

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-54-59

Цитирование: Григорьевская З.В., Терещенко И.В., Казимов А.Э., Багирова Н.С., Петухова И.Н., Мудунов А.М. и соавт. Микробиота полости рта и ее значение в генезе рака орофарингеальной зоны. Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 54-59

МИКРОБИОТА ПОЛОСТИ РТА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В ГЕНЕЗЕ РАКА ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

З.В. Григорьевская¹, И.В. Терещенко¹, А.Э. Казимов¹, Н.С. Багирова¹, И.Н. Петухова¹, А.М. Мудунов¹, В.Д. Винникова², В.А. Вершинская², Н.В. Дмитриева¹

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

2. ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Для корреспонденции: in. ter68@inbox.ru

Резюме: Статья посвящена определению микробиоты полости рта и ее различиям у больных с плоскоклеточным раком слизистой полости рта и здоровых людей. Также дан обзор литературы по данной проблеме. Согласно полученным собственным данным выявлено, что у пациентов с опухолями орофарингеальной зоны суммарное количество анаэробных бактерий, выделенных с поверхности опухоли и слизистых полости рта было достоверно выше, чем аэробных бактерий и грибов (58% против 42%, $p \leq 0,0001$). Наиболее частым микроорганизмом в группе пациентов с опухолями орофарингеальной области был *Prevotella spp.*, который высевался достоверно чаще, чем у здоровых лиц (35,9% против 4,0% соответственно, $p < 0,0001$). Также в группе больных с опухолями достоверно чаще, чем у здоровых лиц высевали *Fusobacterium spp.* (14,7% против 0%, соответственно, $p < 0,0001$) и *Porphyromonas spp.* (5,9% против 0%, $p < 0,002$). *Veillonella spp.* напротив, высевали чаще в контрольной группе нежели в группе больных с опухолями (42% против 16,5%, соответственно, $p < 0,001$). Среди аэробных микроорганизмов, в обеих группах преобладали *Streptococcus spp.* (52,0% против 65,9%). Разница в частоте их выделения недостоверна ($p > 0,05$). В контрольной группе значимо чаще выделялись *Neisseria spp.* ($p < 0,05$), а в группе больных с опухолями слизистой полости рта *Candida spp.* ($p < 0,01$), хотя абсолютные значения были не столь велики (14–16 штаммов каждого вида в совокупности). Выявленные в биоматериалах от больных с опухолями микробы отражали наличие дисбиоза в микробиоте полости рта. В то же время, являются ли выделенные микроорганизмы одними из этиологических агентов развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, нуждается в более глубоком изучении.

Ключевые слова: рак слизистой полости рта, микробиота, анаэробные бактерии, дисбиоз

Общеизвестными факторами риска рака орофарингеальной зоны являются табакокурение и употребление алкоголя. Однако, в последние годы получено множество данных о том, что микробиота полости рта и ее изменения могут играть опосредованную роль в развитии рака этой локализации [1–5].

Считается, что воздействие микробиоты, способствующее развитию рака, может быть трояким: 1) стимуляция бактериями хронического воспаления (воспалительные медиаторы, продуцируемые при этом процессе вызывают или облегчают пролиферацию клеток, мутагенез, активацию онкогенов и ангиогенез); 2) влияние бактерий на патогенез рака посредством воздействия на пролиферацию клеток (через активацию NF- κ B и ингибирование клеточного апоптоза); 3) продукция бактериями веществ, которые действуют как канцерогены [6].

Высокая частота опухолей орофарингеальной области с вовлечением в процесс соседних анатомических структур (III–IV стадия опухоли по местному распространению) требует комплексного подхода с использованием химио- и лучевой терапии, выполнения расширенных и комбиниро-

ванных оперативных вмешательств с замещением дефектов ревааскуляризованными лоскутами, что, несомненно, ведет к повышенной частоте местных инфекций, которые в свою очередь могут приводить к несостоятельности послеоперационных швов, образованию оростом и свищей, развитию флегмон, сепсиса [7–9]. По литературным данным частота раневых инфекций при хирургическом лечении опухолей орофарингеальной зоны колеблется в значительных пределах и составляет от 22,7 до 73,0% [10–12]. Развитие инфекционных осложнений затрудняет реабилитацию пациентов, приводит к ухудшению качества жизни, отодвигает сроки начала противоопухолевой терапии. Кроме того, послеоперационные инфекционные осложнения, как правило, приводят к увеличению койко-дней и финансовых затрат клиники.

По данным литературы наиболее частыми возбудителями инфекционных осложнений у данной категории больных являются *Staphylococcus aureus* — 26,6–32,6%, *Enterococcus spp.* — 12,0%, *Klebsiella pneumoniae* — 14,1%, *Pseudomonas aeruginosa* — 12,0%, *Candida spp.* — 9,3%, а также анаэробные бактерии — 4%. Причем ассоциации аэробных и анаэробных бактерий имеют место в 88% случаев [6, 13, 14].

Различные острые и хронические воспалительные процессы (кариес, гингивиты, периодонтиты и т. д.) ведут к изменению микробного пейзажа, дисбиозу, что, в свою очередь, ведет к ослаблению местного иммунитета в этой области. На сегодняшний день существует ряд работ, в которых представлена доказательная база, подтверждающая возможность отдельных микроорганизмов способствовать развитию опухолевого процесса, в частности, плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и глотки [15–18].

По литературным данным бактерии, колонизирующие слизистые полости рта, могут вызывать хронический инфекционный процесс, продуцируя различные токсины, вызывая пролиферацию клеток, внутриклеточное накопление патогена, репликацию ДНК, воздействуя на сигнальные пути МАРК (митоген-активируемая протеинкиназа) контролирующие транскрипцию генов, пролиферацию, апоптоз и метаболизм клеток, что приводит к увеличению частоты трансформации клеток и развитию различных мутаций [19]. В связи с этим в настоящее время обсуждается роль бактериального фактора как одного из основных в развитии опухолей слизистых полости рта [4–6, 16, 20].

Целью исследования явилась оценка микробиоты полости рта у больных орофарингеальным раком в сравнении с таковой у здоровых лиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериям включения в исследование отвечали 75 человек: 45 больных раком слизистой оболочки полости рта III–IV ст. и 30 человек, не имевших злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта (контрольная группа). Исследование проводилось в 2018–2019 гг. на базе отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование микробиоты полости рта осуществлялось в микробиологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Характеристики больных отражены в табл. 1.

Средний возраст 45 больных раком орофарингеальной области составил 56,5 лет (от 31 до 82 лет). Соотношение мужчин и женщин было 21:24. Распределение больных по диагнозам представлено в табл. 1.

У 26 (57,8%) больных имела место первичная опухоль, у 19 (42,2%) пациентов — рецидив/продолженный рост опухоли, которому предшествовала полихимиотерапия (n=3), лучевая терапия (n=2), химиолучевая терапия (n=5), операция + лучевая терапия (n=4), комплексное лечение (n=5).

Контрольная группа включала 30 человек, средний возраст — 29,9 лет (от 26 до 59 лет) и была представлена лицами обоего пола (17 мужчин и 15 женщин). В одном случае (6,77%) в анамнезе участника контрольной группы был рак щитовидной железы, оперирован в 1990 году, на момент включения в исследование без рецидива.

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	n/N (%), где N = 45
Средний возраст (пределы)	56,5 (31–82)
Пол:	
Мужчины	21/45 (46,7%)
Женщины	24/45 (53,3%)
Диагноз	
Рак языка	13/45 (28,9%)
Рак слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти	13/45 (28,9%)
Рак слизистой оболочки дна полости рта	9/45 (20,0%)
Рак слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти	5/45 (11,1%)
Рак слизистой оболочки нижней губы	2/45 (4,4%)
Рак слизистой оболочки щеки	2/45 (4,4%)
Рак слизистой оболочки твердого неба	1/45 (2,2%)
Классификация по стадиям и системе TNM	
III стадия	27/45 (60,0%)
T3N0M0	9/45 (20,0%)
T1N1M0	7/45 (15,6%)
T2N1M0	6/45 (13,3%)
T3N1M0	5/45 (11,1%)
IV стадия	18/45 (40,0%)
T2N2M0	5/45 (11,1%)
T3N2M0	4/45 (8,9%)
T4N0M0	9/45 (20,0%)
Сопутствующие заболевания	
Гипертоническая болезнь I–III ст.	8/45 (17,8%)
Сахарный диабет II типа	4/45 (8,9%)
Ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз)	2/45 (4,4%)
Язвенная болезнь 12-перстной кишки/желудка	2/45 (4,4%)
Послеоперационные осложнения	
Инфекционные:	1/45 (2,2%)
Пневмония	1/45 (2,2%)
Неинфекционные:	8/45 (17,8%)
Послеоперационное кровотечение	3/45 (6,7%)
Частичный или полный некроз лоскута	2/45 (4,4%)
Образование свища	2/45 (4,4%)
Несостоятельность швов в области п/о раны	1/45 (2,2%)

Инфекции в онкологии

Всем пациентам ($n=45$) до начала противоопухолевого лечения проводили забор биоматериала с поверхности опухоли, у 10 из них параллельно производили заборы биоматериала с «визуально здоровой» слизистой оболочки полости рта.

В контрольной группе (30 чел., здоровые лица) забор биоматериала выполнялся только со слизистой оболочки полости рта.

Забор биологических материалов осуществляли стерильными тампонами и доставляли в лабораторию в стерильных контейнерах с транспортной средой. Исследовали аэробные и анаэробные компоненты микробиоты. Для получения роста аэробных микроорганизмов использовали жидкие искусственные питательные среды, бульоны на основе сердечно-мозгового экстракта и плотные питательные среды (5% кровяной агар, шоколадный агар, желточно-солевой агар, среда Эндо и Сабуро). Для идентификации анаэробных микроорганизмов первичный посев биоматериала производили на агар Шедлера (с добавлением гемина, менадиона и 5% дефибрированной крови крупного рогатого скота) и тиогликолевый бульон. Инкубация осуществлялась в строго анаэробных условиях с использованием газогенерирующих пакетов GasPak или системы AnaeroGen при температуре 37 °C в течение 48–72 часов. После получения роста колоний на агаре Шедлера, штаммы повторно рассевали на чашки с агаром Шедлера и чашки с 5% кровяным агаром. Далее инкубировали в течение 24 часов: чашки с агаром Шедлера — в анаэробных условиях, с 5% кровяным агаром — в аэробных. Рост колоний на 5% кровяном агаре через 24 часа свидетельствовал об отсутствии строго анаэробной микрофлоры в данном материале. Для идентификации чистой культуры микроорганизмов применяли масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки на приборе MALDI-ToF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Германия). Идентификацию производили в соответствии с инструкцией производителя. Во всех случаях микроорганизмы идентифицировали до вида, однако учитывая многообразие выделенных видов при статистической обработке материала, подсчеты в большинстве случаев производили с учетом рода микроорганизмов. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли с помощью микробиологических анализаторов MicroScan WalkAway 40/96 Plus (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия) и Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе у 45 пациентов с поверхности опухоли (включая 10 пациентов, которым параллельно производили заборы биоматериала с визуально неизменной слизистой полости рта) всего было выделено 293 микроорганизма, в контрольной группе (30 чел.) со слизистой оболочки полости рта было выделено 123 микроорганизма.

Учитывая отсутствие достоверных различий между микрофлорой с поверхности опухоли (45 больных) и с визуально неизменной слизистой щеки (10 больных), было решено сравнить эти данные в совокупности с микрофлорой, выделенной у здоровых лиц (контрольная группа, 30 человек).

Сравнение видового состава и количества микроорганизмов в двух группах отражено в табл. 2. Как видно из таблицы, у исследуемых пациентов и лиц в контрольной группе имели место различия в частоте выделяемой микрофлоры и соотношении анаэробных и аэробных микроорганизмов.

Следует отметить, что у пациентов с опухолями слизистой оболочки полости рта доля анаэробных бактерий статистически значимо выше доли аэробных бактерий и грибов (170/293, 58% против 123/293, 42,1%, соответственно, $p < 0,001$). В контрольной группе наблюдалась противоположная картина: частота выделения анаэробных бактерий была статистически значимо ниже аэробных бактерий и грибов (50/123, 40,7% против 73/123, 59,4%, соответственно, $p < 0,01$).

Анаэробная микрофлора, выделенная из биоматериалов от пациентов с орофарингеальным раком ($n=170$) была представлена 111 штаммами, рост которых был получен с опухоли, а также 59 штаммами, рост которых был получен со слизистой полости рта. Наиболее частым микроорганизмом в группе пациентов с опухолями орофарингеальной области был *Prevotella spp.* который высевался достоверно чаще, чем у здоровых лиц (61/170, 35,9% против 2/50, 4,0% соответственно, $p < 0,0001$). Также в группе больных с опухолями достоверно чаще, чем у здоровых лиц высевали *Fusobacterium spp.* (25/170, 14,7% против 0/50, 0%, соответственно, $p < 0,0001$) и *Porphyromonas spp.* (10/170, 5,9% против 0/50, 0%, $p < 0,002$). *Veillonella spp.* напротив, высевали чаще в контрольной группе нежели в группе больных с опухолями (21/50, 42% против 28/170, 16,5%, соответственно, $p < 0,001$).

Достоверных различий в относительном количестве других анаэробных микроорганизмов в группе пациентов и в контрольной группе, а именно: *Gemella spp.* (5,9% и 4,0%, соответственно), *Granulicatella spp.* (4,7% и 4,0%, соответственно), *Actinomyces spp.* (4,1% и 4,0%, соответственно), а также прочих анаэробных микроорганизмов отмечено не было. Во всех случаях разница статистически недостоверна ($p > 0,05$).

Род *Prevotella* преимущественно был представлен *Prevotella melaninogenica* (38,3%). Реже выделяли *P. nigrescens*, *P. intermedia*, *P. denticola*, *P. histicola*, *P. salivae*. Среди *Veillonella spp.* в 42,9% регистрировали *V. parvula*, в остальных случаях — *V. dispar* и *V. atypica*. Род *Fusobacterium spp.* в 64,0% случаев был представлен *F. nucleatum*. Среди штаммов *Porphyromonas spp.* были выделены *P. endodontalis*, *P. uenonis* и *P. gingivalis*. *Actinomyces spp.* были преимущественно представлены *Actinomyces odontolyticus*, а *Granulicatella spp.* — исключительно *Granulicatella adiacens*.

Таблица 2. Виды и количество микроорганизмов, выделенных со слизистой полости рта у пациентов с орофарингеальным раком (с поверхности опухоли 45 больных и со слизистой полости рта 10 больных) и у 30 больных контрольной группы

Микроорганизмы	Количество выделенных микроорганизмов/%		
	В исследуемой группе с поверхности опухоли (45 больных) + со слизистой полости рта (10 больных)	В контрольной группе — со здоровой слизистой полости рта (30 больных)	p
Анаэробные микроорганизмы			
<i>Prevotella spp.</i>	61 (35,9%)	2 (4,0%)	< 0,0001
<i>Veillonella spp.</i>	28 (16,5%)	21 (42,0%)	< 0,001
<i>Fusobacterium spp.</i>	25 (14,7%)	-	< 0,0001
<i>Porphyromonas spp.</i>	10 (5,9%)	-	< 0,002
<i>Gemella spp.</i>	10 (5,9%)	2 (4,0%)	Н. Д.*
<i>Granulicatella spp.</i>	8 (4,7%)	2 (4,0%)	Н. Д.
<i>Actinomyces spp.</i>	7 (4,1%)	2 (4,0%)	Н. Д.
<i>Bacteroides spp.</i>	5 (2,9%)	4 (8,0%)	Н. Д.
<i>Rothia spp.</i>	4 (2,4%)	3 (6,0%)	Н. Д.
<i>Lactobacillus spp.</i>	3 (1,8%)	3 (6,0%)	Н. Д.
<i>Bifidobacterium spp.</i>	-	3 (6,0%)	Н. Д.
Прочие	9 (5,3%)	8 (16,0%)	Н. Д.
Всего анаэробных микроорганизмов	170 (100%)	50 (100%)	
Аэробные микроорганизмы			
<i>Streptococcus spp.</i>	64 (52,0%)	48 (65,8%)	Н. Д.
<i>Staphylococcus spp.</i>	14 (11,4%)	7 (9,6%)	Н. Д.
<i>Haemophilus spp.</i>	9 (7,3%)	5 (6,8%)	Н. Д.
<i>Neisseria spp.</i>	7 (5,7%)	12 (16,4%)	< 0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (2,4%)	-	Н. Д.
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (2,4%)	-	Н. Д.
<i>Klebsiella spp.</i>	2 (1,6%)	-	Н. Д.
<i>E. coli</i>	2 (1,6%)	-	Н. Д.
Прочие бактерии	3 (2,4%)	-	Н. Д.
Грибы рода <i>Candida (spp.)</i>	16 (13,0%)	1 (1,4%)	< 0,01
Всего аэробных микроорганизмов	123 (100%)	73 (100%)	

* Н. Д. — недостаточно.

Аэробная микрофлора (n=123) в группе больных с опухолями и в контрольной группе включала *Streptococcus spp.* (52,0% и 65,8%, соответственно), *Haemophilus spp.* (7,3% и 6,8%, соответственно), *Staphylococcus spp.* (11,4% и 9,6%, соответственно), *Neisseria spp.* (5,7% и 16,4%, соответственно), *Candida spp.* (13,0% и 1,4%, соответственно), а также прочие аэробные микроорганизмы. Разница в частоте их выделения в обеих группах во всех случаях незначительна ($p > 0,05$), за исключением *Neisseria spp.* ($p < 0,05$) и *Candida spp.* ($p < 0,01$). Причем, нейссерии достоверно чаще выделя-

ли в контрольной группе, а *Candida spp.* — в группе больных с опухолями слизистой полости рта.

Streptococcus spp. были представлены преимущественно видами, обычно населяющими глотку — *Streptococcus mitis* (21,4%), *Streptococcus oralis* (28,6%) и другими стрептококками группы «viridans». Из рода *Haemophilus* определено 2 вида — *H. parahaemolyticus* и *H. parainfluenzae*. *Staphylococcus spp.* включали группу коагулазо-негативных стафилококков. *Neisseria spp.* была представлена *N. perflava*, *N. subflava* и *N. cinerea*. Грамотрицательные палочки рода

Klebsiella spp. регистрировали двух видов: *K. oxytoca* и *K. pneumoniae*. Дрожжевые грибы *Candida spp.* были представлены также двумя видами: *C. albicans* и в одном случае — *C. dubliniensis*. Следует отметить, что дрожжеподобные грибы нередко колонизируют полость рта, в первую очередь, при наличии стоматологических конструкций — протезов. Кроме того, повышенная частота выделения *Candida spp.* со слизистых полости рта также наблюдается у больных, перенесших лучевую терапию по поводу орорфарингеального рака.

Существенных различий в видовом составе микробиоты у пациентов орорфарингеальным раком в зависимости от локализации опухоли выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время считается, что микробиота полости рта композиционно и функционально ассоциирована с мутационными изменениями при раке полости рта [15]. Полагают, что это происходит в результате повреждения слизистой, гиперпролиферации эпителиальных клеток и воспаления [21, 22].

По данным культуральных и молекулярно-биологических методов исследования, в состав микробиоты ротовой полости входят представители свыше 700 видов бактерий [23]. Изменения в их соотношении приводят к дисбиозу. Кроме того, существует прямая взаимосвязь между микробным пейзажем полости рта (микробиотой) и обменными процессами в организме человека, а также местным иммунитетом.

К сожалению, большинство исследований идентифицируют тот или иной компонент дисбиоза, а данные, полученные с помощью хроматографических исследований, регистрирующие такое огромное количество микроорганизмов в биоматериалах из полости рта, практически не сравнимы с данными микробиологических исследований, которые не могут показать все многообразие микроорганизмов, населяющих слизистую орорфарингеальной области. Большую роль также играют значительные различия в методологии исследований (так, например, Mager D. L. et al. (2005) изучали слюну больных), что тоже вносит вклад в оценку роли микробиоты в канцерогенезе опухолей полости рта [21, 24, 25].

Наше исследование выполнялось путем культурального исследования и в нем было показано, что наиболее часто выделяемыми из биоматериалов, полученных с поверхности опухоли, были анаэробные микроорганизмы *Prevotella spp.*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp.* Среди аэробных микроорганизмов преобладали *Streptococcus spp.*

Существенных различий в частоте микроорганизмов, выделенных из мазков с опухоли и из мазков с визуально неизменной слизистой щеки у больных раком слизистой полости рта, не было.

В то же время выявлены выраженные различия микробиоты полости рта у больных раком фарингеальной зоны

(статистически значимо чаще были выделены анаэробные бактерии *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas spp.* и *Prevotella spp.* и дрожжевые грибы *Candida spp.*) и у здоровых лиц (статистически значимо чаще были выделены анаэробные бактерии *Veillonella spp.* а также аэробные бактерии *Neisseria spp.*).

Некоторые авторы приходят к выводу, что *Fusobacterium nucleatum* является микроорганизмом, ассоциированным с опухолевым процессом в полости рта. Это в определенной степени согласуется с полученными нами данными о том, что в мазках с опухоли количество выделенных *Fusobacterium spp.*, включая *Fusobacterium nucleatum*, было достоверно большим, чем у здоровых пациентов.

В то же время пока не до конца ясно, являются ли наблюдаемые изменения в микробном сообществе слизистой полости рта ассоциированными с опухолью, промотирующими ее развитие или вовлеченными в патогенез опухоли [21].

Также следует отметить, что результаты сравнения состава микробиоты в образцах с опухоли с нормальной тканью слизистой при орорфарингеальном раке в различных исследованиях нередко являются конфликтующими, при этом сходство микробиоты наблюдается только в парных образцах, полученных от одного и того же пациента, как и в нашем исследовании [22].

Как видно и из данных литературы, и из данных нашего исследования, вопрос о том, являются ли выделенные микроорганизмы одними из этиологических агентов развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта нуждается в более глубоком изучении [6, 21].

ЛИТЕРАТУРА

1. La Rosa G. R. M., Gattuso G., Pedulla E., Rapisarda E., Nikolosi D., Salmeri M. Association of oral dysbiosis with oral cancer development (Review) // *Oncology Letters*, 2020; 19: 3045–3058. Doi: 10.3892/ol. 2020.11441
2. Ling Zhang, Yan Liu, Hua Jun Zheng, Chen Ping Zhang. The Oral Microbiota May Have Influence on Oral Cancer // *Front. Cel. Infect. Microbiol.*, 2020; 9: 476. Doi: 10.3389/fcimb. 2019.00476
3. Лебедев С. Н., Богатов В. В., Червинец В. М., Червинец Ю. В., Червинец А. В., Трошин А. В. Микробиоценоз основных биотопов полости рта у пациентов с карциномой языка на этапах комплексного лечения. *Стоматология*, 2015, N1, с. 30–34. Doi: 10.17116/stomat201594130–34
4. Raghavendra Byakodi, R Krishnappa, Vaishali Keluskar, Anjana Bagewadi, Arvind Shetti. The Microbial Flora Associated with oral carcinomas // *Quintessence Int*, 2011, 42 (9):e118–23
5. Mok S. F., Karuthan C., Cheah Y. K., Ngeow W. C., Rosnah Z., Yap S. F., Ong H. K. A. The Oral Microbiome Community Variations Associated with Normal, Potentially Malignant Disorders and Malignant Lesions of the Oral Cavity // *Malays J Pathol* 2017; 39 (1):1–15
6. Karpiński T. M. Role of Oral Microbiota in Cancer Development // *Microorganisms*.— 2019.— 7 (1): 20. Doi: 10.3390/microorganisms7010020

7. Матякин Е.Г., Иванов В.М., Иванова О.В., Шейкин М. В// Хирургическая реабилитация больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта.— Инфекции в хирургии.— 2013.— т. 11., N4.— С. 40–43.
8. Girod D. A., McCulloch T. M., Tsue T. T., Weymuller E. J. Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures. *Head Neck* 1995; 17 (1):7–13
9. Anjali K, Arun A. B., Bastian T. S., Parthiban R, Selvamani M, Adarsh H. Oral Microbial Profile in Oral Cancer Patients Before And After Radiation Therapy in A Cancer Center — A Prospective Study // *J Oral Maxillofac Pathol* 2020; 24 (1):117–124
10. Кропотов М.А., Матякин Е.Г., Желтова А.В., Дмитриева Н.В.// Гнойные осложнения при хирургическом лечении больных раком полости рта и их профилактика.— Антибиотики и химиотерапия.— 1999.— т. 4, N5.— С. 29–32.
11. So Yeon Park, Mi Suk Kim, Joong Sik Eom, Jin Seo Lee, Young Soo Rho. Risk factors and etiology of surgical site infection after radical neck dissection in patients with head and neck cancer // *Korean J Intern Med* 2016; 31 (1): 162–169. Doi: 10.3904/kjim. 2016.31.1.162
12. Hirakawa H., Hasegawa Y., Hanai N., Ozawa T., Hyodo I., Suzuki M. Surgical site infection in clean-contaminated head and neck cancer surgery: risk factors and prognosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013; 270 (3): 1115–23. Doi: 10.1007/s00405-012-2128-y
13. Yasusei Kudo, Hidesuke Tada, Natsumi Fujiwara, Yoshiko Tada, Takaaki Tsunematsu, Yoichiro Miyake, Naozumi Ishimaru. // *Oral environment and cancer. Genes Environ.*— 2016.— 38 (1): 13. Doi: 10.1186/s41021-016-0042-z
14. Belusic-Gobic M., Car M., Juretic M., Cerovic R., Gobic D., Golubovic V. // Risk factors for wound infection after oral cancer surgery.— *Oral Oncol.*— 2007.— 43 (1) — 77–81. Doi: 10/1016/j.oraloncol. 2006.01.006
15. Shun-Fa Yang, Hsien-Da Huang, Wen-Lang Fan, Yuh-Jyh Jong, Mu-Kuan Chen, Chien-Ning Huang, Chun-Yi Chuang, Yu-Lun Kuo, Wen-Hung Chung, Shih-Chi Su. Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer. *Oral Oncol* 2018; 7: 1–8. Doi: 10.1016/j.oraloncology. 2017.12.005
16. Chia-Yu Yang, Yuan-Ming Yeh, Hai-Ying Yu, Chia-Yin Chin, Chia-Wei Hsu, Hsuan Liu, Po-Jung Huang, Song-Nian Hu, Chun-Ta Liao, Kai-Ping Chang, Yu-Liang Chang / *Oral Microbiota Community Dynamics Associated with Oral Squamous Cell Carcinoma Staging* // *Front. Microbiol*, 2018; 9: 862/Doi:10.3389/fmicb. 2018.00862
17. Nezar Noor Al-hebshi, Akram Thabet Nasher, Mohamed Yousef Maryoud, Husham E. Homeida, Tsute Chen, Ali Mohamed Idris, Newell W. Johnson. Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma. // *Scientific Reports*, 2017; 7: 1834. Doi: 10.1038/s41598-017-02079-3
18. Mukherjee P. K., Wang H, Retuerto M, Zhang H, Burkey B, Ghanmoun MA, et al, 2017 Bacteriome and Mycobiome associations in oral tongue cancer. *Oncotarget* 8: 97273–97289
19. Yang S. H., Sharrocks A. D., Whitmarsh A. J. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation // *Gene*— 2013; 513: 1–13.
20. Indranil Chattopadhyay, Mukesh Verma, Madhusmita Panda. Role of oral microbiome signatures in diagnosis and prognosis of oral cancer. // *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2019, 18:1–19 Doi: 10.1177/1533033819867354
21. Divya Gopinath, Rohit Kunat Menon, Moinak Banerjee, Richard Su Yuxiong, Michael George Botelho, Newell W. Johnson. Culture independent studies on bacterial dysbiosis in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review. *Crit Rev Oncol/Hematol.*— 2019; 139: 31–40. Doi: 10.1016/j.critrevoncol. 2019.04.018
22. Wang H, Funchain P. Bebek G, Altemus J, Zhang H, Niazi F, et al. 2017, Microbiomic differences in tumor and paired-normal tissue in head and neck squamous cell carcinomas. *Genome Med* 9 (1):14
23. Aas JA., Paster BJ, Stokes L. N., Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity // *J of Clin Microbiol* 2005; 45 (11) — 5721–5732
24. Базирова Н.С., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Терещенко И.В. Микробиота как часть микробиоты: особенности методов изучения на современном этапе. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2019; 22 (11):3–8. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-11-00>
25. Mager DL, Haffajee AD, Devlin PM, Norris CM, Posner MR, Goodson JM. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: A descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. // *Journal of Translational Medicine*, 2005; 3: 27