

УДК 616-006.61;577.2;579.61

ОРАЛЬНЫЙ МИКРОБИОМ В РАЗВИТИИ РАКА ПОЛОСТИ РТА

© 2024 г. Е. С. Колегова^{а, *}, А. А. Щеголева^а, Л. А. Кононова^б, Е. В. Денисов^а^аНаучно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634009 Россия^бСибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050 Россия

*e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru

Поступила в редакцию 30.08.2023 г.

После доработки 23.10.2023 г.

Принята к публикации 26.10.2023 г.

Рак полости рта является агрессивным и быстро прогрессирующим заболеванием. В полости рта “обитают” более 700 видов микроорганизмов, которые участвуют в регуляции метаболизма, иммунных функций и здоровья человека. Выделяют три типа механизмов, посредством которых бактерии могут участвовать в канцерогенезе. Во-первых, бактерии вызывают хроническое воспаление, при котором стимулируется выработка цитокинов, в том числе интерлейкинов, интерферонов, фактора некроза опухоли. Во-вторых, бактерии могут прямо взаимодействовать с клетками хозяина, секретируя токсины или связывая мембранные рецепторы. Наконец, развитию опухолей могут способствовать продуцируемые бактериями метаболиты. Показана важность численности и видового состава бактерий для перехода предопухолевых заболеваний полости рта в рак. Изучена взаимосвязь изменений состава микробиома с курением — воспалением в норме, а также при развитии рака полости рта.

Ключевые слова: микробиом, рак полости рта, воспаление, курение, иммунитет**DOI:** 10.31857/S0026898424020041, **EDN:** NLORXN

ВВЕДЕНИЕ

Рак полости рта (РПР) — одно из самых распространенных злокачественных новообразований органов головы и шеи [1]. Число впервые выявленных случаев данной патологии в России за последние 10 лет увеличилось на 17% [2]. Помимо высокой заболеваемости, РПР характеризуется агрессивностью течения; ежегодно в мире от РПР погибает около 180000 человек, в том числе и лица трудоспособного возраста [1, 2].

Микробиота человека — это эволюционно сложившаяся экологическая система разнообразных микроорганизмов, населяющих открытые полости организма [3]. Микроорганизмы являются важным звеном регуляции метаболизма, иммунной функции и здоровья человека [3, 4]. Считается, что бактерии наиболее сильно влияют на клетки кишечника, кожи и слизистой оболочки [4]. Слизистая оболочка обеспечивает защиту хозяина от вторжения патогенов, а также создает среду для полезных бактерий [5]. Нарушение слизистой оболочки, например при заражении вредоносными бактериями, может способствовать возникновению воспалительной и канцерогенной среды [6].

Бактерии играют важную роль в патогенезе заболеваний человека, в том числе и в канцерогенезе [5]. В настоящее время идет активное изучение влияния патогенных микроорганизмов на клеточную пролиферацию, трансформацию, генетическую нестабильность и микроокружение опухоли [7].

На данный момент описано три типа канцерогенного влияния бактерий на клетки хозяина. Бактерии могут способствовать канцерогенезу как путем прямого взаимодействия с клетками хозяина, так и косвенного — за счет синтеза токсинов и метаболитов, а также влияния на иммунную систему и стимуляцию воспаления [3, 5, 8–10] (рис. 1).

ПРЯМОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ МИКРОБИОМА НА КЛЕТКИ ХОЗЯИНА

При прямом взаимодействии с клеткой хозяина бактерии секретируют токсины, связываются с мембранными рецепторами и индуцируют различные сигнальные каскады [3, 10]. Например, *Fusobacterium nucleatum* связывается с эпителиальными и эндотелиальными клетками хозяина через молекулу адгезии FadA (*F. nucleatum* adhesin A), тем самым обеспечивая индукцию провоспалительных сигнальных путей, опосредованных

Сокращения: РПР — рак полости рта; ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход.

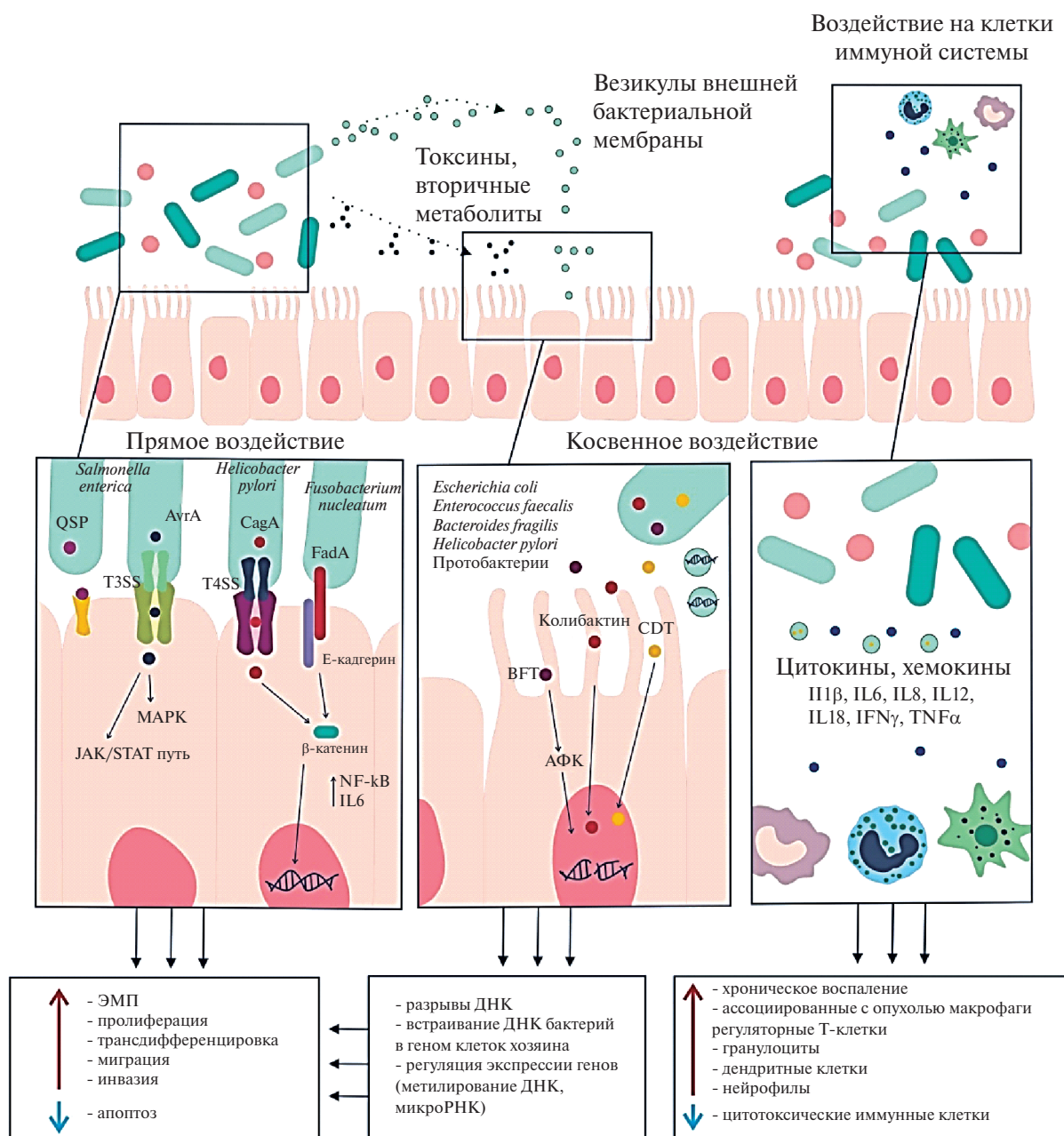


Рис. 1. Механизмы воздействия микробиома на клетки хозяина. АФК — активные формы кислорода; BFT — *Bacteroides fragilis* Toxin; CagA — Cytotoxin-associated gene A; CDT — Cytolethal Distending Toxin; FadA — *Fusobacterium nucleatum* adhesin A; QSP — Quorum Sensing Peptides; T3SS — Type III Secretion System; T4SS — Type IV Secretion System.

ядерным фактором NF- κ B и IL6, и способствуя инвазии РПР [11, 12]. Кроме того, *F. nucleatum* может индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) [13]. Прямое взаимодействие между *F. nucleatum* и Е-кадгерином приводит к повреждению ДНК, пролиферации эпителиальных клеток, приобретению им стволовости и потере клеточной полярности за счет повышенной экспрессии Е-кадгерина/ β -катенин-индуцированных факторов транскрипции [14, 15]. Еще одна бактерия — *Helicobacter pylori* — вводит в эндотелиальную клетку

цитотоксин CagA (Cytotoxin-associated gene A) с помощью системы секреции типа IV (T4SS, Type IV Secretion System) [16]. CagA связывается с Е-кадгерином и вызывает накопление β -катенина, что, в свою очередь, приводит к трансдифференцировке эпителиальных клеток желудка и развитию предопухолевой кишечной метаплазии [17]. Бактерия *Bacteroides fragilis* секретирует металлопротеиназу BFT (*Bacteroides fragilis* Toxin) и вызывает хроническое воспаление и повреждение тканей кишечника, изменяя плотные контакты клеток кишечника за счет расщепле-

ния Е-кадгерина и активации сигнальных путей Wnt/ β -катенин/NF- κ B [18–20]. *Salmonella enterica* с помощью системы секреции типа III (T3SS, Type III Secretion System) переносит в эпителиальные клетки эффекторный белок AvrA, который способствует активации сигнальных путей MAPK, Wnt/ β -катенин и JAK/STAT, ЭМП, пролиферации, трансдифференцировке клеток, остановке клеточного цикла и ингибированию апоптоза [21, 22]. *Bacillus sp.*, *Enterococcus faecium* и *Escherichia coli* продуцируют пептиды системы Quorum sensing (QSP), которые влияют на клетки эпителия хозяина через факторы роста, способствуют образованию опухолей и метастазированию опухолевых клеток [23]. Так, QSP, синтезированные *Bacillus*, способны индуцировать инвазию, ЭМП и ангиогенез [23, 24].

КОСВЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ МИКРОБИОМА НА КЛЕТКИ ХОЗЯИНА

Бактерии могут инициировать канцерогенез, метаболизируя различные биоактивные молекулы, выделяемые клетками хозяина [3]. Так, бактериальные липополисахариды и ацетат стимулируют ЭМП и ангиогенез, способствуя развитию опухолей [25]. Микроорганизмы метаболизируют такие секретиремые хозяином соединения, как вторичные желчные кислоты (дезоксихолевая и литохолевая кислоты), и способствуют возникновению колоректального рака и гепатоцеллюлярной карциномы [25]. Галловая кислота микробного происхождения индуцирует мутации в гене *TP53* и, как следствие, возникновение злокачественных опухолей в дистальном отделе кишечника [26].

Еще одним механизмом косвенного воздействия микробиома на клетки хозяина является бактериальная система доставки, состоящая из везикул внешней мембраны преимущественно грамотрицательных бактерий. Эта система позволяет бактериям переносить генетический материал, иммуномодулирующие молекулы, факторы вирулентности и токсины в кровотоки хозяина [3, 27–29].

Влияние на геном клеток хозяина

Многие бактерии в процессе эволюции приобрели способность повреждать ДНК, индуцируя тем самым генетические изменения и способствуя канцерогенезу [30, 31]. *E. coli*, *B. fragilis*, *H. pylori*, *Enterococcus faecalis* и протеобактерии вызывают двухцепочечные разрывы ДНК, анеуплоидию, остановку клеточного цикла и неправильное клеточное деление [32]. Колибактин и цитолетальный токсин CDT (Cytotolethal Disrupting Toxin) механически повреждают ДНК,

тогда как BFT действует косвенно, повышая уровень активных форм кислорода [32, 33]. Разрывы цепей ДНК и нестабильность генома позволяют бактериальной ДНК интегрироваться в геном хозяйской клетки. Бактериальные гены инициируют трансформацию здоровых клеток в опухолевые, стимулируя активность онкогенов и ингибируя гены-супрессоры опухолевого роста [34].

Бактерии могут вносить эпигенетические изменения в геном хозяина. Так, воздействие комменсальной микробиоты приводит к возникновению локальных изменений в метилировании регуляторных элементов ДНК в клетках эпителия кишечника [35]. МикроРНК бактерий проникают в клетки человека и регулируют в них экспрессию генов. Бактерия *F. nucleatum* способствует повышению пролиферации и инвазивности клеток колоректального рака и канцерогенезу через сигнальный путь TLR4/MYD88, что приводит к активации NF- κ B и увеличению экспрессии miR21 в клетках слизистой кишечника [36].

Способность микробов как прямо, так и косвенно вызывать повреждение ДНК и нестабильность генома делает микробиом и потенциальным фактором риска онкологических заболеваний, и мишенью для противоопухолевой терапии [37–39].

Взаимодействие с иммунной системой

Иммунно-бактериальные взаимодействия происходят на поверхностях слизистых оболочек, в лимфоидных органах и микроокружении опухолей [3]. Многочисленные бактерии индуцируют развитие проопухолевого иммунного ответа [40–42]. Так, *H. pylori* вызывает хроническое воспаление, способствуя секреции IL6, IL1 β , TNF α , IFN γ и токсина VacA (Vacuolating cytotoxin A) [43, 44]. Мембранные везикулы, продуцируемые *F. nucleatum*, вызывают хроническое воспаление, стимулируя секрецию IL6, IL8, IL18 и TNF α клетками эпителия толстой кишки [15, 45].

Внутриопухолевые бактерии могут прямо ингибировать противоопухолевый иммунитет, подавляя инфильтрацию цитотоксических иммунных клеток и блокируя их способность убивать опухолевые клетки [40, 46, 47]. Уменьшение количества Т-клеток в опухолевом микроокружении приводит к ослаблению иммунной системы и неспособности нацеливаться на опухоль [3]. Кроме того, комменсальные бактерии рекрутируют большое количество воспалительных клеток, включая ассоциированные с опухолью макрофаги, регуляторные Т-клетки, гранулоциты и супрессорные клетки миелоидного проис-

хождения, что приводит к формированию провоспалительного микроокружения опухоли [41, 48–50].

Колонизация желудка бактерией *H. pylori* вызывает воспалительную реакцию и рекрутирует дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты на слизистую стенку желудка [44]. *Erythrobacter ramosus* и *B. fragilis*, расположенные в подвздошной кишке, способствуют индукции фолликулярных Т-хелперных клеток посредством активации дендритных клеток и высвобождения IL1 и IL12 [51]. Бактерии, попадая на слизистые оболочки, влияют на активность клеток Th17 [52–54], играющих важную роль в противоопухолевом иммунном ответе [55]. Бактерия *Porphyromonas gingivalis* экспрессирует такие хемокины, как CCL2 и CXCL2, которые рекрутируют миелоидные супрессорные клетки и содействуют прогрессии опухоли [56, 57]. Кроме того, *P. gingivalis* и *F. nucleatum* активируют связывание PD-L1 с PD-1, что приводит к ингибированию и апоптозу Т-клеток [56, 58]. *F. nucleatum*, взаимодействуя с рецептором TIGIT иммунных клеток, подавляет активность NK- и Т-клеток, создавая провоспалительное микроокружение, которое поддерживает прогрессирование колоректального рака [59]. Кроме того, эта бактерия способствует увеличению популяции CD11b+ миелоидных клеток, опухолеассоциированных нейтрофилов и макрофагов в опухолях различных локализаций [57].

Таким образом, бактерии осуществляют селекцию факторов вирулентности, передачу сигналов, индуцированную физическим связыванием, и рекрутирование иммунных клеток, что в совокупности может способствовать канцерогенезу. Понимание данных механизмов имеет решающее значение для разработки новых методов диагностики и лечения рака [3, 10].

РОЛЬ МИКРОБИОМА В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ РАКА ПОЛОСТИ РТА

В ряде работ описана роль микробиома в развитии заболеваний полости рта, в том числе и РПР [60–62]. К точно установленным факторам риска РПР относятся курение, алкоголь и хроническое воспаление. Эти факторы влияют также на микробиом полости рта, что, в свою очередь, может способствовать возникновению РПР, его прогрессии или, наоборот, регрессии.

Микробиом ротовой полости в норме

Расширенная база данных микробиома ротовой полости человека (Human Oral Microbi-

ome Database) содержит информацию примерно о 772 видах прокариотических микроорганизмов и уступает только микробиоте желудочно-кишечного тракта. Важно подчеркнуть, что в микробиоме человека можно выделить две части — основную и вариабельную. Основной микробиом состоит из преобладающих видов, которые существуют в “здоровых условиях”, а вариабельный микробиом развивается в ответ на образ жизни и характер питания, а также зависит от генотипических особенностей индивидов [63–66].

Профилирование 16S рДНК, выделенной из “здоровой” полости рта, выявило шесть типов бактерий: Bacillota (панее Firmicutes), Actinomycetota (панее Actinobacteria), Pseudomonadota (панее Proteobacteria), Fusobacteriota (панее Fusobacteria), Bacteroidota (панее Bacteroidetes) и Spirochaetota (панее Spirochaetes), составляющих 96% от общего количества микроорганизмов [67]. При этом на долю Bacillota приходится максимум — 36.7%, за ним следуют Bacteroidota (17.1%), Pseudomonadota (17.1%), Actinomycetota (11.6%), Spirochaetota (7.9%) и Fusobacteriota (5.2%) [68]. К основным родам бактерий, населяющих здоровую полость рта, относятся грамположительные *Abiotrophia*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Pseudoramibacter*, *Rothia*, *Streptococcus*, *Stomatococcus*, а также грамотрицательные *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Desulfobacter*, *Desulfovibrio*, *Eikenella*, *Fusobacterium*, *Hemophilus*, *Leptotrichia*, *Moraxella*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Seimonas*, *Simonsiella*, *Treponema*, *Veillonella*, *Wolinella* [63]. Хотя все эти бактерии являются комменсалами, некоторые из них рассматриваются как патогенные. Переход комменсальной микрофлоры в патогенную чаще зависит от количества этих микроорганизмов в составе биопленок полости рта [69].

Различные факторы, такие как пищевые привычки, употребление табака и алкоголя, стресс, гормональный дисбаланс, половое созревание, плохая гигиена полости рта, сахарный диабет и воспаление десен, нарушают структуру местного бактериального сообщества и могут приводить к развитию рака [64, 65].

Изменение микробиома при курении

В микробиоме активных курильщиков наблюдается значительное снижение численности Pseudomonadota и обогащение Bacillota и Actinomycetota по сравнению с никогда не курившими индивидами [70]. При этом изменения микробиома, связанные с курением, имеют временный эффект, бывшие курильщики имеют такой же общий состав микробиома полости рта, как и никогда не курившие индивиды [70].

Известно несколько потенциальных механизмов, при помощи которых курение может изменять профиль микробиома: повышение кислотности слюны [71, 72], формирование анаэробных условий [73], влияние на адгезию бактерий к поверхностям слизистых оболочек [74] и нарушение иммунитета хозяина [75].

В настоящее время наблюдается тенденция к использованию электронных сигарет, которые также влияют на микрофлору полости рта: повышается содержание видов *Porphyromonas* и *Veillonella*; значительно изменяется бета-разнообразие, характеризующее сходство/различие видового состава, по сравнению с никогда не курившими или курившими табачные сигареты [76, 77]. Курение электронных сигарет значительно повышает уровень IL-6 и IL-1b в слюне, что делает эпителиальные клетки более восприимчивыми к инфекции [76].

Риск развития РПР, ротоглотки и гортаноглотки у курильщиков в 4–5 раз выше, чем у некурящих. Алкоголь действует синергично с табаком, что приводит к примерно 35-кратному увеличению риска РПР у заядлых курильщиков (>2 пачек в день), употребляющих алкоголь (>4 порций в день) [78].

Изменение микробиома при воспалении

Если изменение микробного сообщества при курении носит вторичный характер, то при воспалении, наоборот, изменение микробиома зачастую становится его причиной. К основным инфекциям ротовой полости относятся пародонтит и кариес.

С 1950-х годов микробиоту пародонтального кармана изучали культуральными методами. Исследователи стремились определить виды микроорганизмов, имеющие решающее значение для возникновения и прогрессирования заболевания. Исторически определены микроорганизмы “красного комплекса”: *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* (ранее *Bacteroides forsythus*) и *Treponema denticola* [79]. Эти виды считали наиболее связанными с заболеванием глубоких пародонтальных карманов. Кластер видов с менее строгой ассоциацией с заболеванием пародонта, определенный как “оранжевый комплекс”, включает *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp. и *Parvimonas micra* (ранее *Peptostreptococcus micros*) [79].

Особую роль в патогенезе пародонтита отводят *P. gingivalis* — малочисленной анаэробной бактерии полости рта, вызывающей полимикробное воспалительное заболевание и связанные с ним системные состояния [80]. Таким образом, один вид с низкой численностью может

нарушать гомеостаз всего микробиома полости рта, вызывая воспаление. Эта концепция была названа моделью полимикробной синергии и дисбиоза. Согласно этой модели, пародонтит инициируется синергическим и дисбиотическим микробным сообществом, а не избранными патогенами, такими как “красный комплекс”. Одним из основных требований к возникновению потенциально патогенного сообщества является способность определенных видов, называемых “краеугольными патогенами”, модулировать реакцию хозяина таким образом, чтобы ослабить иммунный надзор и склонить чашу весов от гомеостаза к дисбиозу [81]. С другой стороны, для развития патогенной микрофлоры требуется экспрессия различных молекул, например, соответствующих адгезинов, родственных рецепторов, протеолитических ферментов и провоспалительных поверхностных структур/лигандов, которые в сочетании действуют как факторы вирулентности сообщества для питательной поддержки провоспалительного микробного сообщества [81].

Все это заставляет задуматься о возможной специфической профилактике пародонтита путем вакцинации либо использования пробиотиков. Показано, что иммунизация человека моноклональными антителами к *P. gingivalis* временно предотвращает колонизацию данными микроорганизмами [82]. Также установлено, что пародонтит дозозависимым образом увеличивает вероятность образования лейкоплакии в полости рта [83]. Лейкоплакия является наиболее частым предраковым поражением полости рта, распространенность которого в мире колеблется от 1.1 до 3.6% [84]. У пациентов с пародонтитом, даже никогда не куривших, риск заболеть раком в несколько раз выше, чем у здоровых людей [85].

Изменение микробиома при раке полости рта

Признанные факторы риска РПР включают употребление табака, алкоголя, орехов бетеля и пожилой возраст. Однако около 15% всех случаев РПР не связаны ни с одним из известных факторов риска [86]. Это привело к предположениям о других возможных сопутствующих факторах, включая микробиом.

Во многих исследованиях проведено сравнение профиля микробиома в опухолевой ткани пациентов с РПР и в нормальной ткани здоровых доноров. Несмотря на большую неоднородность получаемых результатов, удалось выделить ряд микроорганизмов, содержание которых повышается при РПР: *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Capnocytophaga gingivalis*, *T. denticola* [87–89].

Опубликованы единичные исследования, показывающие, что у здоровых лиц по сравнению с больными РПР могут преобладать *S. gordonii* [90], *S. mitis* [91], *Veillonella* [62], *Neisseria* [92], *Lautropia* [62], *Haemophilus parainfluenzae* [91]. При изучении микробиома у пациентов с лейкоплакией полости рта (факультативный предрак) также был обнаружен специфический микробиомный профиль, в частности, обогащение *Bacillota* и *Actinomycetota* [93].

Опубликованы результаты проведенных на мышинной модели экспериментальных исследований, подтверждающих роль, по крайней мере, бактерий *P. gingivalis* и *F. nucleatum* в развитии РПР [94, 95]. Эти исследования имеют схожий дизайн: мышей рандомным образом разделяли на две группы: группу, получающую только канцероген 4NQO (4-нитрохинолин-1-оксид), и группу, в которой помимо канцерогена мышей инфицировали *P. gingivalis* или *P. gingivalis* + *F. nucleatum*. В обоих исследованиях доказано, что эти микроорганизмы способствуют канцерогенезу: у мышей из группы, подвергшейся инфицированию, развилось большее количество опухолей большего объема.

Одной из ключевых характеристик таких экосистем, как микробиом полости рта, является ее биоразнообразие, для оценки которого используют индексы альфа- и бета-разнообразия. Альфа-разнообразие — показатель сложности сообществ, характеризующий видовое богатство и выравненность количественного участия видов в сообществе. Бета-разнообразие характеризует сходство/различие между различными группами. В ряде исследований показано, что на прилежащих к опухоли здоровых участках наблюдается более высокое альфа-разнообразие, чем в опухолевой ткани [96]. Одновременно с этим опубликованы данные, указывающие на более высокое альфа- и бета-разнообразие у больных РПР по сравнению со здоровыми донорами [97, 98].

Микробиомный профиль различается не только у больных с РПР и здоровых, он также динамично изменяется в процессе опухолевой прогрессии. В частности, на уровне рода численность *Fusobacterium* увеличивается, тогда как количество бактерий рода *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Porphyromonas* и *Actinomyces* уменьшается по мере прогрессирования рака [96, 97]. Численность видов *F. periodonticum*, *P. micra*, *S. constellatus*, *H. influenza* и *Filifactor alocis* постепенно увеличивается по мере прогрессии РПР от первой стадии к четвертой [97]. При этом количество *S. mitis*, *Haemophilus parainfluenzae* и *Porphyromonas pasteri* снижается при увеличении размера и распространенности РПР [97].

Выявлено значимое увеличение содержания *Prevotella*, *Stomatobaculum*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcaceae*, *Shuttleworthia* и *Finegoldia* и снижение *Tannerella* и *Fusobacterium* у пациентов с регионарными метастазами по сравнению со случаями без метастазов [99].

В настоящий момент существует проблема омоложения РПР. С 1990-х годов постоянно растет заболеваемость РПР у людей моложе 45–50 лет [1, 2, 100]. Было выдвинуто предположение, что у молодых пациентов существует особый бактериальный профиль, который способствует опухолевой прогрессии. Проведен сравнительный анализ микробиома 40 пациентов с РПР, половина из которых моложе 50 лет, другая — старше 60 лет: основными таксонами у молодых пациентов были *Betaproteobacteria*, *Burkholderiales*, *Ralstonia*, *Burkholderiaceae* и *Rhizobiales*, в то время как у больных старше 60 лет преобладали *Enterobacteriaceae*, *Enterobacterales*, *Sphingobacteriia*, *Sphingobacteriales* и *Pedobacter* [101].

ВЫВОДЫ

Нарушение равновесия микробиоты полости рта может быть ключевым звеном, через которое комменсальные бактерии способствуют развитию РПР. Результаты проведенных исследований указывают на то, что микробиом изменяется на ранней стадии злокачественной трансформации и значительным образом трансформируется в ходе опухолевой прогрессии (рис. 2). Данные о микробиоме могут быть использованы для разработки новых методов диагностики, прогноза и профилактики РПР, например, путем использования вакцин, противомикробных препаратов или пробиотиков. Перспективным направлением может стать бактериально опосредованная терапия РПР, которая вызывает меньше побочных эффектов по сравнению с конвенциональными методами терапии опухолей. Тем не менее, учитывая вариабельность микробиома полости рта даже при нормальных условиях, следует внимательно относиться к тому, что результаты подходов к диагностике и прогнозу должны быть воспроизводимыми и повторяемыми.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента РФ № МК-1940.2022.3.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

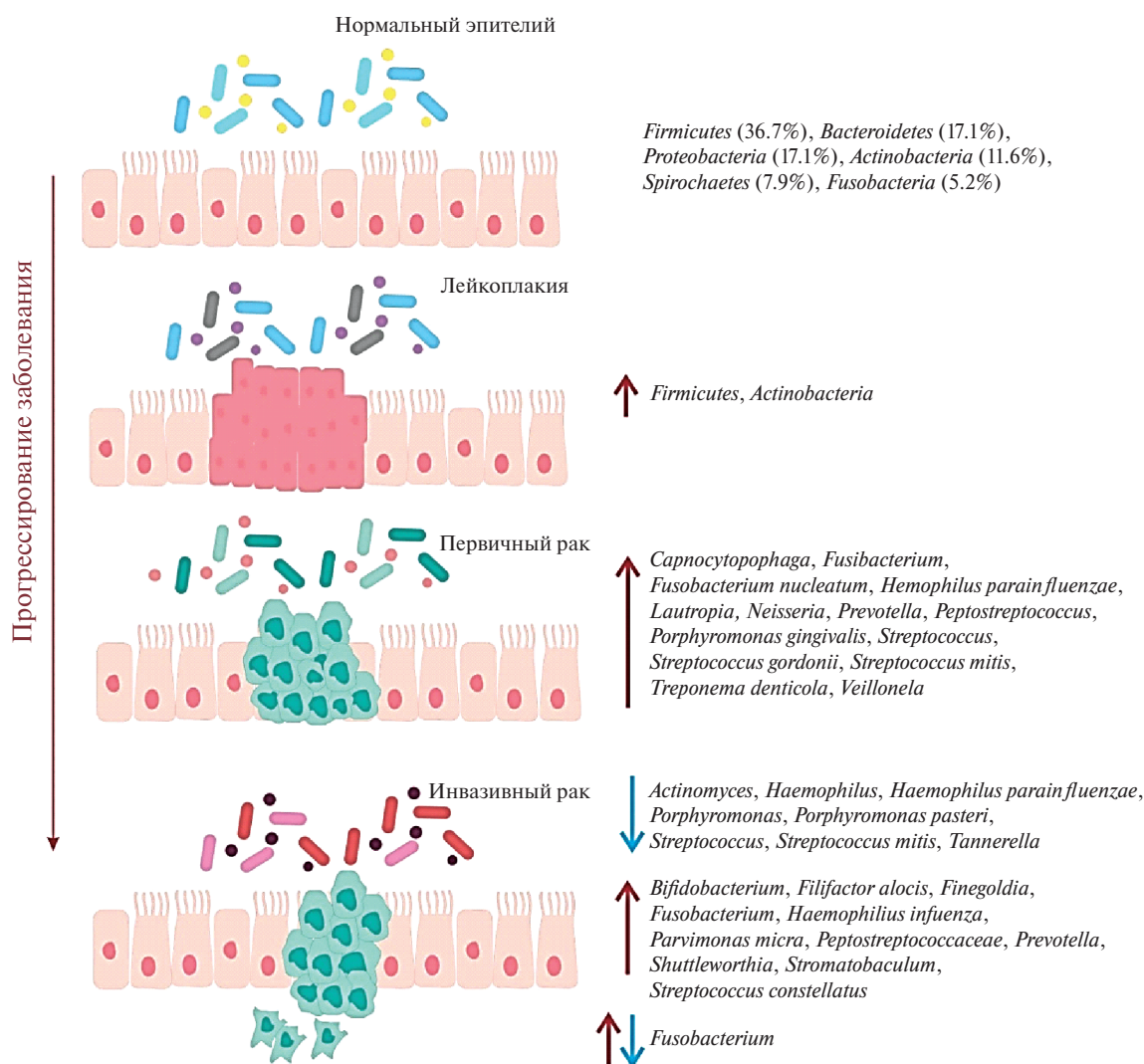


Рис. 2. Изменение состава оральной микробиоты при развитии рака полости рта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. (2022) Cancer statistics, 2022. *CA: Cancer J. Clin.* **72**, 7–33.
2. *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году.* (2022) Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. Cullin N., Azevedo Antunes C., Straussman R., Stein-Thoeringer C.K., Elinav E. (2021) Microbiome and cancer. *Cancer Cell.* **39**, 1317–1341.
4. Yangyanqiu W., Shuwen H. (2022) Bacterial DNA involvement in carcinogenesis. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **12**, 996778.
5. Nokhandani N., Poursheikhani A., Alhosseini M.N., Davoodi H. (2021) Bacteria in carcinogenesis and cancer prevention: a review study. *Int. J. Cancer Manag.* **14**. doi: 10.5812/ijcm.107956
6. Whisner C.M., Athena Aktipis C. (2019) The role of the microbiome in cancer initiation and progression: how microbes and cancer cells utilize excess energy and promote one another's growth. *Curr. Nutr. Rep.* **8**, 42–51.
7. Gaines S., Williamson A.J., Hyman N., Kandel J. (2018) How the microbiome is shaping our understanding of cancer biology and its treatment. *Semin. Colon Rectal Surgery.* **29**, 12–16.
8. Chang A.H., Parsonnet J. (2010) Role of bacteria in oncogenesis. *Clin. Microbiol. Rev.* **23**, 837–857.
9. Contreras A.V., Cocom-Chan B., Hernandez-Montes G., Portillo-Bobadilla T., Resendis-Antonio O. (2016) Host-microbiome interaction and cancer: potential application in precision medicine. *Front. Physiol.* **7**, 606.
10. Liu J., Zhang Y. (2022) Intratumor microbiome in cancer progression: current developments, challenges and future trends. *Biomark. Res.* **10**, 37.

11. Han Y.W., Shi W., Huang G.T., Kinder Haake S., Park N.H., Kuramitsu H., Genco R.J. (2000) Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells. *Infect. Immun.* **68**, 3140–3146.
12. Han Y.W., Redline R.W., Li M., Yin L., Hill G.B., McCormick T.S. (2004) *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect. Immun.* **72**, 2272–2279.
13. Zhang S., Li C., Liu J., Geng F., Shi X., Li Q., Lu Z., Pan Y. (2020) *Fusobacterium nucleatum* promotes epithelial-mesenchymal transition through regulation of the lncRNA mir4435-2hg/mir-296-5p/Akt2/Snail signaling pathway. *FEBS J.* **287**, 4032–4047.
14. Guo P., Tian Z., Kong X., Yang L., Shan X., Dong B., Ding X., Jing X., Jiang C., Jiang N. (2020) FadA promotes DNA damage and progression of *Fusobacterium nucleatum*-induced colorectal cancer through up-regulation of Chk2. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **39**, 1–13.
15. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W., Hao Y., Cai G., Han Y.W. (2013) *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe.* **14**, 195–206.
16. Odenbreit S., Püls J., Sedlmaier B., Gerland E., Fischer W., Haas R. (2000) Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science.* **287**, 1497–1500.
17. Murata-Kamiya N., Kurashima Y., Teishikata Y., Yamahashi Y., Saito Y., Higashi H., Aburatani H., Akiyama T., Peek R., Azuma T. (2007) *Helicobacter pylori* CagA interacts with E-cadherin and deregulates the β -catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. *Oncogene.* **26**, 4617–4626.
18. Parida S., Wu S., Siddharth S., Wang G., Muniraj N., Nagalingam A., Hum C., Mistriotis P., Hao H., Talbot C.C. Jr., Konstantopoulos K., Gabrielson K.L., Sears C.L., Sharma D. (2021) A procarcinogenic colon microbe promotes breast tumorigenesis and metastatic progression and concomitantly activates Notch and β -catenin axes. *Cancer Discov.* **11**, 1138–1157.
19. Cheng W.T., Kantilal H.K., Davamani F. (2020) The mechanism of *Bacteroides fragilis* toxin contributes to colon cancer formation. *Malays. J. Med. Sci.* **27**, 9.
20. Wu S., Morin P.J., Maouyo D., Sears C.L. (2003) *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces *c-myc* expression and cellular proliferation. *Gastroenterology.* **124**, 392–400.
21. Lu R., Bosland M., Xia Y., Zhang Y.-G., Kato I., Sun J. (2017) Presence of *Salmonella avra* in colorectal tumor and its precursor lesions in mouse intestine and human specimens. *Oncotarget.* **8**, 55104.
22. Wu S., Ye Z., Liu X., Zhao Y., Xia Y., Steiner A., Petrof E.O., Claud E.C., Sun J. (2010) *Salmonella typhimurium* infection increases p53 acetylation in intestinal epithelial cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **298**, G784–G794.
23. Wynendaele E., Verbeke F., D'Hondt M., Hendrix A., Van De Wiele C., Burvenich C., Peremans K., De Wever O., Bracke M., De Spiegeleer B. (2015) Crosstalk between the microbiome and cancer cells by quorum sensing peptides. *Peptides.* **64**, 40–48.
24. De Spiegeleer B., Verbeke F., D'Hondt M., Hendrix A., Van De Wiele C., Burvenich C., Peremans K., De Wever O., Bracke M., Wynendaele E. (2015) The quorum sensing peptides PhrG, CSP and EDF promote angiogenesis and invasion of breast cancer cells *in vitro*. *PLoS One.* **10**, e0119471.
25. Rossi T., Vergara D., Fanini F., Maffia M., Bravaccini S., Pirini F. (2020) Microbiota-derived metabolites in tumor progression and metastasis. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 5786.
26. Kadosh E., Snir-Alkalay I., Venkatachalam A., May S., Lasry A., Elyada E., Zinger A., Shaham M., Vaalani G., Mernberger M. (2020) The gut microbiome switches mutant p53 from tumour-suppressive to oncogenic. *Nature.* **586**, 133–138.
27. Cañas M.-A., Giménez R., Fábrega M.-J., Toloza L., Baldomà L., Badia J. (2016) Outer membrane vesicles from the probiotic *Escherichia coli* nissle 1917 and the commensal ECOR12 enter intestinal epithelial cells via clathrin-dependent endocytosis and elicit differential effects on DNA damage. *PLoS One.* **11**, e0160374.
28. Chmiela M., Walczak N., Rudnicka K. (2018) *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles involvement in the infection development and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J. Biomed. Sci.* **25**, 1–11.
29. Zakharchevskaya N.B., Tsvetkov V.B., Vanyushkina A.A., Varizhuk A.M., Rakitina D.V., Podgorsky V.V., Vishnyakov I.E., Kharlampieva D.D., Manuvera V.A., Lisitsyn F.V. (2017) Interaction of *Bacteroides fragilis* toxin with outer membrane vesicles reveals new mechanism of its secretion and delivery. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **7**, 2.
30. Imai S., Ooki T., Murata-Kamiya N., Komura D., Tahmina K., Wu W., Takahashi-Kanemitsu A., Knight C.T., Kunita A., Suzuki N., Del Valle A.A., Tsuboi M., Hata M., Hayakawa Y., Ohnishi N., Ueda K., Fukayama M., Ushiku T., Ishikawa S., Hatakeyama M. (2021) *Helicobacter pylori* CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. *Cell Host Microbe.* **29**, 941–958. e910.
31. Pleguezuelos-Manzano C., Puschhof J., Rosendahl Huber A., van Hoeck A., Wood H.M., Nomburg J., Gurjao C., Manders F., Dalmaso G., Stege P.B., Paganelli F.L., Geurts M.H., Beumer J., Mizutani T., Miao Y., van der Linden R., van der Elst S., Garcia K.C., Top J., Willems R.J.L., Giannakis M., Bonnet R., Quirke P., Meyerson M., Cuppen E., van Boxtel R., Clevers H. (2020) Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic *pks⁺ E. coli*. *Nature.* **580**, 269–273.

32. Arthur J.C., Gharaibeh R.Z., Mühlbauer M., Perez-Chanona E., Uronis J.M., McCafferty J., Fodor A.A., Jobin C. (2014) Microbial genomic analysis reveals the essential role of inflammation in bacteria-induced colorectal cancer. *Nat. Commun.* **5**, 4724.
33. Kipanyula M.J., Seke Etet P.F., Vecchio L., Farahna M., Nukenine E.N., Nwabo Kamdje A.H. (2013) Signaling pathways bridging microbial-triggered inflammation and cancer. *Cell. Signal.* **25**, 403–416.
34. Riley D.R., Sieber K.B., Robinson K.M., White J.R., Ganesan A., Nourbakhsh S., Dunning Hotopp J.C. (2013) Bacteria-human somatic cell lateral gene transfer is enriched in cancer samples. *PLoS Comput. Biol.* **9**, e1003107.
35. Ansari I., Raddatz G., Gutekunst J., Ridnik M., Cohen D., Abu-Remaileh M., Tuganbaev T., Shapiro H., Pikarsky E., Elinav E., Lyko F., Bergman Y. (2020) The microbiota programs DNA methylation to control intestinal homeostasis and inflammation. *Nat. Microbiol.* **5**, 610–619.
36. Yang Y., Weng W., Peng J., Hong L., Yang L., Toyama Y., Gao R., Liu M., Yin M., Pan C., Li H., Guo B., Zhu Q., Wei Q., Moyer M.P., Wang P., Cai S., Goel A., Qin H., Ma Y. (2017) *Fusobacterium nucleatum* increases proliferation of colorectal cancer cells and tumor development in mice by activating Toll-like receptor 4 signaling to nuclear factor- κ B, and up-regulating expression of microRNA-21. *Gastroenterology*. **152**, 851–866.e824.
37. Fulbright L.E., Ellermann M., Arthur J.C. (2017) The microbiome and the hallmarks of cancer. *PLoS Pathog.* **13**, e1006480.
38. Bhatt A.P., Redinbo M.R., Bultman S.J. (2017) The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA: Cancer J. Clin.* **67**, 326–344.
39. Hsiao Y.-C., Liu C.-W., Yang Y., Feng J., Zhao H., Lu K. (2023) DNA damage and the gut microbiome: from mechanisms to disease outcomes. *DNA*. **3**, 13–32.
40. Nejman D., Livyatan I., Fuks G., Gavert N., Zwang Y., Geller L.T., Rotter-Maskowitz A., Weiser R., Mallel G., Gigi E., Meltzer A., Douglas G.M., Kamer I., Gopalakrishnan V., Dadosh T., Levin-Zaidman S., Avnet S., Atlan T., Cooper Z.A., Arora R., Cogdill A.P., Khan M.A.W., Ologun G., Bussi Y., Weinberger A., Lotan-Pompan M., Golani O., Perry G., Rokah M., Bahar-Shany K., Rozeman E.A., Blank C.U., Ronai A., Shaoul R., Amit A., Dorfman T., Kremer R., Cohen Z.R., Harnof S., Siegal T., Yehuda-Shnaidman E., Gal-Yam E.N., Shapira H., Baldini N., Langille M.G.I., Ben-Nun A., Kaufman B., Nissan A., Golan T., Dadiani M., Levanon K., Bar J., Yust-Katz S., Barshack I., Peepers D.S., Raz D.J., Segal E., Wargo J.A., Sandbank J., Shental N., Straussman R. (2020) The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*. **368**, 973–980.
41. Jin C., Lagoudas G.K., Zhao C., Bullman S., Bhutkar A., Hu B., Ameh S., Sandel D., Liang X.S., Mazzilli S., Whary M.T., Meyerson M., Germain R., Blainey P.C., Fox J.G., Jacks T. (2019) Commensal microbiota promote lung cancer development via $\gamma\delta$ T cells. *Cell*. **176**, 998–1013.e1016.
42. Forbes N.S. (2010) Engineering the perfect (bacterial) cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*. **10**, 785–794.
43. Baik S.C., Youn H.S., Chung M.H., Lee W.K., Cho M.J., Ko G.H., Park C.K., Kasai H., Rhee K.H. (1996) Increased oxidative DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Cancer Res.* **56**, 1279–1282.
44. Bagheri N., Salimzadeh L., Shirzad H. (2018) The role of T helper 1-cell response in *Helicobacter pylori*-infection. *Microb. Pathog.* **123**, 1–8.
45. Engevik M.A., Danhof H.A., Ruan W., Engevik A.C., Chang-Graham A.L., Engevik K.A., Shi Z., Zhao Y., Brand C.K., Krystofiak E.S., Venable S., Liu X., Hirschi K.D., Hyser J.M., Spinler J.K., Britton R.A., Versalovic J. (2021) *Fusobacterium nucleatum* secretes outer membrane vesicles and promotes intestinal inflammation. *mBio*. **12**(2), e02706–20.
46. Parhi L., Alon-Maimon T., Sol A., Nejman D., Shhadeh A., Fainsod-Levi T., Yajuk O., Isaacson B., Abed J., Maalouf N., Nissan A., Sandbank J., Yehuda-Shnaidman E., Ponath F., Vogel J., Mandelboim O., Granot Z., Straussman R., Bachrach G. (2020) Breast cancer colonization by *Fusobacterium nucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression. *Nat. Commun.* **11**, 3259.
47. Abreu M.T., Peek R.M. Jr. (2014) Gastrointestinal malignancy and the microbiome. *Gastroenterology*. **146**, 1534–1546.e1533.
48. Pushalkar S., Hundeyin M., Daley D., Zambirinis C.P., Kurz E., Mishra A., Mohan N., Aykut B., Usyk M., Torres L.E., Werba G., Zhang K., Guo Y., Li Q., Akkad N., Lall S., Wadowski B., Gutierrez J., Kochen Rossi J.A., Herzog J.W., Diskin B., Torres-Hernandez A., Leinwand J., Wang W., Taunk P.S., Savadkar S., Janal M., Saxena A., Li X., Cohen D., Sartor R.B., Saxena D., Miller G. (2018) The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov.* **8**, 403–416.
49. Kostic A.D., Chun E., Robertson L., Glickman J.N., Gallini C.A., Michaud M., Clancy T.E., Chung D.C., Lochhead P., Hold G.L., El-Omar E.M., Brenner D., Fuchs C.S., Meyerson M., Garrett W.S. (2013) *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. **14**, 207–215.
50. Campbell C., McKenney P.T., Konstantinovskiy D., Isaeva O.I., Schizas M., Verter J., Mai C., Jin W.B., Guo C.J., Violante S., Ramos R.J., Cross J.R., Kadaveru K., Hambor J., Rudensky A.Y. (2020) Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells. *Nature*. **581**, 475–479.
51. Roberti M.P., Yonekura S., Duong C.P.M., Picard M., Ferrere G., Tidjani Alou M., Rauber C., Iebba

- V., Lehmann C.H.K., Amon L., Dudziak D., Derosa L., Routy B., Flament C., Richard C., Daillère R., Fluckiger A., Van Seuning I., Chamaillard M., Vincent A., Kourula S., Opolon P., Ly P., Pizzato E., Becharef S., Paillet J., Klein C., Marliot F., Pietrantonio F., Benoist S., Scoazec J.-Y., Dartigues P., Hollebecque A., Malka D., Pagès F., Galon J., Gomperts Boneca I., Lepage P., Ryffel B., Raoult D., Eggermont A., Vanden Berghe T., Ghiringhelli F., Vandenabeele P., Kroemer G., Zitvogel L. (2020) Chemotherapy-induced ileal crypt apoptosis and the ileal microbiome shape immunosurveillance and prognosis of proximal colon cancer. *Nat. Med.* **26**, 919–931.
52. Dutzan N., Kajikawa T., Abusleme L., Greenwell-Wild T., Zuazo C.E., Ikeuchi T., Brenchley L., Abe T., Hurabielle C., Martin D., Morrell R.J., Freeman A.F., Lazarevic V., Trinchieri G., Diaz P.I., Holland S.M., Belkaid Y., Hajishengallis G., Moutsopoulos N.M. (2018) A dysbiotic microbiome triggers Th17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans. *Sci. Transl. Med.* **10**(463), eaat0797.
 53. Pandiyan P., Bhaskaran N., Zou M., Schneider E., Jayaraman S., Huehn J. (2019) Microbiome dependent regulation of Tregs and Th17 cells in mucosa. *Front. Immunol.* **10**, 426.
 54. Zhang C., Xu C., Gao L., Li X., Zhao C. (2021) *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide promotes T-hel per17 cell differentiation by upregulating Delta-like ligand 4 expression on CD14⁺ monocytes. *Peer J.* **9**, e11094.
 55. Marques H.S., de Brito B.B., da Silva F.A.F., Santos M.L.C., de Souza J.C.B., Correia T.M.L., Lopes L.W., Neres N.S.M., Dórea R., Dantas A.C.S., Morbeck L.L.B., Lima I.S., de Almeida A.A., Dias M.R.J., de Melo F.F. (2021) Relationship between Th17 immune response and cancer. *W. J. Clin. Oncol.* **12**, 845–867.
 56. Guo Z.C., Jumatai S., Jing S.L., Hu L.L., Jia X.Y., Gong Z.C. (2021) Bioinformatics and immunohistochemistry analyses of expression levels and clinical significance of *CXCL2* and *TANs* in an oral squamous cell carcinoma tumor microenvironment of *Prophyromonas gingivalis* infection. *Oncol. Lett.* **21**, 189.
 57. Gholizadeh P., Eslami H., Kafil H.S. (2017) Carcinogenesis mechanisms of *Fusobacterium nucleatum*. *Biomed. Pharmacother.* **89**, 918–925.
 58. Gao Y., Bi D., Xie R., Li M., Guo J., Liu H., Guo X., Fang J., Ding T., Zhu H., Cao Y., Xing M., Zheng J., Xu Q., Xu Q., Wei Q., Qin H. (2021) *Fusobacterium nucleatum* enhances the efficacy of PD-L1 blockade in colorectal cancer. *Signal. Transduct. Target Ther.* **6**, 398.
 59. Gur C., Ibrahim Y., Isaacson B., Yamin R., Abed J., Gamliel M., Enk J., Bar-On Y., Stanietzky-Kaynan N., Coppenhagen-Glazer S., Shussman N., Almog G., Cuapio A., Hofer E., Mevorach D., Tabib A., Ortenberg R., Markel G., Miklić K., Jonjic S., Brennan C.A., Garrett W.S., Bachrach G., Mandelboim O. (2015) Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor tigit protects tumors from immune cell attack. *Immunity.* **42**, 344–355.
 60. Gholizadeh P., Eslami H., Yousefi M., Asgharzadeh M., Aghazadeh M., Kafil H.S. (2016) Role of oral microbiome on oral cancers, a review. *Biomed. Pharmacother.* **84**, 552–558.
 61. Rajagopala S.V., Vashee S., Oldfield L.M., Suzuki Y., Venter J.C., Telenti A., Nelson K.E. (2017) The human microbiome and cancer. *Cancer Prev. Res. (Phila).* **10**, 226–234.
 62. Zhao H., Chu M., Huang Z., Yang X., Ran S., Hu B., Zhang C., Liang J. (2017) Variations in oral microbiota associated with oral cancer. *Sci. Rep.* **7**, 11773.
 63. Deo P.N., Deshmukh R. (2019) Oral microbiome: unveiling the fundamentals. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* **23**, 122–128.
 64. Kilian M., Chapple I.L., Hannig M., Marsh P.D., Meuric V., Pedersen A.M., Tonetti M.S., Wade W.G., Zaura E. (2016) The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *Br. Dent. J.* **221**, 657–666.
 65. Takeshita T., Kageyama S., Furuta M., Tsuboi H., Takeuchi K., Shibata Y., Shimazaki Y., Akifusa S., Ninomiya T., Kiyohara Y., Yamashita Y. (2016) Bacterial diversity in saliva and oral health-related conditions: the Hisayama Study. *Sci. Rep.* **6**, 22164.
 66. Zaura E., Nicu E.A., Krom B.P., Keijser B.J. (2014) Acquiring and maintaining a normal oral microbiome: current perspective. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **4**, 85.
 67. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. (2007) The human microbiome project. *Nature.* **449**, 804–810.
 68. Dewhirst F.E., Chen T., Izard J., Paster B.J., Tanner A.C., Yu W.H., Lakshmanan A., Wade W.G. (2010) The human oral microbiome. *J. Bacteriol.* **192**, 5002–5017.
 69. Morrison A.G., Sarkar S., Umar S., Lee S.T.M., Thomas S.M. (2023) The contribution of the human oral microbiome to oral disease: a review. *Microorganisms.* **11**(2), 318.
 70. Wu J., Peters B.A., Dominianni C., Zhang Y., Pei Z., Yang L., Ma Y., Purdue M.P., Jacobs E.J., Gapstur S.M., Li H., Alekseyenko A.V., Hayes R.B., Ahn J. (2016) Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of american adults. *ISME J.* **10**, 2435–2446.
 71. Grover N., Sharma J., Sengupta S., Singh S., Singh N., Kaur H. (2016) Long-term effect of tobacco on unstimulated salivary pH. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* **20**, 16–19.
 72. Kanwar A., Sah K., Grover N., Chandra S., Singh R.R. (2013) Long-term effect of tobacco on resting whole mouth salivary flow rate and pH: an institutional based comparative study. *Eur. J. Gen. Dent.* **2**, 296–299.

73. Kenney E.B., Saxe S.R., Bowles R.D. (1975) The effect of cigarette smoking on anaerobiosis in the oral cavity. *J. Periodontol.* **46**, 82–85.
74. Brook I. (2011) The impact of smoking on oral and nasopharyngeal bacterial flora. *J. Dent. Res.* **90**, 704–710.
75. Sopori M. (2002) Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* **2**, 372–377.
76. Pushalkar S., Paul B., Li Q., Yang J., Vasconcelos R., Makwana S., González J.M., Shah S., Xie C., Janal M.N., Queiroz E., Bederoff M., Leinwand J., Solarewicz J., Xu F., Aboseria E., Guo Y., Aguallo D., Gomez C., Kamer A., Shelley D., Aphinyanaphongs Y., Barber C., Gordon T., Corby P., Li X., Saxena D. (2020) Electronic cigarette aerosol modulates the oral microbiome and increases risk of infection. *iScience.* **23**, 100884.
77. Yang I., Rodriguez J., Young Wright C., Hu Y.J. (2023) Oral microbiome of electronic cigarette users: a cross-sectional exploration. *Oral Dis.* **29**, 1875–1884.
78. Dal Maso L., Torelli N., Biancotto E., Di Maso M., Gini A., Franchin G., Levi F., La Vecchia C., Serraino D., Polesel J. (2016) Combined effect of tobacco smoking and alcohol drinking in the risk of head and neck cancers: a re-analysis of case-control studies using bi-dimensional spline models. *Eur. J. Epidemiol.* **31**, 385–393.
79. Socransky S.S., Haffajee A.D., Cugini M.A., Smith C., Kent R.L. Jr. (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. *J. Clin. Periodontol.* **25**, 134–144.
80. Hajishengallis G., Liang S., Payne M.A., Hashim A., Jotwani R., Eskin M.A., McIntosh M.L., Alsam A., Kirkwood K.L., Lambris J.D., Darveau R.P., Curtis M.A. (2011) Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe.* **10**, 497–506.
81. Hajishengallis G., Lamont R.J. (2012) Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol. Oral Microbiol.* **27**, 409–419.
82. Persson G.R. (2005) Immune responses and vaccination against periodontal infections. *J. Clin. Periodontol.* **32**(Suppl 6), 39–53.
83. Meisel P., Holtfreter B., Biffar R., Suemnig W., Kocher T. (2012) Association of periodontitis with the risk of oral leukoplakia. *Oral Oncol.* **48**, 859–863.
84. Petersen P.E., Bourgeois D., Ogawa H., Estupinan-Day S., Ndiaye C. (2005) The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull. W. Hlth Organ.* **83**, 661–669.
85. Tezal M., Sullivan M.A., Hyland A., Marshall J.R., Stoler D., Reid M.E., Loree T.R., Rigual N.R., Merzianu M., Hauck L., Lillis C., Wactawski-Wende J., Scannapieco F.A. (2009) Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **18**, 2406–2412.
86. Chocolatewala N., Chaturvedi P., Desale R. (2010) The role of bacteria in oral cancer. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* **31**, 126–131.
87. Fitzsimonds Z.R., Rodriguez-Hernandez C.J., Bagaitkar J., Lamont R.J. (2020) From beyond the pale to the pale riders: the emerging association of bacteria with oral cancer. *J. Dent. Res.* **99**, 604–612.
88. Karpiński T.M. (2019) Role of oral microbiota in cancer development. *Microorganisms.* **7**(1), 20.
89. Mauceri R., Coppini M., Vacca D., Bertolazzi G., Panzarella V., Di Fede O., Tripodo C., Campisi G. (2022) Salivary microbiota composition in patients with oral squamous cell carcinoma: a systematic review. *Cancers (Basel).* **14**(21), 5441.
90. Ohshima J., Wang Q., Fitzsimonds Z.R., Miller D.P., Sztukowska M.N., Jung Y.J., Hayashi M., Whiteley M., Lamont R.J. (2019) *Streptococcus gordonii* programs epithelial cells to resist ZEB2 induction by *Porphyromonas gingivalis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **116**, 8544–8553.
91. Al-Hebshi N.N., Nasher A.T., Maryoud M.Y., Homeida H.E., Chen T., Idris A.M., Johnson N.W. (2017) Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma. *Sci. Rep.* **7**, 1834.
92. Hayes R.B., Ahn J., Fan X., Peters B.A., Ma Y., Yang L., Agalliu I., Burk R.D., Ganly I., Purdie M.P., Freedman N.D., Gapstur S.M., Pei Z. (2018) Association of oral microbiome with risk for incident head and neck squamous cell cancer. *JAMA Oncol.* **4**, 358–365.
93. Schmidt B.L., Kuczynski J., Bhattacharya A., Huey B., Corby P.M., Queiroz E.L., Nightingale K., Kerr A.R., DeLacure M.D., Veeramachaneni R., Olshen A.B., Albertson D.G. (2014) Changes in abundance of oral microbiota associated with oral cancer. *PLoS One.* **9**, e98741.
94. Binder Gallimidi A., Fischman S., Revach B., Bulvik R., Maliutina A., Rubinstein A.M., Nussbaum G., Elkin M. (2015) Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget.* **6**, 22613–22623.
95. Wu J.S., Zheng M., Zhang M., Pang X., Li L., Wang S.S., Yang X., Wu J.B., Tang Y.J., Tang Y.L., Liang X.H. (2018) *Porphyromonas gingivalis* promotes 4-nitroquinoline-1-oxide-induced oral carcinogenesis with an alteration of fatty acid metabolism. *Front. Microbiol.* **9**, 2081.
96. Shin J.M., Luo T., Kamarajan P., Fenno J.C., Rickard A.H., Kapila Y.L. (2017) Microbial communities associated with primary and metastatic head and neck squamous cell carcinoma – a high *Fusobacterial* and low *Streptococcal* signature. *Sci. Rep.* **7**, 9934.
97. Yang C.Y., Yeh Y.M., Yu H.Y., Chin C.Y., Hsu C.W., Liu H., Huang P.J., Hu S.N., Liao C.T., Chang K.P., Chang Y.L. (2018) Oral microbiota

- community dynamics associated with oral squamous cell carcinoma staging. *Front. Microbiol.* **9**, 862.
98. Yang J., He P., Zhou M., Li S., Zhang J., Tao X., Wang A., Wu X. (2022) Variations in oral microbiome and its predictive functions between tumorous and healthy individuals. *J. Med. Microbiol.* **71**(8). doi: 10.1099/jmm.0.001568
99. Eun Y.G., Lee J.W., Kim S.W., Hyun D.W., Bae J.W., Lee Y.C. (2021) Oral microbiome associated with lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Sci. Rep.* **11**, 23176.
100. Tota J.E., Anderson W.F., Coffey C., Califano J., Cozen W., Ferris R.L., St. John M., Cohen E.E., Chaturvedi A.K. (2017) Rising incidence of oral tongue cancer among white men and women in the united states, 1973–2012. *Oral Oncol.* **67**, 146–152.
101. Zhang Z., Feng Q., Li M., Li Z., Xu Q., Pan X., Chen W. (2022) Age-related cancer-associated microbiota potentially promotes oral squamous cell cancer tumorigenesis by distinct mechanisms. *Front. Microbiol.* **13**, 852566.

ORAL MICROBIOME IN THE DEVELOPMENT OF ORAL CANCER

E. S. Kolegova^{1, *}, A. A. Schegoleva¹, L. A. Kononova², E. V. Denisov¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634009 Russia

²Siberian State Medical University Russia, Tomsk, 634050 Russia

*e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru

Oral cancer is an aggressive and rapidly progressive disease. The oral cavity is home to over 700 species of microorganisms which regulate metabolism, immune function and health. There are 3 types of mechanisms by which bacteria may participate in carcinogenesis. First, bacteria cause chronic inflammation, which stimulates the production of cytokines, including interleukins, interferons, and tumor necrosis factor. Second, bacteria can interact directly with host cells by secreting toxins or by binding to membrane receptors. Finally, the production of metabolites by bacteria may also contribute to carcinogenesis. The importance of bacteria level and composition in the transition of oral precancerous lesions to cancer has been demonstrated. The relationship of changes in microbiome composition with smoking, inflammation in healthy individuals, as well as with the development of oral cancer in patients has been studied.

Keywords: microbiome, oral cancer, inflammation, smoking, immunity