

Роль пародонтопатогенов в канцерогенезе плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

А.Э. Казимов¹, А.М. Мудунов², З.В. Григорьевская¹, И.А. Задеренко¹, С.Б. Алиева¹, Н.С. Багирова¹,
И.Н. Петухова¹, И.В. Терещенко¹, М.Б. Пак¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, Московская обл., Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Александр Эркинович Казимов mr.kazimov@yandex.ru

Цель исследования — оценить влияние пародонтопатогенных микроорганизмов на развитие плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и риск его рецидива.

Материалы и методы. Проведено микробиологическое исследование биоматериалов 150 пациентов. Основная группа включала 100 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта T3 — T4 и была разделена на 2 подгруппы по 50 пациентов в каждой. В контрольную группу вошли 50 пациентов.

Результаты. Анализируя результаты, полученные в подгруппе первичных пациентов, выявлены следующие закономерности: у 2 (50 %) из 4 пациентов, у которых выделены *Fusobacterium* spp., развился рецидив основного заболевания, также отмечен случай отдаленного метастазирования в кости. Из 35 пациентов, в биоматериале которых обнаружены *Prevotella* spp., у 16 (45,7 %) выявлен рецидив опухолевого процесса. Из 10 пациентов с *Veillonella* spp. рецидив развился у 20 %. Из аэробов чаще всего встречались *Streptococcus* spp. Из пациентов, прошедших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина, рецидивы развились у 28,5 %, а отдаленные метастазы — у 4,7 %. В подгруппе повторных пациентов выявлены следующие закономерности: из 27 пациентов, у которых выделены *Fusobacterium* spp., рецидив основного заболевания развился у 63 %. Из 26 пациентов, в биоматериале которых обнаружены *Prevotella* spp., у 11 (42,3 %) развился местный рецидив. Из 24 пациентов с *Veillonella* spp. рецидив развился у 33,3 %. Среди аэробов чаще всего выделялись *Streptococcus* spp., рецидивы развивались в 21 % случаев.

Ключевые слова: пародонтопатогены, плоскоклеточный рак, *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Gemella* spp., *Treponema denticola*

Для цитирования: Казимов А.Э., Мудунов А.М., Григорьевская З.В. и др. Роль пародонтопатогенов в канцерогенезе плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):74–85.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-74-85



Role of periodontal pathogens in carcinogenesis of squamous-cell carcinoma of the oral mucosa

A.E. Kazimov¹, A.M. Mudunov², Z.V. Grigorievskaya¹, I.A. Zaderenko¹, S.B. Alieva¹, N.S. Bagirova¹, I.N. Petukhova¹,
I.V. Tereshchenko¹, M.B. Pak¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Hwy, Moscow 115478, Russia;

²Lapino Clinical Hospital, 111 1st Uspenskoe Hwy, Lapino Village, Odintsovsky Dst., Moscow Region, Russia

The study objective is to evaluate the effect of periodontal microorganisms on development of squamous-cell carcinoma of the oral mucosa and the risk of its recurrence.

Materials and methods. Microbiological study of biomaterials from 150 patients was performed. The study group included 100 patients with T3–T4 squamous-cell carcinoma of the oral mucosa and was subdivided into two subgroups with 50 patients in each. The control group included 50 patients.

Results. Analysis of the results obtained in the subgroup of primary patients showed the following trends: in 2 (50 %) of 4 patients with *Fusobacterium* spp., recurrence of the main disease was observed as well as a case of distant metastasis into the bones. Among 35 patients with *Prevotella* spp. in the biomaterials, in 16 (45.7 %) recurrence of the tumor was observed. Among 10 patients with *Veillonella* spp., recurrence was observed in 20 %. The most common aerobic microorganism was *Streptococcus* spp. Among patients who underwent treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, recurrence was diagnosed in 28.5 %, distant metastases in 4.7 %. In the subgroup of repeat patients, the following trends were observed: among 27 patients with *Fusobacterium* spp., recurrence of the main disease was observed in 63 %. Among 26 patients with *Prevotella* spp. in the biomaterial, in 11 (42.3 %) local recurrence was observed. Among 24 patients with *Veillonella* spp., recurrence developed in 33.3 %. The most common aerobic microorganism was *Streptococcus* spp., recurrences developed in 21 % of cases.

Key words: periodontic pathogens, squamous-cell carcinoma, *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Gemella* spp., *Treponema denticola*

For citation: Kazimov A.E., Mudunov A.M., Grigorievskaya Z.V. et al. Role of periodontal pathogens in carcinogenesis of squamous-cell carcinoma of the oral mucosa. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2020;10(4):74–85. (In Russ.).

Введение

На долю злокачественных новообразований области головы и шеи приходится около 20 % в общей структуре онкологической заболеваемости. Рак орорфарингеальной области диагностируют в 3–7 % случаев злокачественных новообразований. Он занимает 9–13-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями [1–3]. Несмотря на то что злокачественные новообразования данной области доступны визуальному осмотру, доля пациентов, обращающихся за специализированной помощью уже с III–IV стадиями, остается достаточно высокой и составляет около 62 % (III стадия – 28,4 %, IV – 33,6 %) [1, 4, 5]. Такая ситуация требует комплексного подхода к лечению, включающего химио- и лучевую терапию, расширенные и комбинированные оперативные вмешательства с замещением дефектов реваккуляризованными лоскутами [1, 6]. Несмотря на современные возможности лечения злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, доля инфекционных осложнений достаточно велика и достигает 50 %. Основные факторы риска развития инфекций в послеоперационном периоде – большая длительность оперативного вмешательства, массивная интраоперационная кровопотеря, химиолучевое лечение в анамнезе, некроз лоскутов.

Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде развиваются в 22,7–32,1 % случаев, по некоторым данным – в 73 %. Местные инфекции могут приводить к несостоятельности послеоперационных швов, образованию оростом и свищей, развитию флегмон, сепсиса [2, 7–10]. Все это затрудняет реабилитацию пациентов, приводит к ухудшению качества жизни, отодвигает сроки начала противоопухолевой терапии в послеоперационном периоде. Наиболее частыми возбудителями инфекционных осложнений у этой категории больных являются *Staphylococcus aureus* (26,6–32,6 %) и *Enterococcus* spp. (12,0 %), *Klebsiella pneumoniae* (14,1 %), *Pseudomonas aeruginosa* (12,0 %), *Candida* spp. (9,3 %), а также анаэробные бактерии (4 %) и аэробно-анаэробные ассоциации (88 %) [11–14].

Полость рта представляет собой уникальную экосистему со своим микробным пейзажем – микробиотой. Существует прямая взаимосвязь между микробиотой и обменными процессами в организме. Состав микробиома призван улучшать обменные процессы, способствовать укреплению местного иммунитета. Но при изменении его состава ситуация меняется. Это может приводить в том числе к изменению экспрессии

генов, мутациям и развитию онкологического процесса в полости рта.

По мнению ряда авторов, в слюне и на слизистой оболочке полости рта содержится около 770 видов микроорганизмов, которые выполняют различную функцию, в том числе защитную [15, 16]. Острые и хронические воспалительные процессы (кариес, гингивиты, пародонтиты и т.д.) изменяют микробный пейзаж, ведут к дисбиозу, что, в свою очередь, ослабляет местный иммунитет в этой области. Существует ряд работ, в которых представлены доказательства того, что некоторые пародонтопатогенные микроорганизмы, а именно их эндотоксины (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, *Prevotella* spp., *Veillonella* spp., *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium* spp. и др.) могут быть канцерогенами [11–13, 17].

С начала 2000-х гг. опубликована серия работ, в которых рассматривался вопрос о возможности влияния отдельных микроорганизмов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, *Prevotella* spp., *Veillonella* spp., *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium* spp. и др., на развитие не только инфекционных заболеваний зубочелюстной системы, но и опухолей, в частности плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и глотки [5, 13, 15, 18–20]. Исследования показали, что бактерии могут вызывать хронический инфекционный процесс и продуцировать различные токсины, которые нарушают клеточный цикл и pH. В свою очередь, хронические инфекции вызывают пролиферацию клеток, внутриклеточное накопление патогенов, репликацию ДНК и воздействуют на сигнальные пути MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы). MAPK – группа мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих транскрипцию генов, пролиферацию, апоптоз и метаболизм клеток, что приводит к увеличению частоты трансформации клеток в опухолевые [16, 17].

Группа исследователей Познаньского медицинского университета им. Кароля Марцинковского под руководством Т.М. Карпи́нски провела метаанализ данных о роли пародонтопатогенов в канцерогенезе плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта [11]. Они выявили взаимосвязь некоторых бактерий с плоскоклеточным раком полости рта, например: *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas gingivalis* и *Capnocytophaga gingivalis*. Рак слизистой оболочки полости рта и предопухолевое состояние также связывают с бактериями из родов *Fusobacterium*,

Veillonella, *Actinomyces*, *Clostridium*, *Haemophilus* и *Enterobacteriaceae* [21].

В одном из проведенных исследований D. Mager и соавт. изучали 40 видов бактерий, встречающихся в полости рта у здоровых добровольцев и у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Выявлено превышение содержания 3 видов микроорганизмов (*Capnocytophaga gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* и *Streptococcus mitis*) в слюне больных плоскоклеточным раком полости рта. Эти 3 вида бактерий были предложены в качестве диагностических маркеров: было доказано, что у пациентов с повышенным содержанием микроорганизмов в слюне в дальнейшем в 80 % случаев развивался рак слизистой оболочки полости рта [22].

Streptococcus anginosus — особенно важный маркер рака головы, шеи и пищевода [23–25]. В исследованиях H. Sakamoto и соавт. у больных раком полости рта стрептококки чаще всего выделялись (*S. intermedius*, *S. constellatus*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. salivarius*) из метастатических шейных лимфатических узлов, а среди анаэробных бактерий — *Peptostreptococcus* spp. [26].

Y. Zhang и соавт. предполагают, что существует 3 механизма действия микробиоты полости рта на патогенез рака.

Первый механизм — хроническое воспаление. Медиаторы воспаления вызывают или облегчают пролиферацию клеток, мутагенез, активацию онкогенов и ангиогенез. Второй механизм — влияние на пролиферацию клеток, перестройку цитоскелета, активацию NF-κB и ингибирование клеточного апоптоза. Третий механизм — продукция эндотоксинов, которые могут быть канцерогенными [27].

Анаэробы, такие как *Porphyromonas*, *Prevotella* и *Fusobacterium*, вызывают заболевания пародонта и хронические воспалительные процессы. Эти бактерии стимулируют выработку медиаторов воспаления и оказывают вредное воздействие на фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, а также компоненты внеклеточного матрикса. Пародонтопатогены влияют на рост местных концентраций различных цитокинов, включая интерлейкин 1β, 6, 17, 23, фактор некроза опухоли α (TNF-α) и матриксные металлопротеиназы MMP-8 и MMP-9 [28].

M.C. Mendoza и соавт., S.H. Yang и соавт., M.T. Nieminen и соавт. в своих исследованиях продемонстрировали, что Td-CTLР превращает proMMP-8 и MMP-9 в их активные формы. Кроме того, Td-CTLР способен разрушать тканевые ингибиторы металлопротеиназ TIMP-1 и TIMP-2, α1-антихимотрипсин, а также компонент C1q. Доказано, что MMP регулируют инвазию опухолевых клеток, экстравазацию, ангиогенез и воспаление и оказывают значительное влияние на микроокружение опухоли [5, 13, 15, 16–18, 29]. Необходимо отметить, что в нашей стране подобные исследования не проводились.

Porphyromonas gingivalis обладает сильным антиапоптотическим действием и может подавлять химически индуцированный апоптоз. Бактерия активирует передачу сигналов Jak1-Stat3 (сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT) на митохондриальной мембране, ингибирует активность проапоптотического белка, увеличивает соотношение белков Bcl2 (антиапоптотические) и Bax (проапоптотические), вследствие чего происходит свертывание высвобождения эффекторного цитохрома из процесса апоптоза. В дальнейшем блокируется активация как каспазы-9, так и эффектора каспазы-3. Примечательно, что *Porphyromonas gingivalis* подавляет апоптоз в эпителиальных клетках несколькими путями. Экспрессия микроРНК модулируется, и активация miR-203 приводит к ингибированию SOCS3 (супрессор передачи сигналов цитокинов 3) и последующему подавлению апоптоза. *Porphyromonas gingivalis* секретирует нуклеозиддифосфатазину, которая может функционировать в качестве АТФазы и предотвращать АТФ-зависимый апоптоз, опосредованный через пуриnergический рецептор P2X7, который играет решающую роль в стимуляции роста клеток, неоваскуляризации, метастазировании и секреции воспалительных цитокинов [30–33].

Fusobacterium nucleatum может усилить пролиферацию и миграцию клеток благодаря сигнальным молекулам, которые включают киназы, участвующие в контроле клеточного цикла. Бактерия также активирует p38, что приводит к секреции MMP-9, MMP-13 (коллагеназа 13), и, как следствие, играет важную роль в инвазии опухоли и метастазировании [34, 35].

LPS-активированные воспалительные цитокины *Fusobacterium nucleatum* включают интерлейкины 1β, 6 и TNF-α. Хронический воспалительный процесс нарушает прикрепление пародонта и ведет к повреждению тканей [36]. Инфекция *Fusobacterium nucleatum* модулирует несколько антиапоптотических путей, индуцирует передачу сигналов NF-κB как следствие активации Toll-подобного рецептора [37]. Важное значение имеет адгезин/инвазин FadA, который связывается с E-кадхерином на клетках карциномы и активирует передачу сигналов β-катенина. Этот путь приводит к усилению транскрипционной активности, активации провоспалительных цитокинов, онкогенов и стимуляции пролиферации раковых клеток [35]. FadA является ключевым фактором вирулентности *Fusobacterium nucleatum* и изменяет инфильтрацию макрофагами и метилирование промотора циклинзависимого ингибитора киназы 2A (CDKN2A) в раковых поражениях [37]. *Fusobacterium nucleatum* может также активировать передачу сигналов β-катенина через свой липосахарид. В этом процессе наблюдается усиление экспрессии β-катенина, онкогенов C-тус и циклина D1 [38]. Кроме того, *Fusobacterium nucleatum* активирует p38, что приводит к секреции MMP-9 и MMP-13, которые играют

очень важную роль в инвазии раковых клеток и метастазировании [34].

Одним из основных цитокинов воспалительного ответа является TNF- α . Этот цитокин синтезируется моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, фибробластами, лимфоцитами и тучными клетками в ответ на многие факторы, включая бактериальный липосахарид. TNF- α значимо индуцирует продукцию активных кислородных соединений, лейкотриенов, простагландинов и металлопротеиназ [39], приводит к уменьшению количества остеогенных клеток и фибробластов. В отличие от больших количеств TNF- α , которые связаны с разрушением опухоли, воздействие малых количеств этих молекул связано с развитием опухолевого процесса [40]. Активация онкогенных сигнальных путей в эпителиальных клетках, включая сигнальный путь Wnt и NF- κ B, имеет решающее значение для индуцированного TNF- α роста опухоли [41]. Кроме того, TNF- α обладает способностью вызывать повреждение ДНК за счет продукции активных форм кислорода [42]. Было показано, что TNF- α влияет на процессы подвижности и инвазии посредством индукции экспрессии MMP [43] и моделирования продукции различных ангиогенных факторов, таких как интерлейкин-8, VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и основной фактор роста фибробластов [44].

В настоящее время активно обсуждается роль бактериального фактора как одного из основных в развитии как первичных опухолей полости рта, так и их рецидивов [11–13].

Цель исследования — оценить влияние пародонтопатогенных микроорганизмов на развитие плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и риск его рецидива.

Материалы и методы

Работа выполнена с 2018 по 2020 г. на базе отделения опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. В исследование были включены 150 пациентов. В основную группу вошли 100 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта T3 – T4. Эта группа была разделена на 2 равные подгруппы по 50 пациентов в каждой. В 1-ю подгруппу были включены пациенты с впервые установленным диагнозом (первичные), во 2-ю группу — пациенты с рецидивами, ранее прошедшие специализированное лечение (повторные). Под термином «повторные пациенты» понимаются пациенты с рецидивным процессом — повторным развитием опухоли через 12 мес после лечения и/или остаточной опухолью (продолженным ростом менее чем через 12 мес).

В контрольную группу вошли 50 пациентов без онкологической патологии полости рта (здоровые добровольцы).

Длительность наблюдения за больными обеих групп варьировала от 12 до 26 мес, медиана составила 17 мес.

В основной группе по результатам микробиологического исследования биоматериалов, взятых с поверхности опухоли и со здоровой слизистой оболочки, и определения чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам была назначена антибиотикопрофилактика.

В основную группу вошли 52 (52 %) мужчины и 48 (48 %) женщин. Возраст пациентов варьировал от 31 до 82 лет, средний возраст 56,5 года. Заболеваемость плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в незначительной степени зависела от пола (46,1 % мужчин, 45,8 % женщин) и была максимальной у пациентов 60–69 лет. Однако заболеваемость также была высокой у пациентов 50–59 лет (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту, абс. (%)

Table 1. Distribution of the patients of the study group per sex and age, abs. (%)

Возраст, лет Age, years	Мужчины Men	Женщины Women	Итого Total
30–39	3 (5,8)	1 (2,1)	4 (4,0)
40–49	7 (13,5)	6 (12,5)	13 (13,0)
50–59	13 (25,0)	10 (20,8)	23 (23,0)
60–69	24 (46,1)	22 (45,8)	46 (46,0)
70–79	5 (9,6)	6 (12,5)	11 (11,0)
≥80	0 (0)	3 (6,3)	3 (3,0)
<i>Итого</i> <i>Total</i>	<i>52 (52,0)</i>	<i>48 (48,0)</i>	<i>100 (100,0)</i>

В первую подгруппу (первичные) были включены пациенты с впервые установленным диагнозом рака слизистой оболочки полости рта T3 – T4. Примерно в одинаковом количестве случаев наблюдались опухоли T3 – 27 (54 %), T4 – 23 (46 %) (любая N). С одинаковой частотой встречалось поражение регионарного лимфоколлектора: N1 – 13 (26 %), N2 – 13 (26 %). Чаще всего выявлены опухоли без поражения регионарного лимфоколлектора – 14 (28 %) и 10 (20 %) соответственно. Примерно с одинаковой частотой встречались опухоли с распространением в регионарные лимфатические узлы в группах T3 и T4 (табл. 2).

В подгруппе первичных пациентов ($n = 50$) рак слизистой оболочки полости рта имел следующую локализацию: альвеолярный отросток нижней челюсти – у 13 больных (26 %), язык – у 13 (26 %), дно полости рта – у 11 (22 %), альвеолярный отросток верхней челюсти – у 8 (16 %), щека – у 2 (4 %), нижняя губа – у 2 (4 %), твердое небо – у 1 (2 %) (табл. 3).

Таблица 2. Распределение первичных пациентов в зависимости от распространенности опухолевого процесса по классификации TNM, абс. (%)

Table 2. Distribution of the primary patients per tumor severity according to the TNM classification, abs. (%)

T	N0	N1	N2
T3	14 (51,9)	6 (22,2)	7 (25,9)
T4	10 (43,5)	7 (30,4)	6 (26,1)

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухолевого процесса, абс. (%)

Table 3. Distribution of the patient per tumor site, abs. (%)

Диагноз Diagnosis	Первичные пациенты Primary patients	Повторные пациенты Repeat patients
Рак слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти Cancer of the mucosa of the lower alveolar ridge	13 (26,0)	23 (46,0)
Рак слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти Cancer of the mucosa of the upper alveolar ridge	8 (16,0)	13 (26,0)
Рак слизистой оболочки дна полости рта Cancer of the mucosa of the oral floor	11 (22,0)	8 (16,0)
Рак слизистой оболочки щеки Cancer of the buccal mucosa	2 (4,0)	0
Рак языка Tongue cancer	13 (26,0)	5 (10,0)
Рак слизистой оболочки твердого неба Cancer of the mucosa of the palate	1 (2,0)	1 (2,0)
Рак слизистой оболочки нижней губы Cancer of the mucosa of the lower lip	2 (4,0)	0

Во второй подгруппе (повторные) опухоли категории Т3 наблюдались чаще, чем Т4 (72 и 28 %, $p < 0,001$). На долю Т3N0M0 приходилось 58,3 % случаев, что статистически значимо больше, чем доля Т3N1M0 и Т3N2M0 (22,2 и 19,4 % соответственно, $p < 0,001$). Поражение регионарного лимфоколлектора: N1 – 12 случаев (23 %), N2 – 10 (20 %) (табл. 4).

В подгруппе повторных пациентов плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта имел следующую локализацию: альвеолярный отросток нижней

челюсти – у 23 (46 %), альвеолярный отросток верхней челюсти – у 13 (26 %), дно полости рта – у 8 (16 %), язык – у 5 (10 %) и твердое небо – у 1 (2 %) (см. табл. 3).

Таблица 4. Распределение пациентов с рецидивом или продолженным ростом в зависимости от распространенности опухолевого процесса по классификации TNM, абс. (%)

Table 2. Distribution of the patients with relapse or continued growth per tumor severity according to the TNM classification, abs. (%)

T	N0	N1	N2
T3	14 (51,9)	6 (22,2)	7 (25,9)
T4	10 (43,5)	7 (30,4)	6 (26,1)

Всем первичным больным ($n = 50$) без исключения на 1-м этапе была выполнена операция разного объема. В послеоперационном периоде все пациенты прошли дополнительное лечение: лучевую терапию – 28 (56 %), химиолучевую терапию – 22 (44 %). Целью адъювантной терапии была профилактика местных рецидивов и регионарного метастазирования. Лучевая терапия проводилась в стандартных очаговых дозах (разовая 2 Гр, суммарная 50–70 Гр на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования). В режиме химиолучевого лечения использовался цисплатин в дозе 100 мг/м² 1 раз в 21 день.

У повторных пациентов на дооперационном этапе по поводу рецидива или продолженного роста проведены: лучевая терапия – в 21 (42 %) случае, комплексное лечение – в 18 (36 %), химиолучевая терапия – в 2 (4 %). Хирургическое лечение в самостоятельном варианте было выполнено у 9 (18 %) пациентов (табл. 5). После операции все пациенты находились под динамическим наблюдением в поликлинике центра.

Таблица 5. Распределение повторных пациентов в зависимости от лечения, проведенного до операции

Table 5. Distribution of the repeat patients per treatment prior to surgery

Лечение Treatment	Число больных, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Хирургическое Surgical	9 (18,0)
Лучевое Radiation	21 (42,0)
Химиолучевое Chemoradiation	2 (4,0)
Комплексное Combination	18 (36,0)

Из инфекционных осложнений зарегистрирована пневмония у 2 (4 %) первичных и 3 (6 %) повторных пациентов.

При детальном анализе спектра неинфекционных осложнений оказалось, что несостоятельность швов в области послеоперационной раны статистически значимо чаще наблюдалась в группе повторных пациентов, чем в группе первичных — 5 (10 %) и 1 (2 %) соответственно ($p = 0,029$), что может быть связано с предшествующей лучевой или химиолучевой терапией. Примерно одинаково часто в обеих подгруппах встречались частичные или полные некрозы лоскутов — 2 (4 %) и 3 (6 %), свищи — 2 (4 %) и 2 (4 %) и послеоперационные кровотечения — 3 (6 %) и 1 (2 %) соответственно (табл. 6).

Таблица 6. Распределение пациентов основной группы по виду послеоперационных осложнений, абс. (%)

Table 6. Distribution of the study group patients per type of postoperative complications, abs. (%)

Осложнения Complications	Первичные пациенты Primary patients	Повторные пациенты Repeat patients
Инфекционные: пневмония Infectious: pneumonia	2 (4,0)	3 (6,0)
Не инфекционные: Non-infectious:		
несостоятельность швов в области послеоперационной раны suture dehiscence of the p/o wound	1 (2,0)	5 (10,0)
частичный или полный некроз лоскута partial or full flap necrosis	2 (4,0)	3 (6,0)
образование свища fistula formation	2 (4,0)	2 (4,0)
послеоперационное кровотечение postoperative bleeding	3 (6,0)	1 (2,0)

Таблица 7. Распределение пациентов контрольной группы по полу и возрасту, абс. (%)

Table 7. Distribution of the patients of the control group per sex and age, abs. (%)

Возраст, лет Age, years	Мужчины Men	Женщины Women	Итого Total
<30	5 (18,5)	4 (17,4)	9 (9,0)
30–39	5 (18,5)	4 (17,4)	9 (9,0)
40–49	5 (18,5)	4 (17,4)	9 (9,0)
50–59	10 (37,0)	10 (43,4)	20 (20,0)
60–69	2 (7,5)	1 (4,3)	3 (3,0)
Итого Total	27 (54,0)	23 (46,0)	50 (100,0)

В контрольной группе средний возраст пациентов составил 29,5 года (от 24 до 59 лет). В нее вошли 27 (54 %) мужчин и 23 (46 %) женщины. Большинство пациентов находились в возрастной группе 50–59 лет — 10 (37 %) мужчин и 10 (43,4 %) женщин (табл. 7).

У всех пациентов ($n = 150$) до начала хирургического лечения проводили забор биоматериала с поверхности опухоли и здоровой слизистой оболочки полости рта для микробиологического исследования. Таким образом, было изучено 250 биоматериалов, 200 образцов основной группы и 50 — контрольной. Биоматериал в основной группе получен с поверхности опухоли и здоровой слизистой оболочки, тогда как в контрольной группе — только со здоровой слизистой оболочки.

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 % дефибринированной крови крупного рогатого скота) и тиогликолевый бульон. Инкубацию осуществляли в строго анаэробных условиях с использованием газогенерирующих пакетов Gas Pak или системы Анаэро Ген при температуре 37 °C в течение 48–72 ч. 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 ч: чашки с агаром Шедлера — в анаэробных условиях, с 5 % кровяным агаром — в аэробных. Рост колоний на 5 % кровяном агаре через 24 ч свидетельствовал об отсутствии исключительно анаэробной флоры в данном материале.

Для идентификации чистой культуры микроорганизмов применяли масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки на приборе MALDI-TOF MicroflexLT. Идентификацию осуществляли в соответствии с инструкцией производителя. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли с помощью микробиологических анализаторов MicroScan WalkAway 40/96 FPlus и Vitek-2.

Контрольные минимально ингибирующие концентрации антибиотиков оценивали согласно критериям EUCAST (табл. 8).

Результаты

Таким образом, в процессе исследования суммарно выделено 466 штаммов микроорганизмов во всех группах пациентов ($n = 150$), в том числе 116 — в группе

первичных пациентов, 187 — в группе повторных пациентов, 163 — в контрольной группе (табл. 9).

Таблица 8. Минимально ингибирующие концентрации антибиотиков по EUCAST (Version 8.1, valid from 2018-05-15. Gram-negative anaerobes), мкг/мл

Table 8. Minimally inhibiting antibiotic concentrations per EUCAST (Version 8.1, valid from 2018-05-15. Gram-negative anaerobes), µg/ml

Препарат Drug	S	R
Бензилпенициллин Benzylpenicillin	≤0,25	>0,5
Амоксициллин/клавуланат Amoxicillin/clavulanate	≤4	>8
Имипенем Imipenem	≤2	>8
Метронидазол Metronidazole	≤4	>4

Количество анаэробных бактерий у первичных и повторных больных раком слизистой оболочки полости рта составляет 66 (56,9 %) и 104 (55,6 %) соответственно (табл. 9), что сопоставимо с количеством аэробных бактерий и грибов — 44 (43,1 %) и 70 (44,4 %) соответственно ($p \leq 0,05$). Количество анаэробных бактерий в контрольной группе было статистически значимо меньше — 54 (33,1 %), чем аэробных бактерий и грибов — 109 (66,9 %) ($p \leq 0,01$).

У 100 % пациентов микробиота была представлена ассоциацией анаэробных и аэробных бактерий и грибов. В исследование включены микроорганизмы, выделенные с поверхности опухоли, количество которых составляло от 10^6 до 10^7 КОЕ/мл (это «критический» уровень — порог чувствительности организма к различным возбудителям), а в контрольной группе не превышало 10^4 КОЕ/мл.

Среди анаэробных бактерий у первичных больных раком слизистой оболочки полости рта лидирующую позицию занимали *Prevotella* spp. — 35 (53 %), *Veillonella* spp. —

Таблица 9. Частота выявления микроорганизмов, абс. (%)

Table 9. Frequency of microorganism detection, abs. (%)

Микроорганизм Microorganism	Первичные пациенты* Primary patients*	Повторные пациенты** Repeat patients**	Контрольная группа*** Control group***
Анаэробы, Anaerobes, в том числе: including:	66 (100,0)	104 (100,0)	54 (100,0)
<i>Fusobacterium</i> spp.	4 (6,0)	27 (26,0)	0 (0)
<i>Porphyromonas</i> spp.	1 (1,5)	3 (2,9)	0 (0)
<i>Prevotella</i> spp.	35 (53,0)	26 (25)	2 (3,7)
<i>Gemella</i> spp.	6 (9,1)	8 (7,7)	2 (3,7)
<i>Actinomyces</i> spp.	3 (4,6)	4 (3,8)	2 (3,7)
<i>Veillonella</i> spp.	10 (15,2)	24 (23,1)	34 (63,0)
<i>Granulicatella</i> v.	1 (1,5)	7 (6,7)	2 (3,7)
Другие Other	6 (9,1)	5 (4,8)	12 (22,2)
Аэробы, Aerobes, в том числе: including:	44 (100,0)	70 (100,0)	108 (100,0)
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (4,6)	1 (1,4)	0 (0)
<i>Haemophilus</i> spp.	3 (6,8)	6 (8,6)	8 (7,4)
<i>Streptococcus</i> spp.	21 (47,7)	43 (61,4)	54 (50,0)
<i>Staphylococcus</i> spp.	6 (13,6)	8 (11,4)	8 (7,4)
<i>Klebsiella</i> spp.	1 (2,3)	2 (2,9)	0 (0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (6,8)	3 (4,3)	0 (0)
<i>Neisseria</i> spp.	3 (6,8)	4 (5,7)	36 (33,3)
Другие Other	5 (11,4)	3 (4,3)	2 (1,9)
<i>Candida</i> spp.	6 (100,0)	13 (100,0)	1 (100,0)

*Микроорганизмы выделены с поверхности опухоли ($n = 116$). **Микроорганизмы выделены с поверхности опухоли ($n = 187$).

***Микроорганизмы выделены со здоровой слизистой оболочки полости рта ($n = 163$).

*Microorganisms isolated from the tumor surface ($n = 116$). **Microorganisms isolated from the tumor surface ($n = 187$). ***Microorganism isolated from healthy oral mucosa ($n = 163$).

10 (15,2 %), *Gemella* spp. — 6 (9,1 %) и *Fusobacterium* spp. — 4 (6 %). Количество выделенных штаммов *Prevotella* spp. (53 %) было статистически значимо больше, чем количество штаммов *Veillonella* spp., *Gemella* spp., *Fusobacterium* spp. ($p < 0,01$), а также *Granulicatella* spp., *Actinomyces* spp., *Porphyromonas* spp. и др. (1,5–4,6 % случаев) ($p < 0,01$).

Среди аэробных бактерий *Streptococcus* spp. выделен статистически значимо чаще (21 (47,7 %) штамм), чем другие грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы ($p < 0,001$).

Другие аэробные микроорганизмы встречались статистически значимо реже, в незначительных количествах: *Staphylococcus* spp. — 6 (13,6 %) штаммов, *Haemophilus* spp. — 3 (6,8 %), *Neisseria* — 3 (6,8 %), *Pseudomonas aeruginosa* — 3 (6,8 %), *Klebsiella* spp. — 1 (2,3 %), *Enterobacter* spp. — 2 (4,6 %).

Грибковые патогены *Candida* spp. были выделены в микробных ассоциациях в 5,2 % случаев (6 штаммов), что также статистически значимо реже, чем анаэробные бактерии и *Streptococcus* spp. ($p < 0,05$).

В группе повторных пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта среди анаэробных бактерий лидирующую позицию занимали следующие микроорганизмы: *Fusobacterium* spp. — 27 (26 %), *Prevotella* spp. — 26 (25 %), *Veillonella* spp. — 24 (23,1 %) и *Gemella* spp. — 8 (7,7 %). Количество выделенных штаммов *Fusobacterium* spp. (26 %), *Prevotella* spp. (25 %), *Veillonella* spp. (23,1 %) было статистически значимо больше, чем количество штаммов *Granulicatella* spp., *Actinomyces* spp., *Porphyromonas* spp. и др. (2,9–7,7 % случаев) ($p < 0,01$).

Среди аэробных бактерий *Streptococcus* spp. выделен статистически значимо чаще (43 (61,4 %) штамма), чем другие грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы ($p < 0,01$).

Рост прочих аэробных микроорганизмов зарегистрирован статистически значимо реже: *Staphylococcus* spp. — 8 (11,4 %) штаммов, *Haemophilus* spp. — 6 (8,6 %), *Neisseria* spp. — 4 (5,7 %), *Pseudomonas aeruginosa* — 3 (4,3 %), *Klebsiella* spp. — 2 (2,9 %), *Enterobacter* spp. — 1 (1,4 %).

Грибковые патогены *Candida* spp. в микробных ассоциациях были выделены в 13 (7 %) случаях — статистически значимо реже, чем анаэробные бактерии и *Streptococcus* spp.

У лиц контрольной группы абсолютным лидером была *Veillonella* spp. — 34 (63,0 %) ($p < 0,01$). *Prevotella* spp. представлена всего в 2 (3,7 %) образцах биологических материалов. *Fusobacterium* spp. же не обнаружена вовсе.

Среди аэробов и грибов в контрольной группе чаще встречались *Staphylococcus* spp. — 54 (50 %) и *Neisseria* spp. — 36 (33,3 %) ($p < 0,01$), чем другие аэробы, такие как *Haemophilus* spp. — 8 (7,4 %), *Staphylococcus* spp. — 8 (7,4 %), *Escherichia* spp. — 2 (1,8 %). Выделен 1 (0,9 %) штамм *Candida* spp.

При сравнительном анализе частоты выделения микроорганизмов из биоматериалов (табл. 10) установлено, что рост *Prevotella* spp. регистрировали чаще при посеве образцов, полученных от первичных больных, чем при посеве образцов, полученных от пациентов контрольной группы и повторных пациентов (53 % против 2,5 и 3,7 % соответственно, $p \leq 0,01$). Частота выявления *Veillonella* spp. статистически значимо различалась: у первичных и повторных пациентов — 15,2 и 23,1 % соответственно, в контрольной группе — 63 % ($p < 0,001$). Статистически значимых различий частоты обнаружения *Gemella* spp. в основной и контрольной группах не выявлено ($p > 0,05$). *Fusobacterium* spp. выделены чаще в группе повторных пациентов, чем в группе первичных пациентов и контрольной группе (26 % против 6 и 0 % соответственно, $p \leq 0,001$). Из аэробов чаще всего были выделены *Streptococcus* spp. (47,1 % в группе первичных пациентов, 61,4 % в группе повторных пациентов, 50 % в контрольной группе ($p > 0,05$)).

В совокупности в группе первичных пациентов выявлено 66 анаэробов, а в повторной — 104, аэробов — соответственно 44 и 70. *Veillonella* spp. у повторных пациентов встречалась почти в 2 раза чаще, чем у первичных, а *Fusobacterium* spp. — почти в 7 раз, что свидетельствует о развитии дисбактериоза и превышении порога чувствительности организма к возбудителю, а также к продуцируемым им токсинам.

Анализ состава выделенных с поверхности опухолевого процесса микроорганизмов с учетом их локализации позволил выявить следующие тенденции (табл. 11).

Fusobacterium spp. ($n = 4$) в группе первичных пациентов достоверно обнаружены только у больных раком слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти (3 (75 %)) и слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти (1 (25 %)) ($p < 0,01$). В группе повторных пациентов эти микроорганизмы ($n = 27$) чаще встречались в области слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти (9 (33,3 %)), чем на слизистой оболочке дна полости рта и щеки (по 3 (11,1 %)) и в области твердого неба (1 (3 %)) ($p = 0,003$).

Prevotella spp. наиболее часто выделяли в группе первичных пациентов при локализации опухоли на слизистой оболочке альвеолярного отростка нижней челюсти (37,1 %) и значительно реже — на слизистой оболочке твердого неба (3 %) ($p < 0,001$). В группе повторных пациентов рост *Prevotella* spp. статистически значимо чаще регистрировали при посеве биоматериала из области дна полости рта, чем при посеве биоматериала из области твердого неба (30,7 % против 7,7 % соответственно, $p < 0,001$).

Veillonella spp. ($n = 10$) в группе первичных пациентов чаще выделяли с поверхности злокачественных новообразований слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти (4 (40 %)), реже — с поверхности карциномы языка (1 (10 %)) ($p < 0,001$). В группе

повторных больных *Veillonella* spp. ($n = 10$) чаще высеивалась с поверхности злокачественных новообразований языка (10 (41,7 %)), реже – с поверхности слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти (1 (4,1 %)) ($p < 0,001$).

В группе первичных больных рост *Gemella* spp. чаще всего наблюдался в области альвеолярного отростка нижней челюсти и языка, но не в области дна полости рта и твердого неба (2 (33 %) против 1 (17 %) случая соответственно, $p < 0,05$), а в группе повторных больных

чаще всего рост *Gemella* spp. был зарегистрирован в биоматериале с поверхности опухоли альвеолярного отростка нижней челюсти (37,5 %).

В группе первичных больных *Streptococcus* spp. ($n = 21$) значимо чаще выделяли с поверхности опухолей слизистой оболочки альвеолярных отростков верхней и нижней челюстей (14,3 и 19,0 % соответственно), дна полости рта (24 %), щеки (14,3 %) и языка (24 %) ($p > 0,05$), значительно реже – с поверхности опухолей нижней губы (1 (4,4 %)) ($p < 0,01$). В группе повторных

Таблица 10. Сравнение частоты выделения основных микроорганизмов, абс. (%)

Table 10. Comparison of frequency of isolation of the main microorganisms, abs. (%)

Микроорганизм Microorganism	Первичные пациенты Primary patients	Повторные пациенты Repeat patients	Контрольная группа Control group	p
Анаэробы: Anaerobes:				
<i>Prevotella</i> spp.	35 (53,0)	26 (25,0)	2 (3,7)	$\leq 0,01$
<i>Veillonella</i> spp.	10 (15,2)	24 (23,1)	34 (63,0)	$< 0,001$
<i>Gemella</i> spp.	6 (9,1)	8 (7,7)	2 (3,7)	$> 0,05$
<i>Fusobacterium</i> spp.	4 (6,0)	27 (26,0)	0	$\leq 0,001$
Аэробы: Aerobes:				
<i>Streptococcus</i> spp.	21 (47,7)	43 (61,4)	54 (50,0)	$> 0,05$

Таблица 11. Частота выявления возбудителей в зависимости от локализации опухолевого процесса

Table 11. Frequency of detection of microorganisms depending on tumor localization

Локализация Localization	Анаэробы Anaerobes								Аэробы Aerobes	
	<i>Fusobacterium</i> spp.		<i>Prevotella</i> spp.		<i>Veillonella</i> spp.		<i>Gemella</i> spp.		<i>Streptococcus</i> spp.	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Альвеолярный отросток нижней челюсти Lower alveolar ridge	3 (75,0)	9 (33,3)	13 (37,1)	5 (19,3)	4 (40,0)	1 (4,1)	2 (33,0)	3 (37,5)	4 (19,0)	10 (23,3)
Альвеолярный отросток верхней челюсти Upper alveolar ridge	1 (25,0)	5 (18,5)	9 (25,7)	5 (19,3)	2 (20,0)	2 (8,3)	—	2 (25,0)	3 (14,3)	6 (14,0)
Дно полости рта Oral floor	—	3 (11,1)	—	8 (30,7)	3 (30,0)	4 (16,6)	1 (17,0)	—	5 (24,0)	12 (28,0)
Щека Cheek	—	3 (11,1)	5 (14,2)	—	—	—	—	—	3 (14,3)	—
Язык Tongue	—	6 (22,2)	7 (20,0)	6 (23,0)	1 (10,0)	10 (41,7)	2 (33,0)	2 (25,0)	5 (24,0)	13 (30,0)
Твердое небо Palate	—	1 (3,8)	1 (3,0)	2 (7,7)	—	7 (29,3)	1 (17,0)	1 (12,5)	—	2 (4,7)
Нижняя губа Lower lip	—	—	—	—	—	—	—	—	1 (4,4)	—
Всего Total	4 (100,0)	27 (100,0)	35 (100,0)	26 (100,0)	10 (100,0)	24 (100,0)	6 (100,0)	8 (100,0)	21 (100,0)	43 (100,0)

Примечание. 1 – первичные пациенты; 2 – повторные пациенты.

Note. 1 – primary patients; 2 – repeat patients.

больных *Streptococcus* spp. ($n = 43$) статистически значимо чаще высевался в биоматериалах опухолей области языка и дна полости рта (28 и 30 % соответственно), реже в биоматериалах опухолей области твердого неба (2 (4,7 %)) ($p < 0,01$).

Таким образом, чаще всего основные анаэробы (*Prevotella* spp., *Veillonella* spp., *Fusobacterium* spp.) у первичных пациентов выделены с поверхности опухолей слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней и нижней челюстей, а в группе повторных пациентов — с поверхности опухолей слизистой оболочки дна полости рта и языка.

Анализируя отдаленные результаты в подгруппе первичных пациентов, мы установили следующие тенденции. Из 4 пациентов, у которых выделены *Fusobacterium* spp. в 2 (50 %) случаях развился рецидив основного заболевания, также зарегистрирован 1 (25 %) случай отдаленного метастазирования в кости. Из пациентов, в биоматериале которых выделена *Prevotella* spp. ($n = 35$), у 16 (45,7 %) выявлен рецидив опухолевого процесса. Из 10 пациентов с *Veillonella* spp. рецидив развился у 2 (20 %). Из 8 пациентов с *Gemella* spp. рецидив отмечен только у 1 (12,5 %). Среди аэробов чаще всего выделены *Streptococcus* spp.; у пациентов с этим микроорганизмом рецидивы развивались в 28,5 % случаев, а отдаленные метастазы — в 4,7 % (табл. 12).

В группе повторных пациентов при анализе отдаленных результатов установлены следующие тенденции. Из 27 пациентов, у которых были выделены *Fusobacterium* spp., рецидив развился у 17 (63 %). *Prevotella* spp. выделены у 26 пациентов; местный рецидив опухолевого процесса развился у них в 11 (42,3 %) случаях. Из пациентов с *Veillonella* spp. ($n = 24$) рецидив развился у 8 (33,3 %). У пациентов с *Gemella* spp. ($n = 6$) локальный рецидив отмечен также в 1 (16,6 %) случае. Из аэробов чаще всего был зарегистрирован рост *Streptococcus* spp., рецидивы развились у 9 (21 %) пациентов (табл. 13).

Обсуждение

Можно предположить, что выделение *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Gemella* spp. с поверхности опухоли альвеолярных отростков нижней и верхней челюстей, дна полости рта и языка и превышение порога чувствительности 10^6 – 10^7 КОЕ/мл является неблагоприятным прогностическим фактором развития злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта и их рецидивирования. Необходимо подчеркнуть, что в норме пародонтопатогены встречаются на здоровой слизистой оболочке полости рта в незначительном количестве и не входят в состав «здорового» микробиома.

Однако данный вопрос нуждается в проведении дальнейших исследований на больших выборках пациентов с глубоким анализом полученных результатов для определения связи между микробиомом, иммунной

Таблица 12. Отдаленные результаты лечения первичных больных (за 2018–2020 гг.) в зависимости от вида выявленных микроорганизмов

Table 12. Long-term treatment results for primary patients (in 2018–2020) depending on the type of detected microorganism

Микроорганизм Microorganism	Местный рецидив, n (%) Local recurrence, n (%)	Отдаленные метастазы, n (%) Distant metastases, n (%)
Анаэробы: Anaerobes:		
<i>Prevotella</i> spp. ($n = 35$)	16 (45,7)	—
<i>Veillonella</i> spp. ($n = 10$)	2 (20,0)	—
<i>Fusobacterium</i> spp. ($n = 4$)	2 (50,0)	1 (25,0)
<i>Gemella</i> spp. ($n = 8$)	1 (12,5)	—
Аэробы: Aerobes:		
<i>Streptococcus</i> spp. ($n = 21$)	6 (28,5)	1 (4,7)

Таблица 13. Отдаленные результаты лечения за период наблюдения (2018–2020 гг.) в зависимости от вида микроорганизмов в группе повторных больных ($n = 50$)

Table 13. Long-term treatment results for repeat patients (in 2018–2020) depending on the type of detected microorganism

Микроорганизм Microorganism	Местный рецидив, n (%) Local recurrence, n (%)	Отдаленные метастазы, n (%) Distant metastases, n (%)
Анаэробы: Anaerobes:		
<i>Prevotella</i> spp. ($n = 26$)	11 (42,3)	—
<i>Veillonella</i> spp. ($n = 24$)	8 (33,3)	—
<i>Fusobacterium</i> spp. ($n = 27$)	17 (63,0)	—
<i>Gemella</i> spp. ($n = 6$)	1 (16,6)	—
Аэробы: Aerobes:		
<i>Streptococcus</i> spp. ($n = 43$)	9 (21,0)	—

системой человека и канцерогенезом. В настоящее время в научном сообществе нет единого мнения о взаимосвязи микробиоты с развитием плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и его рецидивов, однако накоплено достаточно доказательств того, что хронические инфекционные заболевания связаны с изменениями в сложных микробных сообществах, а не с одним конкретным патогеном, что делает данное направление перспективным и актуальным.

Заключение

Анализ полученных нами данных показал, что присутствие пародонтопатогенов (*Prevotella* spp., *Veillonella* spp., *Fusobacterium* spp. и *Streptococcus* spp.) на поверхности опухоли может быть предиктором возникновения злокачественной опухоли или рецидива после проведенного лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2000. С. 460–480. [Paches A.I. Tumors of the head and neck. Moscow, 2000. Pp. 460–480. (In Russ.)].
2. 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;(5):29–32. [Kropotov M.A., Matyakin E.G., Zheltova A.V., Dmitrieva N.V. Purulent complications in surgical treatment of patients with stomatocancer and their prevention. Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy 1999;(5):29–32. (In Russ.)].
3. Онкологические заболевания головы и шеи. Книга 3. Учебное пособие. Под ред. А.И. Новикова, Ж. Массарда. Омск, 2008. 147 с. [Oncological diseases of the head and neck. Book 3. Textbook. Ed. by A.I. Novikov, J. Massard. Omsk, 2008. 147 p. (In Russ.)].
4. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. 226 с. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2012. Ed. by M.I. Davydov, E.M. Axel. Moscow, 2014. 226 p. (In Russ.)].
5. Nieminen M.T., Listyarifah D., Hagström J. et al. Treponema denticola chymotrypsin like proteinase may contribute to orodigestive carcinogenesis through immunomodulation. Br J Cancer 2018;118(3):428–34. DOI: 10.1038/bjc.2017.409.
6. 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;11(4):40–3. [Matyakin E.G., Ivanov V.M., Ivanova O.V., Sheikin M.V. Surgical rehabilitation of the patients with locally distributed cancer of oral cavity. Infektsii v khirurgii = Infections in surgery 2013;11(4):40–3. (In Russ.)].
7. Park S.Y., Kim M.S., Eom J.S. et al. 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):162–9. DOI: 10.3904/kjim.2016.31.1.162.
8. Hirakawa H., Hasegawa Y., Hanai N. et al. 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.
9. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С. и др. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов. Сибирский онкологический журнал 2017;16(1):91–7. [Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S. et al. Nosocomial infections in cancer patients: problem of gram-negative bacterial resistance. Sibirsky onkologicheskyy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2017;16(1):91–7. (In Russ.)].
10. Brook I., Hirokawa R. Microbiology of wound infection after head and neck cancer surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 1989;98(5 Pt 1):323–5. DOI: 10.1177/000348948909800501.
11. Karpiński T.M. Role of oral microbiota in cancer development. Microorganisms 2019;7(1):20. DOI: 10.3390/microorganisms7010020.
12. Hirakawa H., Hasegawa Y., Hanai N. et al. 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. Belusic-Gobica M., Cara M., Juretica M. et al. Risk factors for wound infection after oral cancer surgery. Oral Oncol 2007;43(1):77–81. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2006.01.006.
14. Human Oral Microbiome Database. Available at: <http://www.homd.org/index.php>.
15. Gao S., Li S., Ma Z. et al. Presence of Porphyromonas gingivalis in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. Infect Agents Cancer 2016;11:3.
16. Mendoza M.C., Er E.E., Blenis J. The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: cross-talk and compensation. Trends Biochem Sci 2011;36(6):320–8. DOI: 10.1016/j.tibs.2011.03.006.
17. Yang S.H., Sharrocks A.D., Whitmarsh A.J. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. Gene 2013;513(1):1–13. DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.033.
18. Михальченко Д.В., Жидовинов А.В. Ретроспективный анализ статистических данных заболеваемости злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой локализации. Современные проблемы науки и образования 2016;(6)151. [Mikhalchenko D.V., Zhidovinov A.V. Retrospective analysis of statistical data of malignant tumors of maxillofacial localization. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya 2016;(6)151. (In Russ.)].
19. Fitzpatrick S.G., Katz J. The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature. J Dent 2010;38(2):83–95. DOI: 10.1016/j.jdent.2009.10.007.
20. Meyer M.S., Joshipura K., Giovannucci E., Michaud D.S. A review of the relationship between toothloss, periodontal disease, and cancer. Cancer Causes Control 2008;19(9):895–907. DOI: 10.1007/s10552-008-9163-4.
21. Nagy K.N., Sonkodi I., Szöke I. et al. The microflora associated with human oral carcinomas. Oral Oncol 1998;34(4):304–8.
22. Mager D., Haffajee A., Devlin P. et al. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: A descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. J Transl Med 2005;3:27. DOI: 10.1186/1479-5876-3-27.
23. Sasaki M., Yamaura C., Ohara-Nemoto Y. et al. Streptococcus anginosus infection in oral cancer and its infection route. Oral Dis 2005;11(3):151–6. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2005.01051.x.
24. Shiga K., Tateda M., Saijo S. et al. Presence of Streptococcus infection in extra-oral pharyngeal head and neck squamous cell carcinoma and its implication in carcinogenesis. Oncol Rep 2001;8(2):245–8.
25. Narikiyo M., Tanabe C., Yamada Y. et al. Frequent and preferential infection of Treponema denticola, Streptococcus mitis, and Streptococcus anginosus in esophageal cancers. Cancer Sci 2004;95(7):569–74. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02488.x.
26. Sakamoto H., Naito H., Ohta Y. et al. Isolation of bacteria from cervical lymph nodes in patients with oral cancer. Arch Oral Biol 1999;44(10):789–93. DOI: 10.1016/s0003-9969(99)00079-5.
27. Zhang Y., Wang X., Li H. et al. Human oral microbiota and its modulation for oral health. Biomed Pharmacother 2018;99:883–93. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.146.
28. Szkaradkiewicz A.K., Karpiński T.M. Microbiology of chronic periodontitis. J Biol Earth Sci 2013;3:M14–20.
29. Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. Cell 2010;141(1):52–67. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.015.
30. Mao S., Park Y., Hasegawa Y. et al. Intrinsic apoptotic pathways of gingival epithelial cells modulated by Porphyromonas gingivalis. Cell Microbiol 2007;9(8):1997–2007. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2007.00931.x.
31. Yilmaz O., Jung T., Verbeke P., Ojcius D.M. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway contributes to survival of primary epithelial cells infected with the periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis. Infect Immun 2004;72(7):3743–51. DOI: 10.1128/iai.72.7.3743-3751.2004.
32. Yao L., Jermanus C., Barbetta B. et al. Porphyromonas gingivalis infection sequesters pro-apoptotic Bad through Akt in primary gingival epithelial cells. Mol Oral Microbiol 2010;25:89–101. DOI: 10.1111/j.2041-1014.2010.00569.x.

33. Moffatt C.E., Lamont R.J. Porphyromonas gingivalis induction of microRNA-203 expression controls suppressor of cytokine signaling 3 in gingival epithelial cells. *Infect Immun* 2011;79(7):2632–7. DOI: 10.1128/IAI.00082-11.
34. Uitto V.J., Baillie D., Wu Q. et al. Fusobacterium nucleatum increases collagenase 3 production and migration of epithelial cells. *Infect Immun* 2005;73(2):1171–9. DOI: 10.1128/IAI.73.2.1171-1179.200.
35. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W. et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 2013;14(2):195–206. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
36. Baqui A., Meiller T.F., Chon J.J. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor amplification of interleukin-1b and tumor necrosis factor alpha production in THP-1 human monocytic cells stimulated with lipopolysaccharide of oral microorganisms. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5:341–7.
37. Fischman S., Revach B., Bulvik R. et al. Periodontal pathogens Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget* 2015;6(26):22613–23. DOI: 10.18632/oncotarget.4209.
38. Wu Y., Wu J., Chen T. et al. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis in mice via a Toll-like receptor 4/p21-activated kinase 1 cascade. *Dig Dis Sci* 2018;63(5):1210–8. DOI: 10.1007/s10620-018-4999-2.
39. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008;214(2):149–60. DOI: 10.1002/path.2287.
40. Szlosarek P., Charles K.A., Balkwill F.R. Tumour necrosis factor-alpha as a tumour promoter. *Eur J Cancer* 2006;42:745–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.012.
41. Rivas M.A., Carnevale R.P., Proietti C.J. et al. TNF alpha acting on TNFR1 promotes breast cancer growth via p42/P44 MAPK, JNK, Akt and NF-kappa B-dependent pathways. *Exp Cell Res* 2008;314(3):509–629. DOI: 10.1016/j.yexcr.2007.10.005.
42. Yan B., Wang H., Rabbani Z.N. et al. Tumor necrosis factor-alpha is a potent endogenous mutagen that promotes cellular transformation. *Cancer Res* 2006;66(24):11565–70. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2540.
43. Leber T.M., Balkwill F.R. Regulation of monocyte MMP-9 production by TNF-alpha and a tumour-derived soluble factor (MMPSF). *Br J Cancer* 1998;78(6):724–32. DOI: 10.1038/bjc.1998.568.
44. Yoshida S., Ono M., Shono T. et al. Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis. *Mol Cell Biol* 1997;17(7):4015–23. DOI: 10.1128/mcb.17.7.4015.

Вклад авторов

А.Э. Казимов: сбор данных, анализ данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
А.М. Мудунов: руководство исследовательской группой, обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
З.В. Григорьевская: анализ полученных данных, обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
И.А. Задеренко: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
С.Б. Алиева: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
Н.С. Багирова: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
И.Н. Петухова: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
И.В. Терешенко: анализ полученных данных, проведение диагностических исследований;
М.Б. Пак: написание текста статьи, обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.E. Kazimov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.M. Mudunov: leadership of the research team, reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
Z.V. Grigorievskaya: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
I.A. Zaderenko: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
S.B. Alieva: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
N.S. Bagirova: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
I.N. Petukhova: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
I.V. Tereshchenko: analysis of the obtained data, conducting magnetic resonance imaging;
M.B. Pak: article writing, reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article.

ORCID авторов

А.Э. Казимов / A.E. Kazimov: <https://orcid.org/0000-0002-7117-9453>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
З.В. Григорьевская / Z.V. Grigorievskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>
И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>
С.Б. Алиева / S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>
Н.С. Багирова / N.S. Bagirova: <https://orcid.org/0000-0003-1405-3536>
И.Н. Петухова / I.N. Petukhova: <https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>
И.В. Терешенко / I.V. Tereshchenko: <https://orcid.org/0000-0002-5052-7391>
М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.10.2020. **Принята к публикации:** 12.12.2020.

Article submitted: 22.10.2020. **Accepted for publication:** 12.12.2020.