

DOI: <https://doi.org/10.17816/dent322863>

Влияние противоопухолевой терапии на микрофлору и состояние слизистой оболочки полости рта у больных со злокачественными новообразованиями

Н.А. Пащенко, В.Ф. Казаков, А.А. Завьялов, В.Н. Олесова, А.И. Тырышкин

Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Представленный обзор посвящён проблеме взаимосвязи микробиоты полости рта и орального мукозита, индуцированного системной противоопухолевой терапией у больных со злокачественными новообразованиями. Освещаются современные представления о составе нормальной микробиоты полости рта, её изменениях при химиотерапевтическом лечении.

Показано, что нормальная оральная микробиота включает в себя представителей таких родов, как *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella* и др. При этом подчёркивается, что, даже несмотря на существование современных молекулярно-генетических методик и формирование базы данных оральной микробиоты, всё ещё сложно определить роль отдельных таксономических единиц в гомеостазе полости рта.

Существующие исследования изменений качественного и количественного состава оральной микрофлоры на фоне лекарственной противоопухолевой терапии продемонстрировали, что лечение ассоциировано со значительными изменениями микробиологического ландшафта полости рта. Отмечается увеличение количества грамотрицательной анаэробной условно-патогенной флоры и снижение представительства протективной комменсальной флоры. Продemonстрировано, что компоненты бактериальной клетки могут модулировать местные реакции макроорганизма через систему Toll-like рецепторов, действуя при этом разнонаправленно.

Освещён также ряд нерешённых фундаментальных вопросов, связанных с местом оральной микробиоты в патогенезе орального мукозита.

Ключевые слова: оральный мукозит; микробиота полости рта; оральный дисбиоз; системная противоопухолевая терапия; злокачественные новообразования; химиотерапия.

Как цитировать:

Пащенко Н.А., Казаков В.Ф., Завьялов А.А., Олесова В.Н., Тырышкин А.И. Влияние противоопухолевой терапии на микрофлору и состояние слизистой оболочки полости рта у больных со злокачественными новообразованиями // Российский стоматологический журнал. 2023. Т. 27, № 6. С. 581–590.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dent322863>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dent322863>

Effect of antitumor therapy on microflora and oral mucosa in patients with malignant neoplasms

Natal'ja A. Pashchenko, Vladimir F. Kazakov, Aleksandr A. Zavyalov, Valentina N. Olesova, Aleksandr I. Tyryshkin

State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

The present article investigates the relationship between the microbiota of the oral cavity and oral mucositis induced by systemic antitumor therapy in patients with malignant neoplasms. This article highlights modern ideas about the composition of the normal microbiota of the oral cavity and its changes during chemotherapeutic treatment.

It has been shown that the normal oral microbiota includes representatives of such genera as *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Streptococcus*, and *Veillonella*. Moreover, it is emphasized that despite the existence of modern molecular genetic techniques and development of an oral microbiota database, determining the role of individual taxonomic units in oral homeostasis remains challenging.

Existing studies of changes in the qualitative and quantitative composition of oral microflora against the background of drug antitumor therapy have demonstrated that treatment is associated with significant changes in the microbiological landscape of the oral cavity. An increase was noted in the number of Gram-negative anaerobic opportunistic flora and a decrease in the representation of protective commensal flora. It has been demonstrated that the components of a bacterial cell can modulate the local reactions of a macroorganism through a system of Toll-like receptors while acting in different directions.

Several unresolved fundamental issues related to the role of oral microbiota in the pathogenesis of oral mucositis are highlighted.

Keywords: oral mucositis; oral microbiota; oral dysbiosis; systemic antitumor therapy; malignant neoplasms; chemotherapy.

To cite this article:

Pashchenko NA, Kazakov VF, Zavyalov AA, Olesova VN, Tyryshkin AI. Effect of antitumor therapy on microflora and oral mucosa in patients with malignant neoplasms. *Russian Journal of Dentistry*. 2023;27(6):581–590. DOI: <https://doi.org/10.17816/dent322863>

Received: 12.04.2023

Accepted: 15.06.2023

Published: 19.01.2024

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 году Global Cancer Observatory оценила онкологическую заболеваемость во всём мире в 19,3 млн новых случаев [1]. В терапии многих пациентов со злокачественными новообразованиями могут потребоваться традиционные химиотерапевтические средства — отдельно или в сочетании с хирургическим либо лучевым лечением [2, 3]. Кроме того, в последние годы всё большее значение приобретают новые таргетные противоопухолевые препараты, демонстрирующие чрезвычайно успешные результаты. Однако применение этих методов может приводить к побочным эффектам, среди которых одним из самых частых является оральный мукозит [4].

Мукозитом называют воспалительное или язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, которое развивается на фоне химио- и/или лучевой терапии онкологического заболевания [4]. В полости рта его частота у пациентов с солидными опухолями, получающих химиотерапию, составляет от 20 до 40%, в то время как у пациентов, перенёвших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, — от 60 до 80% [3]. Основными симптомами, связанными с оральным мукозитом, являются острая боль в поражённой области, сухость во рту, затруднение речи, воспаление слизистых оболочек и формирование язв на них; в терминальных стадиях наблюдают обширный некроз слизистых оболочек, который при поражении всего желудочно-кишечного тракта, как правило, приводит к летальному исходу [5, 6].

Развитие орального мукозита затрудняет приём пищи вплоть до полного отказа. Недоедание приводит к снижению работоспособности, ухудшению качества жизни, незапланированным госпитализациям и снижению выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями [7]. За последние 10 лет многие публикации, оценивающие исходы лечения у онкологических больных, перенёвших химиотерапию, показали, что потеря мышечной массы является независимым фактором риска токсичности, ограничивающей дозу, увеличения сроков госпитализации и снижения выживаемости пациентов [8].

Развитие орального мукозита, затруднения при приёме пищи и снижение массы тела могут заставить отложить плановое введение новых доз противоопухолевых препаратов до полного купирования симптомов и восстановления здоровья полости рта, а в тяжёлых случаях вынуждают начать парентеральную нутритивную поддержку [9], что увеличивает риски развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Таким образом, серьёзной проблемой являются не только прогрессирование онкологического заболевания и ухудшение качества жизни пациентов, но и важные экономические последствия возникающих нежелательных эффектов [10]. Несмотря на имеющиеся данные о важности профессиональной и индивидуальной гигиены рта [11], в настоящее время не существует единой достаточно эффективной

профилактической стратегии или метода лечения орального мукозита, всё сводится к проведению симптоматической терапии. Очевидно, что патогенетическая терапия могла бы быть эффективнее, и сейчас активно ведутся исследования, направленные на выявление механизмов патогенеза орального мукозита. Многие авторы отмечают, что, несмотря на цитотоксический эффект противоопухолевых препаратов на клетки слизистой оболочки полости рта, микробиота полости рта сама может оказывать значительное влияние на развитие мукозита [12].

Оральная микрофлора определяется как набор различных микроорганизмов, населяющих полость рта и в основном представленных бактериями, а также простейшими, грибами и вирусами. Отношения между этими микроорганизмами и хозяином основаны на комменсализме и обеспечивают функционирование защитного барьера полости рта [13], а изменение баланса его компонентов может запускать патологические процессы в полости рта человека [14].

Предполагается, что системные противоопухолевые методы лечения, такие как химиотерапия, иммунотерапия или таргетная терапия, могут приводить к изменениям микробиоты полости рта пациентов, и впоследствии дисбиоз может стать одной из причин развития орального мукозита.

По данным литературы, наиболее частым возбудителем инфекционных осложнений у категории пациентов с химиотерапевтическими оральными мукозитами является *Staphylococcus aureus* (более четверти случаев), анаэробная флора встречается в 4% случаев; причём ассоциации аэробных и анаэробных бактерий регистрируют более чем в 80% случаев инфекционных осложнений [15].

Данный обзор посвящён изучению взаимосвязи микробиоты полости рта и развития орального мукозита, индуцированного системной противоопухолевой терапией у больных со злокачественными новообразованиями, а также определению перспективных путей профилактики и лечения химиотерапевтического орального мукозита.

СОСТАВ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ РТА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД И МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение микробиоты полости рта имеет длительную историю и представляет всё больший интерес для исследователей. В 2007 году был запущен проект «Микробиом человека», который по аналогии с проектом «Геном человека» ставит перед собой цель достичь прорыва в области биологии, биотехнологии и медицины, тем самым обеспечив дальнейшее развитие персонализированного подхода к лечению и профилактике заболеваний [14].

Микробиом человека — это особое экологическое сообщество комменсальных, симбиотических и патогенных

микроорганизмов, находящихся внутри человеческого организма и на теле; это сообщество включает в себя единый комплекс, который образуют микроколонии бактерий, грибы, вирусы, простейшие и продуцируемые ими метаболиты, а также слизь (муцин), эпителиальные клетки слизистой оболочки и их гликокаликс, клетки стромы слизистой оболочки (фибробласты, лейкоциты, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла и прочее) [16]. Растёт признание того, что человеческий микробиом является частью множества генетических и метаболических взаимодействий, которыми можно управлять для улучшения здоровья или предотвращения болезней у людей.

Микробиота — это термин, используемый для характеристики микробиоценоза отдельных органов и систем (кишечник, кожа, плацента, грудное молоко и т.д.), генетического материала и взаимоотношений внутри указанной экологической ниши в определённый период времени [17].

И хотя в состав микробиоты входит широкий спектр микроорганизмов [18–21], бактерии вносят наибольший вклад в развитие инфекционных патологий.

Как и любая экосистема, микробиоценоз полости рта обладает способностью к саморегуляции, поддержанию внутреннего экологического баланса и устойчивостью к воздействию факторов среды. Качественный и количественный состав микробного пейзажа полости рта достаточно стабилен и варьируется в ограниченных пределах, однако при заболеваниях отмечаются нарушения микробиоценоза полости рта [22]. Своевременная и полная диагностика изменений важна как для науки, так и для практической медицины. На данный момент существует целый ряд методик, позволяющих произвести оценку качественного и количественного состава оральной микрофлоры: от классического бактериологического исследования до современных молекулярно-генетических методов.

В 1880-х гг. работы Роберта Коха и его последователей привели к разработке новых методов бактериологического исследования, что позволило выделить и сохранить чистые бактериальные культуры. С тех пор были разработаны сложные методы культивирования клеток для выделения, идентификации и функционального анализа различных видов бактерий. Эти методы (например, ВАСТЕС в сочетании с идентификацией видов с помощью масс-спектрометрии) позволяют идентифицировать или выделять бактерии из сложных сред, таких как кровь [23].

За последние два десятилетия мы стали свидетелями разработок новых технологий для взятия проб и анализа микробиоты полости рта. Методы секвенирования, которые эволюционировали от секвенирования по Сэнгеру до современного высокопроизводительного секвенирования следующего поколения (NGS), устранили необходимость систематического культивирования, ознаменовав переход от одномерного анализа к многомерному метагеномному подходу. Эти технологии преодолевают недостатки, связанные с идентификацией бактерий с помощью

традиционных методов культивирования, поскольку менее половины оральных видов бактерий было успешно культивировано *in vitro* [24].

Одним из первых высокотехнологичных исследований нормальной микрофлоры полости рта была работа J.A. Aas с соавт., которые использовали секвенирование гена 16S рНК для идентификации видов бактерий [25]. В совокупности был выделен 141 бактериальный таксон на видовом уровне из девяти участков полости рта пяти здоровых субъектов. Позже, используя технологию пиросеквенирования, В.В. Keijser с соавт. охарактеризовали микробиоту полости рта: образцы слюны и наддесневого зубного налёта у 71 и 98 здоровых добровольцев соответственно [26]. Это исследование продемонстрировало непредвиденно большое количество фило-типов на уровне видов, а именно 3621 — для зубного налёта и 6888 — для слюны. Однако стоит отметить, что последующие схожие исследования не показали такого широкого разнообразия микроорганизмов полости рта. Так, Е.М. Вик с соавт. в 2010 году идентифицировали только 247 фило-типов видового уровня из объединённых образцов поддесневого зубного налёта у 10 здоровых испытуемых [27].

Дальнейшие исследования, в том числе с использованием секвенирования клональной библиотеки генов 16S рНК или методов пиросеквенирования, обеспечили более полное изучение бактериального состава полости рта и выявили более 600 фило-типов на уровне видов [28]. Эти и другие исследования привели к созданию всеобъемлющей, но не исчерпывающей базы данных — expanded Human Oral Microbiome Database (eHOMD; <https://v2.homd.org>) [29]. Однако, несмотря на разнообразие и значительный объём полученных данных, до сих пор не существует чёткого понимания того, что можно считать нормальной микрофлорой полости рта.

Имеется значительный объём данных, представляющих информацию о том, что характеризует оральную микробиоту здорового человека. Так, показано, что основными родами, представленными в здоровой полости рта, являются *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella* и некоторые другие неклассифицированные роды, обитающие в разных её участках [30]. Кроме того, для «ядра» здоровой бактериальной популяции микроорганизмов полости рта было описано 78 других родов и 34 таксона более высокого порядка [31].

Всё ещё не вполне ясно, какие из таксономических единиц вносят наибольший вклад в поддержание или, наоборот, дестабилизацию функционального гомеостаза полости рта. Ожидается, что развитие технологий молекулярно-генетических исследований позволит научному сообществу в будущем более предметно ответить на существующие вопросы о микробиоте полости рта. В настоящее время продолжают масштабные исследования с целью идентифицировать компоненты оральной микробиоты, среди которых могут быть потенциальные

бактериальные патогены, важные непатогенные комменсальные или мутуалистические виды. Так, считается, что более 50% микроорганизмов полости рта представлены неидентифицированными и некультивируемыми видами [32]. Кроме того, при изучении здоровья и заболеваний полости рта возникают следующие вопросы: целесообразно ли поддерживать гомеостаз микробиоты полости рта и какие методы могут быть использованы для этого.

Поскольку наличие здорового микробиоценоза полости рта снижает вероятность развития такого заболевания, как ассоциированный с химиотерапией оральный мукозит, оценка его состояния имеет значительную прогностическую ценность. Так, вероятно, будет доступна более персонализированная оценка риска развития орального мукозита у пациентов, получающих то или иное системное противоопухолевое лечение. Поэтому необходимо не только определить спектр заболеваний, возникающих в ротовой полости на фоне проведения лекарственного противоопухолевого лечения, но и идентифицировать состав оральной микробиоты, в том числе на основании данных об экспрессии различных генов в полости рта. Кроме того, изучение данной сферы, вероятно, позволит определить популяционные паттерны, связанные с более эффективным и быстрым восстановлением здоровья полости рта.

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ

Сегодня противоопухолевая терапия является самостоятельным разделом онкологии, объединяющим химиотерапию, гормонотерапию, таргетную, иммуно- и поддерживающую терапию [33]. Это неотъемлемая часть лечебного арсенала онкологов, которая играет важную роль в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями. При этом противоопухолевая терапия оказывает влияние на организм в целом, изменяя и микробиоценоз полости рта.

Нарушение баланса микробиоты, способствующее росту патобионтов, может негативно повлиять на способность тканей слизистой оболочки оставаться интактными во время противоопухолевого воздействия. Правдоподобие этой гипотезы было продемонстрировано на животной модели кишечного мукозита, при котором цисплатин вызывал значительные изменения в кишечной микробиоте, но её восстановление через желудочный зонд с фекальными гранулами способствовало заживлению индуцированного цисплатином мукозита [34]. Вполне возможно, что подобные процессы происходят и в полости рта, где химиотерапия может вызывать нарушения микробиома, влияющие на восприимчивость тканей полости рта к воспалению.

На данный момент в научном сообществе нет консенсуса относительно вопроса, как химиотерапия изменяет кислотно-основное состояние и биохимический состав слюны, микробный спектр в полости рта. Различные исследования с использованием микробиологических методов с ограниченной способностью обнаружения указывают на изменения микробиоты полости рта во время лечения рака [35]. В работе J.C. Mougeot с соавт. [12] отмечается, что, несмотря на развитие технологий молекулярно-генетического исследования, до сих пор существует недостаток длительных, хорошо контролируемых исследований, в которых используется высокочувствительное высокопроизводительное секвенирование для характеристики изменений микробиоты полости рта во время химиотерапии. Авторы монографии сообщают о 17 исследованиях, в которых изучалась микробиота полости рта до, во время или после лечения рака, но при этом не сообщалось об оценке орального мукозита или определении корреляции бактериальных сдвигов с выраженностью его симптомов из-за небольшого размера выборки или других ограничений. Большинство исследований опиралось на методы культивирования для идентификации видов бактерий. Несмотря на различия в экспериментальном плане, технике выделения и идентификации, во времени отбора проб и в виде противоопухолевого лечения, изменения относительного количества бактерий из родов *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* и *Staphylococcus* демонстрировались чаще всего.

Изменения микробиоты полости рта во время химиотерапии могут быть результатом нарушения различных компонентов, участвующих в поддержании данных бактериальных сообществ в комменсальном состоянии. Есть исследования, подтверждающие, что химиотерапия нарушает выделение слюны, играющей важную роль в защитных механизмах полости рта [36]. Связанная с химиотерапией миелосупрессия также может приводить к созданию более благоприятной среды для колонизации чужеродными микроорганизмами полости рта. Так, в работе [37] представлены результаты культурального исследования смывов из полости рта первичных больных раком орфарингеальной области, описан состав микробиоты, отмечено снижение или отсутствие *Lactobacillus* spp., обнаружены грамотрицательные палочки (энтеробактерии и неферментирующие грамотрицательные палочки). Другие виды лечения, связанные с химиотерапией, такие как антибиотикотерапия, также могут влиять как на микробиоту полости рта, так и на микробиом в целом. Кроме того, было показано, что противоопухолевые препараты обладают антимикробной активностью и потенциально могут способствовать изменениям микробиома во время химиотерапии [38].

В одном из высокотехнологичных исследований [39], в ходе которого изучалось влияние химиотерапии на основе фторурацила (5-ФУ) и доксорубицина на микробиоту

полости рта, были продемонстрированы следующие результаты. Тяжесть орального мукозита была связана с применением 5-ФУ, парадоксально повышенным слюноотделением и более высоким количеством гранулоцитов в полости рта. Бактериом ротовой полости был нарушен во время химиотерапии, и, хотя приём антибиотиков и ингибиторов кислоты способствовал изменениям, нарушения бактериома также независимо коррелировали с использованием противоопухолевых препаратов и ассоциировались с тяжестью орального мукозита. Сдвиги бактериома, связанные с мукозитом, включали истощение связанных с поддержанием здоровья полости рта комменсалов из родов *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Gemella*, *Granulicatella* и *Veillonella* и обогащение грамотрицательными бактериями, такими как *Fusobacterium nucleatum* и *Prevotella oris*. Согласно полученным авторами данным, сдвиги нельзя было объяснить прямым антибактериальным эффектом 5-ФУ, они скорее напоминали связанные с воспалением дисбиотические изменения, наблюдаемые при других заболеваниях полости рта. Авторы исследования считают, что трансформация бактериома, связанная с химиотерапией, может способствовать усугублению повреждения слизистой оболочки.

В другом исследовании, изучавшем изменения микрофлоры полости рта у пациенток с раком молочной железы, которые получали системную лекарственную терапию, продемонстрированы схожие результаты [40]. У пациенток, включённых в данное исследование, в терапии основного заболевания использовались следующие препараты: Герцептин (трастузумаб), Таксотер (доцетаксел), Перьята (пертузумаб), эпирубицин и циклофосфамид. Показано длительное снижение численности бактерий из группы *Firmicutes* (*Streptococcus* sp. и *Lactobacillus* sp.) и рода *Neisseria*, а также значительное увеличение количества бактерий из родов *Escherichia*, *Shigella*, *Megasphaera* и *Prevotella* в полости рта пациенток, получавших химиотерапию. *Escherichia* и *Shigella* являются распространёнными оральными и кишечными патогенами [41]. Род *Megasphaera*, согласно другому исследованию, связан с воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и пародонтит [42]. Увеличение количества этих бактерий может свидетельствовать о хронической воспалительной реакции при повреждении эпителия полости рта. *Prevotella* — распространённая анаэробная бактерия полости рта, которая также встречается при пародонтите, связана с кариесом в раннем детстве и описывается как потенциально опасная для поверхности слизистой оболочки [43]. Напротив, многие виды бактерий из родов *Streptococcus*, *Lactobacillus* и *Neisseria*, количество которых снизилось на фоне противоопухолевого лечения, относятся к комменсалам, поддерживающим локальный гомеостаз полости рта [44].

Значительный объём накопленных данных, касающихся изменений оральной микробиоты на фоне системного противоопухолевого лечения, привёл к появлению

систематических обзоров, оценивающих результаты подобных исследований [45]. Вместе с тем неоднородность протоколов исследований, по мнению авторов, препятствует детальному сравнению результатов. Однако большинство авторов признают, что установлено снижение альфа-разнообразия бактерий полости рта и это снижение коррелирует с развитием орального мукозита.

ОБСУЖДЕНИЕ

Химиотерапевтический оральный мукозит является одним из наиболее частых осложнений системной лекарственной терапии онкологических заболеваний. Развитие данного состояния приводит к целому ряду проблем: ухудшение качества жизни пациента, необходимость изменения режима лекарственной терапии основного заболевания, связанные с этим медицинские и экономические последствия. Несмотря на широкую распространённость и длительную историю изучения, до сих пор не существует адекватной терапевтической стратегии лечения орального мукозита, что может быть связано с недостаточными знаниями о патогенезе этого заболевания. Имеющиеся данные позволяют уверенно говорить о существовании взаимосвязи между микробиотой полости рта и химиотерапевтическим оральным мукозитом. Однако, несмотря на открытие корреляций в изменениях микробиологического профиля на фоне химиотерапии, остаётся нерешённым целый ряд фундаментальных вопросов: мнения о составе «нормальной» микробиоты рта расходятся; не сформулирован механизм развития воспаления слизистой оболочки полости рта на фоне того или иного конкретного химиотерапевтического препарата; не в полной мере определены изменения в составе слюны на фоне химиотерапевтического лечения и возможности её использования в диагностике оральных мукозитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно считать достоверным изменение микробиоты полости рта при применении системной противоопухолевой терапии: уменьшение альфа-разнообразия бактериома и рост числа патогенных видов и штаммов микроорганизмов, что в свою очередь влечёт увеличение числа воспалительных и инфекционных осложнений.

Продемонстрирована связь химиотерапевтического лечения и развития орального мукозита как вследствие прямого цитотоксического действия, так и по причине изменения микробиоты полости рта.

Таким образом, коррекция и нормализация микробного состава полости рта представляется перспективным направлением для разработки патогенетической терапии и методов профилактики химиотерапевтических оральных мукозитов. Снижение же числа оральных мукозитов позволит улучшить прогноз и качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих

системную противоопухолевую терапию; уменьшить число осложнений, потребность в дополнительных методах лечения и сократить срок госпитализации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н.А. Пашченко — анализ литературы, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; В.Ф. Казаков — редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; А.А. Завьялов — разработка концепции, анализ литературы, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; В.Н. Олесова — разработка концепции, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; А.И. Тырышкин — анализ литературы, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку

концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. N.A. Pashchenko — literature analysis, preparation and editing of the text, approval of the final version of the article; V.F. Kazakov — text editing, approval of the final version of the article; A.A. Zavyalov — concept development, literature analysis, text editing, approval of the final version of the article; V.N. Olesova — concept development, text editing, approval the final version of the article; A.I. Tyryshkin — literature analysis, preparation and editing of the text, approval of the final version of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71, N 3. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
3. Wilson B.E., Jacob S., Yap M.L., et al. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study // *Lancet Oncol.* 2019. Vol. 20, N 6. P. 769–780. Corrected and republished from: *Lancet Oncol.* 2019. Vol. 20, N 7. P. e346. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30163-9
4. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
5. Семиглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимиров Л.Ю., и др. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов // *Злокачественные опухоли.* 2021. Т. 11, № 3s2-2. С. 224–232. EDN: CRLBFQ doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-51
6. Basile D., Di Nardo P., Corvaja C., et al. Mucosal injury during anti-cancer treatment: from pathobiology to bedside // *Cancers (Basel).* 2019. Vol. 11, N 6. P. 857. doi: 10.3390/cancers11060857
7. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., и др. Синдром аноксии-кахекии у онкологических больных // *Злокачественные опухоли.* 2023. Т. 13, № 3s2-2. С. 143–147. EDN: DMIEGE doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-143-147
8. Гамеева Е.В., Степанова А.М., Ткаченко Г.А., и др. Комплексная реабилитация онкологических пациентов // *Современная онкология.* 2022. Т. 24, № 1. С. 89–96. EDN: UWXJQI doi: 10.26442/18151434.2022.1.201476
9. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных //

Злокачественные опухоли. 2021. Т. 11, №3s2-2. С. 114–122. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-43

10. Marcussen M., Sønderkær M., Bødker J.S., et al. Oral mucosa tissue gene expression profiling before, during, and after radiation therapy for tonsil squamous cell carcinoma // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, N 1. P. e0190709. doi: 10.1371/journal.pone.0190709

11. Комогорцева В.Е., Макеева И.М., Решетов И.В., и др. Применение гигиенического протокола для предупреждения развития осложнений со стороны органов и тканей полости рта у онкологических пациентов в период химиотерапии // *Медико-фармацевтический журнал Пульс.* 2023. Т. 25, № 5. С. 101–106.

12. Mougeot J.C., Stevens C.B., Morton D.S., et al. Oral microbiome and cancer therapy-induced oral mucositis // *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019. Vol. 2019, N 53. P. lgz002. doi: 10.1093/jncimonographs/lgz002

13. Stringer A.M., Logan R.M. The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis // *J Oral Pathol Med.* 2015. Vol. 44, N 2. P. 81–87. doi: 10.1111/jop.12152

14. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., et al. The human microbiome project // *Nature.* 2007. Vol. 449, N 7164. P. 804–810. doi: 10.1038/nature06244

15. Григорьевская З.В., Терещенко И.В., Казимов А.Э., и др. Микробиота полости рта и ее значение в генезе рака орофарингеальной зоны // *Злокачественные опухоли.* 2020. Т. 10, № 3S1. С. 54–59. EDN: ZJBYGE doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-54-59

16. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции // *Доказательная гастроэнтерология.* 2020. Т. 9, № 2. С. 42–55. EDN: YKXBBQ doi: 10.17116/dokgastro2020902142

17. Микробиота / под ред. Е.Л. Никонова, Е.Н. Поповой. Москва : Издательство Медиа Сфера, 2019. 255 с. EDN: XDPQAO

18. Lamont R.J., Koo H., Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions // *Nat Rev Microbiol.* 2018. Vol. 16, N 2. P. 745–759. doi: 10.1038/s41579-018-0089-x

19. Ghannoum M.A., Jurevic R.J., Mukherjee P.K., et al. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals // *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6, N 1. P. e1000713. doi: 10.1371/journal.ppat.1000713
20. van der Beek M.T., Laheij A.M., Raber-Durlacher J.E., et al. Viral loads and antiviral resistance of herpesviruses and oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients // *Bone Marrow Transplant.* 2012. Vol. 47, N 9. P. 1222–1228. doi: 10.1038/bmt.2012.2
21. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., и др. Микробиота как часть микробиоты: особенности методов изучения на современном этапе // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2019. Т. 22, № 11. С. 3–8. EDN: JYAPXB
22. Григорьев С.С., Бушуева Е.Ю., Саблина С.Н. Клинико-лабораторные подходы к изучению коррекции микробиоты полости рта // *Уральский медицинский журнал.* 2020. № 9. С. 24–33. EDN: CRRRXM doi: 10.25694/URMJ.2020.09.07
23. Fiori B., D'Inzeo T., Di Florio V., et al. Performance of two resin-containing blood culture media in detection of bloodstream infections and in direct matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) broth assays for isolate identification: clinical comparison of the BacT/Alert Plus and Bactec Plus systems // *J Clin Microbiol.* 2014. Vol. 52, N 10. P. 3558–3567. doi: 10.1128/JCM.01171-14
24. Paster B.J., Boches S.K., Galvin J.L., et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque // *J Bacteriol.* 2001. Vol. 183, N 12. P. 3770–3783. doi: 10.1128/JB.183.12.3770-3783.2001
25. Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity // *J Clin Microbiol.* 2005. Vol. 43, N 11. P. 5721–5732. doi: 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005
26. Keijser B.J., Zaura E., Huse S.M., et al. Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults // *J Dent Res.* 2008. Vol. 87, N 11. P. 1016–1020. doi: 10.1177/154405910808701104
27. Bik E.M., Long C.D., Armitage G.C., et al. Bacterial diversity in the oral cavity of 10 healthy individuals // *ISME J.* 2010. Vol. 4, N 8. P. 962–974. doi: 10.1038/ismej.2010.30
28. Zaura E., Keijser B.J., Huse S.M., Crielaard W. Defining the healthy “core microbiome” of oral microbial communities // *BMC Microbiol.* 2009. Vol. 9. P. 259. doi: 10.1186/1471-2180-9-259
29. <https://v2.homd.org> [Internet]. Expanded Human Oral Microbiome Database (eHOMD). Режим доступа: <https://v2.homd.org>
30. Zaura E., Nicu E.A., Krom V.P., Keijser B.J. Acquiring and maintaining a normal oral microbiome: current perspective // *Front Cell Infect Microbiol.* 2014. Vol. 4. P. 85. doi: 10.3389/fcimb.2014.00085
31. Dewhirst F.E., Chen T., Izard J., et al. The human oral microbiome // *J Bacteriol.* 2010. Vol. 192, N 19. P. 5002–5017. doi: 10.1128/JB.00542-10
32. Paster B.J., Boches S.K., Galvin J.L., et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque // *J Bacteriol.* 2001. Vol. 183, N 12. P. 3770–3783. doi: 10.1128/JB.183.12.3770-3783.2001
33. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., и др. Общие принципы проведения противоопухолевой лекарственной терапии // *Злокачественные опухоли.* 2023. Т. 13, № 3s2-1. С. 28–41. EDN: TSJQVU doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-28-41
34. Perales-Puchalt A., Perez-Sanz J., Payne K.K., et al. Frontline science: microbiota reconstitution restores intestinal integrity after cisplatin therapy // *J Leukoc Biol.* 2018. Vol. 103, N 5. P. 799–805. doi: 10.1002/JLB.5HI1117-446RR
35. Napeñas J.J., Brennan M.T., Bahrani-Mougeot F.K., et al. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007. Vol. 103, N 1. P. 48–59. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.12.016
36. Jensen S.B., Mouridsen H.T., Reibel J., et al. Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction // *Oral Oncol.* 2008. Vol. 44, N 2. P. 162–173. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.01.015
37. Багирова Н.С., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., и др. Микробиота полости рта у больных раком оророфарингеальной области с акцентом на *Candida* spp // *Опухоли головы и шеи.* 2022. Т. 12, № 3. С. 71–85. EDN: SJRVDH doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-71-85
38. Maier L., Pruteanu M., Kuhn M., et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria // *Nature.* 2018. Vol. 555, N 7698. P. 623–628. doi: 10.1038/nature25979
39. Hong B.Y., Sobue T., Choquette L., et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis // *Microbiome.* 2019. Vol. 7, N 1. P. 66. doi: 10.1186/s40168-019-0679-5
40. Klymiuk I., Bilgiler C., Mahner A., et al. Chemotherapy-associated oral microbiome changes in breast cancer patients // *Front Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 949071. doi: 10.3389/fonc.2022.949071
41. Zawadzki P.J., Perkowski K., Padzik M., et al. Examination of oral microbiota diversity in adults and older adults as an approach to prevent spread of risk factors for human infections // *BioMed Res Int.* 2017. Vol. 2017. P. 8106491. doi: 10.1155/2017/8106491
42. Eriksson K., Lundmark A., Delgado L.F., et al. Salivary microbiota and host-inflammatory responses in periodontitis affected individuals with and without rheumatoid arthritis // *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. Vol. 12. P. 841139. doi: 10.3389/fcimb.2022.841139
43. Könönen E., Gursoy U.K. Oral *Prevotella* species and their connection to events of clinical relevance in gastrointestinal and respiratory tracts // *Front Microbiol.* 2022. Vol. 12. P. 798763. doi: 10.3389/fmicb.2021.798763
44. Zupancic K., Kriksic V., Kovacevic I., Kovacevic D. Influence of oral probiotic streptococcus salivarius K12 on ear and oral cavity health in humans: systematic review // *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2017. Vol. 9, N 2. P. 102–110. doi: 10.1007/s12602-017-9261-2
45. Rodríguez-Fuentes M.E., Pérez-Sayáns M., Chauca-Bajaña L.A., et al. Oral microbiome and systemic antineoplastics in cancer treatment: a systematic review // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2022. Vol. 27, N 3. P. e248–e256. doi: 10.4317/medoral.25121

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO, editors. *State of oncological care for the Russian population in 2022.* Moscow: MNIIO im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2022. 239 p. (In Russ).
3. Wilson BE, Jacob S, Yap ML, et al. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):769–780. Correct-

- ed and republished from: *Lancet Oncol.* 2019;20(7):e346. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30163-9
4. Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNIОI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ).
5. Semiglazova TJu, Beljak NP, Vladimirova LJ, et al. Practical recommendations for the treatment and prevention of mucositis. *Malignant tumours (Zlokačestvennye opuholi)*. 2021;11(3s2-2):224–232. (In Russ). EDN: CRLBFQ doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-51
6. Basile D, Di Nardo P, Corvaja C, et al. Mucosal injury during anti-cancer treatment: from pathobiology to bedside. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6):857. doi: 10.3390/cancers11060857
7. Sytov AV, Zuzov SA, Kukosh MJ, et al. Anorexia-cachexia syndrome in cancer patients. *Malignant tumours (Zlokačestvennye opuholi)*. 2023;13(3s2-2):143–147. (In Russ). EDN: DMIEGE doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-143-147
8. Gameeva EV, Stepanova AM, Tkachenko GA. Comprehensive rehabilitation of cancer patients: a review. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):89–96. EDN: UWXJQI doi: 10.26442/18151434.2022.1.201476
9. Sytov AV, Zuzov SA, Kukosh MJ, et al. Practical recommendations on nutritional support for cancer patients. *Malignant tumours (Zlokačestvennye opuholi)*. 2021;11(3s2-2):114–122. (In Russ). EDN: DLDCIT doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-43
10. Marcussen M, Sønderkær M, Bødker JS, et al. Oral mucosa tissue gene expression profiling before, during, and after radiation therapy for tonsil squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190709. doi: 10.1371/journal.pone.0190709
11. Komogortseva VE, Makeeva IM, Reshetov IV, et al. Use of the hygienic protocol for prevention of complications from the oral cavity organs and tissues in cancer patients during chemotherapy. *Medical & Pharmaceutical Journal Pulse*. 2023;25(5):101–106. EDN: RGRVFD doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-5-101-106
12. Mougeot JC, Stevens CB, Morton DS, et al. Oral microbiome and cancer therapy-induced oral mucositis. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019;2019(53):lgz002. doi: 10.1093/jncimonographs/lgz002
13. Stringer AM, Logan RM. The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Oral Pathol Med*. 2015;44(2):81–87. doi: 10.1111/jop.12152
14. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804–810. doi: 10.1038/nature06244
15. Grigor'evskaja ZV, Tereshhenko IV, Kazimov AJ, et al. Oral microbiota and its importance in the genesis of oropharyngeal cancer. *Malignant tumours (Zlokačestvennye opuholi)*. 2020;10(3S1):54–59. EDN: ZJBYGE doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-54-59
16. Kaybysheva VO, Zharova ME, Filimendikova KYu, Nikonov EL. Human microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):42–55. EDN: YKXBBQ doi: 10.17116/dokgastro2020902142
17. Nikonov EL, Popova EN, editors. *Microbiota*. Moscow: Izdatel'stvo Media Sfera; 2019. 255 p. (In Russ). EDN: XDPQAO
18. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(12):745–759. doi: 10.1038/s41579-018-0089-x
19. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, et al. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathog*. 2010;6(1):e1000713. doi: 10.1371/journal.ppat.1000713
20. van der Beek MT, Laheij AM, Raber-Durlacher JE, et al. Viral loads and antiviral resistance of herpesviruses and oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(9):1222–1228. doi: 10.1038/bmt.2012.2
21. Bagirova NS, Dmitrieva NV, Petukhova IN. Mycobiota as part microbiota: features methods of studying at present. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2019;22(11):3–8. EDN: JYAPXB
22. Grigoriev SS, Bushueva EYu, Sablina SN. Clinical and laboratory approaches to the study of the correction of the microbiota of the oral cavity. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2020;(9):24–33. EDN: CRRRXM doi: 10.25694/URMJ.2020.09.07
23. Fiori B, D'Inzeo T, Di Florio V, et al. Performance of two resin-containing blood culture media in detection of bloodstream infections and in direct matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) broth assays for isolate identification: clinical comparison of the BacT/Alert Plus and Bactec Plus systems. *J Clin Microbiol*. 2014;52(10):3558–3567. doi: 10.1128/JCM.01171-14
24. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol*. 2001;183(12):3770–3783. doi: 10.1128/JB.183.12.3770-3783.2001
25. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5721–5732. doi: 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005
26. Keijsers BJ, Zaura E, Huse SM, et al. Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults. *J Dent Res*. 2008;87(11):1016–1020. doi: 10.1177/154405910808701104
27. Bik EM, Long CD, Armitage GC, et al. Bacterial diversity in the oral cavity of 10 healthy individuals. *ISME J*. 2010;4(8):962–974. doi: 10.1038/ismej.2010.30
28. Zaura E, Keijsers BJ, Huse SM, Crielaard W. Defining the healthy “core microbiome” of oral microbial communities. *BMC Microbiol*. 2009;9:259. doi: 10.1186/1471-2180-9-259
29. <https://v2.homd.org> [Internet]. Expanded Human Oral Microbiome Database (eHOMD). Available from: <https://v2.homd.org>
30. Zaura E, Nicu EA, Krom BP, Keijsers BJ. Acquiring and maintaining a normal oral microbiome: current perspective. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014;4:85. doi: 10.3389/fcimb.2014.00085
31. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol*. 2010;192(19):5002–5017. doi: 10.1128/JB.00542-10
32. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol*. 2001;183(12):3770–3783. doi: 10.1128/JB.183.12.3770-3783.2001
33. Trjakin AA, Besova NS, Volkov NM, et al. General principles of antitumor drug therapy. *Malignant tumours (Zlokačestvennye opuholi)*. 2023;13(3s2-1):28–41. EDN: TSJQVU doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-28-41
34. Perales-Puchalt A, Perez-Sanz J, Payne KK, et al. Frontline science: microbiota reconstitution restores intestinal integrity after cisplatin therapy. *J Leukoc Biol*. 2018;103(5):799–805. doi: 10.1002/JLB.5HI1117-446RR
35. Napeñas JJ, Brennan MT, Bahrani-Mougeot FK, et al. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103(1):48–59. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.12.016
36. Jensen SB, Mouridsen HT, Reibel J, et al. Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction. *Oral Oncol*. 2008;44(2):162–173. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.01.015
37. Bagirova NS, Petukhova IN, Grigorievskaya ZV. Oral microbiota in patients with oropharyngeal cancer with an emphasis on

Candida. *Head and Neck Tumors*. 2022;12(3):71–85. EDN: SJRVDH
doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-71-85

38. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018;555(7698):623–628. doi: 10.1038/nature25979

39. Hong BY, Sobue T, Choquette L, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*. 2019;7(1):66. doi: 10.1186/s40168-019-0679-5

40. Klymiuk I, Bilgili C, Mahner A, et al. Chemotherapy-associated oral microbiome changes in breast cancer patients. *Front Oncol*. 2022;12:949071. doi: 10.3389/fonc.2022.949071

41. Zawadzki PJ, Perkowski K, Padzik M, et al. Examination of oral microbiota diversity in adults and older adults as an approach to prevent spread of risk factors for human infections. *BioMed Res Int*. 2017;2017:8106491. doi: 10.1155/2017/8106491

42. Eriksson K, Lundmark A, Delgado LF, et al. Salivary microbiota and host-inflammatory responses in periodontitis affected individuals with and without rheumatoid arthritis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:841139. doi: 10.3389/fcimb.2022.841139

43. Könönen E, Gursoy UK. Oral *Prevotella* species and their connection to events of clinical relevance in gastrointestinal and respiratory tracts. *Front Microbiol*. 2022;12:798763. doi: 10.3389/fmicb.2021.798763

44. Zupancic K, Kriksic V, Kovacevic I, Kovacevic D. Influence of oral probiotic streptococcus salivarius K12 on ear and oral cavity health in humans: Systematic review. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017;9(2):102–110. doi: 10.1007/s12602-017-9261-2

45. Rodríguez-Fuentes ME, Pérez-Sayáns M, Chauca-Bajaña LA, et al. Oral microbiome and systemic antineoplastics in cancer treatment: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022;27(3):e248–e256. doi: 10.4317/medoral.25121

ОБ АВТОРАХ

* Пашченко Наталья Александровна;

адрес: Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23;
ORCID: 0000-0002-9907-1276;
eLibrary SPIN: 5056-4361;
e-mail: natala.pashchenko2019@gmail.com

Казakov Владимир Фёдорович, профессор;

ORCID: 0000-0002-6477-086X;
eLibrary SPIN: 5355-0714;
e-mail: kazakov@cgma.su

Завьялов Александр Александрович, профессор;

ORCID: 0000-0003-1825-1871;
eLibrary SPIN: 5087-2394;
e-mail: azav06@mail.ru

Олесова Валентина Николаевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-3461-9317;
eLibrary SPIN: 6851-5618;
e-mail: olesova@implantat.ru

Тырышкин Александр Игоревич;

ORCID: 0009-0006-9162-8777;
eLibrary SPIN: 3473-9049;
e-mail: Voltaman98@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Natal'ja A. Pashchenko;

address: 23 Marshala Novikova street, 123098 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-9907-1276;
eLibrary SPIN: 5056-4361;
e-mail: natala.pashchenko2019@gmail.com

Vladimir F. Kazakov, Professor;

ORCID: 0000-0002-6477-086X;
eLibrary SPIN: 5355-0714;
e-mail: kazakov@cgma.su

Aleksandr A. Zavyalov, Professor;

ORCID: 0000-0003-1825-1871;
eLibrary SPIN: 5087-2394;
e-mail: azav06@mail.ru

Valentina N. Olesova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-3461-9317;
eLibrary SPIN: 6851-5618;
e-mail: olesova@implantat.ru

Aleksandr I. Tyryshkin;

ORCID: 0009-0006-9162-8777;
eLibrary SPIN: 3473-9049;
e-mail: Voltaman98@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author