

DOI: 10.18481/2077-7566-22-18-1-29-36  
УДК:[616.311+317]-006

## ПРЕДИКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ИХ РЕАЛИЗАЦИИ В РАЗВИТИИ ПРЕДРАКОВЫХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Зайцева М. В.<sup>1</sup>, Нагаева М. О.<sup>1</sup>, Чекина А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия

### Аннотация

Актуальность проблемы онкологических и предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта обусловлена высоким уровнем распространенности этих заболеваний, а также тем, что злокачественные новообразования (ЗНО) данной локализации являются одними из самых агрессивных и трудно поддающихся лечению новообразований человека, характеризуются высоким процентом летальности.

Эти факты определяют повышенную значимость первичной профилактики предраковых и раковых заболеваний, целью которой является выявление и устранение предиктивных факторов развития данных патологий.

**Цель исследования** — провести системный анализ современных отечественных и зарубежных литературных источников в аспекте предиктивных факторов возникновения предраковых и раковых заболеваний красной каймы губ (ККГ) и слизистой оболочки рта (СОР) и их основных механизмов.

**Методология исследования** осуществлялась на основе поиска и анализа отечественных и зарубежных оригинальных научных источников по теме в информационных базах eLibrary, Pubmed, Crossref.

**Результаты.** Развитие предраковых и онкологических состояний — сложный мультифакториальный процесс, развивающийся под влиянием ряда предиктивных факторов, осуществляющих как обособленное, так и синергетическое воздействие на организм человека на местном или общем уровне.

**Выводы.** Проанализированная нами научная литература указывает на значимый вклад широкого спектра модифицируемых и немодифицируемых факторов в развитии предраковых и онкологических процессов. Выявление и коррекция возможных факторов риска возникновения предраковых, фоновых и онкологических заболеваний слизистой рта может способствовать предотвращению развития данных заболеваний.

**Ключевые слова:** предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, злокачественные новообразования слизистой оболочки полости рта, предикторы развития онкологических и предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта, генетические факторы риска развития онкологических заболеваний, микробиом полости рта человека

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Мария Владимировна ЗАЙЦЕВА** ORCID ID 0000-0001-9851-4429

ассистент кафедры терапевтической и детской стоматологии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия  
+7 (982) 9013725

I.am.zaitseva@yandex.ru

**Марина Олеговна НАГАЕВА** ORCID ID 0000-0003-0835-3962

к.м.н., доцент, заведующая кафедрой терапевтической и детской стоматологии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия  
+7 (982) 9139890

nagaeva\_m@mail.ru

**Анна Витальевна ЧЕКИНА** ORCID ID 0000-0002-2569-4964

к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии, Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия  
+7 (913) 6302515

annacheckina@yandex.ru

**Адрес для переписки: Марина Олеговна НАГАЕВА**

625023, г. Тюмень, Одесская, 54

+7 (982) 9139890

nagaeva\_m@mail.ru

### Образец цитирования:

Зайцева М. В., Нагаева М. О., Чекина А. В.

ПРЕДИКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ИХ РЕАЛИЗАЦИИ В РАЗВИТИИ ПРЕДРАКОВЫХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА. Проблемы стоматологии. 2022; 1: 29-36.

© Зайцева М. В. и др., 2022

DOI: 10.18481/2077-7566-22-18-1-29-36

Поступила 21.02.2022. Принята к печати 18.03.2022

DOI: 10.18481/2077-7566-22-18-1-29-36

## PREDICTIVE FACTORS AND MECHANISMS OF THEIR IMPLEMENTATION IN THE DEVELOPMENT OF PRECANCEROUS AND ONCOLOGICAL DISEASES OF THE ORAL MUCOSA

Zaitseva M.V.<sup>1</sup>, Nagaeva M.O.<sup>1</sup>, Chekina A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia

### Annotation

The problem of oncological and precancerous diseases of the oral mucosa is urgent, because the prevalence of these diseases is high, as well as malignant neoplasms of this localization are among the most aggressive and difficult to treat human neoplasms, characterized by a high percentage of mortality.

These facts determine the increased importance of primary prevention of precancerous and cancerous diseases, the purpose of which is to identify and eliminate predictive factors of the development of these pathologies.

**Objective of the study** is to conduct a systematic analysis of modern Russian and foreign literary sources in the aspect of predictive factors of the occurrence of precancerous and cancerous diseases of the red border of the lips and oral mucosa and their main mechanisms.

**Methodology.** The research is based on the search and analysis of modern Russian and foreign original sources on the topic in the databases eLibrary, Pubmed, Crossref.

**Results.** The development of precancerous and oncological diseases is a complex multifactorial process that proceeds under the influence of a number of prognostic factors that have both isolated and synergistic effects on the human body at the local or general level.

**Conclusion.** We have analyzed the scientific literature, which indicates a significant contribution of a wide range of modifiable and unmodifiable factors in the development of precancerous and oncological processes. Identification and correction of probable risk factors for the occurrence of precancerous and oncological diseases of the oral mucosa can help prevent the development of these diseases.

**Keywords:** *precancerous diseases of the oral mucosa, oncological diseases of the oral mucosa, predictors of the development of oncological and precancerous diseases of the oral mucosa, genetic risk factors for cancer, human oral microbiome*

The authors declare no conflict of interest.

**Maria V. ZAITSEVA** ORCID ID 0000-0001-9851-4429

Assistant of the Department of Therapeutic and Pediatric Dentistry, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia  
+7 (982) 9013725

*I.am.zaitseva@yandex.ru*

**Marina O. NAGAEVA** ORCID ID 0000-0003-0835-3962

PhD in Medical sciences, Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic and Pediatric Dentistry, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

+7 (982) 9139890

*nagaeva\_m@mail.ru*

**Anna V. CHEKINA** ORCID ID 0000-0002-2569-4964

PhD in Medical sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

+7 (913) 6302515

*annachekina@yandex.ru*

**Correspondence address: Marina O. NAGAEVA**

625023, Tyumen, Odesskaya, 54

+7 (982) 9139890

*nagaeva\_m@mail.ru*

### For citation:

Zaitseva M.V., Nagaeva M.O., Chekina A.V.

PREDICTIVE FACTORS AND MECHANISMS OF THEIR IMPLEMENTATION IN THE DEVELOPMENT OF PRECANCEROUS AND ONCOLOGICAL DISEASES OF THE ORAL MUCOSA. *Actual problems in dentistry.* 2022; 1: 29-36. (In Russ.)

© Zaitseva M.V. et al., 2022

DOI: 10.18481/2077-7566-22-18-1-29-36

Received 21.02.2022. Accepted 18.03.2022

## Введение

Проблема предупреждения, ранней диагностики и своевременного лечения предраковых и онкологических заболеваний СОР и ККГ является одной из приоритетных в современной стоматологии, и ее актуальность с каждым годом возрастает [1–3].

В 2020 году число впервые выявленных случаев рака СОР в России превысило 9000 [4]. По данным ряда авторов, наблюдается рост заболеваемости ЗНО СОР [4, 5]. Несмотря на доступность визуализации онкологических процессов данной области, 2/3 случаев заболевания диагностируются на 3–4 клинических стадиях, что приводит к большому количеству летальных исходов среди пациентов в течение года после установления диагноза и к низкой пятилетней выживаемости [5–7].

Особую значимость приобретает активное выявление предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта с целью предотвращения малигнизации данного процесса, а также устранение или минимизация воздействия факторов риска развития онкологических заболеваний [8].

**Цель** — провести системный анализ современных отечественных и зарубежных литературных источников в аспекте предиктивных факторов возникновения предраковых и раковых заболеваний ККГ и СОР и их основных механизмов.

## Материалы и методы

Методология исследования осуществлялась на основе поиска и анализа отечественных и зарубежных оригинальных научных источников по теме в информационных базах eLibrary, Pubmed, Crossref.

## Результаты и их обсуждение

Предикторы развития предраковых заболеваний и ЗНО делятся с учетом природы воздействующего фактора риска на химические, физические, механические, биологические и генетические. Многие факторы имеют сочетанный характер воздействия на организм человека [7, 8].

Изменение микробиома полости рта, хроническая травма слизистой, общесоматические заболевания, прием ряда медикаментозных препаратов в том числе могут стать предикторами развития предраковых и раковых заболеваний полости рта [8, 9]. В научной литературе широко обсуждается роль ниже представленных факторов.

### 1. Курение, употребление табачных изделий.

Данный поведенческий фактор риска развития предраковых и онкологических заболеваний подробно описан в литературе [8–12].

Около 80% диагностированных случаев рака полости рта и ККГ выявляется у курящих пациентов.

Этот показатель в 2–3 раза выше, чем среди населения в целом. При выкуривании пачки сигарет в день риск развития данного заболевания возрастает более чем в 9 раз [9, 13]. Доказано, что курение сопутствует развитию и многих предраковых заболеваний [14].

Особое значение в развитии диспластических поражений и ЗНО ККГ имеет регулярное воздействие высоких температур ввиду прямого контакта тканей с тлеющей сигаретой, мундштуком, системой нагрева табака IQOS, что вызывает увеличение ядер клеток эпителия, размеров клеток и раннее ороговение [15–18]. При вдыхании табачный дым смешивается с холодным воздухом, капилляры расширяются и слизистая подвергается хроническому раздражению [10, 16–18].

В составе табачного дыма могут присутствовать более 4000 соединений, 300 из которых являются биологическими ядами, а 40 обладают канцерогенными свойствами: это газообразные компоненты (аммиак, окись углерода (угарный газ), сероводород, метан, бутан, синильная кислота), твердые частицы (смола, металлические примеси, фенолы, никотин, свинец, мышьяк, сурьма), в небольшом количестве присутствуют радиоактивные элементы [17–18]. Бензопирен и специфичные для табака нитрозамины играют особую роль в развитии онкологических заболеваний полости рта. Эти вещества и их метаболиты ковалентно связываются с ДНК створочных клеток кератиноцитов, образуя аддукты ДНК, участвующие в репликации ДНК и ответственные за критические мутации. Метаболизм этих канцерогенов включает оксигенацию ферментами P450 в цитохромах и конъюгацию глутатион-S-трансферазой [19–21].

Предполагается, что генетический полиморфизм в генах, кодирующих эти ферменты, играет ключевую роль в генетической предрасположенности к индуцированному курением раку головы и шеи. При этом доказано, что женщины более чувствительны к воздействию этих соединений, чем мужчины [20–21].

Наибольшее распространение рака полости рта отмечается в странах, где принято пероральное применение табачных продуктов, несмотря на отсутствие выброса веществ, обладающих канцерогенными свойствами, образуемых в результате горения табака [19–24]. Воздействие оказывают такие соединения, как N-нитрозонорникотин (NNN), 4-метилнитрозоамино-1-(3-пиридил)-1-бутанон (NNK), канцерогенные свойства которых доказаны. Высокая проникаемость слизистой оболочки полости рта, с которой эти вещества непосредственно контактируют при использовании, усиливает их негативное воздействие и способствуют развитию злокачественных новообразований и предраковых состояний [22–24].

### 2. Алкоголь.

Чрезмерное употребление алкоголя является одной из рассматриваемых причин развития предраковых и

раковых заболеваний слизистой оболочки рта. Этанол не оказывает на ткани организма канцерогенного воздействия, в отличие от его основного метаболита — ацетальдегида, который является потенциально мутагенным веществом [16, 25].

Несмотря на то, что алкоголь в основном метаболизируется в печени, в ходе ряда исследований было установлено, что уровень ацетальдегида в слюне является более высоким по сравнению с уровнем содержания этого вещества в крови человека сразу после употребления алкоголя. Следовательно, ацетальдегид способен оказывать как непосредственное воздействие на слизистую оболочку полости рта, так и опосредованное длительное воздействие путем диффундирования в слюну из крови образованного в печени метаболита [26, 27]. Ацетальдегид вступает в реакцию с молекулами ДНК, нарушая их репарацию, и вызывает окислительный стресс. Высокая концентрация ацетальдегида при регулярном чрезмерном употреблении алкоголя вызывает образование перекрестных связей между молекулами ДНК, разрывы нитей ДНК, образование ДНК-аддуктов, обмен сестринскими хроматидами, хромосомные aberrации, образование микроядер в эукариотических клетках. Это приводит к мутациям молекул ДНК и развитию предраковых заболеваний и злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта [28–30].

Установлено, что употребление алкоголя и табачных изделий совместно осуществляет синергическое воздействия этих факторов, повышается риск развития предраковых и раковых заболеваний [31–34].

Алкоголь, вызывая морфологические изменения, такие как атрофия эпителия, способствует увеличению проницаемости слизистой оболочки полости рта, что усиливает поглощение через нее канцерогенов [34–35].

В связи с употреблением алкоголя изменяется и микробиом полости рта, повышается уровень рН слюны и уменьшается ее количество. При этом снижение уровня слюноотделения усугубляет прямое травмирующее воздействие этилового спирта и его метаболитов на слизистую оболочку полости рта [35].

### 3. Генетическая предрасположенность.

Доказано, что генетические факторы, такие как гены-супрессоры опухолей, онкогены и регуляторные гены, имеют ключевое значение при оральном онкогенезе. Генетические изменения в генах TP53, NOTCH1, PIK3CA, EGFR, CDKN2A, STAT3, CCND1, HRAS, FAT1 влияют на эпителиальные клетки и способствуют изменениям микроокружения, таким как накопление АФК, гиперпродукция цитокинов и эпителиально-мезенхимальный переход, вызывая неконтролируемую клеточную пролиферацию, рост и онкогенез [36–40].

Ряд исследований подтверждает, что люди, в генотипе которых не заложена способность метаболитировать канцерогены или проканцерогены, организм которых вследствие этого не имеет возможности восстанавливать повреждения ДНК, подвержены развитию злокачественных новообразований полости рта. Например, у пациентов с синдромом Ли-Фраумени с зародышевой мутацией TP53 часто развивается рак полости рта с ранним началом [41]. Связано это с тем, что TP53 представляет собой ген-супрессор опухоли, который предотвращает канцерогенез, вызывая остановку клеточного цикла G1. Активированный p53 (белковый продукт TP53) представляет собой ДНК-связывающий фактор транскрипции, нацеленный на различные белки, которые либо участвуют в апоптозе (например, Bad, Bax, Puma, Fas, Araf1, Noxa), либо могут индуцировать остановку клеточного цикла (например, BTG2) и активировать механизмы репарации ДНК (например, p48, XPC, PCNA, DDB2) после воздействия негативного фактора, оказывающего канцерогенное влияние и повреждающего структуру молекул ДНК. По разным данным, в случае 40–70% рака полости рта пациенты имеют врожденные или приобретенные мутации в TP53 [42].

Ген Mouse Double Minute 2 (MDM2) является негативным регулятором p53. MDM2 связывается N-концевым трансактивирующим доменом (TAD) p53 и функционирует как убиквитинлигаза E3, ингибируя активацию транскрипции этого белкового продукта и способствуя его расщеплению.

p53 также стимулирует транскрипцию MDM2, поэтому посредством механизма отрицательной обратной связи они уравнивают свое действие. Стрессовые состояния, такие как повреждение ДНК, могут изменить этот баланс в сторону повышения уровня p53 [43].

Кроме того, функции p53 могут быть нарушены в связи с изменениями его регуляторных путей [42].

Ряд исследователей идентифицирует NOTCH1 как один из наиболее часто мутирующих генов после TP53. Большинство мутаций NOTCH1 считаются инактивирующими, что указывает на то, что NOTCH1 является геном-супрессором опухоли. Прогноз развития онкологических заболеваний слизистой оболочки полости рта пациентов, у которых выявлены мутации в гене NOTCH1, был менее благоприятным по сравнению с теми, у кого мутаций не выявлено.

Однако гены, кодирующие белки NOTCH других типов, включая гены пути NOTCH, активируются при развитии онкологических и предраковых заболеваний, ингибирование пути NOTCH снижает пролиферацию и инвазию клеток [40, 44–45].

Путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) регулирует широкий спектр клеточных процессов, имеющих решающее значение для онкогенеза, а



амплификация и мутация Р1К3СА являются одними из наиболее распространенных генетических изменений при раковых заболеваниях слизистой оболочки полости рта [45–48].

Белок АТМ (мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок) кодирует серин/треонинпротеинкиназу, которая играет важную роль в контрольных точках клеточного цикла и инициации репарации ДНК путем фосфорилирования ряда ключевых факторов развития онкологических заболеваний (например, р53). Снижение экспрессии АТМ в результате изменения гена, кодирующего этот белок, может нарушать его нормальную функцию, приводить к неконтролируемому клеточному циклу, аномальной репарации ДНК и апоптозу и, наконец, повышать восприимчивость к раку.

В частности, анализ, основанный на статусе курения, выявил последовательную и значимую связь АТМ rs189037 с риском развития предраковых заболеваний оболочки полости рта у лиц, не подверженных воздействию табака. Доказано, что при этом риск озлокачествления предраковых процессов у некурящих пациентов, имеющих данную мутацию в геноме, выше, чем у курильщиков, данной мутации не имеющих. Следовательно, молекулярные характеристики рака, связанного с курением, отличаются от онкологических новообразований, которые с курением не связаны [46–48].

По данным ряда авторов, сверхэкспрессия белков теплового шока (HSP), а именно HSP70 и HSP60, оказывает потенциальное прогностическое воздействие на риск развития рака слизистой оболочки полости рта, белки HSP70 и HSP27 также влияют на выживаемость при раке ротовой полости. Белки HSP-класса поддерживают основные функции клетки в физиологических условиях и защищают клетки от различных стрессовых влияний, таких как воздействие свободных радикалов кислорода, инфекции, воспаление, гипертермия, тяжелые металлы и ишемия, способствуют питанию и функционированию клеточных органелл, а также активируют иммунную систему для подавления прогрессирования опухоли.

В ходе проведенных исследований установлено, что люди со сверхэкспрессией белка HSP60 в 23,91 раза чаще страдали онкологическими заболеваниями слизистой оболочки полости рта. HSP60 препятствует воздействию химиотерапевтических агентов на раковые клетки и способствует выживанию этих клеток, что позволяет относить сверхэкспрессию HSP60 к факторам риска развития рака полости рта [49].

Доказано, что существующий полиморфизм в генах, которые метаболизируют алкоголь (ген альдегиддегидрогеназы 1 [ALDH1], ген альдегиддегидрогеназы 2 [ALDH2], ген алкогольдегидрогеназы 1В [ADH1В] и ген алкогольдегидрогеназы 1С [ADH1С], был связан с высокой частотой рака ротовой полости [50].

Установлено, что риск развития раковых опухолей слизистой оболочки рта у лиц, страдающих редким генетическим заболеванием — анемией Фанкони — выше в 500–700 раз. Характеризуется данное заболевание нарушением репарации ДНК. Причиной этого может служить мутация в любом из 22 генов FANС [51–52].

Также было выяснено, что люди, имеющие группу крови А, имеют больший риск развития рака слизистой оболочки полости рта, пациенты с группой крови О были подвержены меньшему риску развития рака слизистой полости рта [53].

#### 4. Микробиом полости рта.

В патогенезе онкологических и предраковых заболеваний важную роль играет снижение иммунологической резистентности за счет уменьшения концентрации лизоцима в ротовой жидкости, понижения активности естественных киллеров, уровня иммуноглобулинов А и G в сыворотке крови, что приводит к увеличению числа условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, в т. ч. грибов рода *Candida* [23, 26].

Специфические бактериальные штаммы, такие как *Carnocytophaga gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus* spp., *Parvimonas* spp., *Slackia* spp. определяют как предиктор развития злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта, другие роды бактерий, такие как *Actinomyces*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Streptococcus* spp. и *Veillonella* также могут провоцировать развитие предраковых поражений слизистой рта [54–62].

Объяснить значение дисбиоза ротовой полости как предиктора развития предраковых и раковых заболеваний слизистой оболочки можно, рассмотрев ряд механизмов, сопровождающих патологические изменения в структуре микробиома полости рта.

1. Развитие чрезмерной воспалительной реакции в ответ на колонизацию патогенных и условно патогенных микроорганизмов. Воспалительная реакция является защитной реакцией организма и в том числе способствует предотвращению развития раковых клеток. Однако уровень медиаторов воспаления ввиду дисбаланса микробиоты полости рта сильно возрастает, что провоцирует развитие чрезмерной воспалительной реакции. Локальные концентрации цитокинов, таких как интерлейкин-1β (ИЛ-1β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-17 (ИЛ-17), интерлейкин-23 (ИЛ-23) а также матриксных металлопротеиназ (ММП), значительно повышаются. Более того, считается, что сам ИЛ-1β обладает большим потенциалом для стимуляции метастазирования опухоли и злокачественной трансформации новообразований [54–55].

2. Способность патогенных и условно-патогенных микроорганизмов продуцировать канцеро-

генные вещества. Доказано, что ряд продуктов жизнедеятельности бактерий обладает канцерогенным действием [56–58].

В процессе метаболизма *Bacteroides* и *Firmicutes* способны ферментировать избыточный белок хозяина в сульфиды и нитрозамины, грибы рода *Candida* вырабатывают цитолитический токсин кандидализин и нитрозамины. Данные вещества могут вызывать повреждение ДНК в генах онкогенов или онкосупрессоров.

Некоторые бактерии продуцируют азотные и кислородоактивные соединения, способные вызывать проопухоловые генетические повреждения путем изменение активности НАДФН-оксидазы и синтазы оксида азота (NOS), что предрасполагает к развитию хронического воспаления [59].

Липополисахариды (ЛПС) являются патогенным веществом, производным многих анаэробных бактерий полости рта. Их способность активировать воспалительный процесс широко связана с патогенезом рака, ассоциированного с воспалением. Многие связанные с раком цитокины, такие как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и TNF- $\alpha$ , повышены из-за стимуляции ЛПС во время оральной инфекции.

Ряд пероксигеназных микроорганизмов полости рта (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. jensenii*, *L. minutus*, *Streptococcus gordonii*, *S. mitis*, *S. oligofermentans*, *S. oralis* и *S. Sanguineus*) продуцирует перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), раздражающую слизистую оболочку полости рта, а в присутствии Fe<sup>2+</sup> осуществляется реакция с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, что приводит к продукции вредных реактивных частиц, способствующих неопластической трансформации, путем индуцирования мутации ДНК, влияющей на ключевые гены, участвующие в регуляции клеточного цикла [60–61].

*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Peptostreptococcus stomatis* и *Streptococcus* производят несколько типов кислот (молочную, уксусную, масляную, изомаляную, изовалериановую и изокапроновую), способствующих снижению pH полости рта, что способствует созданию оптимальной тканевой среды для пролиферации раковых клеток и метастатического распространения.

Кроме того, некоторые микроорганизмы полости рта (*S. gordonii*, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis* и дрожжи *Candida*) участвуют в метаболизме алкоголя до ацетальдегида, который имеет канцерогенный потенциал.

Сообщается о значительной канцерогенной роли метаболического генетического токсического вещества — колибактина, секретируемого *Escherichia coli* [61, 62].

3. Способность к иммуносупрессии — подавлению иммунологических функций организма. Повышение антиапоптотической активности.

Связанная с микробиотой иммуносупрессия является значимым фактором канцерогенеза. Наиболее важным является воздействие на белки E6 и E7, которые обладают способностью продлевать клеточный цикл, активировать клеточную пролиферацию и предотвращать апоптоз. Данная способность зарегистрирована в частности у *P. gingivalis*. Кроме того, считается, что приобретение свойств раковых стволовых клеток через инфекцию *P. gingivalis* играет роль в повышении агрессивности раковых клеток ротовой полости [63–65].

4. Нарушение целостности эпителиального барьера. Изменения, происходящие в анатомической структуре или микробном составе, могут привести к дисфункции эпителиального барьера и изменениям микроокружения. Последующий дисбаланс между эпителием и микробиотой является ключевым фактором как при инфекциях, так и при других заболеваниях, включая опухоли [64–66].

Прототипными вирусами, участвующими в развитии предраковых и онкологических заболеваний слизистой оболочки полости рта, являются вирус Эпштейна–Барра, вирус папилломы человека (ВПЧ) и вирус простого герпеса. Ряд серотипов ВПЧ, включая ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35 и 39, связаны с развитием предраковых и злокачественных поражений в полости рта. Поскольку вирусная пролиферация в клетке-хозяине требует разрушения как вирусной ДНК, так и ДНК хозяина, процесс интеграции может вызвать определенную степень повреждения ДНК.

Кроме того, репликация вируса может производить некоторые онкогенные белки, которые препятствуют регуляции клеточного роста.

ВПЧ участвуют в развитии рака благодаря способности своих генов и связанных с ними продуктов вмешиваться в контроль клеточного цикла, повышая антиапоптотическую активность подобно *F. Nucleatum* и *P. gingivalis*. Сложные механизмы иммунного уклонения позволяют ВПЧ долгое время оставаться незамеченным и стойко проявлять свое онкогенное действие. ВИЧ-инфицированные пациенты предрасположены к развитию саркомы Капоши и лимфом внутриротовой локализации. Микробиом полости рта таких пациентов характеризуется значительным снижением численности комменсальных форм (*Lactobacillus* и *Streptococcus*) и увеличением количества патогенных микроорганизмов родов *Megasphaera*, *Campylobacter*, *Veillonella* и *Prevotella melaninogenica* и *Rothia mucilaginosa* [65–67].

### Заключение

Таким образом, анализ научной литературы указывает на значимый вклад широкого спектра модифицируемых и немодифицируемых факторов в развитии предраковых и онкологических процессов. Выявление и коррекция возможных фак-

торов риска возникновения предраковых, фоновых и онкологических заболеваний слизистой рта может способствовать предотвращению развития данных заболеваний.

Значительный научный интерес в настоящее время связан с изучением предиктивных факторов, лежащих в сфере системной биологии и функциональной геномики.

## Литература/References

1. Гордиенко В.П. Заболеваемость и смертность больных злокачественными новообразованиями полости рта. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017;64:43-49. [V.P. Gordiyenko. Morbidity and mortality in patients with malignant neoplasms of the oral cavity. Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2017;64:43-49. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.12737/article\\_59360a7dea5566.29299729](https://doi.org/10.12737/article_59360a7dea5566.29299729)
2. Зыкова Е.А. Онкологическая настороженность при заболеваниях слизистой оболочки полости рта. Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. 2016;3:49-55. [E.A. Zyкова. Oncological alertness in diseases of the oral mucosa. Ugra healthcare: experience and innovations, 2016;3:49-55. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/onkologicheskaya-nastorozhenost-pri-zabolevaniyah-slizistoy-obolochki-polosti-rta>
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России. 2019;250. [A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, PA Herzen Moscow state medical research Institute branch of the Federal state budgetary institution «NMIС of radiology» of the Ministry of health of Russia. 2019;250. (In Russ.)]. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>
4. Романенко И.Г., Аракелян К.А., Салищева В.О. Современные концепции профилактики и лечения орального мукозита при онкотерапии. Вятский медицинский вестник. 2021;1(69):96-101. [I.G. Romanenko, K.A. Arakelyan, V.O. Salishcheva. Up-to-date concepts of prevention and treatment for oral mucositis in cancer therapy. Medical newsletter of Vyatka. 2021;1(69):96-101. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2021-10161>
5. Межевкина Г.С., Глухова Е.А. Современные методы диагностики предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018;6(4):600-606. [G.S. Mezhevkina, E.A. Glukhova. Modern diagnostic methods precancerous and cancerous changes of the oral mucosa. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2018;6(4):600-606. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23888/HMJ201864600606>
6. Романов И.С., Гельфанд И.М. и др. Целесообразность использования индукционной химиотерапии в лечении рака слизистой оболочки полости рта с распространенностью процесса сT2N0M0. Опухоли головы и шеи. 2017;7(2):37-44. [I.S. Romanov, I.M. Gelfand, D.B. et al. Feasibility of induction chemotherapy in the treatment of cT2N0M0 cancer of the oral mucosa. Head and neck tumors. 2017;7(2):37-44. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2017-7-2-37-44>
7. Каприн А.Д., Александрова Л.М., Старинский В.В., Мамонтов А.С. Технологии диагностики и скрининга в раннем выявлении злокачественных новообразований. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018;7(1):34-40. [A.D. Kaprin, L.M. Alexandrova, V.V. Starinsky, A.S. Mamontov. Technologies for early diagnosis and screening in the early detection of malignant neoplasms. Moscow, P.A. Herzen journal of oncology. 2018;7(1):34-40. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/onkolog20187134-40>
8. Горяинова Г.Н., Литвинова Е.С. Характеристика факторов риска и патоморфологии рака слизистой оболочки полости рта. Региональный вестник. 2020;10(49):30-31. [G.N. Goryainova, E.S. Litvinova. Characteristics of risk factors and pathomorphology of cancer of the oral mucosa. Regional Bulletin. 2020;10(49):30-31. (In Russ.)]. [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_43090485](https://elibrary.ru/download/elibrary_43090485)
9. Джураева Ш.Ф., Чистенко Г.Н., Терехова Т.Н., Иконникова А.В. Рак полости рта: факторы риска и скрининг. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2020;2:7-17. [S.F. Dzhuraeva, G. Chistenko, T. Terekhova, A. Ikonnikova. Oral cancer: risk factors and screening. International reviews: Clinical practice and health. 2020;2:7-17. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-polosti-rta-factory-riska-i-skrining>
10. Chang C.P., Siwakoti B., Sapkota A. et al. Tobacco smoking, chewing habits, alcohol drinking and the risk of head and neck cancer in Nepal // Int J Cancer. – 2020;147(3):866-875. <https://doi.org/10.1002/ijc.32823>
11. Bhatnagar A., Maziak W., Eissenberg T. et al. Water Pipe (Hookah) Smoking and Cardiovascular Disease Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association // Circulation. – 2019;139(19):e917-e936. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000671>
12. Nakamura A., François O., Lepeule J. Epigenetic Alterations of Maternal Tobacco Smoking during Pregnancy: A Narrative Review // Int J Environ Res Public Health. – 2021;18(10):5083. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105083>
13. Костина И.Н. и др. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица. Учебное пособие для врачей-стоматологов-хирургов, челюстно-лицевых хирургов и стоматологов-терапевтов. Екатеринбург : Издательский Дом «ТИРАЖ». 2019;84. [I.N. Kostina et al. Precancerous diseases of the oral mucosa, the red border of the lips and facial skin. A textbook for dental surgeons, maxillofacial surgeons and dental therapists. Yekaterinburg : «TIRAZH» Publishing House. 2019;84. (In Russ.)]. <https://vestnik.astu.org/upload/21232f297a57a5a743894a0e4a801fc3/files/Oaca07294b424f6b3818b8b94814fa3e.pdf>
14. Галченко В., Бывальцева С., Галченко Л., Федотова М. Комплексное лечение абразивного преинвазивного хейлита Манганотти на фоне герпетической инфекции с применением препарата на основе хелатного комплекса германий-органического соединения с гуанином. Пародонтология. 2017;22(2):89-92. [V. Galchenko, S. Byvaltseva, L. Galchenko, M. Fedotova. Complex treatment for abrasiva precancerosa Manganotti in patient with herpes infection using a chelate organic germanium guanidine compound pharmaceutical treatment. Periodontology. 2017;22(2):89-92. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29232392>
15. Al-Bashaireh A.M., Haddad L.G., Weaver M., Kelly D.L., Chengguo X., Yoon S. The Effect of Tobacco Smoking on Musculoskeletal Health: A Systematic Review // J Environ Public Health. – 2018;2018:4184190. <https://doi.org/10.1155/2018/4184190>
16. Николенко В.Н. Этиологические факторы возникновения плоскоклеточного рака слизистой оболочки органов полости рта. Вопросы онкологии. 2017;63(5):703-707. [V.N. Nikolenko, E.V. Kochurova, A.A. Mukhanov. Etiological factors of squamous cell cancer of the mucous membrane of the oral cavity. Problems in oncology. 2017;63(5):703-707. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-5-703-707>
17. Макурина Г.И., Макачук А.И. и др. Веррукозная лейкоплакия красной каймы губ на фоне использования системы нагрева табака IQOS (клинический случай). Запорожский медицинский журнал. 2020;22;6(123):885-890. [G.I. Makurina, A.I. Makarchuk et al. Verrucous leukoplakia of the red border caused by the use of IQOS heated tobacco product (a case report) Zaporozhye medical journal. 2020;22;6(123):885-890. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218477>
18. Макарова М.А. Курение и хроническая обструктивная болезнь легких. Астма и аллергия. 2016;4. [M.A. Makarova. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. Asthma and allergies. 2016;4. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/kurenie-i-hronicheskaya-obstruktivnaya-bolezn-legkih>
19. Hajat C., Stein E., Ramstrom L., Shantikumar S., Polosa R. The health impact of smokeless tobacco products: a systematic review // Harm Reduct J. – 2021;18(1):123. <https://doi.org/10.1186/s12954-021-00557-6>
20. Monika S., Dineshkumar T., Priyadarini S., Niveditha T., Sk P., Rajkumar K. Smokeless Tobacco Products (STPs) Harbour Bacterial Populations with Potential for Oral Carcinogenicity // Asian Pac J Cancer Prev. – 2020;21(3):815-824. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.3.815>
21. Gupta S., Gupta R., Sinha D.N., Mehrotra R. Relationship between type of smokeless tobacco & risk of cancer: A systematic review // Indian J Med Res. – 2018;148(1):56-76. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_2023\\_17](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2023_17)
22. Sajid M., Srivastava S., Kumar A., Kumar A., Singh H., Bharadwaj M. Bacteriome of Moist Smokeless Tobacco Products Consumed in India With Emphasis on the Predictive Functional Potential // Front Microbiol. – 2021;12:784841. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.784841>
23. Пархоменко Л.Б. Рак органов головы и шеи и предрасполагающие к нему факторы. Медицинские новости. 2018;9(288). [L.B. Parkhomenko. Head and neck cancer and preventing factors. Medical news. 2018;9(288). (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-organov-golovy-i-shei-i-predraspolagayuschie-k-nemu-factory>
24. Копылов Д.О., Золотова Л.Ю., Анисимова И.В. и др. Характеристика клинико-лабораторных показателей состояния полости рта и ротовой жидкости молодых лиц, употребляющих жевательный табак snus. Проблемы стоматологии. 2020;16(2):22-29. [D.O. Kopylov, L.Yu. Zolotova, I.V. Anisimova et al. Characteristics of clinical and laboratory indicators of the state of the oral cavity and oral fluid of young persons who use smokeless tobacco snus. Actual problems in dentistry. 2020;16(2):22-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18481/2017-7566-20-16-2-22-29>
25. Белякова Е.Н. Факторы риска развития злокачественных новообразований головы и шеи. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(1):92-99. [E.N. Belyakova. Risk Factors for the Development of Malignant Tumors of the Head and Neck. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(1):92-99. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-92-99>
26. Nieminen M.T., Salaspuro M. Local Acetaldehyde-An Essential Role in Alcohol-Related Upper Gastrointestinal Tract Carcinogenesis // Cancers (Basel). – 2018;10(1):11. <https://doi.org/10.3390/cancers10010011>
27. Hoes L., Dok R., Verstrepen K.J., Nuyts S. Ethanol-Induced Cell Damage Can Result in the Development of Oral Tumors // Cancers (Basel). – 2021;13(15):3846. <https://doi.org/10.3390/cancers13153846>
28. Stornetta A., Guidolin V., Balbo S. Alcohol-Derived Acetaldehyde Exposure in the Oral Cavity // Cancers (Basel). – 2018;10(1):20. <https://doi.org/10.3390/cancers10010020>



29. Tagaino R., Washio J., Abiko Y., Tanda N., Sasaki K., Takahashi N. Metabolic property of acetaldehyde production from ethanol and glucose by oral Streptococcus and Neisseria // *Sci Rep.* – 2019;9(1):10446. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46790-9>
30. Rodríguez F.D., Coveñas R. Biochemical Mechanisms Associating Alcohol Use Disorders with Cancers // *Cancers (Basel).* – 2021;13(14):3548 <https://doi.org/10.3390/cancers13143548>
31. Saad M.A., Kuo S.Z., Rahimy E. et al. Alcohol-dysregulated miR-30a and miR-934 in head and neck squamous cell carcinoma // *Mol Cancer.* – 2015;14:181. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0452-8>
32. Liu Y., Chen H., Sun Z., Chen X. Molecular mechanisms of ethanol-associated oro-esophageal squamous cell carcinoma // *Cancer Lett.* – 2015;361(2):164-173. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.03.006>
33. Silva P., Latruffe N., Gaetano G. Wine Consumption and Oral Cavity Cancer: Friend or Foe, Two Faces of Janus // *Molecules.* – 2020;25(11):2569. <https://doi.org/10.3390/molecules25112569>
34. Katsanos K.H., Roda G., Brygo A., Delaporte E., Colombel J.F. Oral Cancer and Oral Precancerous Lesions in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review // *J Crohns Colitis.* – 2015;9(11):1043-1052. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv122>
35. Киргаева А.В., Гажва С.И., Трофимова И.Н., Ильина С.П. Влияние алкоголя на полость рта. Здоровоохранение Чувашии. 2020;1. [A.V. Kirgaeva, S.I. Gajzva, I.N. Trofimova, S.P. Ilyina. The effect of alcohol on the oral cavity. HealthCare Of Chuvashia. 2020;1. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25589/GIDUV.2020.63.67.007>
36. Ding X., Zheng Y., Wang Z. et al. Expression and oncogenic properties of membranous Notch1 in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma // *Oncol Rep.* – 2018;39(6):2584-2594. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6335>
37. Yin J., Zeng X., Ai Z., Yu M., Wu Y., Li S. Construction and analysis of a lncRNA-miRNA-mRNA network based on competitive endogenous RNA reveal functional lncRNAs in oral cancer // *BMC Med Genomics.* – 2020;13(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12920-020-00741-w>
38. Irimie A.I., Braicu C., Sonea L. et al. A Looking-Glass of Non-coding RNAs in oral cancer // *Int J Mol Sci.* – 2017;18(12):2620. <https://doi.org/10.3390/ijms18122620>
39. Gilardi M., Wang Z., Proietto M. et al. Tipifarnib as a Precision Therapy for HRAS-Mutant Head and Neck Squamous Cell Carcinomas // *Mol Cancer Ther.* – 2020;19(9):1784-1796. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0958>
40. Shah P.A., Huang C., Li Q. et al. NOTCH1 Signaling in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma // *Cells.* – 2020;9(12):2677. <https://doi.org/10.3390/cells9122677>
41. Haque M.M., Kowtal P., Sarin R. Identification and characterization of TP53 gene Allele Dropout in Li-Fraumeni syndrome and Oral cancer cohorts // *Sci Rep.* – 2018;8(1):11705. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30238-7>
42. Lu W., Wang Y., Gan M., Duan Q. Prognosis and predictive value of heat-shock proteins expression in oral cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2021;100(3):e24274. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024274>
43. Usman S., Jamal A., Teh M.T., Waseem A. Major Molecular Signaling Pathways in Oral Cancer Associated With Therapeutic Resistance // *Front Oral Health.* – 2021;1:603160. <https://doi.org/10.3389/froh.2020.603160>
44. Fukusumi T., Califano J.A. The NOTCH Pathway in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma // *J Dent Res.* – 2018;97(6):645-653. <https://doi.org/10.1177/0022034518760297>
45. Wu-Chou Y.H., Hsieh C.H., Liao C.T., Lin Y.T., Fan W.L., Yang C.H. NOTCH1 mutations as prognostic marker in oral squamous cell carcinoma // *Pathol Res Pract.* – 2021;223:153474. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153474>
46. Starzyńska A., Adamska P., Sejda A. et al. Any Role of PIK3CA and PTEN Biomarkers in the Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma? // *Life (Basel).* – 2020;10(12):325. <https://doi.org/10.3390/life10120325>
47. Alqahtani A., Ayesh H.S.K., Halawani H. PIK3CA Gene Mutations in Solid Malignancies: Association with Clinicopathological Parameters and Prognosis // *Cancers (Basel).* – 2019;12(1):93. <https://doi.org/10.3390/cancers12010093>
48. Du L., Chen X., Cao Y. et al. Overexpression of PIK3CA in murine head and neck epithelium drives tumor invasion and metastasis through PDK1 and enhanced TGFβ signaling // *Oncogene.* – 2016;35(35):4641-4652. <https://doi.org/10.1038/ncr.2016.1>
49. Rock L.D., Rosin M.P., Zhang L., Chan B., Shariati B., Laronde D.M. Characterization of epithelial oral dysplasia in non-smokers: First steps towards precision medicine // *Oral Oncol.* – 2018;78:119-125. <https://doi.org/10.1016/j.oralonc.2018.07.001>
50. He X., Wang P., Li Y., Shen N., He X., Wang P., Li Y., Shen N. ATM rs189037 significantly increases the risk of cancer in non-smokers rather than smokers: an updated meta-analysis // *Biosci Rep.* – 2019;28;39(6):BSR20191298. <https://doi.org/10.1042/BSR20191298>
51. Zhao Z.L., Xia L., Zhao C., Yao J. ATM rs189037 (G>A) polymorphism increased the risk of cancer: an updated meta-analysis // *BMC Med Genet.* – 2019;20(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0760-8>
52. Yan Z., Tong X., Ma Y., Liu S., Yang L., Yang X., Yang X., Bai M., Fan H. Association between ATM gene polymorphisms, lung cancer susceptibility and radiation-induced pneumonitis: a meta-analysis // *BMC Pulm Med.* – 2017;15;17(1):205. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0555-7>
53. Roi A., Roi C.L., Andreescu N.I. et al. Oral cancer histopathological subtypes in association with risk factors: a 5-year retrospective study // *Rom J Morphol Embryol.* – 2020;61(4):1213-1220. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.4.22>
54. Wahab Khattak F., Salamah Alhwaiti Y., Ali A., Faisal M., Siddiqi M.H. Protein-Protein Interaction Analysis through Network Topology (Oral Cancer) // *J Healthc Eng.* – 2021;2021:6623904. <https://doi.org/10.1155/2021/6623904>
55. Singh A., Purohit B.M. ABO Blood Groups and Its Association with Oral Cancer, Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Submucous Fibrosis- A Systematic Review and Meta-Analysis // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2021;22(6):1703-1712. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.6.1703>
56. Бельская Л.В. Возможности применения слюны для диагностики онкологических заболеваний. Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(6):333-336. [L.V. Bel'skaya. Possible applications of saliva for the diagnosis of cancer, Russian clinical laboratory diagnostics. 2019;64(6):333-336. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-6-333-336>
57. La Rosa G.R.M., Gattuso G., Pedullà E., Rapisarda E., Nicolosi D., Salmeri M. Association of oral dysbiosis with oral cancer development // *Oncol Lett.* – 2020;19(4):3045-3058. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11441>
58. Chen S.H., Hsiao S.Y., Chang K.Y., Chang J.Y. New Insights Into Oral Squamous Cell Carcinoma: From Clinical Aspects to Molecular Tumorigenesis // *Int J Mol Sci.* – 2021;22(5):2252. <https://doi.org/10.3390/ijms22052252>
59. Yang S.F., Huang H.D., Fan W.L., Jong Y.J., Chen M.K., Huang C.N., Chuang C.Y., Kuo Y.L., Chung W.H., Su S.C. Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer // *Oral Oncol.* – 2018;77:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.12.005>
60. Lee W.H., Chen H.M., Yang S.F., Liang C., Peng C.Y., Lin F.M., Tsai L.L., Wu B.C., Hsin C.H., Chuang C.Y., Yang T., Yang T.L., Ho S.Y., Chen W.L., Ueng K.C., Huang H.D., Huang C.N., Jong Y.J. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer // *Sci Rep.* – 2017;28;7(1):16540. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16418-x>
61. Metsäniitty M., Hasnat S., Salo T., Salem A. Oral Microbiota-A New Frontier in the Pathogenesis and Management of Head and Neck Cancers // *Cancers (Basel).* – 2021;14(1):46. <https://doi.org/10.3390/cancers14010046>
62. Muzio L.L., Ballini A., Cantore S. et al. Overview of *Candida albicans* and Human Papillomavirus (HPV) Infection Agents and their Biomolecular Mechanisms in Promoting Oral Cancer in Pediatric Patients // *Biomed Res Int.* – 2021;2021:7312611. <https://doi.org/10.1155/2021/7312611>
63. Sun J., Tang Q., Yu S. et al. Role of the oral microbiota in cancer evolution and progression // *Cancer Med.* – 2020;9(17):6306-6321. <https://doi.org/10.1002/cam4.3206>
64. Казакова А.В. Оценка стоматологического здоровья у никотинзависимой молодежи 18-22 лет с учетом влияния видов курения на функциональные показатели слюны. Медицинская наука и образование Урала. 2018;19;3(95):19-23. [A.V. Kazakova, O.A. Kuman. The dental health estimation in nicotine addicted young adults (19-22) in terms of smoking types influence on salivary functional indications. Medical science and education of Ural. 2018;19;3(95):19-23. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35686794>
65. Chattopadhyay I., Verma M., Panda M. Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer // *Technol Cancer Res Treat.* – 2019;18:1533033819867354. <https://doi.org/10.1177/1533033819867354>
66. Казимов А.Э., Мудунов А.М. и др. Роль пародонтопатогенов в канцерогенезе плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи. 2020;4. [A.E. Kazimov, A.M. Mudunov et al. The role of periodontal pathogens in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. Tumors of the head and neck. 2020;4. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-parodontopatogenov-v-kantserogenezе-ploskokletchnogo-raka-slizistoy-obolochki-polosti-rta>
67. Певзнер А.М., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Литвяков Н.В. Вирус папилломы человека и злокачественные новообразования головы и шеи (обзор литературы). Опухоли головы и шеи. 2019;2. [A.M. Pevzner, M.M. Tsyganov, M.K. Ibragimova, N.V. Litvyakov. Human papillomavirus in head and neck cancer (literature review). Tumors of the head and neck. 2019;2. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2019-9-2-43-52>