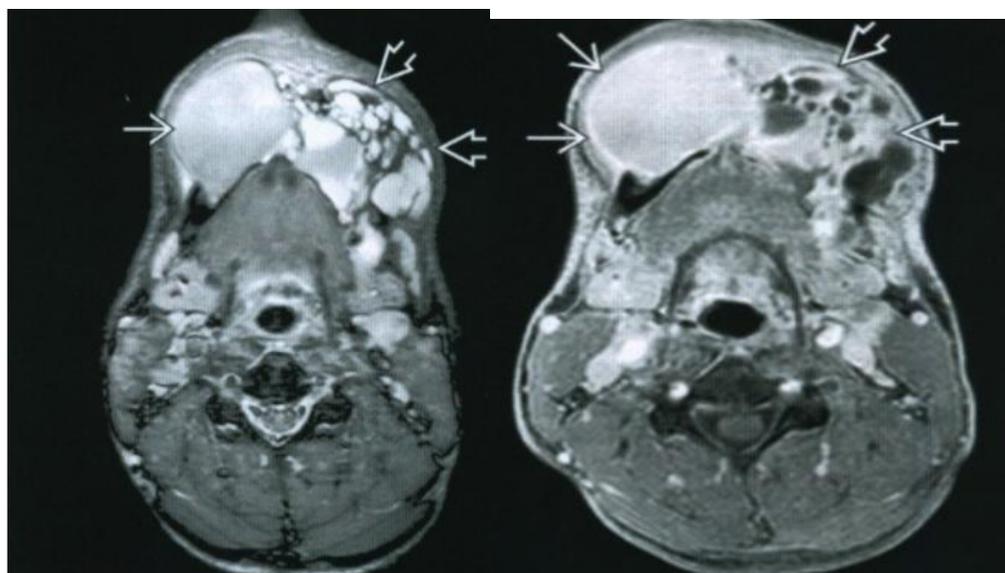
В нашем исследовании у 8 пациентов (15,4%) обнаружена связь между опухолями и непрорезавшимися молярами, у 13 (25%) - резорбция соседних зубов. В 26 случаях (50%) наблюдалось значительное истончение кортикального слоя нижней челюсти, у 5 (9,6%) - верхней. Также в 11 случаях (21,2%) выявлены остеолитические очаги низкой плотности без минерализованного матрикса.



Клинический пример 2: А - На аксиальном МСКТ-срезе в костном окне у 35-летнего мужчины Ш. обнаружено заметное многокамерное новообразование в теле нижней челюсти справа, с разрушением кортикального слоя кости. Б - В передней части нижней

челюсти на аксиальной МСКТ видно малое неоднородное образование с солидно-кистозной структурой, перегородками, вызывающее разрушение кортикального слоя на этом уровне.

Все пациенты с амелобластомой на МРТ показали изображения с смешанной интенсивностью на T1ВИ и T2ВИ. Интересно, что гиперинтенсивный сигнал на T2ВИ часто используется для отличия крупных амелобластом с экстраоссальным распространением от злокачественных новообразований. В режиме STIR у 8 пациентов обнаружен гиперинтенсивный сигнал в кистозных участках, а на DWI — понижение коэффициента диффузии в твердых и увеличение в кистозных компонентах. T1ВИ с контрастным усилением показало накопление контраста в муральных узлах у 7 пациентов с мелкими амелобластомами, требующими удаления. У 17 пациентов выявлены перегородки, также с накоплением контраста. Твердые компоненты опухоли быстро накапливали контраст, достигая пика на 60-й секунде, в то время как кистозные участки не накапливали контраст. Контрастные МР-томограммы также позволили переоценить объем поражения, не показывая признаков периневральной инвазии.



Клинический пример 3: МРТ 38-летней пациентки 3. выявили следующее: А - аксиальный срез в режиме STIR показал крупное неоднородное новообразование в нижней челюсти, преимущественно кистозное. Б - на T1ВИ в интенсивное контрастное усиление стенок этой опухоли, указанное белыми стрелками.

Распределение больных в зависимости от локализации опухоли в исследуемых группах приведено на рис. 3.12. В 1й группе больных с амелобластомами опухоль наиболее часто располагалась в области нижней

челюсти – в 86,6% случаев, в 3,8% случаев – на ветви нижней челюсти, и в 9,6% случаев – на верхней челюсти. В группе с другими одонтогенными новообразованиями опухоль чаще всего располагалась на верхней челюсти – в 52,9% случаев, на нижней челюсти только в 35,2% случаев. Таким образом можно заключить, что для амелобластомы более характерно локализация на нижней челюсти, что достоверно отличается от локализации других одонтогенных опухолей.

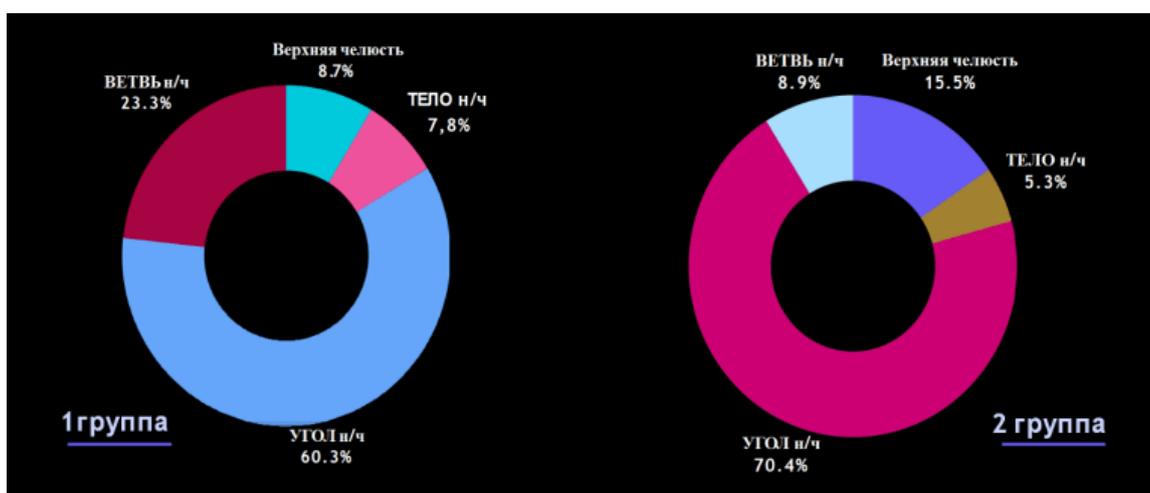


Рис. 3.12 - Распределение опухолей по локализации в обеих группах(%)

Опухоль чаще поражала угол нижней челюсти в обеих группах в 1 группе 60 % во 2 группе в 70 %, наименьшее поражение наблюдалось тела нижней челюсти в 1 группе около 8 % и во второй группе в 5%, а также наблюдалось поражение ветви н/ч и верхняя челюсть (рис 3.12).

При проведении исследования одонтогенных опухолей их размеры оказались различными: средний объем опухолей у пациентов из первой группы составил 3,5 см в верхней челюсти и 5,8 см в нижней челюсти. На рентгенограмме большинство доброкачественных опухолей в челюстной области имеют признаки, аналогичные кистам челюсти. Именно поэтому без проведения патоморфологического (гистологического) анализа невозможно достоверно отличить их только с использованием инструментальных методов, таких как рентгенография или томография.

При гистологической дифференцировке рассмотренных случаев с амелобластомой, основанной на классификации амелобластом, предложенной Shaikhi Kh. et al. (2012) в нашем исследовании встречались следующие морфологические варианты строения амелобластомы: плексиформный – 42,3%, фолликулярным – 25,1% и акантоматозный – 13,4%, зернистоклеточный – 5,7%, десмопластический – 9,6% и базальноклеточный в 3,8% случаев (рис.3.13).

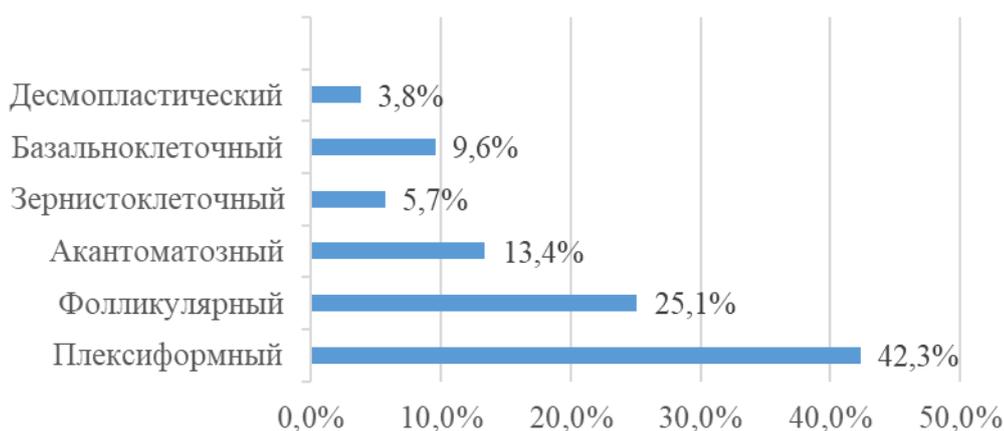


Рис. 3.13 - Гистологические типы амелобластом у обследованных больных

Подробно проводился клинический осмотр, в рамках которого осуществлялся наружный осмотр, пальпация региональных лимфатических узлов и выявление возможных патологических изменений кожи, включая обнаружение свищевых ходов и признаков гиперемии.

Клинический случай 5 (одонтогенная миксома). Пациент А., 1991 года рождения, посетил стоматолога из-за "вздутия" в области переходной складки верхней челюсти слева. По рекомендации стоматолога была сделана ортопантомограмма, которая показала кистозное образование 3×2,5 см, давившее на корни 24-го и 25-го зубов. Состояние пациента ухудшилось: быстрый рост опухоли, изменения контуров лица, боли у 24-го и 25-го зубов, слезотечение с левого глаза и затруднения в носовом дыхании слева. С диагнозом "остеобластокластома верхней челюсти слева", его направили к челюстно-лицевому хирургу в клинику Ташкентского стоматологического института для операции. При поступлении его состояние было стабильным, без особых отклонений. Визуально видны деформации лица из-за выпячивания в левой

подглазничной и щечной областях, кожа не изменяла цвет, но плохо собиралась в складку, пальпация безболезненная. Наблюдался экзофтальм на 2 мм слева, слезотечение продолжалось. Риноскопия показала блокировку левого носового прохода опухолью. В полости рта видно выпячивание в области переходной складки верхней челюсти слева. МСКТ выявила крупную опухоль альвеолярного отростка и тела верхней челюсти слева с мягкотканым компонентом, костными перемычками, истончением стенок пазух и пролабированием в носовую полость, а также оттеснением нижней стенки левой орбиты (рис. 3.14).



Рис. 3.14 - Компьютерная томография с фронтальной реконструкцией показала мягкотканое новообразование, которое занимало весь объем верхнечелюстной пазухи, сопровождаясь разрушением альвеолярного отростка, пролабированием в носовую полость и истончением нижней стенки орбиты.

С учетом быстрого роста опухоли и результатов рентгенологических исследований, которые намекали на возможное злокачественное поражение, было принято решение провести операцию по удалению пораженной области верхней челюсти. Операция началась через внутриротовой доступ с осмотра передней стенки верхнечелюстной пазухи, за которым последовал гистологический анализ образца. В случае подтверждения злокачественности опухоли, планировалось использовать методику Мура для резекции верхней челюсти. Под общим наркозом была проведена операция по удалению опухоли и альвеолярного отростка верхней челюсти слева, включая зубы с 21 по 28,

расположенные в зоне поражения, а также часть нёбного отростка. Хирургическое вмешательство завершилось малоинвазивной резекцией после получения результатов гистологии, которые подтвердили диагноз миксомы — мезенхимальной опухоли без признаков злокачественности. Послеоперационный период прошел успешно, с первичным заживлением раны слизистой оболочки. На контрольном осмотре через 6 месяцев рецидив не был обнаружен, и пациенту был изготовлен частично-съёмный протез.

При изучении рецидивного течения одонтогенных опухолей выявлено, что время наступления рецидива опухоли в среднем составило 9 мес. Рецидивы опухоли в течение года отмечались у 25% больных 1й группы с амелобластомами. Развитие рецидивов в течение 3х месяцев у больных 2й группы составляла 4,5%. Гистологическое строение рецидивов повторяло структуру первичной опухоли. При рассмотрении частоты рецидивов в зависимости от гистологического строения амелобластомы были получены следующие данные: при плексиформном типе рецидивы наблюдались в 54% случаев, при фолликулярном – в 69%, а при акантоматозном типе – в 61% случаев. Как мы видим, частота встречаемости рецидивов является наиболее высокой при плексиформном типе амелобластомы. Приводим клинические примеры пациентов 1 группы наблюдения:

Клинический пример 1. Пациент: С., 1997 г.р. поступил в отделение в апреле 2022 года. При клиническом и рентгенологическом обследовании выставлен

Диагноз: Амелобластома нижней челюсти справа

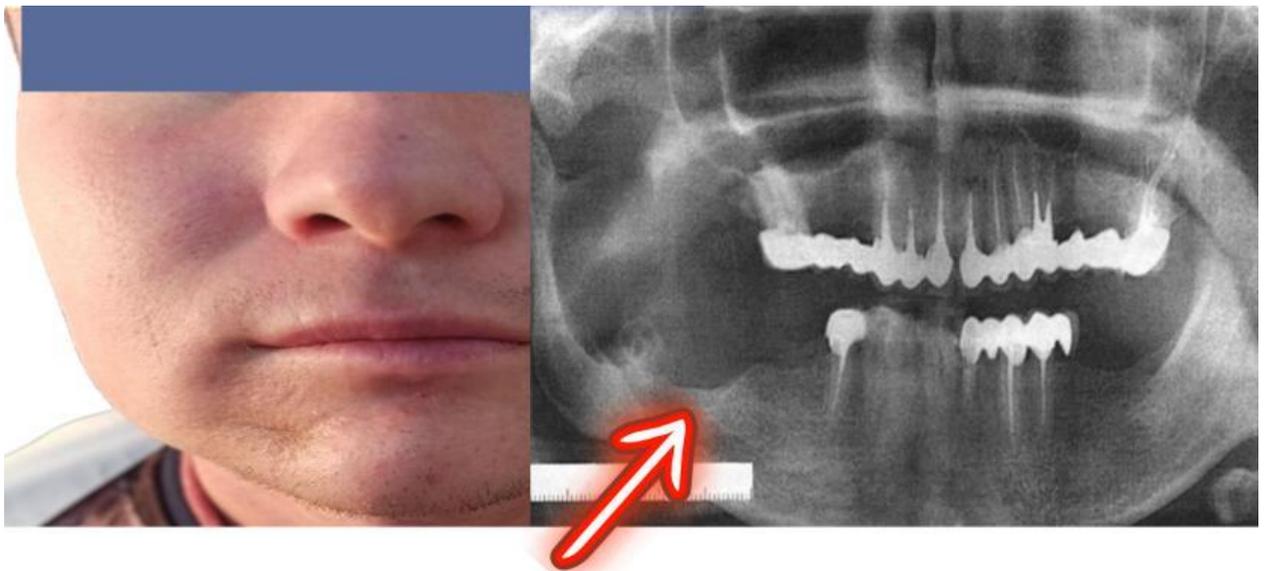


Рис. 3.15 - Пациент: С., 1997 г.р.

Диагноз: Амелобластома нижней челюсти справа

Проведена верификация диагноза, биопсийный материал отправлен на гистоморфологическое исследование и получен результат

Гистологическое заключение: амелобластома

Генетическое исследование: обнаружен мутационный ген BRAF V600E



Рис. 3.16 - Тот же пациент. МСКТ..Состояние после тотальной резекции

Клинический пример 2. Пациент С.,1960 г.р. Поступил в отделение с диагнозом Амелобластома нижней челюсти справа, рецидив. В отделение

проведена операция резекция нижней челюсти в области угла с наложением титанового имплантанта.

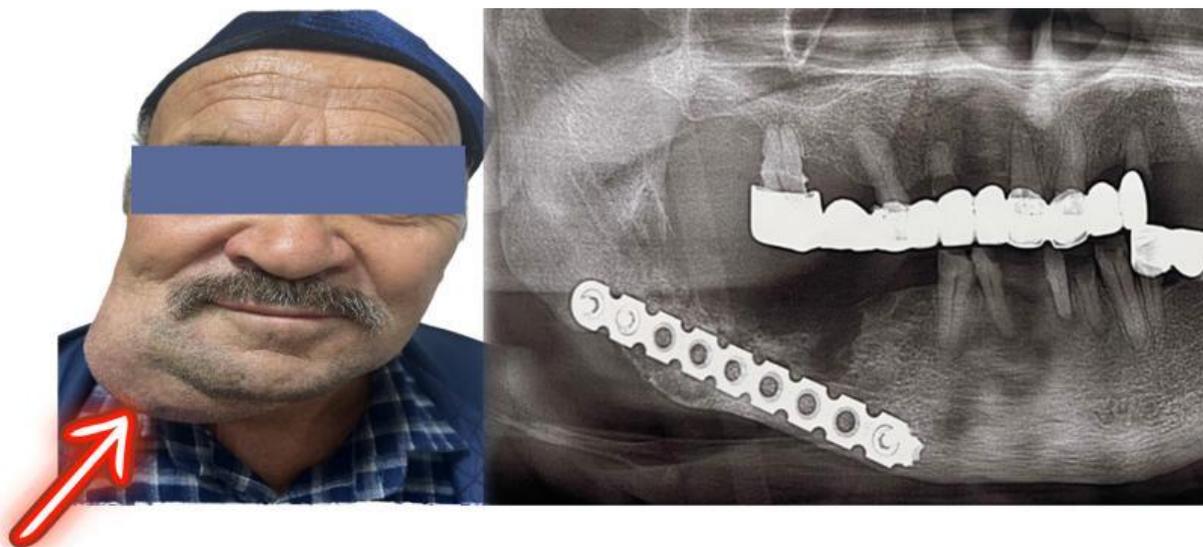


Рис. 3.17 - Пациент: С., 1960 г.р. Диагноз при поступлении: Амелобластома нижней челюсти справа, состояние после операции.

Рис.3.18 - ОПТГ зафиксирован титановый имплантант.

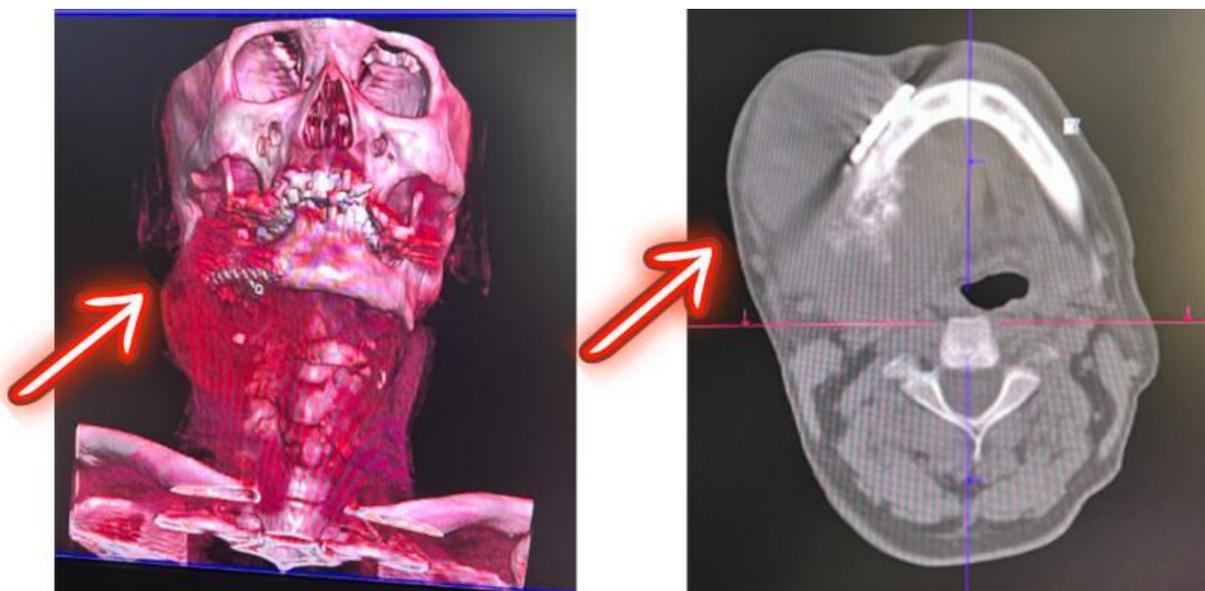


Рис.3.19 Тот же пациент: КТ с поражением челюстной кости

Клинический пример 3. Пациент С.1960 1 группа наблюдения. Поступил в отделение в сентябре 2023 г. При клинико-рентгенологическом обследовании установлен диагноз: Амелобластома нижней челюсти справа. Рецидив.

Гистологическое заключение № 6297-98 от 19.03.23г.: Остеосаркома G3.

Генетическое исследование: обнаружен мутационный ген BRAF V600E



Рис. 3.20 - Пациент: С., 1960 г.р. Диагноз при поступлении: Амелобластома нижней челюсти справа, состояние после операции. Рецидив.

Рис. 3.21 - Удален массивный участок, пораженный опухолью

Рис. 3.22 - Наложена оростома.

Клинический пример 4 Пациент: Ш., 1993 г.р. Диагноз при поступлении: амелобластома нижней челюсти слева. СП операции(секвестрэктомия). Рецидив. Осложнение: Патологический перелом.



Рис. 3.23 - Пациент Ш.1993 г.р.,секвестрация

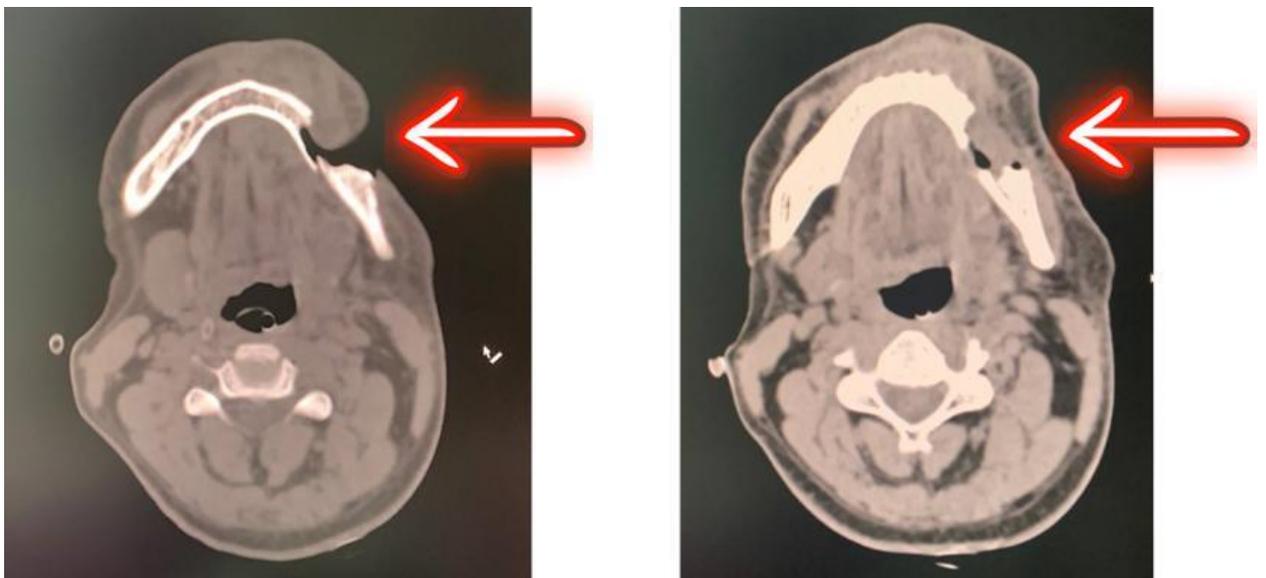


Рис. 3.24 - Пациент: Ш., 1993 г.р. На КТ имеется патологический перелом

Вывод после обследования. Гистологическое заключение п/о материала 9225-28 от 23.12.22г. Злокачественная амелобластома. Генетическое исследование: обнаружен мутационный ген BRAF V600E

Клинический пример 5. Ограничение распространения опухоли по высоте сверху и снизу определялось выраженным кортикальным слоем. Измерения высоты пораженной костной ткани амелобластомой, выполненные с помощью ортопантомограмм, показали диапазон от 1,37 см до 3,2 см с средним значением 2,42 см, тогда как для других кистоподобных новообразований этот показатель варьировался от 1,34 см до 3,35 см с средним значением 2,14 см.

Также стоит отметить, что на размеры поражения могло влиять "вздутие" вдоль верхней или нижней границы нижней челюсти. (Рис. 3.26).



Рис. 3.25 - Пациент: Д., 1991г.р.

Диагноз при поступлении: Рецидив амелобластомы нижней челюсти справа. СП нерадикальной операции.

Клинический пример 6. Пациент Б., 1991 г.р. 2 группа сравнения. Диагноз при поступлении: Остеобластокластома верхней челюсти слева. При тщательном клинико-лабораторном, молекулярно-генетическом обследовании выявлено: Гистологическое заключение п/о материала: Одонтогенная миксома. Окончательный диагноз: Одонтогенная миксома верхней челюсти слева. Генетическое исследование: обнаружен мутационный ген BRAF V600E.

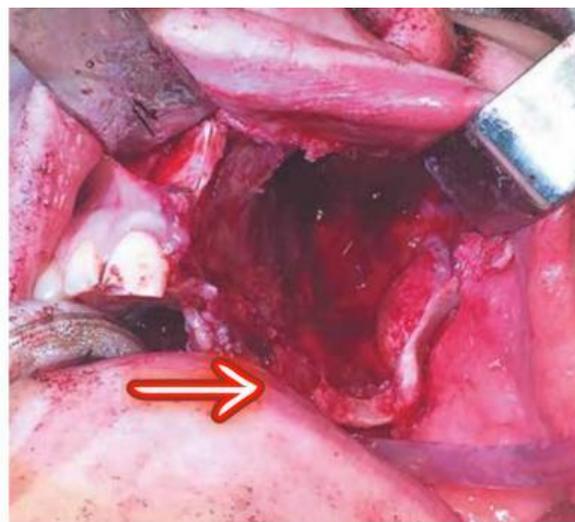
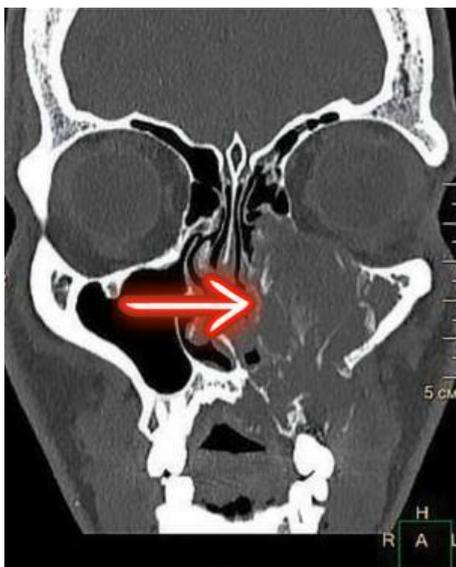


Рис.3.26 Пациент: Б., 1991г.р. Одонтогенная миксома верхней челюсти слева.

Таблица. 3.5.

Распределение больных с одонтогенными опухолями по виду оперативных вмешательств

| Виды операции | Амелобластома | ДОО | Итого |
|--|---------------|-----------|-----------|
| Эксцизионная биопсия(расширенная биопсия) | 27 | 9 | 36 |
| Щадящая резекция с сохранением непрерывности кости(краевая резекция) | 16 | 8 | 24 |
| Радикальная резекция | 9 | 0 | 9 |
| Итого | 52 | 17 | 69 |

Табл. 3.6

Распределение больных с одонтогенными опухолями в зависимости от выявленных осложнений

| Виды осложнений | Диагноз | | |
|----------------------------|------------------|------------------|-------------------|
| | Амелобластома | ДОО | Всего |
| Наличие свищевого хода | 9 (45%) | 3 | 12 (52,5%) |
| Патологический перелом | 5 (25%) | - | 5 (32,7%) |
| Отторжение трансплантата | 3 (15%) | - | 3 (13%) |
| Остеонекроз нижней челюсти | 3 (15%) | - | 3 (13%) |
| Итого | 20 (100%) | 3 (100 %) | 23 (33,6%) |

К нам поступали пациенты со след видами осложнений представленных в таблице: чаще наблюдалось наличие свищевого хода в 9 случаях в 1 группе и патологический перелом в 5 случаях, остальные осложнения по 3 случая на каждого и во 2 группе было вывлено только наличие свищевого хода у 3 пациентов (таблица 3.6).

3.2 Диагностическое значение и прогностическая роль выявления мутационного повреждения в гене BRAF у пациентов при одонтогенных опухолях

3.2.1 Ген BRAF. Генетические исследования и взаимосвязь с развитием одонтогенных опухолей

Из обширного обзора литературных источников последних десятилетий сложилось детализированное представление о одонтогенных опухолях (ОО), представляющих собой разнообразную группу новообразований, варьирующих от гамартом до доброкачественных и злокачественных

опухолей. Цель данного исследования заключалась в анализе молекулярно-генетических аспектов развития ОО. На основе анализа литературы подтверждается значимость генетического фона в этиологии и патогенезе ОО; однако существующие противоречивые данные указывают на необходимость дальнейших исследований в этой области, поскольку сделать окончательные выводы на текущем этапе не представляется возможным.

Знания и понимание механизмов этиопатогенеза заболевания позволит разработать проведение дальнейших молекулярно-генетических исследований, позволяющих повысить и облегчить процесс диагностических мероприятий с поиском эффективных терапевтических подходов.

ОО - это редкие патологические новообразования, возникающие из одонтогенных тканей или их остатков в челюстных костях. По имеющимся данным эпидемиологии, его распространенность составляет менее 1% среди всех опухолей, поражающих область головы и шеи.

В результате научных достижений в области иммуногистохимии, молекулярной биологии, генетики, а также усовершенствованных методов клинического и эпидемиологического наблюдения, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2017 году пересмотрела классификацию одонтогенных опухолей (ОО). В ходе пересмотра было решено исключить из классификации те подтипы опухолей, которые клинически не имели существенного значения.

В зависимости от происхождения доброкачественные ОО разделены на: эпителиальные, смешанные (эпителиальные и мезенхимальные) и мезенхимальные, которые встречаются значительно чаще, чем злокачественные одонтогенные поражения. Злокачественные ОО делятся на карциномы, саркомы и карциносаркомы, которые могут возникать *de novo* или в результате предшествующего доброкачественного процесса.

Согласно данным большинства исследований предполагают, что основным механизмом развития ОО являются молекулярные и генетические изменения,

которые в дальнейшем могут способствовать при формировании, развитии и прогрессировании [3,6].

В связи с этим в данной главе рассмотрены молекулярно-генетические аспекты, в частности полиморфизма V600E в гене BRAF.

Онкогены способствуют неопластической трансформации клеток через процессы амплификации, мутации и транслокации. Эти гены продуцируют факторы роста и их рецепторы, такие как эпидермальный (EGFR), фибробластный (FGF) и тромбоцитарный (PDGF) ростовые факторы, а также HER-2 и молекулы сигнальной трансдукции типа Ras [6,10]. Их активация инициирует пути, которые стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток. Например, генетически модифицированные мыши, экспрессирующие онкогены Мус и Н-Ras и участвующие в процессах клеточной пролиферации, демонстрируют повышенную склонность к развитию одонтогенных опухолей [11,12], что подтверждает гипотезу о взаимосвязи между онкогенами и этиопатогенезом, а также биологическим поведением данной группы опухолей.

Амелобластома, представляет собой достаточно агрессивную опухоль, относящуюся к ОО, имеющую высокий онкогенный потенциал, что и определяет повышенный интерес к её изучению.

Согласно недавним научным работам, исследования, направленные на понимание генетических основ опухоли, выявили ассоциации мутаций, затрагивающих регуляцию различных клеточных функций в пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Одной из ключевых мутаций является мутация в онкогене В-Raf (BRAF), обнаруженная в 60% случаев амелобластом. Активация белка BRAF вовлекает в процесс члены семейства RAS, включая KRAS, NRAS и HRAS, тогда как активация рецептора фактора роста фибробластов 2 (FGFR2) инициирует активацию сигнального пути МАРК [36-38].

Основной целью настоящего исследования было определение частоты мутации BRAF V 600 E при ОО и соотношение мутационного статуса с клинико-патологическими и прогностическими особенностями.

Исходя из поставленных задач в исследования были включены 69 пациентов с ОО челюстей, наблюдавшихся на базе Ташкентского областного филиала

Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, которые были разделены на 2 группы в зависимости от гистологических вариантов. Число пациентов с амелобластомой нижней челюсти из них - 52, что составило в общей сложности 75,3%, а с другими различными видами ОО, достаточно редко встречающимися в сравнении с амелобластомой - 17 (24,6%), в связи с чем эта группа была малочисленной.

Больные были распределены по гендерному и возрастным признакам. Среди больных с амелобластомой определялось преобладание мужчин - 57,7%, в сравнении с женщинами - 42,3% (соотношение мужчина/женщина - 1,4:1,0). Во 2-й группе отмечалось незначительное преобладание женщин - 52,9%, в сравнении с мужчинами - 47,1% (соотношение мужчина/женщина - 0,9:1,0), однако разница между ними оказалась недостоверной. Средний возраст пациентов составил среди мужчин составил $58,2 \pm 1,4$ лет, а женщин - $60,4 \pm 2,08$ лет; возрастной диапазон пациентов, включённых в исследование - 18-70 лет.

Наиболее часто встречающейся ОО была амелобластома. Исходя из общего числа пациентов, включенных в исследование анализ генетических мутаций был проведён с их разделением на две группы: 1-я группа - пациенты с верифицированной амелобластомой (n=52); 2-я группа - с другими вариантами ОО (n=17). Ещё учитывали факт инвазивности и рецидивирования амелобластомы, а также возможность озлокачествления и последующего метастазирования.

Молекулярно-генетическое анализ проводился в лаборатории молекулярной медицины и клеточных технологий НИИ гематологии и

переливания крови Минздрава Республики Узбекистан. Для этого изолировали ДНК из лимфоцитов периферической крови в соответствии с адаптированной методикой. Генотипирование полиморфизма гена BRAF выполнялось стандартным протоколом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклерах Corbett Research CG-1-96 (Австралия) и Applied Biosystems 2720 (США), используя тест-системы MedLab (Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическая обработка данных включала анализ отклонения генотипов изученных полиморфизмов ДНК от ожидаемого распределения Харди-Вайнберга. Для этого использовали компьютерную программу анализа генетических данных, позволяющую проводить статистическую оценку.

Проведённые генетические исследования показали наличие экспрессии в гене BRAF V 600 E, которая была изучена в двух группах. Частота носительства полиморфизма BRAF V 600 E была определена у всех 69 пациентов, включённых в исследование с ОО. При определении полиморфизма гена группы исследования были разделены на две: 1-я группа – пациенты с верифицированной амелобластомой (n=52); 2-я группа – с другими вариантами ОО (n=17).

Среди общего числа пациентов с ОО (n=69) встречаемость аллелей Т составила – 84,1%; А – 15,9%; по генотипам Т/Т – 68,1%; Т/А – 31,9%; А/А генотип в группах исследования не встречался (Табл.4.1).

Согласно полученным данным как видно из таблицы 4.1. встречаемость вариантов аллелей у пациентов с ОО достаточно разнообразна, наиболее часто выявлен аллель Т, в сравнении с А, а среди генотипов – вариант Т/А.

Таблица 3.7

Распределение и встречаемость аллелей и генотипов полиморфизма V600E в гене BRAF среди всех пациентов группы исследования

| Аллели и генотипы | Количество обследованных | χ^2 | p | RR | 95%CI | OR | 95%CI |
|-------------------|--------------------------|----------|---|----|-------|----|-------|
|-------------------|--------------------------|----------|---|----|-------|----|-------|

| | аллелей и генотипов, (n=69) | | | | | | | | |
|-----|-----------------------------|------|-----|------|-----|-------------|-----|-------------|--|
| | N | % | | | | | | | |
| T | 116 | 84,1 | 1,1 | 0,30 | 0,9 | 0,66 - 1,28 | 0,5 | 0,15 - 1,78 | |
| A | 22 | 15,9 | 1,1 | 0,30 | 1,1 | 0,12 - 9,49 | 2,0 | 0,56 - 6,84 | |
| T/T | 47 | 68,1 | 1,3 | 0,30 | 0,8 | 0,56 - 1,22 | 0,5 | 0,12 - 1,72 | |
| T/A | 22 | 31,9 | 1,3 | 0,30 | 1,8 | 1,22 - 2,67 | 2,2 | 0,58 - 8,2 | |

Изучение среди пациентов 2-х группах показало, что в 1-й группе частота встречаемости T-аллеля составила 81,73%, в сравнении со 2-й, в которой она составила – 91,18%; по аллелю А – 18,27% и 8,82%; T/T – 63,5%/82,4%; T/A – 36,5%/17,7%, соответственно (Табл.4.2).

Таким образом, при сравнении в 2-х группах исследования больше всего встречается T аллель и T/T-генотип, что требует дальнейших исследований среди большего контингента пациентов данной популяции.

Таблица 3.8

Сравнительная характеристика распределения и встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма V600E в гене BRAF среди пациентов 1-й и 2-й групп исследования

| Аллели и генотипы | Количество обследованных аллелей и генотипов | | | | χ^2 | p | RR | 95%CI | OR | 95%CI |
|-------------------|--|-------|--------------------|-------|----------|------|-----|-------------|-----|--------------|
| | 1-я группа n=52 | | 2-я группа n=17 | | | | | | | |
| | n | % | n | % | | | | | | |
| T | 85 | 81,73 | 31 | 91,18 | 1,7 | 0,20 | 0,9 | 0,61 - 1,32 | 0,4 | 0,12 - 1,52 |
| A | 19 | 18,27 | 3 | 8,82 | 1,7 | 0,20 | 1,1 | 0,13 - 9,52 | 2,3 | 0,66 - 8,11 |
| T/T | 33 | 63,5 | 14 | 82,4 | 2,1 | 0,20 | 0,8 | 0,47 - 1,26 | 0,4 | 0,1 - 1,41 |
| T/A | 19 | 36,5 | 3 | 17,7 | 2,1 | 0,20 | 2,1 | 1,27 - 3,38 | 2,7 | 0,71 - 10,21 |

Распределение частоты генотипов, согласно уравнению Харди-Вайберга показало, что частоты генотипов BRAF V 600 E в 1-й группе исследования распределены неравномерно - χ^2 генотипов Т/Т, Т/А, А/А составляет соответственно - 0,06; 0,67; 1,75, при $p=0,115$ ($df=1$) (Табл.4.3).

Таблица 3.9

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса по PXB (полиморфизм V600E в гене BRAF) 1-я группа исследования

| 1-я группа | | | | | |
|------------|-------------------|-----------|----------|-------|----|
| Аллели | Частота аллелей | | | | |
| Т | 0,84 | | | | |
| А | 0,16 | | | | |
| Генотипы | Частота генотипов | | χ^2 | p | df |
| | наблюдаемая | ожидаемая | | | |
| Т/Т | 0,68 | 0,71 | 0,06 | | |
| Т/А | 0,32 | 0,27 | 0,67 | | |
| А/А | 0 | 0,03 | 1,75 | | |
| Всего | 1 | 1 | 2,48 | 0,115 | 1 |

Во 2-й группе исследования частота практически равновесная, при этом χ^2 генотипов Т/Т, Т/А, А/А составил – 0; 0,03; 0,13, при $p=0,657$ ($df=1$) (Табл.4.4).

Таблица 3.10

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса по PXB (полиморфизм V600E в гене BRAF) 2-я группа исследования

| 2-я группа | | | | | |
|------------|-------------------|-----------|----------|---|----|
| Аллели | Частота аллелей | | | | |
| Т | 0,91 | | | | |
| А | 0,09 | | | | |
| Генотипы | Частота генотипов | | χ^2 | p | df |
| | наблюдаемая | ожидаемая | | | |
| Т/Т | 0,82 | 0,83 | 0 | | |

| | | | | | |
|-------|------|------|------|-------|---|
| T/A | 0,18 | 0,16 | 0,03 | | |
| A/A | 0 | 0,01 | 0,13 | | |
| Всего | 1 | 1 | 0,16 | 0,657 | 1 |

Необходимо отметить, что изучение мутации гена BRAF V600E проводилась исследователями в остатках нормальной одонтогенной ткани, зубных фолликулах, связанных с непрорезавшимися зубами, для выявления возможных ранних онкогенных мутаций, которые могут привести к онкогенезу ОО, однако эти специфические мутации BRAF, KRAS не были обнаружены ни в одном из исследованных образцов, что и подтверждает их отсутствие у здоровых. Т.е. наличие полиморфизма этого гена является характерным при патологических процессах.

Проведенные исследования, представленные в данной работе, соответствуют данным предыдущих исследований, которые также исследовали возможную связь между изменениями в генах, направленных на восстановление повреждений ДНК, и развитием амелобластомы. Например, исследования Суини и соавторов выявили мутации BRAF, приводящие к замене валина на глутаминовую кислоту в кодоне 600, в 46% случаев амелобластомы. В нашем исследовании также были выявлены мутации BRAF, что соответствует данным других исследований.

Другие исследования, такие как работы Фрегнани и коллег, выявили экспрессию BRAF-V600E и ее связь с более агрессивным клиническим течением или молекулярным паттерном амелобластомы, а также с низкими показателями безрецидивной выживаемости. Учитывая высокую частоту BRAF-V600E в рассмотренных случаях, возможно использование BRAF-таргетированной терапии для лечения мутировавших амелобластом. Это подчеркивает важность дальнейших исследований с большим количеством случаев амелобластомы для более глубокого понимания молекулярных аспектов этого заболевания.

Оценка генетических изменений при амелобластомах также дала значительные результаты, связанные с потенциальной ролью в патогенезе этого типа ОО. Различные молекулярные и генетические нарушения регуляции могут влиять на развитие и онкогенную трансформацию одонтогенного эпителия в амелобластомах [45]. Многочисленные пути передачи сигнала тесно связаны с возникновением, развитием и прогнозом амелобластомы.

MAPK передает внутриклеточные сигналы и, как сообщается, вносит значительный вклад в патогенез амелобластом. Он также опосредует активацию BRAF V600E [46].

В настоящем исследовании изучение распределения аллелей выявило высокую активность Т-аллеля, в сравнении с А, которая была меньше: по Т аллелю – 91,2% при ОО в сравнении с амелобластомой, несколько меньше – 81,7%; по аллелю А – 8,9 и 18,3% соответственно (рис. 3.28)

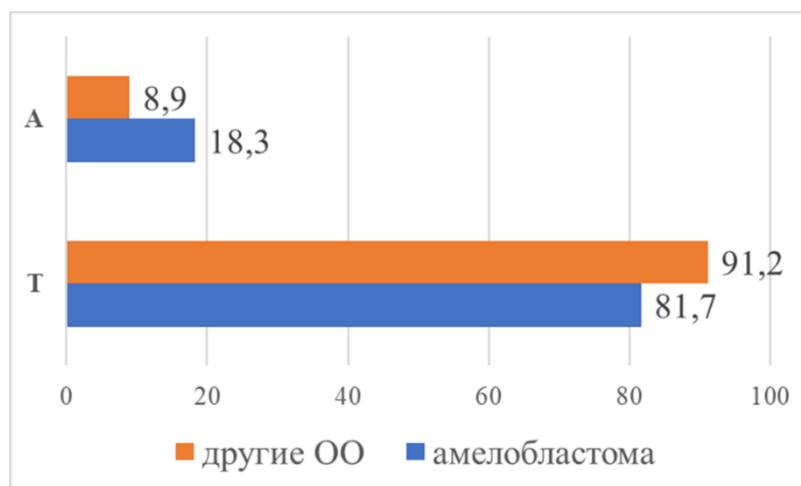


Рис. 3.27 - Частота распределения аллелей Т и А полиморфизма V600E гена BRAF (Т 1799) rs 113488022 в группах исследования

Это подтверждается и изучением прогностических вариантов ожидаемых вариантов полиморфизма по распределениям аллельным (рис. 3.29).

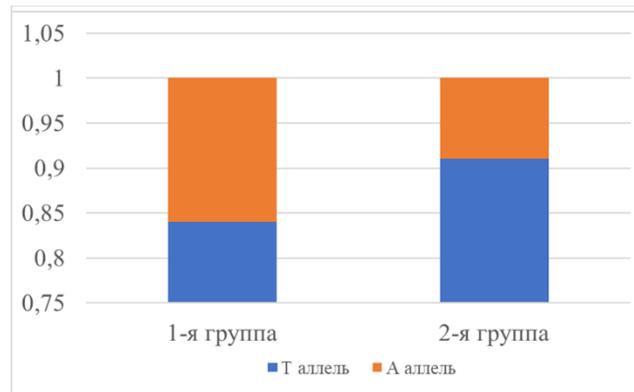


Рис. 3.28 - Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения аллелей Т и А локуса по РХВ в группах исследования в гене BRAF.

Значительное преобладание генотипа Т/А выявлено при амелобластоме, что по-всей видимости, является подтверждением генетической роли, оказывающей воздействие на звенья патогенеза, приводящие к перерождению доброкачественной опухоли в злокачественную с дальнейшими последствиями усиленного роста и метастазирования (рис.4.3).

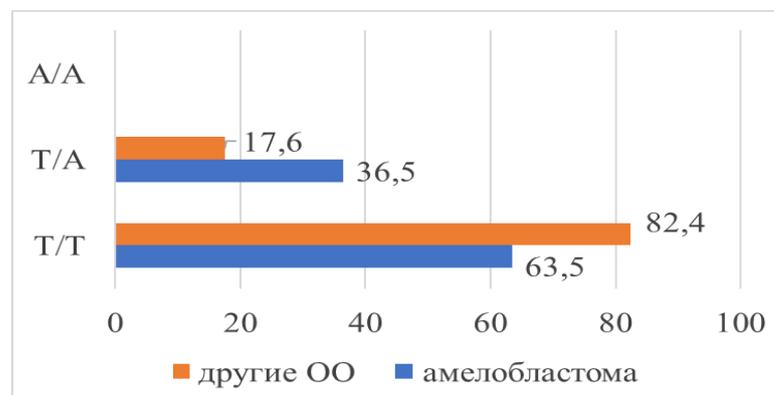


Рис.3.29 - Частота распределения генотипов полиморфизма V600E гена BRAF (Т 1799) rs 113488022 в группах исследования

Изучение популяционно-генетической характеристики исследуемого материала показало, что в группе исследования уровень наблюдаемой гетерозиготности (H_0 - 0,32) несколько превышал теоретическую ($H_e=0.27$) (в 1-й гр.), во 2й группе $H_0=0.18$ $H_e=0.16$ (таб.4.5). Это, по-всей видимости, связано с наличием предрасположенности к заболеванию или особенностью распределения генов в выборке.

Таблица 3.11

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса по PХВ в 1-й и 2-й группах исследования (полиморфизм V600E в гене BRAF).

| Генотипы 1-я группа | Частота генотипов | | |
|------------------------|-------------------|-----------|----------|
| | наблюдаемая | ожидаемая | χ^2 |
| Т/Т | 0,68 | 0,71 | 0,06 |
| Т/А | 0,32 | 0,27 | 0,67 |
| А/А | 0 | 0,03 | 1,75 |

| Генотипы 2-я группа | Частота генотипов | | |
|------------------------|-------------------|-----------|----------|
| | наблюдаемая | ожидаемая | χ^2 |
| Т/Т | 0,82 | 0,83 | 0 |
| Т/А | 0,18 | 0,16 | 0,03 |
| А/А | 0 | 0,01 | 0,13 |

Изучение показателей SE – чувствительности, т.е. вероятности наличия маркёра у пациентов с патологией; SP – специфичность, т.е. вероятность отсутствия маркёра у пациентов без патологии AUC – площади распределения и OR – отношения шансов. Так по Т-аллелю высокая чувствительность определяется как в первой, так и во второй группе, при этом специфичность в 2-х группа незначительна, но по показателям площади и отношения шансов можно судить, что они находятся на уровне средних значений. Это указывает на возможность использования выявленного полиморфизма в качестве маркера-классификатора, т.е. низкую вероятность наличия заболевания, но возможность выявления озлокачествления и дальнейшего прогнозирования процесса.

Показатели SE-чувствительности и SP-специфичности этого гена составили соответственно по Т аллелю - 0.82/0.09 в 1й группе и 0.84/0.09 - во 2й группе. Прогностическая эффективность этого маркера AUC=0.46/0.47, что соответствует средним значениям по уровням этого показателя, однако по А-аллелю прогноз и риск возникновения заболеваемости при встречаемости этого аллеля увеличивается больше всего во 2-й группе – 2,31, в сравнении с первой, несколько меньше – 1,96, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения и мониторинга эффективности действия терапевтических средств (рис. 3.30).

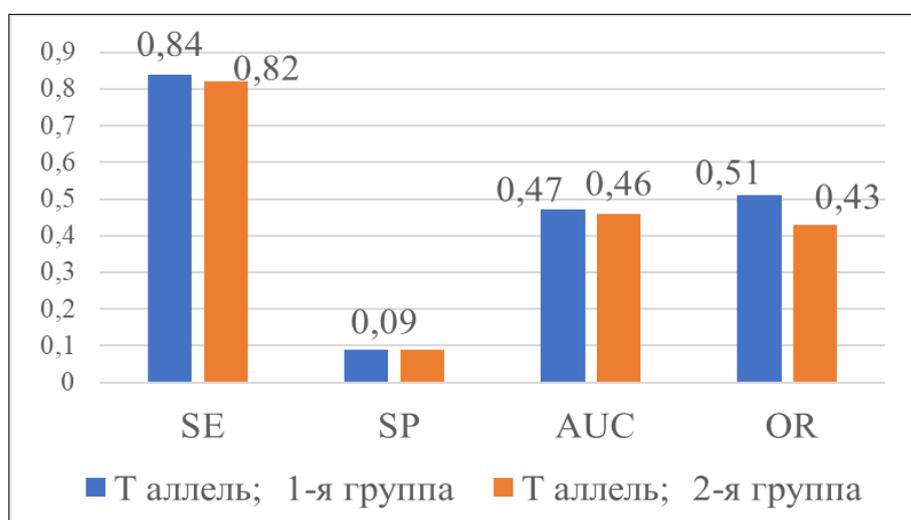


Рис. 3.30 - Прогностическая эффективность исследуемого полиморфизма по Т-аллелю гена BRAF V 600E

Изучение этих показателей по А аллелю демонстрирует его высокую чувствительность – 0,91, а также высокое отношение шансов – в 2-х группах (рис.3.32), что является возможно подтверждающим фактом значимости его в прогнозировании и вероятности использования в качестве маркёра для подозрения и ранней диагностики злокачественности ОО, для возможности последующей тактики при принятии решений о подборе лечебных мероприятий этого контингента больных.

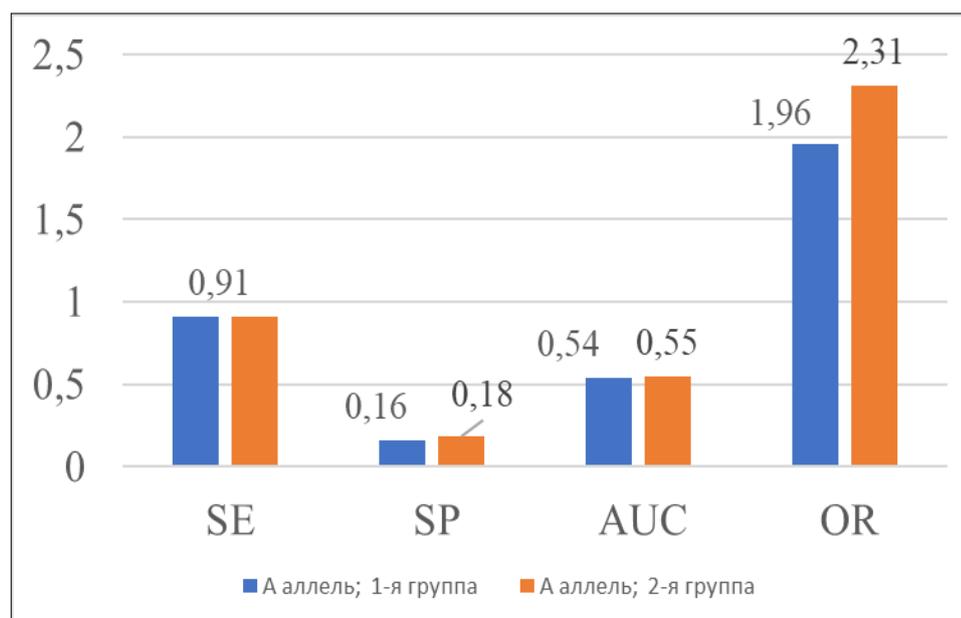


Рис. 3.31 - Прогностическая эффективность исследуемого полиморфизма по А-аллелю гена BRAF V 600E

При анализе полученных прогнозных данных по эффективности полиморфизма по Т/Т-генотипам в 2-х группах исследования выявило относительно среднюю чувствительность – 0,63/0,68 и низкую специфичность (рис.4.6.), но иную активность по Т/А – генотипам.

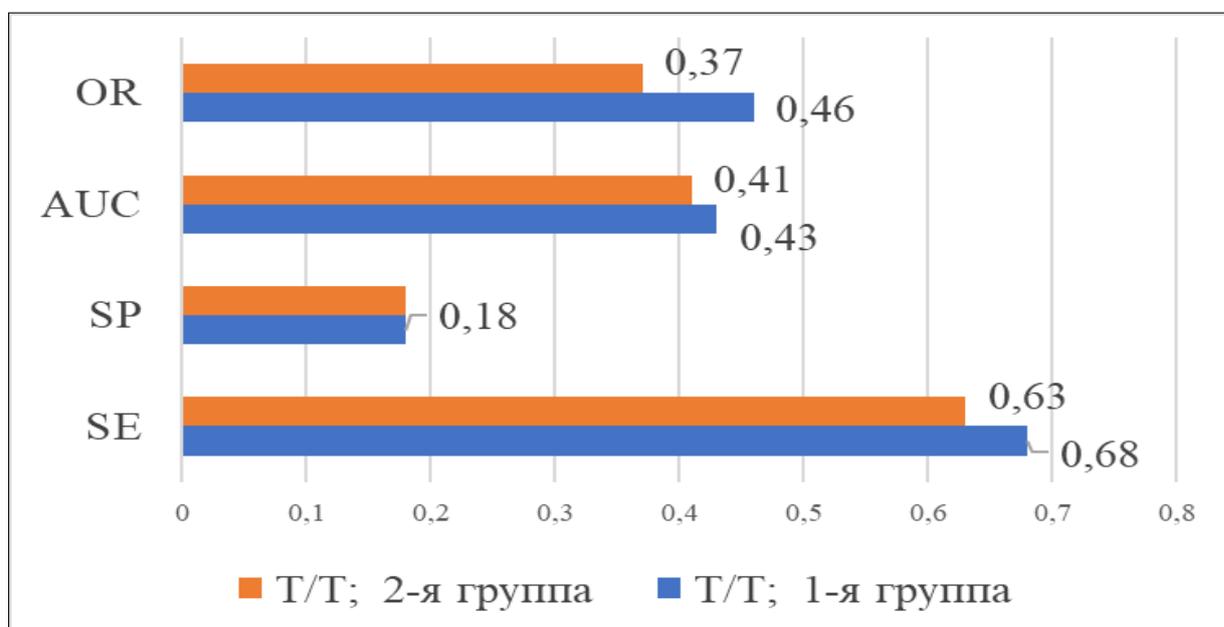


Рис. 3.32 - Прогностическая эффективность исследуемого полиморфизма по Т/Т-генотипу гена BRAF V 600E

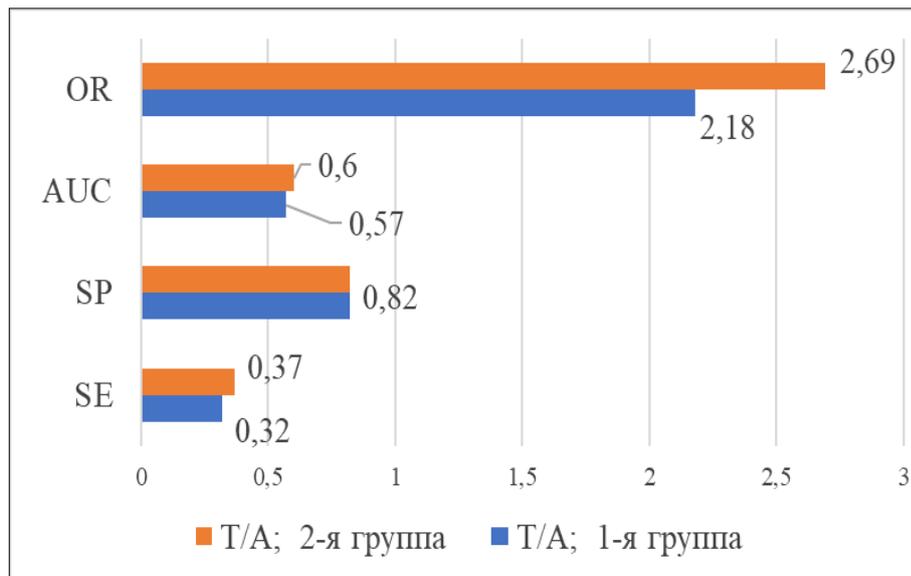


Рис. 3.33 - Прогностическая эффективность исследуемого полиморфизма по Т/А-генотипу гена BRAF V 600E

Согласно данным, по чувствительности Т/А-генотипов она была низкая, в отличие от специфичности – 0,82, достаточно высокую, с подтверждением отношения шансов, т.е. увеличение риска развития заболевания в более чем 2,0-2,5 раза (OR-2,18/2,69). Это может быть пригодным для возможности использования полиморфизма гена в качестве маркера при дифференциальной диагностике ОО, амелобластоме и определении агрессивности опухолевого процесса, т.е. предварительно можно сделать вывод, что выявление такой генетической мутации является высокоэффективным маркером для прогнозирования развития и исхода ОО, что возможно можно рекомендовать в качестве самостоятельного прогностического маркера.

Таким образом несколько спорных моментов, связанных с классификацией, этиопатогенезом и молекулярными аспектами ОО, постоянно обсуждаются на научной арене. В настоящем исследовании изучены различные молекулярно-генетические изменения, потенциально вовлеченные в развитие и прогрессирование одонтогенных поражений.

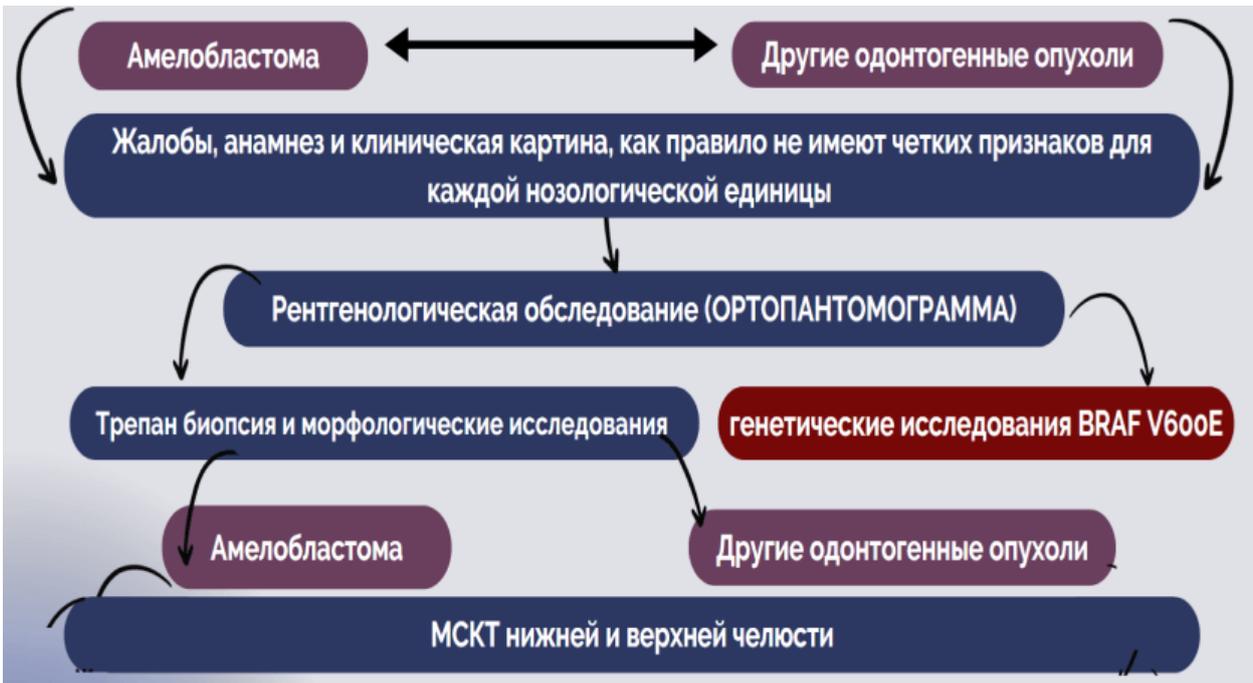
Однако, основываясь на ряде результатов полученных, а также имеющихся многочисленных исследований в этом направлении ещё раз подчёркивают, что определение этиологии ОО остается сложной задачей, что может быть результатом характерной неоднородности и вариабельности характерной для группы ОО. Поэтому для получения дальнейших более глубоких знаний об этиопатогенезе одонтогенных поражений необходимы дальнейшие молекулярно-генетические исследования.

Знания этиопатогенеза одонтогенных новообразований позволят облегчить и улучшить качество диагностики и его своевременность для поиска последующего корректного терапевтического подхода. Понимание генетических механизмов трансформации и ключевых моментов поможет прогнозировать и предсказывать течение ОО, в том числе и разработать новые терапевтические подходы для их лечения, такие как применение молекулярной таргетной терапии и персонализированного подхода, повышающего эффективность лечения, качество жизни и выживаемость пациентов со столь тяжёлой патологией.

3.3 Алгоритм ранней диагностики для прогнозирования клинического течения и выбора тактики лечения пациентов с одонтогенными опухолями.

Диагностика пациентов с доброкачественными одонтогенными опухолями проводилась по предложенному алгоритму, включающему трепан-биопсию с последующим патоморфологическим и генетическим исследованием полученного материала.

На основе полученных результатов клинико-стоматологического, рентгенологического (МСКТ, ОПТГ), молекулярно-генетического обследования разработан алгоритм ранней диагностики для прогнозирования клинического течения и выбора тактики лечения пациентов с одонтогенными опухолями.



ГЛАВА 4. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОДОНТОГЕННЫХ ОПУХОЛЯХ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Хирургическое лечение в большинстве случаев является основным методом лечения этих больных. Хотя абсолютное большинство таких больных традиционно подвергаются предоперационной таргетной терапии, роль хирургического компонента остается решающим.

Исходя из представлений о возможностях и успехах комбинированного лечения распространенных форм одонтогенных опухолей.

4.1. Тактические аспекты хирургического лечения одонтогенных опухолей

Обоснование и варианты. При выполнении операции по поводу распространенной опухоли нижней челюсти одновременно удаляются с мягкими тканями полости рта. Операции на первичной опухоли заключаются в удалении как слизистой оболочки с мягкими тканями, так и при необходимости, в резекции нижней челюсти, в том числе и с одномоментной реконструкцией.

При опухолях ближе ветви нижней челюсти особое значение имеет хирургический доступ, который бы позволил выполнить необходимый объем операции при низкой частоте развития послеоперационных осложнений. В связи с оперированием в условиях после проведенной таргетной терапии, сохраняется высокий процент послеоперационных осложнений. Поэтому используемый для реконструкции материал должен быть максимально надежным.

4.2. Разработка и применение нового модифицированного способа

При опухолях, расположенных на нижней челюсти, операции проводятся внутриротовым или подчелюстным доступом. При распространенной или рецидивной опухоли нижней челюсти с детальной визуализацией процесса его удаление, общепринятыми внутриротовым или

подчелюстными способами, крайне трудны и не позволяют радикально провести операцию (см. рис. 4.1). Трудности возникают также с интраоперационным гемостазом. Использование эндоскопической аппаратуры в данных случаях не эффективно.



Рис. 4.1. Распространенная и рецидивная опухоль нижней челюсти.

Преодоление данных сложностей возможно при выполнении сегментарных резекции с реконструкцией титановыми пластинами, что облегчает проведение радикальной операции, по окончании которой, челюсть восстанавливается скреплением титановыми пластинами.

Данный хирургический этап, имея преимущества перед другими, не лишен недостатков. Обусловлено это тем, что проведенные радикальные операции в области нижней челюсти с реконструкцией титановыми пластинами которые сопоставленные её фрагменты, при движении восстановленной челюсти, как бы «скользят» относительно друг друга, способствуя их подвижности. Отсутствие же прочной фиксации фрагментов челюсти вызывает осложнения: плохой остеосинтез, переходящий в остеонекроз с появлением ложного сустава и кровотечений, которые возникают до 58%. Усиление фиксации скрепленных фрагментов достигается титановыми пластинами. Однако, увеличение количества металла негативно влияет на остеосинтез.

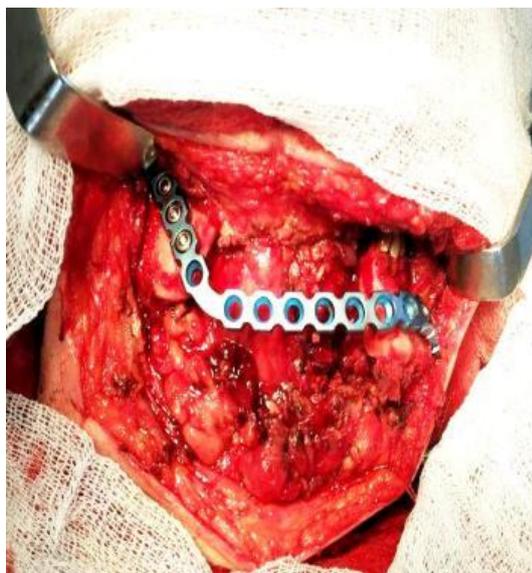


Рис. 4.2. Реконструктивная операция при нижней челюсти

После радикально проведенных операций возможно возникновение осложнений, из-за нарушенной подвижности челюсти, в следствии травмирования, при котором нарушается акт глотания. Восстановленная нижняя челюсть, как естественная преграда, препятствует удалению ротовой жидкости, которая скапливается в передних отделах полости рта, эффективное физическое удаление которой невозможно. Это приводит в 10% к её нагноению и некрозу мягких тканей, с распространением на зону остеосинтеза и отторжению трансплантата (см. рис. 4.3).

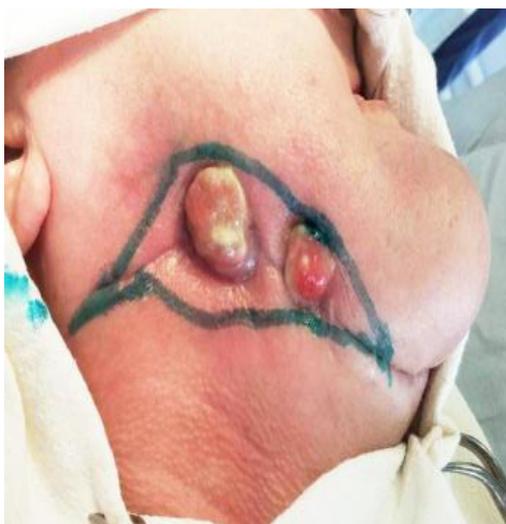


Рис. 4.3. Состояние после сегментарной резекции нижней челюсти с резекцией дна полости рта нижней челюсти (15 сутки). Распад и некроз тканей органов полости рта и кожи

Кроме того, сложности также возникают при наличии у данной категории больных распространенных и рецидивных процессов.

В литературе имеются единичные публикации, посвященные хирургическому удалению распространенных опухолей нижней челюсти. Осложнения при этом наблюдаются у 39%, а рецидивы –65% [17;].

Учитывая все вышеизложенное нами был разработан способ использования хирургического объема с одномоментной реконструкцией титановыми пластинами с одновременно созданной превентивной оростомой.

Оростома сформированная в подчелюстной области: в проекции бокового края передней трети подбородочно-подъязычной и примыкающей к ней челюстно-подъязычной мышцы на уровне прикрепления к премолярам и молярам нижней челюсти, анатомически соответствует наиболее глубокой части дна полости рта удаление подчелюстной слюной железы упрощает её выполнение и обеспечивает самопроизвольное удаление жидкого содержимого, предотвращая его застой в полости рта. Она позволяет свободно, без усилий и безболезненно проводить лечебную санацию. Этим предотвращается возникновение некроза слизистой оболочки, мышечной и костной тканей, препятствуя образованию мягкотканых гнойных затеков, эрозии сосудов и остеонекроза (рис.4.4).

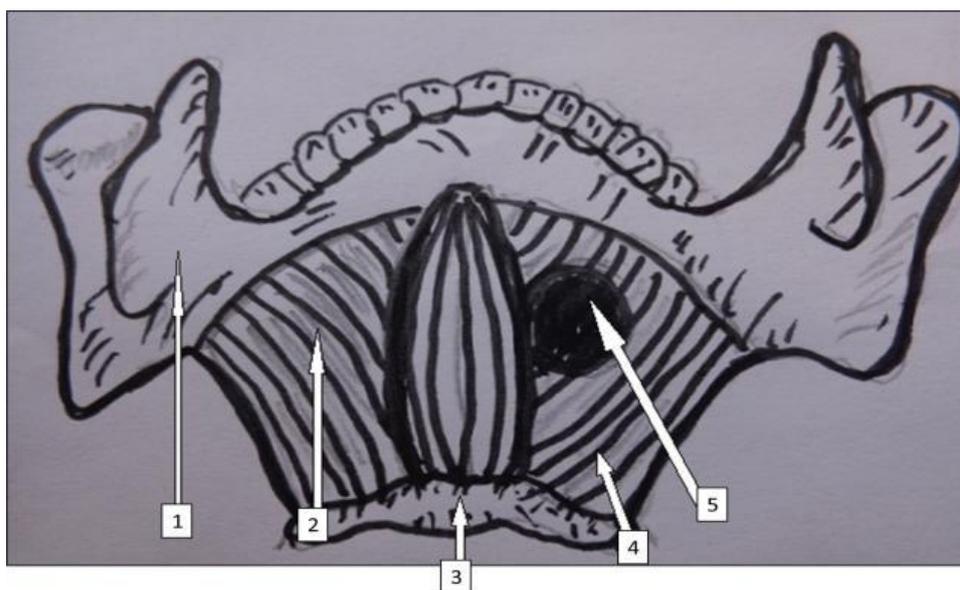


Рис. 4.4 Схематичное изображение оростомы. 1 - нижняя челюсть; 2 – челюстно-подъязычная мышца; 3 - подъязычная кость; 4 - подъязычно-подбородочная мышца; 5 - планируемая оростома

После заживления раны в полости рта (3-4 недели) и удаления носо-пищеводного зонда, восстанавливаются функции органов полости рта и ротоглотки. Оростома, как правило, к данному сроку самостоятельно рубцуется, или проводится её пластика.

Исследования были проведены в отделении опухолей головы и шеи Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии МЗ РУз за 2020-2023 гг.. Под нашим наблюдением находилось 17-больных с рецидивными опухолями нижней челюсти, которым проведено хирургическое вмешательство в объеме Сегментарной резекции нижней челюсти с превентивной оростомой.

Все пациенты были пролечены в условиях «Челюстно-лицевой хирургии» произведены расширенно-комбинированные операции в различных объемах.

Наибольший удельный вес в группе оперированных с применением титановой пластины составляли пациенты поражением тела нижней челюсти – 13 (39,3%) а при подвижной части угла нижней челюсти -8 (24.2%), а далее идут больные с поражением альвеолярных отростков нижней челюсти 4 (12,1%).

Критерии отбора больных для реконструктивно восстановительных является:

- верифицированный диагноз: морфологически подтвержденный 6 видов амелобластом;
- рецидивные опухоли при одонтогенных опухолью нижней челюсти;

Критерии исключения пациентов:

- отсутствиеnapоддающихся лечебному контролю сопутствующих заболеваний;

- наличие отдаленных метастазов:
- психические заболевания, препятствующие пониманию пациентом плана лечения.

На первом этапе осуществляется биопсия опухоли с морфологической верификацией диагноза, КТ и МРТ исследования нижней челюсти, полости рта, подчелюстной области.



Рис. 4.5 Остеонекроз нижней челюсти

Было решено формировать у больных подвергаемых реконструктивной операции превентивную оростому (ОРСТ) предотвращающие депонирование ротовой жидкости в полости рта, содержащей продукты больших и малых слюнных желез, эпителия их протоков, микрофлору и остатки пищи. Это предупреждает возникновение гнойных затеков, свищей и образование самопроизвольных, сложно контролируемых, оростом. Практика показала необходимость формирования стом у больных оперируемых на челюсти, однако без детализации их выполнения.

Напомним анатомию дна полости рта. Она представлена слизистой оболочкой, переходящей с нижней поверхности языка на альвеолярные отростки нижней челюсти и покрывающей сосуды, мышцы и нервы. Мышцы дна полости рта в передних отделах представлены подбородочно-подъязычной (*m.geniohyoideus*) и челюстно-подъязычной (*m.mylohyoideus*). Подбородочно-подъязычная мышца располагается выше челюстно-подъязычной, которая начинается от *lineamylohyoidea* нижней челюсти и прикрепляется к телу подъязычной кости. В данном месте, корни передних

зубов располагаются выше прикрепления подбородочно-подъязычной мышцы, тогда как корни моляров находятся ниже прикрепления челюстно-подъязычной мышцы. Данное расположение мышц формирует углубление в передних отделах полости рта по бокам от уздечки языка.

Практика стоматологов показывает, что при возникновении воспаления в полости рта с нагноением, последний концентрируется именно в данных углубленных местах и при прогрессировании гнойного процесса, возникают флегмоны в подчелюстной области (Лойт А.А.). В связи с этим, данная локализация: проекцию пересечения подбородочно-подъязычной и челюстно-подъязычной мышцами следует признать наиболее глубокое место дна полости рта (диафрагмы) — наиболее приемлемой для создания ОРСТ.

Кроме того, предлагаемая методика предусматривает удаление лимфоузлов, локализующихся в верхних отделах шеи прикрыты углом и восходящей ветвью нижней челюсти и расположены по ходу внутренней сонной артерии и проксимального отдела внутренней яремной вены. К этому следует добавить наличие в данной зоне разветвлений наружной сонной артерии. Данная зона соответствует расположению 3-х шейных треугольников: надподъязычного, подподъязычного и сонного, включая треугольник Н.И. Пирогова.

Проведенная реконструктивная операция с применением титановой пластины вызывает определенную мобильность фрагмента челюсти. Для увеличения его мобильности выделяют и рассекают щилоязычную (*m.styloglossus*), щилоглоточную (*m. Stylopharyngeus*), щилоподъязычную (*m.stylohyoideus*) и заднее брюшко двубрюшной (*m.venterinferior, musculusdigastricus*) мышцы. Достигается требуемая мобильность фрагмента челюсти, отодвинув которую хирургическим крючком, обнажаются перечисленные сосуды (см. рис. 4.6). После радикальной лимфодиссекции, все рассеченные четыре мышцы сшиваются.

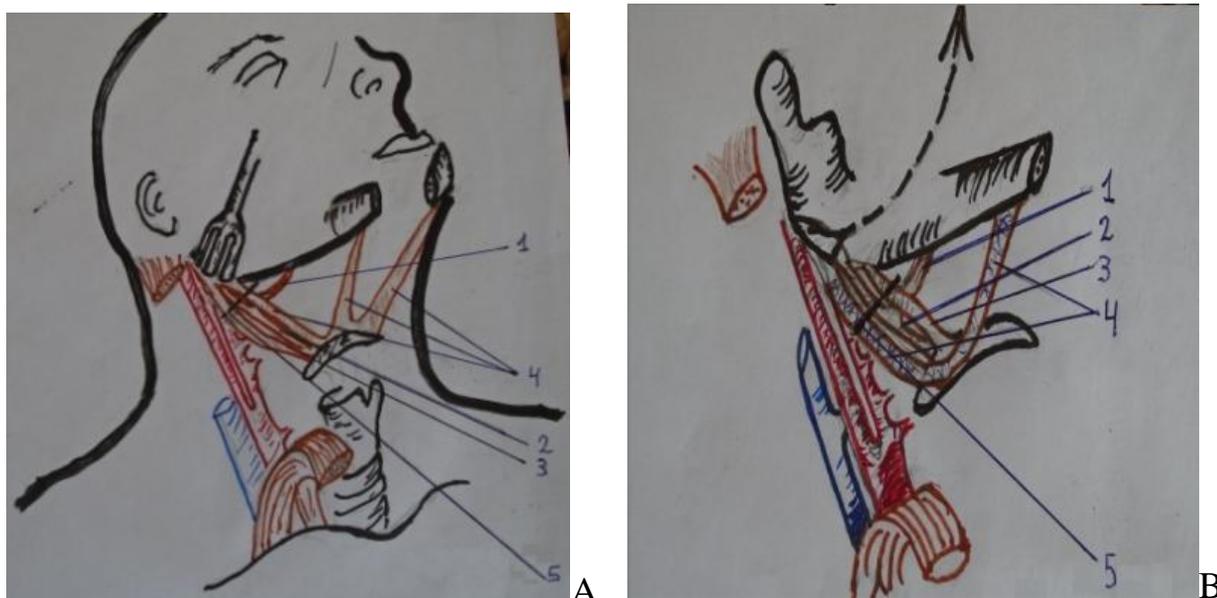


Рис. 4.6 Топография мышц и сосудов шеи. Пересечение мышц надподъязычной области

1. щилоязычную (m.styloglossus), 2. щилоглоточную (m. Stylopharyngeus), 3. щилоподъязычную (m.stylohyoideus) 4. заднее брюшко двубрюшной (m. venter inferior, musculus digastricus) мышцы

Использование данного способа дало возможность максимально визуализировать операционное поле, радикально удалить опухоль, реконструировать дефект мягких тканей. Использование реконструктивно-восстановительных операции на нижней челюсти с одновременно созданной превентивной оростомой расширяют возможности в хирургическом лечении наиболее сложного контингента больных: с распространенным образованием полости рта. Разработанная ТОФРСНПМЦОиР, проводимая сегментарная резекция нижней челюсти, после удаления опухоли, повышает прочность восстановленной нижней челюсти. За счет использования титановой пластины, подвижность скрепленных фрагментов челюсти снижается т.к. мобильность верхнего фрагмента ограничивается нижним и – наоборот. Эта самостабилизация, дополнительно усиленная скреплением минипластиной, укрепляет монолитность всей восстановленной нижней челюсти, улучшая остеосинтез.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР (см. Рис. 4.7, 4.8).



Рис. 4.7 Вид и доступ к Рис. 4.8 Состояние после операции с проведению оперативного привентивной оростомы. вмешательство.

Созданная оростома в подчелюстной области: в проекции бокового края передней трети подбородочно-подъязычной и примыкающей к ней челюстно-подъязычной мышцы на уровне прикрепления к премолярам и молярам нижней челюсти, анатомически соответствует наиболее глубокой части дна полости рта. Предварительно удалению подчелюстной слюной железы упрощает её выполнение и обеспечивает самопроизвольное удаление жидкого содержимого, предотвращая его застой в полости рта. Она позволяет свободно, без усилий и безболезненно проводить лечебную санацию. Этим предотвращается возникновение некроза слизистой оболочки, мышечной и костной тканей, препятствуя образованию мягкотканых гнойных затеков, эрозии сосудов и остеонекроза.

После заживления раны в полости рта (3-4 недели) и удаления носо-пищеводного зонда, восстанавливаются функции органов полости рта и ротоглотки. Оростома, как правило, к данному сроку самостоятельно рубцуется, или проводится её пластика.

Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику нового метода хирургического лечения с использованием модифицированной формировании превентивной оростомы, позволило расширить показания к выполнению радикального хирургического удаления опухоли.

Разработка и внедрение в клиническую практику нового метода хирургического лечения рецидивного одонтогенного образования нижней челюсти с использованием модифицированной превентивной оростомы, позволило расширить показания к выполнению радикального хирургического удаления опухоли. Непосредственные результаты в виде уменьшения послеоперационных осложнений, восстановление жевания, глотания и речи, сокращения сроков нетрудоспособности дополнительно характеризуются достижением лучших эстетических, функциональных результатов.

Использование данного способа дало возможность максимально визуализировать операционное поле, радикально удалить опухоль, реконструировать дефект мягких тканей. Использование метода модифицированной превентивной оростомой расширяют возможности в хирургическом лечении наиболее сложного контингента больных: с распространенным процессам одонтогенных новообразований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одонтогенные опухоли занимают уникальное положение среди всех челюстно-лицевых новообразований из-за их потенциала к высокой инвазивности и склонности к рецидивам. В свете этих особенностей, современные исследования акцентируют внимание на изучении молекулярных механизмов, лежащих в основе возникновения таких опухолей. Именно их агрессивное поведение создает трудности при прогнозировании исхода заболевания и выборе адекватной терапии. До 2014 года молекулярный патогенез амелобластомы оставался плохо изученным, но последующие публикации начали выявлять мутацию BRAF V600E у значительного числа пациентов с этим заболеванием [132,158]. В определенных исследованиях было показано, что эта мутация присутствует в 82% проанализированных случаев амелобластом [146]. Кроме того, в литературе также описаны мутации других генов, входящих в MAPK-путь, включая мутации в семействе генов RAS, которые встречаются примерно в 20% случаев амелобластом, охватывая такие гены, как KRAS, NRAS и HRAS [97,107,146].

Таким образом, существует недостаток научных данных по генетическим изменениям у пациентов с одонтогенными опухолями. Мутации были достоверно описаны только для определенных форм опухолей, и молекулярно-генетические аспекты одонтогенных опухолей в узбекской популяции остаются недостаточно изученными. Для клиницистов критически важно обладать знаниями о молекулярно-генетических изменениях при одонтогенных опухолях, поскольку существующие стандартные методы морфологической диагностики и лучевой диагностики не всегда обеспечивают достаточную точность и раннюю диагностику, прогнозирование развития и характер клинического течения данной патологии. Все вышеизложенное определило цель настоящего исследования.

Целью исследования явилось: совершенствование диагностики, прогнозирование течения одонтогенных опухолей с учетом их молекулярно-генетических особенностей.

В период с 2020 по 2023 годы в рамках исследовательской работы, проведенной в отделении челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного стоматологического института и Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, были задействованы 69 пациентов, страдающих различными формами одонтогенных опухолей. Проведенный пациентам комплексный диагностический осмотр включал не только стандартные клинико-лабораторные исследования, но и морфологическую, гистологическую диагностику, а также молекулярно-генетическое тестирование. Анализ клинических и рентгенологических данных проводился с особым вниманием, что позволило выявить характерные признаки амелобластомы. Кроме того, осуществлялось детальное клиническое обследование пациентов, включая опрос о жалобах и анамнезе заболевания, а также мониторинг изменений их состояния. Особое внимание уделялось анализу предыдущих хирургических вмешательств, которые могли повлиять на клиническую и рентгенологическую картину пациентов.

В процессе клинического осмотра осуществлялось тщательное изучение кожных покровов, включая наружный осмотр, а также проводилась пальпация регионарных лимфоузлов с целью обнаружения патологических изменений, таких как свищевые ходы и признаки гиперемии.

При анализе клинического течения одонтогенных опухолей, мы разделили их по периодам выявления: ранний и поздний. В ранний период вошли 21 больной с одонтогенными опухолями, которые в 80% случаев были «случайной находкой» при стоматологическом лечении, а в позднем периоде мы рассматривали 48 больных, которые целенаправленно пришли к лицевому хирургу, так как имели определенную симптоматику.

Наиболее часто наблюдаемым симптомом одонтогенных опухолей была ноющая боль в челюсти или зубах, которая наблюдалась у 34,6% больных 1й группы, и у 29,4% больных 2й группы.

У больных с амелобластомой, асимметрия лица отмечалась в 28,8% случаев, что чаще, чем у пациентов с другими одонтогенными опухолями (17,6%). Это проявление асимметрии обычно было связано с наличием отека мягких тканей на фоне воспаления. У 10 из 15 больных первой группы (19,2%) такие обострения случались не первый раз и ранее успешно купировались приемом антибиотиков. У только 2 пациентов первой группы с амелобластомой (3,8%) асимметрия лица была вызвана вздутием челюсти, обусловленным деструкцией кости новообразованием, и не реагировала на противовоспалительную терапию. У 3 пациентов первой группы (5,8%) припухлость лица возникла впервые и была успешно купирована после антибиотикотерапии. У всех пациентов второй группы, у которых наблюдалась асимметрия лица, симптом исчезал после антибиотикотерапии.

В исследовании анализировались операционные и биопсийные образцы, направленные на гистологическое изучение. Обзор архивных биопсийных и хирургических материалов за период с 2020 по 2023 годы обнаружил 69 случаев одонтогенных опухолей, включая 52 случая амелобластомы. Для получения точной диагностики области челюсти и лица широко используется мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), осуществляемая с помощью сканера "Somatom Emotion 64" (Siemens, Германия), работающего в спиральном режиме. Процедура контрастной МСКТ состоит из двух этапов: сначала проводится первичное сканирование, во время которого применяется неионизирующее контрастное вещество "Юнигексол" (2 мл/кг, 350 мг йода/мл, Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия), а затем выполняется вторичное сканирование. В рамках исследования также проводилось изучение полиморфизма гена, включая определение частоты мутации BRAF V600E при одонтогенных опухолях, и анализ связи мутационного статуса с клинико-патологическими и прогностическими параметрами.

Основной целью настоящего исследования было определение частоты мутации BRAF V 600 E при ОО и соотношение мутационного статуса с клинико-патологическими и прогностическими особенностями.

Исходя из поставленных задач в исследования были включены 69 пациентов с ОО челюстей, наблюдавшихся на базе Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, которые были разделены на 2 группы в зависимости от гистологических вариантов. Число пациентов с амелобластомой нижней челюсти из них - 52, что составило в общей сложности 75,3%, а с другими различными видами ОО, достаточно редко встречающимися в сравнении с амелобластомой - 17 (24,6%), в связи с чем эта группа была малочисленной.

Больные были распределены по гендерному и возрастным признакам. Среди больных с амелобластомой определялось преобладание мужчин - 57,7%, в сравнении с женщинами - 42,3% (соотношение мужчина/женщина - 1,4:1,0). Во 2-й группе отмечалось незначительное преобладание женщин - 52,9%, в сравнении с мужчинами - 47,1% (соотношение мужчина/женщина - 0,9:1,0), однако разница между ними оказалась недостоверной. Средний возраст пациентов составил среди мужчин составил $58,2 \pm 1,4$ лет, а женщин - $60,4 \pm 2,08$ лет; возрастной диапазон пациентов, включённых в исследование - 18-70 лет.

Наиболее часто встречающейся ОО была амелобластома. Исходя из общего числа пациентов, включенных в исследование анализ генетических мутаций был проведён с их разделением на две группы: 1-я группа - пациенты с верифицированной амелобластомой (n=52); 2-я группа - с другими вариантами ОО (n=17). Ещё учитывали факт инвазивности и рецидивирования амелобластомы, а также возможность озлокачествления и последующего метастазирования.

Молекулярно-генетическое анализирование биоматериалов (ДНК) проводилось в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий НИИ

гематологии и переливания крови Минздрава Республики Узбекистан. Для выделения образцов ДНК использовалась модифицированная методика, основанная на выделении из лимфоцитов периферической крови.

Статистические анализы проводились на компьютере с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010 под управлением операционной системы Windows 10. Для обработки данных использовались программы StatPlus v5/2009, а также онлайн-калькуляторы (для расчета равновесия Харди-Вайнберга - <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>).

Критерий статистической значимости установлен на уровне $p < 0,05$. Учитывая, что распределение данных в анализируемых группах не соответствовало нормальному распределению (по критерию Шапиро-Уилка), для оценки достоверности различий между основными и контрольными группами использовались различные статистические тесты: для независимых выборок - тест Манна-Уитни, для связанных выборок - Т-критерий Уилкоксона, а при больших объемах выборки - G-критерий знаков.

На основании анализа результатов анамнестических, клинических, инструментальных (рентген, МСКТ) и гистологических данных среди обследованных 69 больных нами было выделено 2 группы: первую группу составили 52 (75,4%) больных с амелобластомой, а вторую группу составили 17 (24,6%) больных с другими одонтогенными опухолями: аденоматоидная одонтогенная опухоль – 4 (5,8%), дентинома – 5 (7,2%), цементома – 2 (2,9%), одонтогенная миксома – 6 (8,7%).

Из числа обследованных пациентов, 80% демонстрируют на рентгеновских снимках характерные признаки неоднородной прозрачности, свидетельствующие о наличии амелобластомы. В 20,4% случаев наблюдается воздействие опухоли на кортикальные пластины челюсти на различные глубины, что создает впечатление наличия множества отдельных полостей, разделенных костными перегородками. В 9,6% случаев опухоль значительно проникает в кортикальную пластину, вызывая ее полное разрушение и

распространение в окружающие мягкие ткани (см. рис. 4 а, б, в). Вариативность в степени расширения кости была заметна в пораженных участках. Опухоль, расположенная в боковых частях тела нижней челюсти, у 20,4% пациентов охватывала полость, содержащую ретенированный третий моляр. Также, в ряде случаев было зафиксировано распространение опухоли за пределы видимых на рентгенограммах границ пораженной кости.

Рассмотрение рентгенологических данных позволяет определить, что миксома имеет характеристики кистоподобного образования с размытыми границами, часто с присутствием ячеистого узора и сниженной плотностью. Применение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) во время изучения пациентов с амелобластомами показало, что у 21 человека (40,4%) обнаружены небольшие опухоли с контрастным усилением на краях, в то время как у 31 пациента (59,6%) обнаружены крупные объемные образования, которые выходят за пределы кости. Эти образования содержат как твердую составляющую, которая умеренно реагирует на контраст, так и участки с низкой плотностью. У всех 52 пациентов (100%) не было выявлено распространения опухоли за пределы кости. При МСКТ обнаружено однокамерное образование у 21 пациента (40,4%) в костном окне, в то время как у остальных 31 пациента (59,6%) обнаружено многокамерное объемное образование с крученными краями. Визуализация, которая получила название "пузырьковый" вид, встречается у 18 пациентов (34,6%), однако это явление не является специфическим для диагностики амелобластомы.

При анализе размеров одонтогенных опухолей их местоположение тщательно рассмотрели ученые. В результате выяснилось, что средний размер опухоли у пациентов первой группы, у которых опухоль образовалась в верхней челюсти, составил 3,5 см, в то время как у тех, у кого опухоль располагалась в нижней челюсти, он составил 5,8 см.

Из-за сходства рентгеновских образований между большинством доброкачественных опухолей челюстей и кистами, без проведения патоморфологического (гистологического) исследования, объективная

дифференциальная диагностика на основе инструментальных методов (рентгенологических, томографических) кажется невозможной.

При гистологической дифференцировке рассмотренных случаев с амелобластомой, основанной на классификации амелобластом, предложенной Shaikhi Kh. et al. (2012) в нашем исследовании встречались следующие морфологические варианты строения амелобластомы: плексиформный – 42,3%, фолликулярным – 25,1% и акантоматозный – 13,4%, зернистоклеточный – 5,7%, десмопластический – 9,6% и базальноклеточный в 3,8% случаев.

Основной целью настоящего исследования было определение частоты мутации BRAF V 600 E при ОО и соотношение мутационного статуса с клинико-патологическими и прогностическими особенностями.

Проведённые генетические исследования показали наличие экспрессии в гене BRAF V 600 E, которая была изучена в двух группах. Частота носительства полиморфизма BRAF V 600 E была определена у всех 69 пациентов, включённых в исследование с ОО. При определении полиморфизма гена группы исследования были разделены на две: 1-я группа – пациенты с верифицированной амелобластомой (n=52); 2-я группа – с другими вариантами ОО (n=17).

Среди общего числа пациентов с ОО (n=69) встречаемость аллелей Т составила – 84,1%; А – 15,9%; по генотипам Т/Т – 68,1%; Т/А – 31,9%; А/А генотип в группах исследования не встречался.

Согласно полученным данным как видно из таблицы 4.1. встречаемость вариантов аллелей у пациентов с ОО достаточно разнообразна, наиболее часто выявлен аллель Т, в сравнении с А, а среди генотипов – вариант Т/А.

Распределение частоты генотипов, согласно уравнению Харди-Вайберга показало, что частоты генотипов BRAF V 600 E в 1-й группе исследования распределены неравномерно - χ^2 генотипов Т/Т, Т/А, А/А составляет соответственно - 0,06; 0,67; 1,75, при $p=0,115$ (df=1).

Во 2-й группе исследования частота практически равновесная, при этом χ^2 генотипов Т/Т, Т/А, А/А составил – 0; 0,03; 0,13, при $p=0,657$ (df=1).

Значительное преобладание генотипа Т/А выявлено при амелобластоме, что по-всей видимости, является подтверждением генетической роли, оказывающей воздействие на звенья патогенеза, приводящие к перерождению доброкачественной опухоли в злокачественную с дальнейшими последствиями усиленного роста и метастазирования. Изучение популяционно-генетической характеристики исследуемого материала показало, что в группе исследования уровень наблюдаемой гетерозиготности ($H_0 = 0,32$) несколько превышал теоретическую ($H_e = 0,27$) (в 1-й гр.), во 2й группе $H_0 = 0,18$ $H_e = 0,16$. Это, по-всей видимости, связано с наличием предрасположенности к заболеванию или особенностью распределения генов в выборке. Так по Т-аллелю высокая чувствительность определяется как в первой, так и во второй группе, при этом специфичность в 2-х группах незначительна, но по показателям площади и отношения шансов можно судить, что они находятся на уровне средних значений. Это указывает на возможность использования выявленного полиморфизма в качестве маркера-классификатора, т.е. низкую вероятность наличия заболевания, но возможность выявления озлокачествления и дальнейшего прогнозирования процесса.

Использование метода модифицированной превентивной оростомой расширяют возможности в хирургическом лечении наиболее сложного контингента больных: с распространенным процессом одонтогенных новообразований.

Основываясь на ряде результатов полученных, а также имеющихся многочисленных исследований в этом направлении ещё раз подчёркивают, что определение этиологии ОО остается сложной задачей, что может быть результатом характерной неоднородности и вариабельности характерной для группы ОО. Поэтому для получения дальнейших более глубоких знаний об этиопатогенезе одонтогенных поражений необходимы дальнейшие молекулярно-генетические исследования.

ВЫВОДЫ

1. Для клинического течения амелобластом было характерно частая встречаемость у мужчин - 31 (59,6%) по сравнению с женщинами – 22 (40,4%) и преимущественная локализация опухоли в области нижней челюсти в 1-й группе в 90,4%, во 2-й группе 88,3% случаев. Переход в злокачественную форму одонтогенных опухолей наблюдалось только в

1й группе – 4(5,8%). В 1й группе у 17(32,7%) пациентов наблюдались рецидивы: из них при плексиформном типе амелобластомы - 3 (5.7%), фолликулярном –9(17.5%), акантоматозном – 5 (9,6%). Во 2й группе у 5 (29,4%) пациентов наблюдались рецидивы.

2. Одонтогенные опухоли характеризуются медленным бессимптомным ростом и являются в большинстве случаев случайной рентгенологической находкой. Основными симптомами пациентов были ассиметрия лица в 1й группе у 48 (92,3%), во 2й группе боли при жевании - 15 (88,2%). Достоверность различия $p > 0,05$ между 1й и 2й группами наблюдались при следующих клинических симптомах: ассиметрия лица, выбухание переходной складки в полости рта и боли в покое.
3. Проведенные исследования показали, что при обнаружении мутации BRAF V600E риск развития одонтогенных опухолей повышается в 2,7 раза.
4. Разработанный алгоритм диагностики пациентов с доброкачественными одонтогенными опухолями основывается на проведении трепан биопсии с последующим патоморфологическим и генетическим исследованием полученного материала.
5. Разработанные виды оперативных вмешательств значительно сократили частоту гнойно – воспалительных осложнений (17,1% в сравнении с 33,6 %). При этом реконструктивно пластическая операция с оростомой, является приоритетной, так как её выполнение способствовало скорой социальной адаптации и повышению качества жизни больного.
6. Разработанная модифицированная оростомия позволила выполнять оперативные вмешательства в радикальном объеме, а также уменьшить

частоту послеоперационных осложнений в 2 раза, в короткие сроки восстановить акты жевания, глотания и речи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования течения заболевания и персонифицирования выбора тактики лечения больных с различными одонтогенными опухолями необходимо проводить молекулярно-генетические исследования на основе выявления мутационного повреждения в гене BRAF;

2. В качестве самостоятельного прогностического маркера при дифференциальной диагностике одонтогенных опухолей и определении агрессивности опухолевого процесса высокоспецифичным является

генетическая мутация BRAF V600E, с риском развития заболевания в более, чем 2,7 раза.

3. Диагностика пациентов с доброкачественными одонтогенными опухолями следует проводить по предложенному алгоритму, включающему трепан-биопсию с последующим патоморфологическим и генетическим исследованием полученного материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Ш. Ю., Усманхаджаев А. А. Анализ полостных образований в челюстных костях //Современные научные исследования и разработки. – 2018. – Т. 1. – №. 11. – С. 43-46.
2. Абдукадыров А. Усовершенствование реконструктивных операций у взрослых с сочетанными деформациями челюстей. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук - 2007
3. Калакуцкий Н.В., Тюрин А.Г., Журавлев И.В. Патоморфологические аспекты амелобластомы, ее диагностика и подход к лечению. Институт стоматологии, 2019, 1(54): 56-57.
4. Кириченко Е.Н. Использование стереолитографического моделирования у пациентов с амелобластомой нижней челюсти. Альманах современной науки и образования, 2014, 5-6(84):78-82.
5. Алексеенко С.И., Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Мельник Б.О. Клинический случай одонтогенной фибромы верхнечелюстной пазухи у ребёнка // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. - 2019. Т. 25. - № 4. - С. 80-86.
6. Алимжанов С. К. Оперативные методы лечения одонтогенных кист челюстей (Обзор литературы) //Вестник Ошского государственного университета. – 2018. – №. 4. – С. 118-126.
7. Кулаков О. Б. и др. Периферическая амелобластома, возникшая после лечения аденоматоидной одонтогенной опухоли нижней челюсти: клинический случай с литературным обзором //Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2021. – Т. 9. – №. 2. – С. 49-56.
8. Аржанцев А.П. Доброкачественные опухоли челюстей и их рентгенокиалогические проявления // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2020. Т. 10. - № 1. - С. 27-42.

9. Аснин Б. Я. и др. Особенности лечения одонтогенных кистозных образований нижней челюсти методом цистотомии //Стоматология. – 2020. – Т. 99. – №. 6. – С. 33-37.

10. Аснина С.А. Одонтогенные кисты челюстей // учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей стоматологического профиля / - Москва, - 2012.

11. Афанасьев Е.В., Галкин А.Н., Костригина Е.Д. Одонтогенные опухоли и сходные с опухолями поражения челюстей // В сборнике: Современные тенденции развития естествознания и технических наук. сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. - 2018. - С. 108-110.

12. Бабиченко И. И. и др. Иммуногистохимические показатели агрессивности клинического течения амелобластомы //Трудный пациент. – 2017. – Т. 15. – №. 3. – С. 54-57.

13. Цимбалист Н.С., Рыбальская В.Ф., Семкин В.А. и др. К вопросу об особенностях хирургического лечения различных гистологических вариантов амелобластомы. Мед. совет. 2017;14:128–31.

14. Азовская Д.Ю., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Васильев Д.Н. Отсроченные реконструктивно-пластические операции у больных с опухолями челюстно-лицевой области: обзор литературы. Опухоли головы и шеи. 2023;13(3):72-81. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-72-81>

15. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли 2022;12(3s21): 94–112. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-94-112

16. Решетов И.В., Дробышев А.Ю., Поляков А.П. и др. Реконструкция лицевого скелета микрохирургическими костными аутотрансплантатами у онкологических больных. Голова и шея. Российский журнал 2013;2:49–56.

17. Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р. и др. Послеоперационные осложнения реконструктивно-восстановительных

операций у больных опухолями головы и шеи. Сибирский онкологический журнал 2021;20(1):53–61. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-53-61

18. Красных И. О. Амелобластома как доброкачественная одонтогенная опухоль в системе новообразований лица //Международный студенческий научный вестник. – 2018. – №. 4-2. – С. 267-269.

19. Г.А. Демяшкин Морфофункциональная характеристика первичной амелобластомы в полости носа: ретроспективное исследование // Стоматология для всех. - 2017. - № 2. - С. 40-47.

20. Семкин В.А., Григорьян А.С. Особенности хирургической тактики при различных формах амелобластических опухолей // Стоматология. 2012. № 4. С. 25-27.

21. Аржанцев А. П. Доброкачественные опухоли челюстей и их рентгеноскиалогические проявления //Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – С. 27-42.

22. Гринько С.Ю., Муступаев М.Б., Насруллаев Д.Р., Хайдаева Р.М., Чурилина А.В. Острый одонтогенный периостит челюстей // В сборнике: Стоматология - наука и практика, перспективы развития. Материалы юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 40-летию кафедры стоматологии детского возраста ВолгГМУ. - 2018. - С. 81-83.

23. Дадамов А., Байходжаева Э. К диагностике и лечению кератокист челюстных костей //Stomatologiya. – 2019. – Т. 1. – №. 1 (74). – С. 19-24.

24. Бабиченко И. И., Сёмкин В. А., Цимбалист Н. С. Амелобластома. – 2021.

25. Железный П. А. и др. Результаты применения консервированных аллотрансплантатов в лечении больных с опухолями, опухолевидными образованиями и одонтогенными кистами челюстей //Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19. – №. 1. – С. 136-140.

26. Цимбалист Н.С., Рыбальская В.Ф., Сёмкин В.А., Неробеев А.И., Бабиченко И.И. К вопросу об особенностях хирургического лечения

различных гистологических вариантов амелобластомы // МС. 2017. №14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-ob-osobennostyah-hirurgicheskogo-lecheniya-razlichnyh-gistologicheskikh-variantov-ameloblastomy> (дата обращения: 30.04.2024).

27. Железный П.А., Железный С.П., Железная Ю.К., Железная А.П., Белоусов Ю.Н., Матвеев Р.С. Результаты применения консервированных аллотрансплантатов в лечении больных с опухолями, опухолевидными образованиями и одонтогенными кистами челюстей // Медицинская наука и образование Урала. - 2018. Т. 19. - № 1 (93). - С. 136-140.

28. Кропотов М.А., Яковлева Л.П., Саприна О.А., Сафаров Д.А. применение реконструктивной пластины в хирургическом лечении первичных и вторичных опухолей нижней челюсти // Опухоли головы и шеи. 2023. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-rekonstruktivnoy-plastiny-v-hirurgicheskom-lechenii-pervichnyh-i-vtorichnyh-opuholey-nizhney-chelyusti> (дата обращения: 30.04.2024).

29. Решетов И.В., Чиссов В.И. Пластическая и реконструктивная микрохирургия в онкологии. М., 2001. 200 с.

30. Журавлев И.В. Совершенствование методов диагностики, планирования и лечения пациентов с поражением нижней челюсти амелобластомой // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова. - Санкт-Петербург, - 2012

31. Журавлева А.В., Плеханова Е.Н., Макеев А.В., Яковлев С.В., Опаленов К.В., Зайратьянц О.В., Топольницкий О.З. Первичная одонтогенная опухоль - новая нозологическая единица в классификации воз опухолей головы и шеи (2017) // Архив патологии. - 2021. Т. 83. - № 5. - С. 39-42.

32. Зыкин А.Г. Комплексный подход к ранней диагностике одонтогенных кистозных образований челюстей различного генеза, склонных к рецидиву и агрессивному инфильтративному росту // Проблемы стоматологии. - 2014. - № 6. - С. 31-34.

33. Опыт хирургического лечения и реабилитации пациентов с амелобластомой челюсти / С. Б. Буцан, Е. В. Вербо, А. И. Неробеев [и др.] // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2013. – № 1. – С. 35-45. – EDN RKUTQR.

34. Рецидивирующая амелобластома: клинический случай // <https://stomatologclub.ru/stati/hirurgiya-12/recidiviruyushaya-ameloblastoma-klinicheskij-sluchaj-2746/>

35. Однотомная нижняя челюсть // <https://secondopinions.ru/obraztzyi-otchetov/klkt/patologiya-zubochelyustnoj-sistemy/odontoma-nizhnej-chelyusti>

36. Бабиченко Игорь Иванович, Вербо Елена Викторовна, Цимбалист Наталья Сергеевна, Крючкова Анжелика Владимировна Клинико - морфологические особенности случая рецидивирования амелобластомы // *Трудный пациент*. 2019. №6-7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-morfologicheskie-osobennosti-sluchaya-retsdivirovaniya-ameloblastomy> (дата обращения: 30.04.2024).

37. Тимофеев А. А., Ушко Н. А., Савицкий А. А. Амелобластомы челюстей. Ретроспективный анализ по данным клиники челюст-но-лицевой хирургии НМАПО им. П.Л.Щупика. *Современная стоматология*. - 2013. - № 3. - С. 109-115.

38. Цимбалист Н.С., Рыбальская В.Ф., Семкин В.А., Бабиченко И.И. Особенности экспрессии белка р-катенина в амелобластомах. *Стоматология*. - 2016. - Т. 95. - № 6-2. - С. 53. / Tsimbalist N.S., Rybal'skaya V.F., Semkin V.A., Babichenko I.I. Osobennosti ehks-pressii belka p-kaTENINA v ameloblastomah. *Stomatologiya*. 2016; 95: 6-2: 53.

39. Красных И.О. Амелобластома как доброкачественная одонтогенная опухоль в системе новообразований лица // Международный студенческий научный вестник. - 2018. - № 4-2. - С. 267-269.

40. Кулаков О. Б. и др. Периферическая амелобластома, возникшая после лечения аденоматоидной одонтогенной опухоли нижней челюсти: клинический случай с литературным обзором // *Head and Neck/Голова и шея*.

Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2021. – Т. 9. – №. 2. – С. 49-56.

41. Кульбакин Д.Е. и др. Способ выбора тактики замещения дефектов нижней челюсти при опухолевых заболеваниях: Патент RU 2741240.- 2021

42. Лебедев В. В. и др. Виртуальное 3D-моделирование с ручной сегментацией данных МСКТ как альтернативная методика у пациентов с противопоказаниями к внутривенному контрастированию (на примере больной с одонтогенной кератокистой нижней челюсти) //Институт стоматологии. – 2021. – №. 2. – С. 82-84.

43. Лебедев В. В., Буцан С. Б. Использование раствора Карнуа и его модификаций для уменьшения количества рецидивов после хирургического удаления кератокистозных одонтогенных опухолей и амелобластом: систематический обзор //Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. – 2019. – №. 2. – С. 135-145.

44. Морфологическая характеристика амелобластомы со смешанным гистологическим строением / Н. С. Цимбалист, А. В. Крючкова, А. А. Одилов [и др.] // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 27-34. – DOI 10.25792/HN.2022.10.1.27-34. – EDN YCXQMF.

45. Мазалова Н.Н., Абдуллаходжаева М.С. Амелобластома (адамантинома) челюстей. Ташкент. Медицина, -1984.- С. 17-88

46. Махмудов А.А. Сравнительная оценка методов хирургического лечения дефектов и деформаций лицевого скелета. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук – 2010

47. Медведев Ю. и др. Амелобластома: тактика лечения и диагностические трудности //Врач. – 2012. – №. 11. – С. 52-55.

48. Мирзоев М.Ш., Хушвахтов Д.И., Гафаров Х.О., Сафаров С.А. Рентгенодиагностика у больных с опухолями и опухолеподобными

образованиями челюстно-лицевой области // Здоровоохранение Таджикистана.
- 2019. - № 2. - С. 51-57.

49. Нестерова Е.Е., Иванов О.А., Торгашова О.Е. Диагностическая и функциональная эндхирургия одонтогенного гайморита // В сборнике: здоровье человека в ххi веке. Сборник научных статей . - 2020. - С. 75-79.

50. Никитин А.А., Ахтямов Д.В., Сипкин А.М., Ахтямова-Гивировская Н.Е., Корсакова Н.А., Лампер А.Г. Одонтогенная миксома верхней челюсти // Альманах клинической медицины. - 2015. - № 41. - С. 110-117.

51. Никитин А.А., Ахтямов Д.В., Сипкин А.М., Ахтямова-Гивировская Н.Е., Корсакова Н.А., Полупан П.В. Клинический пример одонтогенной миксомы верхней челюсти // Проблемы стоматологии. - 2016. Т. 12. - № 3. - С. 80-87.

52. Полякова Н.И., Вилькицкая К.В. Ретроспективный анализ патологических процессов верхней челюсти одонтогенного генеза // Молодежный инновационный вестник. - 2015. Т. 4. - № 1. - С. 120-121.

53. Рыбовалов М.В., Павленко Т.А. Особенности течения острого одонтогенного периостита у детей // Инновации. Наука. Образование. - 2021. - № 46. - С. 2205-2212.

54. Семенникова Н.В., Тукунов Е.С., Коваленко А.С., Семенников В.И. Клинико-лабораторные тесты эффективности криоцистэктомии одонтогенных кист, проросших дно верхнечелюстной пазухи // Российский стоматологический журнал. - 2017. Т. 21. - № 3. - С. 144-147.

55. Семкин В.А., Бабиченко И.И. Одонтогенные кисты и опухоли (диагностика и лечение) // - Москва, - 2017.

56. Сербин А.С., Шапуров Р.А., Зубрева И.А. Диагностическая значимость лейкоцитарного индекса интоксикации у больных старших возрастных групп с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области //В сборнике: стоматология - наука и практика, перспективы развития. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с

международным участием, посвященной 55-летию кафедры терапевтической стоматологии и 50-летию кафедры ортопедической стоматологии Волгоградского государственного медицинского университета (в рамках Всероссийской студенческой олимпиады «Стоматология Юга - 2020»). Волгоград, - 2020. - С. 146-147.

57. Сериков А.А., Иорданишвили А.К. Проблема острой одонтогенной инфекции в морской медицине: клинико-рентгенологические параллели // Морская медицина. - 2021. Т. 7. - № 2. - С. 61-65.

58. Сериков В.С. Диагностические трудности при одонтогенных поражениях и опухолях // Региональный вестник. - 2020. - № 9 (48). - С. 14-16.

59. Серова Н. С. и др. МСКТ диагностика амелобластомы нижней челюсти на до-и послеоперационных этапах лечения (многолетнее наблюдение) // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – Т. 10. – №. 3. – С. 135-142.

60. Ситников В. П. и др. Клиническое наблюдение и хирургическое лечение компактной остеомы верхнечелюстной пазухи // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. – №. 3. – С. 194-196.

61. Скаринкина М.М., Блинов С.О. Одонтогенный верхнечелюстной синусит: современный взгляд на диагностику и лечение // Студенческий вестник. - 2019. - № 28-2 (78). - С. 31-35.

62. Скорынин Р.С., Шалаев О.Ю., Селина О.Б. Тактические подходы к диагностике и лечению хронических одонтогенных верхнечелюстных синуситов // В сборнике: роль науки в развитии общества. Сборник статей Международной научно-практической конференции. Научный центр "аэтерна"; Ответственный редактор Сукиасян А.А., - 2014. - С. 266-268.

63. Смирнова О.Ю., Надъярная Т.Н., Артюх Л.Ю., Свирин С.В. Анатомия околоушно жевательной области головы и одонтогенная инфекция // Forcipe. - 2021. Т. 4. - № S1. - С. 797-798.

64. Спицына В.И., Пузин М.Н. Причины и механизмы развития, клинические варианты одонтогенной невралгии // Клиническая неврология. - 2020. - № 3. - С. 33-37.

65. Сысолятин С.П., Сысолятин П.Г., Дворникова Т.А., Уснунц А.Р., Жучкова Д.В. История изучения одонтогенных верхнечелюстных синуситов (часть 2) // Клиническая стоматология. - 2021. Т. 24. - № 3. - С. 60-68.

66. Таганиязова А.А., Изтлеуов С.А., Колбаев Е.И. Клинико-патогенетические аспекты функциональных нарушений цнс при тяжелых формах одонтогенной гнойной инфекции у детей // В сборнике: Материалы Научно-практической конференции Центрального Федерального округа Российской Федерации с международным участием "Стоматологические и соматические заболевания у детей: этиопатогенетические аспекты их взаимосвязей, особенности профилактики, диагностики и лечения". Российская академия медицинских наук Стоматологическая Ассоциация России Координационный совет по здравоохранению ЦФО Центральный Научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Московский государственный медико - стоматологический университет Правительство Тверской области Тверская государственная медицинская академия. - 2013. - С. 183-184.

67. Тимофеев А.А., Ушко Н.А. Особенности морфологического строения, диагностики, клинического течения и лечения амелобластом челюстей // Современная стоматология. - 2017. - № 2 (67). - С. 53-57.

68. Убайдуллаев Ж.А., Оразкул Н.?, Ирисметова Д.Н., Ермахан Б.Б. Современные методы диагностики одонтогенных опухолей костной ткани зубов (обзор литературы) // В книге: Морфологические науки - фундаментальная основа медицины. Материалы VI Международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященная 125-летию со дня рождения профессора Ф.А. Новоселова. - Новосибирск, - 2021. - С. 281-284.

69. Файзиев Б. Р. Диагностика, профилактика и лечение осложнений в комплексной реабилитации детей с переломами нижней челюсти. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук - 2012
70. Хайдаров Н.К., Пулатова Б.Ж., Хасанов И.Р. Результаты стоманеврологического обследования больных с одонтогенной атипичной болью // Интернаука. - 2021. - № 2-1 (178). - С. 52-54.
71. Холмурадов Д.Р., Храмова Н.В., Абдуллаев А.Х. Современные методы прогнозирования осложнений гнойно - воспалительных одонтогенных процессов челюстно-лицевой области // Universum: медицина и фармакология. - 2021. - № 10 (81). - С. 7-11.
72. Храмова Н.В., Махмудов А.А., Гафуров З.А. Характеристика ятрогенных одонтогенных гайморитов // Стоматология. - 2021. Т. 100. - № 4. - С. 123-126.
73. Храмова Н.В. Оценка эффективности применения гранулированного биоситалла при полостных дефектах челюстей. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
74. Шелеско Е. В. и др. Эндоскопическое эндоназальное удаление амелобластомы верхнечелюстной пазухи. Редкий случай в педиатрической практике и обзор литературы // Endoskopicheskaya Khirurgia. – 2022. – Т. 28. – №. 1.
75. Шокиров Ш. Т. Хирургическое лечение вторичных деформаций верхней челюсти при врожденных расщелинах губы и неба. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук – 2011.
76. Шомуродов Э. и др. Мультиспиральная компьютерная томография в решении задач хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии // Журнал проблемы биологии и медицины. – 2014. – №. 1 (77). – С. 130-132.
77. Ярцева А. В., Гиенко А. В. Оценка эффективности лучевой диагностики при планировании лечения одонтогенных и неодонтогенных кист

челюстей //Современная парадигма естественных и технических наук. – 2019. – С. 138-141.

78. A S, Ls S, Mathew P, Prasad TS, K Nair A. An Archetypal Variant of Peripheral Adenomatoid Odontogenic Tumour. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021 Mar;31(3):361-362. doi:10.29271/jcpsp.2021.03.361. PMID: 33775036.

79. Abdel Razek AAK. Odontogenic Tumors: Imaging-Based Review of the Fourth Edition of World Health Organization Classification. *J Comput Assist Tomogr*. 2019 Sep/Oct;43(5):671-678. doi:10.1097/RCT.0000000000000896. PMID: 31356518.

80. Ahire MS, Tupkari JV, Chettiankandy TJ, Thakur A, Agrawal RR. Odontogenic tumors: A 35-year retrospective study of 250 cases in an Indian (Maharashtra) teaching institute. *Indian J Cancer*. 2018 Jul-Sep;55(3):265-272. doi:10.4103/ijc.IJC_145_18. PMID: 30693892.

81. Al-Aroomy L, Wali M, Alwadeai M, Desouky EE, Amer H. Odontogenic tumors: A Retrospective Study in Egyptian population using WHO 2017 classification. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022 May 1;27(3):e198-e204. doi: 10.4317/medoral.24661. PMID: 35420069; PMCID: PMC9054167.

82. Ali K, Zeb Khan S, Sultana N, Alghamdi O, Muhammad S, Mokeem SA, Ali S, Abduljabbar T, Vohra F. Assessment of Tumor Angiogenesis by Expression of CD 105 in Ameloblastoma, Odontogenic Keratocyst and Central Giant Cell Lesion. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020 Nov 1;21(11):3373-3379. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.11.3373. PMID: 33247698; PMCID: PMC8033110.

83. Almazyad A, Li CC, Tapia ROC, Robertson JP, Collette D, Woo SB. Primordial odontogenic tumour: report of two cases. *Histopathology*. 2018 Jun;72(7):1221-1227. doi:10.1111/his.13488. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29457254.

84. Alves DBM, Tuji FM, Alves FA, Rocha AC, Santos-Silva ARD, Vargas PA, Lopes MA. Evaluation of mandibular odontogenic keratocyst and ameloblastoma by panoramic radiograph and computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol*. 2018 Oct;47(7):20170288. doi:10.1259/dmfr.20170288. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29791200; PMCID: PMC6196060.

85. Aregbesola B, Soyele O, Effiom O, Gbotolorun O, Taiwo O, Amole I. Odontogenic tumours in Nigeria: A multicentre study of 582 cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 Nov 1;23(6):e761-e766. doi:10.4317/medoral.22473. PMID: 30341260; PMCID: PMC6260997.

86. Argyris PP, Malz C, Taleb R, Koutlas IG. Benign and malignant odontogenic neoplasms of the jaws show a concordant nondiscriminatory p63/p40 positive immunophenotype. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Dec;126(6):506-512. doi:10.1016/j.oooo.2018.08.018. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30309829.

87. Armocida D, Berra LV, Pucci R, Battisti A, Della Monaca M, Ameloblastoma and Intracranial Involvement: The Current Challenge of the Radical Surgical Treatment. *Comprehensive Review of the Literature and Institution experience. //J Maxillofac Oral Surg*. 2022 Mar;21(1):34-43.

88. Azzi L, Tettamanti L, Di Francesco A, Cerati MP, Tagliabue A, Farronato D, Maurino V. Primordial odontogenic tumour: A systematic review of the common but also unusual features of this novel entity. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020 Sep;121(4):408-417. doi:10.1016/j.jormas.2020.02.008. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145435.

89. Barrios-Garay K, Agudelo-Sánchez L, Aguirre-Urizar J, Gay-Escoda C. Analyses of odontogenic tumours: the most recent classification proposed by the World Health Organization (2017). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Nov 1;25(6):e732-e738. doi:10.4317/medoral.23751. PMID: 32388513; PMCID: PMC7648924.

90. Bassetti MA, Kuttenger J, Novak J, Bassetti RG. Die follikuläre Zyste: zwei unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten, präsentiert anhand zweier Fallbeispiele [The dentigerous cyst: two different treatment options illustrated by two cases]. *Swiss Dent J*. 2019 Mar 11;129(3):193-203. German. PMID: 30932396.

91. Baumhoer D. Odontogene Tumoren und Knochentumoren der Kieferregion : Änderungen der neuen WHO-Klassifikation [Odontogenic tumours and bone tumours of the jaw : Changes in the new WHO classification]. *Pathologe*.

2018 Feb;39(1):35-41. German. doi:10.1007/s00292-017-0398-2. PMID: 29242956.

92. Bhuyan L, Nishat R, Behura SS, Mahapatra N, Kumar H. Insight into the molecular pathogenesis of odontogenic lesions. *J Oral Biosci.* 2021 Mar;63(1):35-44. doi:10.1016/j.job.2020.12.001. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33476705.

93. Bianco BCF, Sperandio FF, Hanemann JAC, Pereira AAC. New WHO odontogenic tumor classification: impact on prevalence in a population. *J Appl Oral Sci.* 2019 Nov 25;28:e20190067. doi:10.1590/1678-7757-2019-0067. PMID: 31778444; PMCID: PMC6882648.

94. Bilodeau EA, Seethala RR. Update on Odontogenic Tumors: Proceedings of the North American Head and Neck Pathology Society. *Head Neck Pathol.* 2019 Sep;13(3):457-465. doi:10.1007/s12105-019-01013-5. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30887391; PMCID: PMC6684684.

95. Bisla S, Gupta A, Narwal A, Singh V. Odontogenic myxoma: ambiguous pathology of anterior maxilla. *BMJ Case Rep.* 2020 Aug 25;13(8):e234933. doi:10.1136/bcr-2020-234933. PMID: 32843449; PMCID: PMC7449536.

96. Boffano P, Cavarra F, Agnone AM, Bruccoli M, The epidemiology and management of odontogenic keratocysts (OKCs): A European multicenter study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2022 Jan;50(1):1-6.

97. Cao YT, Gu QH, Wang YW, Jiang Q. Enucleation combined with guided bone regeneration in small and medium-sized odontogenic jaw cysts. *World J Clin Cases.* 2022 Mar 26;10(9):2764-2772

98. Cavarra F, Boffano P, Bruccoli M, Ruslin M, Forouzanfar T, Ridwan-Pramana A, Rodríguez-Santamarta T, de Vicente JC, Starch-Jensen T, Pechalova P, Pavlov N, Doykova I, Gospodinov D, Konstantinovic VS, Jovanović M, Barrabé A, Louvrier A, Meyer C, Tamme T, Andrianov A, Dovšak T, Birk A, Rocchetti V. Imaging of odontogenic keratocysts: a pictorial review. *Minerva Dent Oral Sci.* 2022

Feb;71(1):48-52. doi: 10.23736/S2724-6329.21.04582-4. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34636215.

99. Chairani E, Fuchigami T, Koyama H, et al. Intercellular signaling between ameloblastoma and osteoblasts. *Biochem Biophys Rep.* 2022;30:101233. Published 2022 Feb 18. doi:10.1016/j.bbrep.2022.101233

100. Chugh A, Srivastava I, Khatana S, Nalwa A, Bharti JN. Case series of adenomatoid odontogenic tumour of jaws with variations in presentation. *BMJ Case Rep.* 2020 Jan 12;13(1):e229358. doi: 10.1136/bcr-2019-229358. PMID: 31932461; PMCID: PMC7021124.

101. Dandriyal R, Gupta A, Pant S, Baweja HH. Surgical management of ameloblastoma: Conservative or radical approach. *Natl J Maxillofac Surg,* 2011 Jan, 2(1): 22-7. doi: 10.4103/0975-5950.85849

102. da Silva LP, Serpa MS, Santana T, do Nascimento GJ, de Souza Andrade ES, Sobral AP. Clinicopathological and cell proliferation evaluation of ameloblastomas and keratocystic odontogenic tumors: a 10 year retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Feb;274(2):1089-1095. doi:10.1007/s00405-016-4348-z. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27747382.

103. da Silva LP, Serpa MS, Tenório JR, do Nascimento GJ, de Souza-Andrade ES, Veras-Sobral AP. Retrospective study of 289 odontogenic tumors in a Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016 May 1;21(3):e271-5. doi:10.4317/medoral.21029. PMID: 26827068; PMCID: PMC4867199.

104. de Andrade Santos PP, Nonaka CFW, Barboza CAG, Pereira Pinto L, de Souza LB. Immunohistochemical analysis of MMP-13 and EMMPRIN in epithelial odontogenic lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Nov;276(11):3203-3211. doi: 10.1007/s00405-019-05589-0. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31440816.

105. de Castro MS, Caixeta CA, de Carli ML, Ribeiro Júnior NV, Miyazawa M, Pereira AAC, et al. Консервативные хирургические методы лечения несиндромных одонтогенных кератоцист: систематический обзор и мета-анализ. //Клин Орал Инвестиг. 2018; 22:2089–101.

106. Farshbaf A, Zare R, Mohajertehran F, Mohtasham N. New diagnostic molecular markers and biomarkers in odontogenic tumors. *Mol Biol Rep*. 2021 Apr;48(4):3617-3628. doi: 10.1007/s11033-021-06286-0. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33822294; PMCID: PMC8021934.

107. Fidele NB, Zhao Y, Tianfu W, Sun Y, Man Q, Liu B. Treatment of Multiple Odontogenic Keratocysts Involving Chinese Patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Oct;77(10):2044-2054.

108. Fujii S, Ishibashi T, Kokura M, et al. RAF1-MEK/ERK pathway-dependent ARL4C expression promotes ameloblastoma cell proliferation and osteoclast formation. *J Pathol*. 2022;256(1):119-133. doi:10.1002/path.5814

109. Ghai S. Ameloblastoma: An Updated Narrative Review of an Enigmatic Tumor. *Cureus*. 2022;14(8):e27734. Published 2022 Aug 6. doi:10.7759/cureus.27734

110. Gupta K, Chaturvedi TP, Gupta J, Agrawal R. Cell proliferation proteins and aggressiveness of histological variants of ameloblastoma and keratocystic odontogenic tumor. *Biotech Histochem*. 2019 Jul;94(5):348-351. doi: 10.1080/10520295.2019.1571226. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30806083.

111. Han Y, Fan X, Su L, Wang Z. Diffusion-Weighted MR Imaging of Unicystic Odontogenic Tumors for Differentiation of Unicystic Ameloblastomas from Keratocystic Odontogenic Tumors. *Korean J Radiol*. 2018 Jan-Feb;19(1):79-84. doi: 10.3348/kjr.2018.19.1.79. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29354003; PMCID: PMC5768511.

112. Hendra FN, Natsir Kalla DS, Van Cann EM, de Vet HCW, Helder MN, Forouzanfar T. Radical vs conservative treatment of intraosseous ameloblastoma: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019 Oct;25(7):1683-1696.

113. Hernández Sánchez E, Fernández Vega A, Miravet Sorribes LM. Ameloblastoma With Pulmonary Metastases. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(7):467-468. doi:10.1016/j.arbres.2023.04.005

114. Holmes KR, Holmes RD, Martin M, Murray N. Practical Approach to Radiopaque Jaw Lesions. *Radiographics*. 2021 Jul-Aug;41(4):1164-1185.

115. Hurník P, Putnová BM, Ševčíková T, et al. Metastasising ameloblastoma or ameloblastic carcinoma? A case report with mutation analyses. *BMC Oral Health*. 2023;23(1):563. Published 2023 Aug 12. doi:10.1186/s12903-023-03259-6

116. Ismail S, Saw CL. A clinicopathologic study of 173 odontogenic tumours in Northern Peninsular Malaysia (2007-2014). *Malays J Pathol*. 2018 Aug;40(2):129-135. PMID: 30173229.

117. Izgi E, Mollaoglu N, Simsek MB. Prevalence of odontogenic cysts and tumors on turkish sample according to latest classification of world health organization: A 10-year retrospective study. // *Niger J Clin Pract*. 2021 Mar;24(3):355-361

118. Kang KR, Kim JS, Seo JY, Lim H, Kim TH, Yu SK, Kim HJ, Kim CS, Chun HS, Park JC, Kim DK. Nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates the cell differentiation and mineralization in cultured odontoblasts.// *Korean J Physiol Pharmacol*. 2022 Jan 1;26(1):37-45.

119. Kolar Z., Geierova M., Bouchal J. et al. Immunohistochemical analysis of the biological potential of odontogenic keratocysts // *J. Oral Pathol. Med.* – 2019 – Vol. 35, №2. – P. 75-80.

120. Kulkarni PG, Kumari MA, Jahagirdar A, Nandan S, Reddy D SP, Keerthi M. Collagen and Its Role in predicting the Biological Behavior of Odontogenic Lesions. *J Contemp Dent Pract*. 2017 Feb 1;18(2):137-141. doi: 10.5005/jp- journals-10024-2004. PMID: 28174367.

121. Kurabayashi T, Ohbayashi N, Sakamoto J, Nakamura S. Usefulness of MR imaging for odontogenic tumors. *Odontology*. 2021 Jan;109(1):1-10. doi: 10.1007/s10266-020-00559-z. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33068205.

122. Kurppa KJ, Catón J, Morgan PR, Ristimäki A, Ruhin B, Kellokoski J, Elenius K, Heikinheimo K. High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma. *J Pathol*, 2014 Apr, 232(5): 492-8. doi: 10.1002/path.4317.

123. Laborde A, Nicot R, Wojcik T, Ferri J, Raoul G. Ameloblastoma of the jaws: Management and recurrence rate. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2017 Feb, 134(1): 7-11. doi: 10.1016/j.anorl.2016.09.004.

124. Lu Y, Zhang X, Li X. Molecular biology exploration and targeted therapy strategy of Ameloblastoma. *Arch Oral Biol*. 2022;140:105454. doi:10.1016/j.archoralbio.2022.105454

125. Manikandan S, Vijayakumar G, Parthiban B, Kumarasamy B. Desmoplastic Ameloblastoma-A Case Report. *J Pharm Bioallied Sci*. 2023;15(Suppl 1):S814-S816. doi:10.4103/jpbs.jpbs_44_23

126. Martins J.N.R., Freitas F., Saudade A., Moreira A., Caramês J. Clinical case. Large sized inflamed odontogenic cyst in a previously injured single lower incisor // Endodontology Today. - 2016. - № 3. - C. 47-51.

127. Mendes RB, Dias RB, Figueiredo AL, Gurgel CA, Santana Filho M, Melo LA, Trierveiler M, Cury PR, Leonardi R, Dos Santos JN. Glypican-3 distinguishes aggressive from non-aggressive odontogenic tumors: a preliminary study. *J Oral Pathol Med*. 2017 Apr;46(4):297-300. doi: 10.1111/jop.12501. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27647326.

128. Meshram M, Sagarka L, Dhuvad J, Anchlia S, Vyas S, Shah H. Conservative Management of Unicystic Ameloblastoma in Young Patients: A Prospective Single-Center Trial and Review of Literature. *J Maxillofac Oral Surg*, 2017 Sep, 16(3): 333-341. doi: 10.1007/s12663-016-0987-2.

129. Milman T, Ying GS, Pan W, LiVolsi V. Ameloblastoma: 25 Year Experience at a Single Institution. *Head Neck Pathol*, 2016 Dec, 10(4):513-520. doi: 10.1007/s12105-016-0734-5.

130. Mohajertehran F, Sahebkar A. The promise of stem cell markers in the diagnosis and therapy of epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma.// *J Cell Physiol*. 2018;233:8499–8507.

131. Motaleb L, Zakai D, Stocker J. Fourteen-year study of the management of the odontogenic keratocyst. Are adjunctive therapies all they are cut out to be?// *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2022 Feb;60(2):105-112.

132. Moukram KH, Haitami S, Yahya IB. Myxome odontogène du maxillaire. A propos d'un cas [Odontogenic myxoma of the maxilla: report of a case]. *Odontostomatol Trop*. 2017 Mar;40(157):34-8. French. PMID: 30240557.

133. Musha A, Yokoo S, Takayama Y, Sato H. Clinicopathological investigation of odontogenic fibroma in tuberous sclerosis complex. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Jul;47(7):918-922. doi: 10.1016/j.ijom.2018.03.025. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29653868.

134. Nadeem AM, Nagaraj B, Jagadish DA, Shetty D, Lakshminarayana S, Augustine D, Rao RS. A Histopathology-based Assessment of Biological Behavior in Oral Hyalinizing Odontogenic Tumors and Bone Lesions by Differential Stains. *J Contemp Dent Pract*. 2021 Jun 1;22(6):691-702. PMID: 34393129.

135. Nariai Y, Akutsu J, Odawara S, Okuma S, Sekine J. [Effective Treatment of Ameloblastoma in an Odontogenic Cyst with Fenestration before Curative Surgery-A Case Report]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2019 Mar;46(3):558-560.

136. Nel C, Robinson L, van Heerden WFP. Ghost cell odontogenic carcinoma arising in the background of a calcifying odontogenic cyst. *Oral Radiol*. 2021 Jul;37(3):537-542. doi: 10.1007/s11282-020-00492-5. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33245488.

137. Nyimi BF, Yifang Z, Liu B. The Changing Landscape in Treatment of Cystic Lesions of the Jaws. // *J Int Soc Prev Community Dent*. 2019 Aug 6;9(4):328-337

138. Oh KY, Yoon HJ, Lee JI, Ahn SH, Hong SD. Twist and Snail expression in tumor and stromal cells of epithelial odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med*. 2017 Feb;46(2):127-133. doi: 10.1111/jop.12479. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27432522.

139. Palanisamy JC, Jenzer AC. Ameloblastoma. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 3, 2023.

140. Pereira NB, Pereira KM, Coura BP, Diniz MG, de Castro WH, Gomes CC, Gomez RS. BRAFV600E mutation in the diagnosis of unicystic ameloblastoma.

J Oral Pathol Med. 2016 Nov;45(10):780-785. doi: 10.1111/jop.12443. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27084044.

141. Philipsen HP, Khongkhunthiang P, Reichart PA. The adenomatoid odontogenic tumour: an update of selected issues. J Oral Pathol Med. 2016 Jul;45(6):394-8. doi: 10.1111/jop.12418. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26865435.

142. Piskadło T, Brodowski R, Książek M, Pakla P, Dymek M, Haberko P, Franczak J, Stopyra W, Lewandowski B. Calcifying Epithelial Odontogenic Tumour. Review of the literature and own experience. Dev Period Med. 2019;23(1):34-38. doi: 10.34763/devperiodmed.20192301.3438. PMID: 30954979; PMCID: PMC8522348.

143. Rajasekaran AM, Prasad C, Balaji J, Arunkumar K, Raghavan P. Unicystic ameloblastoma - A case series. Indian J Dent Res. 2023;34(1):104-107. doi:10.4103/ijdr.ijdr_521_22

144. Rayamajhi S, Shrestha S, Shakya S, Bhandari S, Twayana AR, Shahi K. Unicystic Ameloblastoma of Mandible: A Case Report. JNMA J Nepal Med Assoc. 2022;60(251):657-660. Published 2022 Jul 1. doi:10.31729/jnma.7566

145. Ringer E, Kolokythas A. Bone Margin Analysis for Benign Odontogenic Tumors. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2017 Aug;29(3):293-300. doi: 10.1016/j.coms.2017.03.006. Epub 2017 May 27. PMID: 28558942.

146. Rioux-Forker D, Deziel AC, Williams LS, Muzaffar AR. Odontogenic Cysts and Tumors. Ann Plast Surg. 2019 Apr;82(4):469-477. doi: 10.1097/SAP.0000000000001738. PMID: 30856625.

147. Robinson RA. Diagnosing the most common odontogenic cystic and osseous lesions of the jaws for the practicing pathologist. Mod Pathol. 2017 Jan;30(s1):S96-S103. doi: 10.1038/modpathol.2016.191. PMID: 28060370.

148. Santamaria E., de la Concha E. Lessons learned from delayed versus immediate microsurgical reconstruction of complex maxillectomy and midfacial defects: experience in a tertiary center in Mexico. Clin Plast Surg 2016;43(4):719–27. DOI: 10.1016/j.cps.2016.05.011

149. Shah J., Patel S., Singh B., Wong R. Jatin Shah's head and neck surgery and oncology. 5th edn. 2019.
150. Sakamoto J, Kuribayashi A, Kotaki S, Fujikura M, Nakamura S, Kurabayashi T. Application of diffusion kurtosis imaging to odontogenic lesions: Analysis of the cystic component. *J Magn Reson Imaging*. 2016 Dec;44(6):1565-1571. doi: 10.1002/jmri.25307. Epub 2016 May 17. PMID: 27185307.
151. Sargolzaei S, Maleki D, Zohary M. Expression of BMP-4 in dentigerous cyst and ameloblastoma: Is it a differentiation measure? *Eur Oral Res*. 2022 Jan 1;56(1):17-22.
152. Sarode SC, Sarode GS, Sengupta N, Ghone U, Vaidya K. Hemangiomatous adenomatoid odontogenic tumor of maxilla: A new variant? *Oral Oncol*. 2021 Nov;122:105550. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105550. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34627077.
153. Sathasivam HP, Saw CL, Lau SH. Clinico-pathological study of malignant odontogenic tumours from a national referral centre. *BMC Oral Health*. 2021 Mar 18;21(1):129. doi: 10.1186/s12903-020-01365-3. PMID: 33736630; PMCID: PMC7977582.
154. Scarfe WC, Toghyani S, Azevedo B. Imaging of Benign Odontogenic Lesions. *Radiol Clin North Am*. 2018 Jan;56(1):45-62.
155. Sekerci AE, Nazlim S, Etoz M, Deniz K, Yasa Y. Odontogenic tumors: a collaborative study of 218 cases diagnosed over 12 years and comprehensive review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 Jan 1;20(1):e34-44. doi: 10.4317/medoral.19157. PMID: 25481228; PMCID: PMC4320419.
156. Shao Z, Liu B, Zhang W, Chen X. Synchronous occurrence of odontogenic myxoma with multiple keratocystic odontogenic tumors in nevroid basal cell carcinoma syndrome. *J Craniofac Surg*. 2013;24(5):1840-2. doi: 10.1097/scs.0b013e318275eb4b. PMID: 24163866.
157. Sharif FN, Oliver R, Sweet C, Sharif MO. Interventions for the treatment of keratocystic odontogenic tumours. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015

Nov 5;2015(11):CD008464. doi: 10.1002/14651858.CD008464.pub3. PMID: 26545201; PMCID: PMC7173719.

158. Silveira FM, Macedo CCS, Borges CMV, Mauramo M, Vasconcelos ACU, Soares AB и др. Одонтогенные опухоли: 11-летнее международное многоцентровое исследование. Оральный Дис. 2021;27:320–4.

159. Singh CA, Devaraja K, Kumar R. Recurrent Ameloblastoma: Long Term Outcomes with Free Fibular Bone Graft. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;74(Suppl 2):1773-1779. doi:10.1007/s12070-020-01790-4

160. Singh R, Shrestha S, Acharya P, Shrestha A. Peripheral Ameloblastoma of Acanthomatous Variant: A Case Report. JNMA J Nepal Med Assoc. 2022;60(256):1045-1048. Published 2022 Dec 1. doi:10.31729/jnma.7739

161. Su YK, Wang J, Zhang TF, Zhang ZB. [Odontogenic tumors and odontogenic cysts: a clinical and pathological analysis of 4 181 cases]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2019 Aug 9;54(8):546-552. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2019.08.009. PMID: 31378034.

162. S. S., C. KM., S. A., D. A. Clinico-pathological correlations of odontogenic tumors: Observations from a 20-year study and literature review. Indian J Dent Res. 2019 Jul-Aug;30(4):516-520. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_579_17. PMID: 31745045.

163. Titinchi F. Protocol for management of odontogenic keratocysts considering recurrence according to treatment methods. //J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2020 Oct 31;46(5):358-360.

164. Uddin N, Zubair M, Abdul-Ghafar J, Khan ZU, Ahmad Z. Orthokeratinized odontogenic cyst (OOC): Clinicopathological and radiological features of a series of 10 cases. Diagn Pathol. 2019 Apr 4;14(1):28. doi: 10.1186/s13000-019-0801-9. PMID: 30947718; PMCID: PMC6449939.

165. Upadhyaya JD, Banasser A, Cohen DM, Kashtwari D, Bhattacharyya I, Islam MN. Squamous Odontogenic Tumor: Review of the Literature and Report of a New Case. J Oral Maxillofac Surg. 2021 Jan;79(1):164-176. doi: 10.1016/j.joms.2020.06.031. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32717216.

166. Van Hoe S, Bladt O, Van Der Steen K, Van den Eynde H. Sclerotic Lesions of the Jaw: A Pictorial Review. //J Belg Soc Radiol. 2021 Apr 8;105(1):21.

167. Vanhoenacker FM, Bosmans F, Vanhoenacker C, Bernaerts A. Imaging of Mixed and Radiopaque Jaw Lesions. Semin Musculoskelet Radiol. 2020 Oct;24(5):558-569.

168. Vered M, Wright JM. Update from the 5th Ed. of the WHO Classification of Head and Neck Tumors: Odontogenic & Maxillofacial Bone Tumors. Head Neck Pathol. 2022;16(1):63-75. doi:10.1007/s12105-021-01404-7

169. Wright JM & Soluk Tekkeşin M Odontogenic tumors. where are we in 2017? //Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry.- 2017.- 51.

170. Yalçın BK, Berberoğlu HK, Aralaşmak A, Köseoğlu BG, Çakarer S, Tekkesin MS, Çarpar E, Kula O. Evaluation of ct and mri imaging results of radicular cysts, odontogenic keratocysts, and dentigerous cysts and their contribution to the differential diagnosis. //Curr Med Imaging. 2022 May 9.

171. Zhang R, Yang J, Zhang J, Hong Y, Xie X, Li T. Should the solid variant of odontogenic keratocyst and keratoameloblastoma be classified as the same entity? A clinicopathological analysis of nine cases and a review of the literature. Pathology. 2021 Jun;53(4):478-486. doi: 10.1016/j.pathol.2020.09.028. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33551126.