

DOI: 10.37988/1811-153X_2023_4_80

[А.В. Важенин](#)¹,

академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии

[Д.Г. Кипарисова](#)¹,

к.м.н., ассистент кафедры ортопедической стоматологии

[Ю.С. Кипарисов](#)¹,

аспирант кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии

[М.С. Подпорин](#)²,

к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ

[А.Г. Пономарева](#)²,

д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии

[В.Н. Царев](#)²,

д.м.н., профессор, директор НИМСИ

[С.Д. Арутюнов](#)²,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой цифровой стоматологии

¹ ЮУГМУ, 454092, Челябинск, Россия² МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 127473, Москва, Россия

Экспериментальное обоснование эффективности применения новой фитокомпозиции в профилактике и стоматологическом лечении онкологических пациентов с осложнениями химио- и лучевой терапии

Аннотация. В статье обсуждаются возможности применения фитокомпозиционных сборов в аспекте проведения лечебных и профилактических мероприятий в полости рта после хирургического, химиолучевого и ортопедического этапов лечения при онкологических заболеваниях челюстно-лицевой области. **Цель исследования** — экспериментальное обоснование противомикробной эффективности предложенной фитокомпозиции в сравнении с известной в отношении консорционных групп приоритетных микробных агентов гнойного воспаления при коррекции микробиоты у пациентов онкологического генеза. **Материалы и методы.** В основе эксперимента была использована методика автоматического программируемого культивирования с оценкой развития микробных популяций в режиме реального времени. В ходе проведенного эксперимента при периодической системе культивирования оценивали тенденцию развития штаммов *S. sanguis*, *F. nucleatum*, *C. albicans*. Результаты интерпретировали согласно оценке показателя оптической плотности с учетом статистического показателя регрессии кривой роста бактериальной популяции. **Результаты.** Исследуемая фитокомпозиция Мукосепт способствует более продолжительной задержке развития микробных клеток на начальных этапах культивирования популяции и снижает амплитуду кривой роста популяции, способствуя изменению тенденции развития клеток в сравнении с контрольным образцом и прототипом. **Заключение.** Ополаскиватели в виде фиточаев на основе фитокомпозиций предотвращают последствия химиолучевой терапии. Наряду с выраженным местным антимикробным и очищающим действием фитокомпозиция улучшает гигиену полости рта и, возможно, оказывает фитотерапевтическое воздействие на организм в целом.

Ключевые слова: фитокомпозиции, онкологические заболевания челюстно-лицевой области, микробиологический мониторинг, противомикробная активность

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Важенин А.В., Кипарисова Д.Г., Кипарисов Ю.С., Подпорин М.С., Пономарева А.Г., Царев В.Н., Арутюнов С.Д. Экспериментальное обоснование эффективности применения новой фитокомпозиции в профилактике и стоматологическом лечении онкологических пациентов с осложнениями химио- и лучевой терапии. — *Клиническая стоматология*. — 2023; 26 (4): 80—90. DOI: 10.37988/1811-153X_2023_4_80

[A.V. Vazhenin](#)¹,

Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD in Medical Sciences, full professor of the Oncology, radiation diagnostics and radiation therapy Department

[D.G. Kiparisova](#)¹,

PhD in Medical Sciences, assistant professor of the Prosthetic dentistry Department

[Yu.S. Kiparisov](#)¹,

postgraduate at the Prosthodontics and orthodontics Department

[M.S. Podporin](#)²,

PhD in Medical Sciences, researcher at the Molecular biology research Laboratory of the Medico-dental research Institute

Experimental substantiation of the effectiveness of the use of a new phytocomposition in the prevention and dental examination of cancer patients with complications of chemotherapy and radiation therapy

Annotation. The article discusses the possibility of applying phytopsychochemical collection in the context of therapeutic and prophylactic measures in the oral cavity after the surgical, chemical and orthopedic stages of treatment in the maxillofacial diseases. **The purpose of the study** is the experimental substantiation of antimicrobial efficiency, proposed phytocomposition in comparison with the known consortium groups of priority microbial agents of purulent inflammation

A.G. Ponomareva²,

PhD in Medical Sciences, professor
of the Microbiology, virology, immunology
Department

V.N. Tsarev²,

PhD in Medical Sciences, director
of the Medico-dental research Institute

S.D. Arutyunov²,

PhD in Medical Sciences, full professor
of the Digital dentistry Department

¹ South Ural State Medical University,
454092, Chelyabinsk, Russia

² Moscow State University of Medicine
and Dentistry, 127473, Moscow, Russia

in the correction of microbiota in patients of oncological genesis. **Materials and methods.** The experiment was based on automatic programmable cultivation, with real-time evaluation of microbial populations. In the course of the experiment, the following strains were assessed under the periodic cultivation system: *S. sanguis*, *F. nucleatum*, *C. albicans*. The interpretation of the results was carried out by estimating the optical density indicator taking into account the statistical regression index of the bacterial population growth curve. **Results.** The Mukosept Phyto-Mass study promotes a longer delay in the development of microbial cells in the initial stages of population cultivation and reduces the amplitude of the population growth curve, which helps to change the trend of cell development in comparison with the control sample and prototype. **Conclusion.** Phytohormone-based rinses prevent the effects of chemolysis therapy along with a pronounced antimicrobial and cleansing effect of phytohormone helps improve oral hygiene and may have a phytotherapeutic effect on the whole body.

Key words: phytochemistry, maxillofacial cancer, microbiological monitoring, antimicrobial activity

FOR CITATION:

Vazhenin A.V., Kiparisova D.G., Kiparisov Yu.S., Podporin M.S., Ponomareva A.G., Tsarev V.N., Arutyunov S.D. Experimental substantiation of the effectiveness of the use of a new phytocomposition in the prevention and dental examination of cancer patients with complications of chemotherapy and radiation therapy. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2023; 26 (4): 80—90 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X_2023_4_80

ВВЕДЕНИЕ

Лечение пациентов с онкологическими заболеваниями требует междисциплинарного взаимодействия врачей, направленного на их реабилитацию [1]. В основу персонализированного подхода к диагностике и лечению стоматологических заболеваний у пациентов онкологического профиля должно быть положено проведение мероприятий по онкологическому надзору, использование качественных биоматериалов и передовых методов восстановления [2, 3]. При этом все основные звенья реабилитации пациентов должны проводиться под контролем выявления признаков возможных системных физиологических осложнений, включая постоянный мониторинг микробиологического профиля с целью его возможной коррекции [4, 5].

У пациентов с новообразованиями в зависимости от стадии и локализации используется комплексное лечение (химиолучевое лечение + хирургия), комбинированный метод (лучевое лечение + хирургия) и лучевая терапия как самостоятельный метод. При лучевой терапии рака головы и шеи используются достаточно высокие дозы и облучаются большие площади тканей, что обуславливает реальную опасность лучевого повреждения здоровых тканей. С целью усиления эффективности радиотерапии одновременно используют лучевую терапию и прием противоопухолевых препаратов [6]. Использование химиотерапии предполагается в случаях планирования органосохраняющей операции. Химиолучевая терапия, будучи важнейшим элементом лечения больных раком орофарингеальной области, обычно сопровождается развитием осложнений в виде химио- и радиомукозита, ксеростомии и контрактуры [7].

По данным Европейской ассоциации онкологии и результатам отечественных исследователей, клинически выраженные мукозиты III—IV степени (по шкале

ВОЗ) встречаются у 80—85% больных, которые получили лучевое лечение на область головы и шеи [8—10].

Профилактика и лечение инфекции в послеоперационном периоде пациентов с приобретенными дефектами головы и шеи онкологического генеза сопряжена с определенными трудностями из-за невозможности проведения полноценной гигиены, с одной стороны, и нарушения взаимоотношения макроорганизма с его микробиомом, с другой, что требует разработки специальных методологических подходов [11—13].

Правильный баланс между комменсальными микробами и организмом-хозяином необходим для поддержания физиологического гомеостаза, проявления реакций на изменения окружающей среды и выживания [14]. Состав микробиоты в различных анатомических участках полости рта контролируется генетикой организма-хозяина, в частности полиморфизмами в генах, связанных с иммунитетом, а также факторами окружающей среды, такими как образ жизни и питание. Нарушение устойчивости организма-хозяина или микробов способствует постоянному нарушению барьера и неспособности восстановить гомеостаз. В этих условиях микробиота может влиять на канцерогенез, изменяя пролиферацию и гибель клеток-хозяев, нарушая функцию иммунной системы и влияя на метаболизм изнутри [15].

Хотя онкологические заболевания, как правило, считаются следствием генетической предрасположенности организма-хозяина и негативным действием факторов окружающей среды (например, мутагенными воздействиями), на данный момент доказано, что ряд микроорганизмов активно участвует в развитии злокачественных новообразований человека. Рак у человека, вызванный инфекцией, составляет ~16% от всех видов онкологического генеза, что соответствует примерно 2 млн новых случаев в год [16].

Кроме того, ослабление механизмов противoinфекционной резистентности организма при онкологических заболеваниях может отягощаться проводимой химио- и лучевой терапией. Усиление агрессивности противоопухолевого лечения по отношению к иммунной системе неизбежно сопровождается патологическими изменениями окружающих тканей [17]. Для устранения метаболических нарушений и ослабления местного иммунитета, возникающих при онкологических заболеваниях, достаточно широкое применение получили фитокомпозиции, которые обладают лимфодренажным, детоксицирующим, антимикробным и мягким иммуномодулирующим воздействием [18–21].

В ранее проведенных исследованиях с нашим участием было установлено, что фитокомпозиции в виде чая, содержащие таволгу, корень айры, солодки, календулу и некоторые другие традиционные компоненты, эффективно блокируют развитие микробной биопленки на зубочелюстных акриловых протезах, улучшают состояние слизистой оболочки рта и оказывают общее благоприятное действие на организм онкологического пациента (патент № 2635509, действ. с 13.11.2017) [22].

Для доказательства антимикробной активности данной фитокомпозиции в отечественной практике впервые использовали методику автоматизированного культивирования микробных популяций [23]. Преимущество данного метода — возможность цифровой графической регистрации малых антимикробных воздействий, которые не выявляются, например, в традиционной антибиотикограмме (диско-диффузионным методом). Ранее эта методика хорошо зарекомендовала себя при изучении антисептиков, применяемых для орошения полости рта при патологии пародонта [24].

Поэтому, продолжая исследовательский поиск по совершенствованию процессов профилактики и лечения дисбиотических осложнений химиолучевой терапии у пациентов онкологического профиля, мы продолжили исследования возможных путей коррекции этих нарушений с использованием описанной методологии.

Цель исследования — экспериментальное обоснование противомикробной эффективности новой фитокомпозиции в сравнении с известной в отношении консорционных групп приоритетных микробных агентов гнойного воспаления при коррекции микробиоты у пациентов онкологического генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе проведения эксперимента предполагалось проанализировать наличие противомикробной активности следующих фитокомпозиций:

- **Мукосепт — березовый гриб чага, цветы и листья кипрея, цветы календулы, цветы пижмы, цветы ромашки, лист подорожника, лист брусники, лист березы, корень айры, корень солодки, корень лопуха, тысячелистник, мята, череда, чистотел;**

- **Афродита — экстракт цветов ромашки аптечной, экстракт цветов календулы, пустырник, кора дуба, лист шалфея, лист подорожника, лист эвкалипта.**

Основной раствор фитокомпозиции готовили с использованием стерильной дистиллированной воды, подогретой до 80°C, с последующим добавлением содержимого фильтр-пакетов и выдержкой в закрытой колбе в течение 10 мин. Перед добавлением приготовленных образцов в питательный бульон их обязательно отжимали и фильтровали. Время использования исследуемых образцов фитокомпозиций после приготовления не превышало 30 мин. Исследуемая концентрация в обоих случаях составила 150 и 300 мкг/мл.

Изучали эффективность развития микробных популяций в режиме реального времени с оценкой изменения оптической плотности (OD) и интерпретации результатов в единицах Макфарланда (ед. MCF). Микробное культивирование проводилось в жидких питательных средах с использованием системы RTS-8 (Biosan, Латвия), позволяющей проводить эксперименты в 8 параллельных пробирках, с неинвазивной оценкой OD в ключевых точках эксперимента: лаг-фаза, лог-фаза (экспоненциальная), стационарная фаза, фаза отмирания.

С учетом закономерностей формирования микробных ассоциаций в полости рта были сформированы комбинированные исследуемые образцы микробных взвесей, типичных для разных этапов формирования микробных биопленок:

- *S. sanguis* и *F. nucleatum*;
- *S. sanguis*, *F. nucleatum* и *C. albicans*.

В экспериментальные консорциумы, помимо резидентной бактериальной микрофлоры, был включен клинический изолят, относящийся к роду *Fusobacterium*, учитывая последние данные о его значимой роли в развитии злокачественных опухолей, в частности колоректального рака [25, 26]. Также оценивали эффективность противомикробного действия в отношении грибов рода *Candida* как ведущего маркера дисбиотических сдвигов при онкологических процессах.

Для каждого вида микроорганизма отдельно, а также для формирования консорционной взвеси готовили взвесь чистой культуры с использованием стерильного физиологического раствора и доведением концентрации до $1,5 \cdot 10^8$ КОЕ, что соответствовало показателю оптической плотности — 0,5 ед. MCF.

В ходе проведения эксперимента проверялась гипотеза о возможности изменения тенденции развития микробных клеток при одномоментном добавлении фитокомпозиций в начале культивирования, а также в момент их отсроченного добавления (при переходе культуры в логарифмическую фазу развития).

Статистическое выравнивание кривых развития микробных популяций проводили с использованием метода построения регрессионной зависимости (парабола третьего порядка) с оценкой критерия Фишера. При этом применялся метод наименьших квадратов, основанный на минимизации суммы квадратов отклонений

некоторых функций от искомым переменных. Процентная разница между ключевыми точками культивирования определялась значениями абсолютного и относительного отклонения. Для сравнения показателя интенсивности изменения оптической плотности (в логарифмической фазе) использовался расчет межквартильного диапазона (IQR).

В работе была использована инфраструктура уникальной научной установки «Трансгенбанк» ИБГ РАН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам культивирования бактериального консорциума *S. sanguis* + *F. nucleatum* в контрольной пробирке лаг-фаза развития популяции продолжалась до 4-го часа эксперимента (рис. 1). В состоянии адаптации бактериальных клеток, перед началом фаз интенсивного развития, в данном временном промежутке происходит приспособление клеток к составу питательной среды, а также к основным условиям культивирования (pH, температура и т.п.). Первые признаки развития

бактериальной популяции, определенные границами периода ускоренного развития культуры, регистрировались с 4-го до 8-го часа эксперимента, с последующим показателем оптической плотности на пике периода P-1 — $0,43 \pm 0,3$ ед. MCF (8-й час). Постепенно нарастающая скорость генеративной активности бактериальной популяции способствовала переходу культуры в экспоненциальный характер развития, что отражалось на увеличении показателя OD. При сохранности логарифмической тенденции развития культуры и, как следствие, повышения микробной концентрации (КОЕ) был достигнут ключевой показатель оптической плотности в окончании периода P-2 (показатель α) — $3,22 \pm 0,3$ ед. MCF (14-й час). На протяжении последующих 4 ч культивирования оптическая плотность продолжала увеличиваться, но с меньшей скоростью бактериальной активности. Присущий факт снижения скорости деления клеток способствовал достижению максимальной микробной концентрации (окончание периода P-3), что выражалось в значении оптической плотности в показателе β — $3,65 \pm 0,3$ ед. MCF (18-й час). Дальнейшее формирование кривой развития по тенденции линейного характера позволило сопоставить промежуток с 18-го до 24-го часа с периодом стационарного нахождения культуры (P-4), где не отмечалось признаков увеличения значения OD. Средняя оптическая плотность в данном промежутке — $3,66 \pm 0,3$ ед. MCF (табл. 1).

Исходя из регистрируемых показателей оптической плотности при анализе исследуемых образцов Мукосепт и Афродита в концентрации 150 мкг/мл до окончания периода ускоренного развития (P-1) отмечался схожий принцип формирования кривой развития популяции. Аналогично предыдущему эксперименту в данных

Таблица 1. Разница показателя ключевых точек при одномоментном добавлении фитокомпозиций при культивировании *S. sanguis* и *F. nucleatum* (OD и относительное отклонение)

Table 1. Difference in the indicator of key points with the simultaneous addition of phytocompositions during the cultivation of *S. sanguis* + *F. nucleatum* (absolute and relative deviation)

Точка OD	<i>S. sanguis</i> (контроль)	Мукосепт, 150 мкг		Мукосепт, 300 мкг		Афродита, 150 мкг		Афродита, 300 мкг	
		OD	Δ , %	OD	Δ , %	OD	Δ , %	OD	Δ , %
α	3,22	3,10	-3,7	2,55	-20,8	2,21	-31,4	3,22	0,0
β	3,65	3,29	-9,9	3,10	-15,1	3,03	-17,0	3,40	-6,9
Среднее	3,66	3,35	-8,5	3,09	-15,6	3,08	-15,9	3,41	-6,8

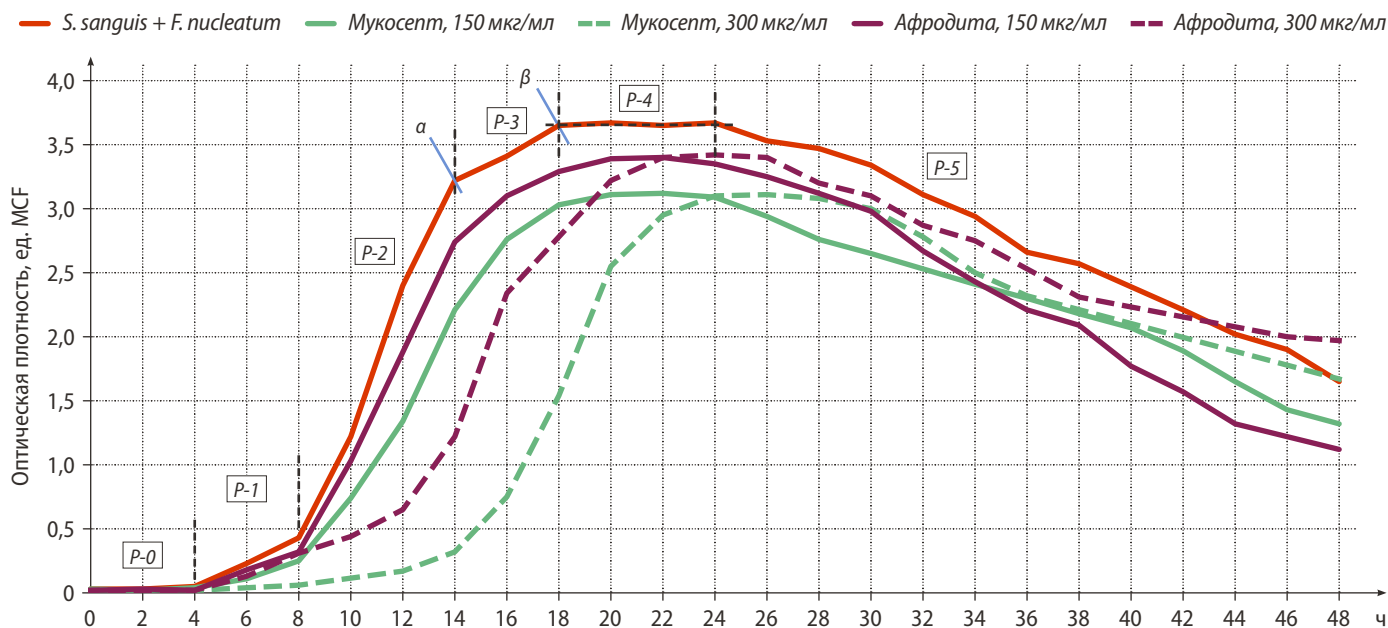


Рис. 1. Автоматическое культивирование *S. sanguis* + *F. nucleatum* при одномоментном добавлении фитокомпозиций

Fig. 1. Automatic cultivation of *S. sanguis* + *F. nucleatum* with simultaneous addition of phytocompositions

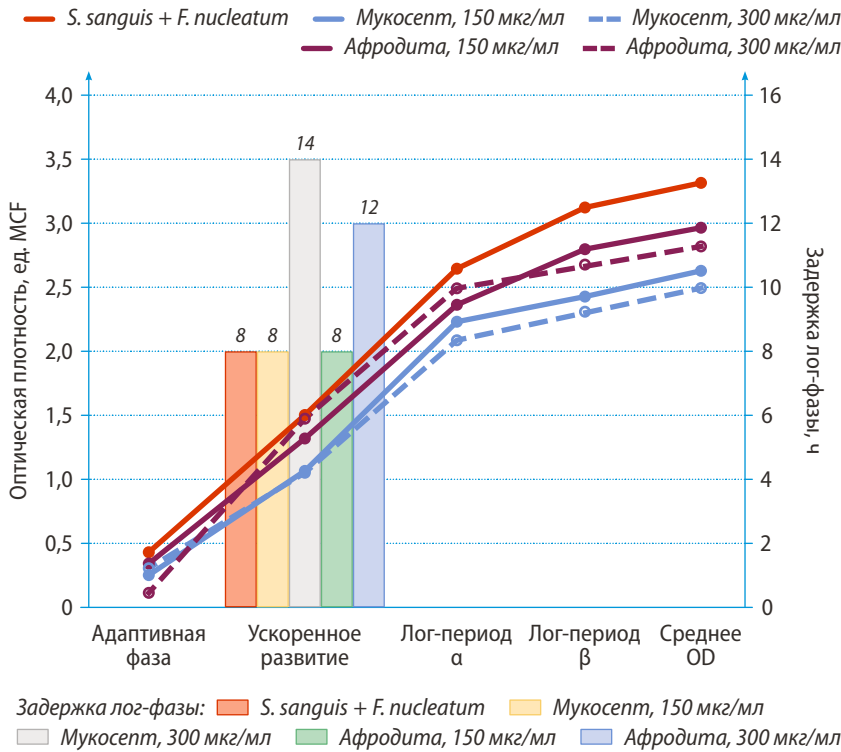


Рис. 2. Ключевые показатели оптической плотности при культивировании *S. sanguis* + *F. nucleatum* и временная задержка наступления логарифмической фазы при одномоментном добавлении фитокомпозиций

Fig. 2. Key indicators of optical density during the cultivation of *S. sanguis* + *F. nucleatum* and the time delay in the onset of the logarithmic phase with the simultaneous addition of phytocompositions

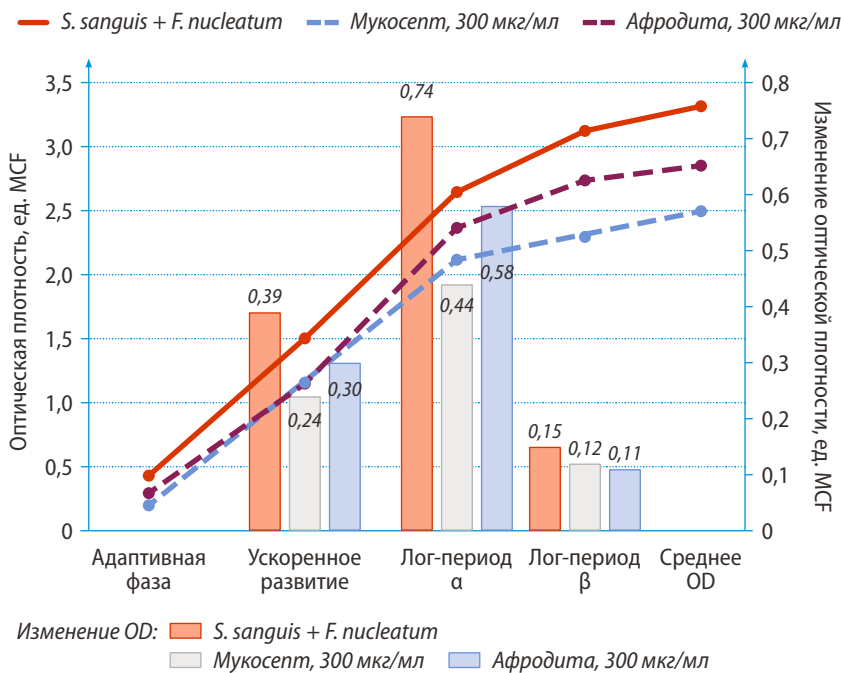


Рис. 3. Ключевые показатели и динамика изменения оптической плотности при культивировании микробного консорциума *S. sanguis* + *F. nucleatum* при отсроченном добавлении фитокомпозиции в концентрации 300 мкг/мл

Fig. 3. Key indicators and dynamics of changes in optical density during cultivation of the microbial consortium *S. sanguis* + *F. nucleatum* with delayed addition of the phytocomposition at a concentration of 300 $\mu\text{g/ml}$

образцах отмечалось снижение скорости генеративной активности клеток в экспоненциальной фазе развития, что способствовало регистрации более низких значений оптической плотности, а для образца Мукосепт еще и дополнительную задержку при достижении показателя α . Более того, в сравнении с предыдущим экспериментом для образца Мукосепт отмечалось более выраженное снижение интенсивности бактериального прироста в самом начале периода P-2 (8–12-й час), что отражено на графике в видимом разведении кривых развития, относительно применения фитокомпозиции Афродита. Максимальное значение OD в окончании периода P-2: для образца Афродита – $2,21 \pm 0,3$ ед. MCF (14-й час), для образца Мукосепт – $3,1 \pm 0,3$ ед. MCF (16-й час). Периода стационарного равновесия (P-4) клетки достигали одновременно, без выраженного увеличения оптической плотности. Разница оптической плотности между образцами в данном периоде составила 8,7%, с более низким значением для образца Мукосепт (рис. 2).

При анализе исследуемых образцов Мукосепт и Афродита в концентрации 300 мкг/мл были отмечены следующие ключевые отличия: при применении фитокомпозиции Афродита – значительная пролонгация периода ускоренного развития (до 12-го часа) относительно контрольного образца и при применении более низкой концентрации препарата; для фитокомпозиции Мукосепт – пролонгация адаптивного периода (до 14-го часа) и снижение скорости генеративной активности популяции в периоде ускоренного развития (средний шаг изменения OD – $0,17 \pm 0,3$ ед. MCF). При анализе характера построения кривой развития в экспоненциальном периоде признаков изменения скорости увеличения оптической плотности для обоих образцов не выявлено. За счет существенной задержки начала экспоненциальной фазы развития клеток все ключевые точки развития популяции также были пролонгированы, однако статистически значимой разницы относительно предыдущих образцов выявить не удалось.

В ходе оценки эффективности образцов в рабочей концентрации (300 мкг/мл) с их отсроченным добавлением к микробной взвеси (рис. 3) отмечалось снижение скорости увеличения бактериальной концентрации в обоих образцах: для

фитокомпозиции Афродита — снижение на 23% (средний шаг изменения OD — $0,3 \pm 0,3$ ед. MCF), для фитокомпозиции Мукоцепт — снижение на 38% (средний шаг изменения OD — $0,24 \pm 0,3$ ед. MCF). Пролонгации периода ускоренного развития в данном эксперименте не наблюдалась, однако достижение ключевого показателя α при оценке OD у образца Мукоцепт было с задержкой на 2 ч по сравнению с аналогичной точкой регистрации оптической плотности при культивировании фитокомпозиции Афродита. При этом, учитывая сравнительно схожие значения OD в окончании логарифмического периода развития клеток, последующий период отрицательного ускорения в большей степени был выражен для образца Мукоцепт, что повлияло на общую микробную концентрацию при культивировании, выраженную в показателе оптической плотности. OD при М-концентрации (показатель β): для образца Афродита — $3,2 \pm 0,3$ ед. MCF (20-й час), для образца Мукоцепт — $2,85 \pm 0,3$ ед. MCF (20-й час), что соответственно на 12,3 и 21,9% ниже относительно контрольного образца (табл. 2).

При анализе культивирования смешанного консорциума *S. sanguis* + *F. nucleatum* + *C. albicans* (рис. 4) в контрольной пробирке адаптивная фаза продолжалась до 4-го часа эксперимента. В результате совместного полимикробного культивирования уже в периоде ускоренного развития (4–8-й час) отмечался интенсивный подъем оптической плотности, что в большей степени было связано с присутствием дрожжевых грибов. Данный временной отрезок характеризуется увеличением частоты клеточного деления и нарастанием числа клеток. Максимальный показатель оптической плотности

Таблица 2. Разница показателя ключевых точек при отсроченном добавлении фитокомпозиций при культивировании *S. sanguis* + *F. nucleatum* (абсолютное и относительное отклонение)

Table 2. Difference in the indicator of key points with delayed addition of phytocompositions during the cultivation of *S. sanguis* + *F. nucleatum* (absolute and relative deviation)

Точка OD	<i>S. sanguis</i> (контроль)	Мукоцепт, 300 мкг		Афродита, 300 мкг	
		OD	Δ , %	OD	Δ , %
α	3,22	2,65	-17,7	2,86	-11,2
β	3,65	2,85	-21,9	3,20	-12,3
Среднее	3,66	2,88	-21,3	3,17	-13,4

в окончании периода P-1 — $0,43 \pm 0,3$ ед. MCF (8-й час). На промежутке с 8-го по 14-й час эксперимента отмечалось интенсивное увеличение показателя оптической плотности, связанное с повышением генеративной активности клеток и закономерным увеличением концентрации культур в бульоне. В течение экспоненциальной фазы культивирования все клетки развивающейся популяции имеют одинаковый размер и содержат максимальное количество рибонуклеиновых кислот. Количество белка в них постоянно и максимально из возможного. Все клетки в данную фазу наиболее жизнеспособны и обладают высокой биохимической активностью. Показатель α , характеризующийся максимальным значением оптической плотности в окончании лог-фазы, был достигнут к 14-му часу эксперимента со значением $3,54 \pm 0,3$ ед. MCF. Период отрицательного ускорения (P-3) отмечался небольшим снижением скорости развития клеток, однако интенсивность увеличения оптической плотности оставалась достаточно высокой.

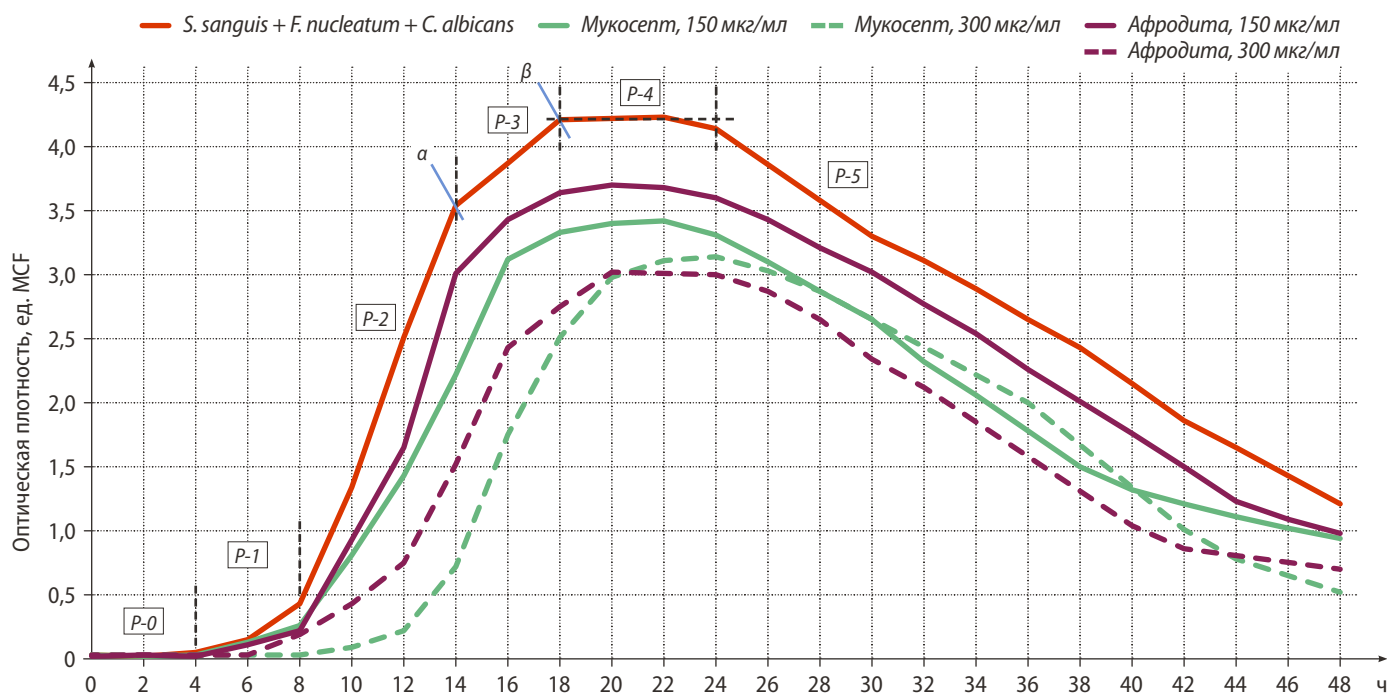


Рис. 4. Автоматическое культивирование *S. sanguis* + *F. nucleatum* + *C. albicans* при одномоментном добавлении фитокомпозиций

Fig. 4. Automatic cultivation of *S. sanguis* + *F. nucleatum* + *C. albicans* with simultaneous addition of phytocompositions

Таблица 3. Разница показателя ключевых точек при одновременном добавлении фитокомпозиций при культивировании *S. sanguis* + *F. nucleatum* + *C. albicans* (абсолютное и относительное отклонение)

Table 3. Difference in the indicator of key points with the simultaneous addition of phytocompositions during the cultivation of *S. sanguis* + *F. nucleatum* + *C. albicans* (absolute and relative deviation)

Точка OD	<i>S. sanguis</i> , <i>F. nucleatum</i> и <i>C. albicans</i> (контроль)	Мукосефт, 150 мкг		Мукосефт, 300 мкг		Афродита, 150 мкг		Афродита, 300 мкг	
		OD	Δ, %	OD	Δ, %	OD	Δ, %	OD	Δ, %
α	3,54	3,12	-11,9	2,98	-15,8	3,01	-15,0	2,43	-31,4
β	4,21	3,33	-20,9	3,11	-26,1	3,64	-13,5	3,02	-28,3
Среднее	4,22	3,36	-20,4	3,12	-26,1	3,60	-14,7	3,01	-28,7

М-концентрация, отмеченная на графике развития популяции показателем β , была достигнута со значением $4,21 \pm 0,3$ ед. MCF (18-й час). С 18-го по 22-й час культивирования отмечалась фаза линейного роста (стационарная фаза — P-4). Масса и количество всех живых клеток на данном временном отрезке достигли максимума и вновь образовавшиеся на этом этапе клетки были равны количеству клеток, отмерших и автолизированных (разрушенных клеточными ферментами). Увеличения показателя оптической плотности в данной фазе не наблюдалось, поэтому средний показатель OD при

стационарном равновесии культуры был сопоставим со значением при М-концентрации (табл. 3). Начиная с 22-го часа эксперимента отмечалась фаза гибели популяции. Данный промежуток включает несколько стадий: стадия ускоренной гибели (характеризуется прогрессивным превосходством числа погибших клеток над количеством вновь образующихся) и стадия логарифмической гибели (характеризуется отмиранием клеток с постоянной скоростью).

При анализе образцов Мукосефт и Афродита в концентрации 150 мкг/мл пролонгации адаптивной фазы культивирования клеток не наблюдалось. В отношении обо-

их образцов была снижена интенсивность развития в периоде P-1 относительно положительного контроля. Также для обоих образцов экспоненциальная фаза развития первоначально (до 12-го часа) имела тенденцию по незначительному снижению генеративной активности, однако для образца Афродита в перспективе своей продолжительности присущая скорость прироста микроорганизмов стала превалировать над контрольным образцом (12–14-й час, превышение скорости генеративной активности относительно контрольного образца на 23,4%), почти достигая сравнимых значений OD в показателе α в образце положительного контроля. При этом Мукосефт продемонстрировал более позднее достижение биомассой пограничного значения OD в окончании периода P-2, а также статистически достоверно отличался от контрольной пробирки. OD при М-концентрации (18-й час): для образца Афродита — $3,64 \pm 0,3$ ед. MCF (снижение относительно контроля на 13,1%); для образца Мукосефт — $3,33 \pm 0,3$ ед. MCF (снижение относительно контроля на 20,9%; рис. 5).

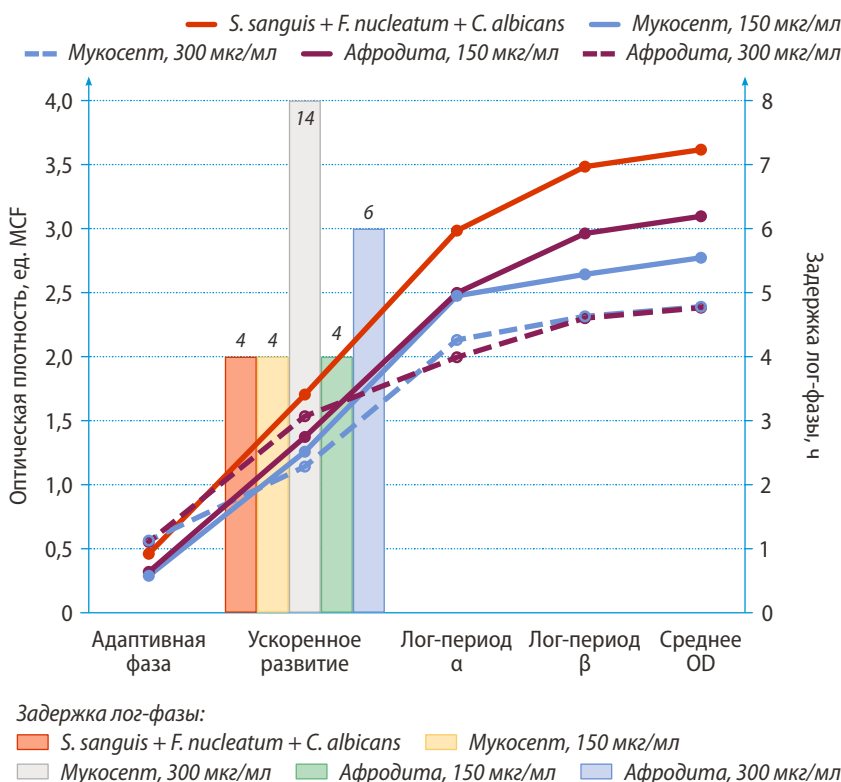


Рис. 5. Ключевые показатели оптической плотности при культивировании *S. sanguis* + *F. nucleatum* + *C. albicans* и временная задержка наступления логарифмической фазы при одновременном добавлении фитокомпозиций

Fig. 5. Key indicators of optical density during the cultivation of *S. sanguis* + *F. nucleatum* + *C. albicans* and the time delay in the onset of the logarithmic phase with the simultaneous addition of phytocompositions

При анализе образцов Мукосефт и Афродита в концентрации 300 мкг/мл были отмечены: пролонгация адаптивной фазы для образца Афродита и Мукосефт — на 2 и 4 ч соответственно; более высокая интенсивность увеличения OD в периоде ускоренного развития — 0,72 ед. MCF (6–12-й час) и 0,65 ед. MCF (8–12-й час) соответственно, при этом для образца Афродита период P-2 отмечался пролонгированного характера. Экспоненциальная фаза имела одинаковую тенденцию по построению кривой графика OD; была укорочена для образца Афродита, а регистрируемые показатели ключевых значений оптической плотности статистически были достоверно ниже относительно контрольного образца. Показатель α для образца Афродита

статистически были достоверно ниже относительно контрольного образца. Показатель α для образца Афродита

Таблица 4. Разница показателя ключевых точек при отсроченном добавлении фитокомпозиций при культивировании *S. sanguis* + *F. nucleatum* + *C. albicans* (абсолютное и относительное отклонение)

Table 4. Difference in key points with delayed addition of phytocompositions during cultivation of *S. sanguis* + *F. nucleatum* + *C. albicans* (absolute and relative deviation)

Точка OD	<i>S. sanguis</i> , <i>F. nucleatum</i> и <i>C. albicans</i> (контроль)	Мукоцепт, 300 мкг		Афродита, 300 мкг	
		OD	Δ, %	OD	Δ, %
α	3,54	3,02	-14,7	3,43	-3,1
β	4,21	3,02	-28,3	3,43	-18,5
Среднее	4,22	3,07	-27,3	3,45	-18,3

(16-й час) — $2,43 \pm 0,3$ ед. MCF (снижение относительно контроля на 31,3%), для образца Мукоцепт (20-й час) — $2,98 \pm 0,3$ ед. MCF (снижение относительно контроля на 15,8%). Показатель β для образца Афродита (20-й час) — $3,02 \pm 0,3$ ед. MCF (снижение относительно контроля на 28,2%), для образца Мукоцепт (22-й час) — $3,11 \pm 0,3$ ед. MCF (снижение относительно контроля на 26,1%; см. рис. 5). Сравнивая ключевые значения оптической плотности исследуемых образцов между собой статистически достоверной разницы выявить не удалось.

По результатам оценки эффективности исследуемых образцов в подтвержденной рабочей концентрации с их отсроченным добавлением к микробной взвеси (рис. 6) отмечалось снижение скорости прироста биомассы на этапе экспоненциального развития. На графике развития популяции наблюдали различия в регистрации OD основных точек культивирования относительно заданного вектора построения кривой при контрольном образце. Наиболее наглядные показатели были отмечены в отношении образца Мукоцепт. Для обоих исследуемых образцов не был характерен период замедления развития популяции и достижение показателя α (в окончании периода P-2) было сопоставимо с показателем β. Также при статистической обработке полученных данных отмечались достоверные различия с контрольным образцом при достижении клетками показателя M-концентрации: для образца Афродита (18-й час) — $3,43 \pm 0,3$ ед. MCF (снижение относительно контроля на 18,7%), для образца Мукоцепт (16-й час) — $2,5 \pm 0,3$ ед. MCF (снижение относительно контроля на 30,8%). Стационарная фаза развития клеток в исследуемых образцах была непродолжительной, без выявленных колебаний OD. Разница между исследуемыми образцами в рамках полученной

M-концентрации — 14,8% в пользу более низкого значения оптической плотности для образца Мукоцепт (табл. 4).

При расчете межквартильного диапазона отмечалась разница между первым и третьим квартилем набора данных в экспоненциальной фазе культивирования. При сопоставлении полученных результатов отчетливо видно, что при использовании фитокомпозиции Мукоцепт отмечено наименьшее значение среднего разброса, что коррелирует с наименьшей скоростью увеличения биомассы клеток (табл. 5).

Таблица 5. Расчет межквартильных диапазонов и процентное отклонение от контрольного образца при логарифмической фазе развития исследуемых консорциумов на промежутке 4—20-й час

Table 5. Calculation of interquartile ranges and percentage deviation from the control sample at the logarithmic phase of development of the studied consortia

	<i>S. sanguis</i> и <i>F. nucleatum</i>			<i>S. sanguis</i> , <i>F. nucleatum</i> и <i>C. albicans</i>		
	контроль	Мукоцепт	Афродита	контроль	Мукоцепт	Афродита
Q1	0,330	0,295	0,295	0,290	0,255	0,230
Q2	1,810	1,000	1,520	1,924	0,950	1,270
Q3	3,315	2,385	2,985	3,705	2,075	2,995
IQR	2,990	2,090	2,690	3,415	1,820	2,765
Отклонение		<30,1%	<10%		<46,7%	<19,1%

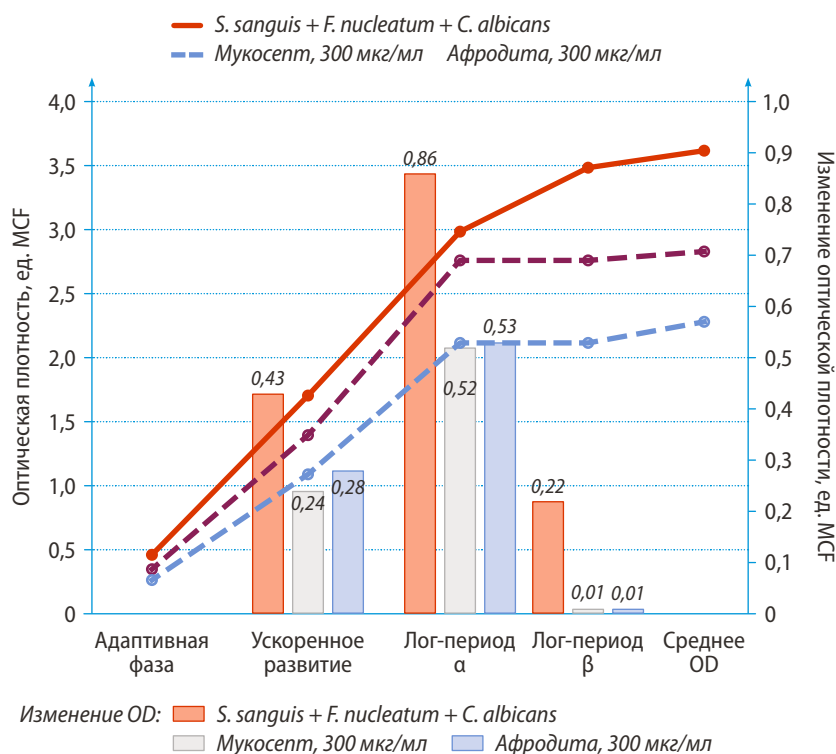


Рис. 6. Ключевые показатели и динамика изменения оптической плотности при культивировании микробного консорциума *S. sanguis* + *F. nucleatum* + *C. albicans* при отсроченном добавлении фитокомпозиции в концентрации 300 мкг/мл
Fig. 6. Key indicators and dynamics of changes in optical density during cultivation of the microbial consortium *S. sanguis* + *F. nucleatum* + *C. albicans* with delayed addition of the phytocomposition at a concentration of 300 µg/ml

ОБСУЖДЕНИЕ

Полость рта содержит огромное разнообразие микробных ассоциаций, включая бактерии, грибы, вирусы и бактериофаги, и считается одним из самых больших микробиологических резервуаров в организме человека. Некоторые хорошо изученные представители микробиома пародонта в настоящее время считаются координационными центрами для формирующихся патологических процессов и определяют связь между дисбиозом слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и возникновением рака.

Плохая гигиена рта приводит к прогрессированию заболевания тканей пародонта и чаще всего к пародонтиту [27], причем уже во многих исследованиях показано, что плохое состояние здоровья тканей пародонта может быть прямым или косвенным фактором риска развития рака [28].

P. gingivalis считается одним из основных возбудителей пародонтита (пародонтопатогенный вид I порядка) [29]. Эти микроорганизмы способны секретировать протеазы, которые могут действовать как сигнальные молекулы, приводящие к нарушению соотношения процессов пролиферации и апоптоза клеток, а также к развитию аутоиммунных реакций. При функциональном анализе ранее проведенных исследований наблюдалось увеличение пептидаз в опухолевых участках. Протеазы (коллагеназы, элстазы), продуцируемые бактериями, могут разрушать ткани хозяина, физические барьеры и модулировать иммунный ответ, в конечном итоге способствуя возникновению и прогрессированию опухолей [28]. Аналогичным действием обладает и другой анаэробный патоген — *P. intermedia* (пародонтопатогенный вид II порядка).

Ранее также сообщалось, что *F. nucleatum*, известный патогенный представитель биопленки пародонта (пародонтопатогенный вид II порядка), способствует увеличению раковых поражений на 5,88%, усиливает прогрессирование плоскоклеточного рака полости рта за счет прямого взаимодействия с эпителиальными

клетками слизистой оболочки рта, а также данный возбудитель считается ключевым фактором, способствующим развитию колоректального рака [25].

Кроме того, было подтверждено, что состояние здоровья тканей пародонта связано с развитием рака пищевода и поджелудочной железы. Было установлено, что микроорганизмы из других частей тела играют роль в прогрессировании опухоли, развитии инфекционно-воспалительных осложнений и резистентности к химиотерапии [29, 30]. Эти корреляции между микробиотой полости рта и канцерогенезом пролили некоторый свет на дальнейшие исследования в этой области, подтвердив мнение о том, что микробиота полости рта может вносить значительный вклад в онкогенез с помощью множества механизмов, а их глубокое понимание поможет сдерживать дальнейшее прогрессирование опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фитокомпозиция Мукосепт способствует более продолжительной задержке развития микробных клеток в начальных этапах культивирования популяции, способствуя изменению тенденции развития клеток в сравнении с контрольным образцом и прототипом. Учитывая, что острые процессы со сложным патогенезом, возникающие у пациентов на фоне лучевого лечения области головы и шеи и/или цитотоксического действия ряда препаратов, затрагивают ткани базального слоя эпителия, применение Мукосепта может способствовать снижению риска развития бактериальных и грибковых осложнений на фоне проявляющихся изменения микробиоты полости рта.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 05.10.2023 **Принята в печать:** 29.11.2023

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

Received: 05.10.2023 **Accepted:** 29.11.2023

ЛИТЕРАТУРА:

1. de Oliveira F.M., Salazar-Gamarra R., Öhman D., Nannmark U., Pecorari V., Dib L.L. Quality of life assessment of patients utilizing orbital implant-supported prostheses. — *Clin Implant Dent Relat Res.* — 2018; 20 (4): 438—443. [PMID: 29508545](#)
2. Indoe J., Lane S., Davies K., Rogers S.N. Pilot of the Patient Concerns Inventory — Ward Discharge in Patients following major reconstructive surgery for head and neck cancer. — *Br J Oral Maxillofac Surg.* — 2021; 59 (4): 425—432. [PMID: 33789810](#)
3. Rogers S.N., Allmark C., et al. Improving quality of life through the routine use of the patient concerns inventory for head and neck cancer patients: main results of a cluster preference randomised controlled trial. — *Eur Arch Otorhinolaryngol.* — 2021; 278 (9): 3435—3449. [PMID: 33346856](#)

REFERENCES:

1. de Oliveira F.M., Salazar-Gamarra R., Öhman D., Nannmark U., Pecorari V., Dib L.L. Quality of life assessment of patients utilizing orbital implant-supported prostheses. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018; 20 (4): 438—443. [PMID: 29508545](#)
2. Indoe J., Lane S., Davies K., Rogers S.N. Pilot of the Patient Concerns Inventory Ward Discharge in Patients following major reconstructive surgery for head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021; 59 (4): 425—432. [PMID: 33789810](#)
3. Rogers S.N., Allmark C., et al. Improving quality of life through the routine use of the patient concerns inventory for head and neck cancer patients: main results of a cluster preference randomised controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278 (9): 3435—3449. [PMID: 33346856](#)

4. Арутюнов А.С., Царев В.Н., Седракян А.Н., Савкина Н.И., Покровский В.Н. Анализ видового состава микрофлоры биопленки на базисах зубочелюстных протезов у онкологических пациентов с послеоперационными дефектами челюстей. — *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. — 2009; 2 (76): 11—19. [eLibrary ID: 12883861](#)
5. Барденштейн Л.М., Леонтьев В.К., Алешкина Г.А., Дробышев А.Ю., Харазян А.Э., Дибиров Т.М., Царев В.Н., Арутюнов С.Д. Психосоциальные и психотерапевтические аспекты диагностики и реабилитации онкостоматологических больных. — *Голова и шея*. — 2020; 4: 81—85. [eLibrary ID: 44460931](#)
6. Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В., Шашков С.В. Особенности терапии сопровождения лучевого лечения больных с опухолями головы и шеи. — *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. — 2019; 4: 282—288. [eLibrary ID: 39284912](#)
7. Нуриева Н.С., Важенин А.В. Роль профилактических ортопедических устройств как метода вторичной профилактики радиомукозитов слизистой оболочки полости рта. — *Естественные и технические науки*. — 2009; 4 (42): 145—148. [eLibrary ID: 13024006](#)
8. Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В., Спирина Л.В., Лебедев И.Н., Гольдберг В.Е., Чижевская С.Ю., Шишкин Д.А., Уразова Л.Н., Какурина Г.В., Бычков В.А., Хричкова Т.Ю., Мельников А.А. Плоскоклеточный рак головы и шеи: молекулярные основы патогенеза. — М.: Наука, 2016. — 224 с. [eLibrary ID: 26354899](#)
9. Galvão-Moreira L.V., da Cruz M.C. Oral microbiome, periodontitis and risk of head and neck cancer. — *Oral Oncol.* — 2016; 53: 17—9. [PMID: 26684542](#)
10. Vasconcelos R.M., Sanfilippo N., Paster B.J., Kerr A.R., Li Y., Ramalho L., Queiroz E.L., Smith B., Sonis S.T., Corby P.M. Host-Microbiome Cross-talk in Oral Mucositis. — *J Dent Res.* — 2016; 95 (7): 725—33. [PMID: 27053118](#)
11. Healy C.M., Moran G.P. The microbiome and oral cancer: More questions than answers. — *Oral Oncol.* — 2019; 89: 30—33. [PMID: 30732955](#)
12. Buduneli N. Environmental factors and periodontal microbiome. — *Periodontol 2000.* — 2021; 85 (1): 112—125. [PMID: 33226700](#)
13. Hsiao J.R., Chang C.C., et al. The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma. — *Carcinogenesis.* — 2018; 39 (6): 778—787. [PMID: 29668903](#)
14. Pignatelli P., Romei F.M., Bondi D., Giuliani M., Piattelli A., Curia M.C. Microbiota and oral cancer as a complex and dynamic microenvironment: A narrative review from etiology to prognosis. — *Int J Mol Sci.* — 2022; 23 (15): 8323. [PMID: 35955456](#)
15. Roy S., Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. — *Nat Rev Cancer.* — 2017; 17 (5): 271—285. [PMID: 28303904](#)
16. Dzutsev A., Badger J.H., et al. Microbes and cancer. — *Annu Rev Immunol.* — 2017; 35: 199—228. [PMID: 28142322](#)
17. Кочурова Е.В., Лапина Н.В., Гришечкин С.Д., Ижнина Е.В. Особенности стоматологической реабилитации пациентов пожилого возраста после онкологического лечения патологии челюстно-лицевой области. — *Успехи геронтологии*. — 2019; 1-2: 227—233. [eLibrary ID: 37538771](#)
18. Жуковская Е.В., Петрушкина Н.П. Фитотерапия в онкологии. — *Педиатрический вестник Южного Урала*. — 2019; 1: 57—65. [eLibrary ID: 39191037](#)
4. Arutyunov A.S., Tsarev V.N., Sedrakyan A.N., Savkina N.I., Pokrovsky V.N. Analysis of biofilm microflora species on jaw and tooth prosthesis base in cancer patients with postoperative jaw defects. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2009; 2 (76): 11—19 (In Russian). [eLibrary ID: 12883861](#)
5. Bardenstein L.M., Leontiev V.K., Aleshkina G.A., Drobyshev A.Yu., Kharazyan A.E., Dibirov T.M., Tsarev V.N., Arutyunov S.D. Psychosocial and psychotherapeutic aspects of diagnosis and rehabilitation in dental oncology. *Head and Neck*. 2020; 4: 81—85 (In Russian). [eLibrary ID: 44460931](#)
6. Gevorkov A.R., Boyko A.V., Bolotina L.V., Shashkov S.V. Features of therapy accompanying the radiation treatment of patients with head and neck tumors. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2019; 4: 282—288 (In Russian). [eLibrary ID: 39284912](#)
7. Nurieva N.S., Vazhenin A.V. Role of preventive orthopedic devices as method of secondary preventive maintenance radiomucous oral cavity mucous membrane. *Natural and technical sciences*. 2009; 4 (42): 145—148 (In Russian). [eLibrary ID: 13024006](#)
8. Choinzonov E.L., Kondakova I.V., Spirina L.V., Lebedev I.N., Goldberg V.E., Chizhevskaya S.Yu., Shishkin D.A., Urazova L.N., Kakurina G.V., Bychkov V.A., Khrichkova T.Yu., Melnikov A.A. Squamous cell head and neck carcinoma: Molecular bases of pathogenesis. Moscow: Science, 2016. 224 p. (In Russian). [eLibrary ID: 26354899](#)
9. Galvão-Moreira L.V., da Cruz M.C. Oral microbiome, periodontitis and risk of head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2016; 53: 17—9. [PMID: 26684542](#)
10. Vasconcelos R.M., Sanfilippo N., Paster B.J., Kerr A.R., Li Y., Ramalho L., Queiroz E.L., Smith B., Sonis S.T., Corby P.M. Host-Microbiome Cross-talk in Oral Mucositis. *J Dent Res*. 2016; 95 (7): 725—33. [PMID: 27053118](#)
11. Healy C.M., Moran G.P. The microbiome and oral cancer: More questions than answers. *Oral Oncol.* 2019; 89: 30—33. [PMID: 30732955](#)
12. Buduneli N. Environmental factors and periodontal microbiome. *Periodontol 2000*. 2021; 85 (1): 112—125. [PMID: 33226700](#)
13. Hsiao J.R., Chang C.C., et al. The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 2018; 39 (6): 778—787. [PMID: 29668903](#)
14. Pignatelli P., Romei F.M., Bondi D., Giuliani M., Piattelli A., Curia M.C. Microbiota and oral cancer as a complex and dynamic microenvironment: A narrative review from etiology to prognosis. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (15): 8323. [PMID: 35955456](#)
15. Roy S., Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17 (5): 271—285. [PMID: 28303904](#)
16. Dzutsev A., Badger J.H., Perez-Chanona E., Roy S., Salcedo R., Smith C.K., Trinchieri G. Microbes and cancer. *Annu Rev Immunol*. 2017; 35: 199—228. [PMID: 28142322](#)
17. Kochurova E.V., Lapina N.V., Grishechkin S.D., Izhnina E.V. Features of dental rehabilitation of elderly patients after treatment of maxillofacial neoplasm. *Adv Gerontol*. 2019; 1—2: 227—233 (In Russian). [eLibrary ID: 37538771](#)
18. Zhukovskaya E.V., Petrushkina N.P. Phytotherapy in oncology. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2019; 1: 57—65 (In Russian). [eLibrary ID: 39191037](#)

19. Румянцев В.А., Авакова Д.Р., Блинова А.В. Модуляция иммунного ответа в пародонтологии и имплантологии: потенциал противовоспалительной, антибактериальной терапии и перспективные лекарственные формы. Обзор литературы. — *Пародонтология*. — 2019; 4: 372—377. [eLibrary ID: 41531667](#)
20. Червинец В.М., Червинец Ю.В., Лебедев С.Н., Беляева Е.А., Трошин А.В., Червинец А.В., Миронов А.Ю. Адгезивная и антагонистическая активность микрофлоры полости рта больных злокачественными образованиями языка. — *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2016; 10: 719—722. [eLibrary ID: 27382862](#)
21. Fantini M., Benvenuto M., Masuelli L., Frajese G.V., Tresoldi I., Modesti A., Bei R. In vitro and in vivo antitumoral effects of combinations of polyphenols, or polyphenols and anticancer drugs: perspectives on cancer treatment. — *Int J Mol Sci*. — 2015; 16 (5): 9236—82. [PMID: 25918934](#)
22. Царева Е.В., Пономарева А.Г., Царев В.Н. Экспериментальное исследование формирования и деструкции микробных биопленок на образцах полиметилметакрилата зубочелюстных протезов, используемых при онкологических заболеваниях челюстно-лицевой области. — *Dental Forum*. — 2020; 3 (78): 34—38. [eLibrary ID: 43825069](#)
23. Царева Е.В. Повышение эффективности гигиенических мероприятий у пациентов с приобретенными дефектами верхней челюсти онкологического генеза: дис. ... к.м.н. — М., 2020. — 178 с. [eLibrary ID: 44520386](#)
24. Царев В.Н., Атрушкевич В.Г., Ипполитов Е.В., Подпорин М.С. Сравнительный анализ антимикробной активности пародонтальных антисептиков с использованием автоматизированной системы контроля роста микроорганизмов в режиме реального времени. — *Пародонтология*. — 2017; 1 (82): 4—10. [eLibrary ID: 29233663](#)
25. Zhao T., Wang X., Fu L., Yang K. Fusobacterium nucleatum: a new player in regulation of cancer development and therapeutic response. — *Cancer Drug Resist*. — 2022; 5 (2): 436—450. [PMID: 35800370](#)
26. Johannesen K., Dessau R., Heltberg O., Bødtger U. Bad news itself or just the messenger? The high mortality of Fusobacterium spp. infections is related to disseminated malignancy and other comorbidities. — *Eur Clin Respir J*. — 2016; 3: 30287. [PMID: 27171316](#)
27. Балмасова И.П., Царев В.Н., Унаньян К.Г., Ипполитов Е.В., Царева Т.В., Харах Я.Н., Ахмедов Г.Д., Степанова С.Ю., Катков И.И., Арутюнов С.Д. Диагностическое значение биомаркеров микробиома пародонта у пациентов с ассоциацией хронического пародонтита и сахарного диабета типа 2. — *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2021; 11: 678—683. [eLibrary ID: 47212655](#)
28. Zhang L., Liu Y., Zheng H.J., Zhang C.P. The oral microbiota may have influence on oral cancer. — *Front Cell Infect Microbiol*. — 2019; 9: 476. [PMID: 32010645](#)
29. Балмасова И.П., Царев В.Н., Янушевич О.О., Маев И.В., Мкртумян А.М., Арутюнов С.Д. Микроэкология пародонта. Взаимосвязь локальных и системных эффектов. — М.: Практическая медицина, 2021. — 264 с.
30. Chen Y., Wu F.H., Wu P.Q., Xing H.Y., Ma T. The role of the tumor microbiome in tumor development and its treatment. — *Front Immunol*. — 2022; 13: 935846. [PMID: 35911695](#)
19. Romyantsev V.A., Avakova D.R., Blinova A.V. Host response modulation in periodontology and implantology: potential of anti-inflammatory, antibacterial therapy and promising dosage forms. Review. *Parodontologiya*. 2019; 4: 372—377 (In Russian). [eLibrary ID: 41531667](#)
20. Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Lebedev S.N., Belyaeva E.A., Troshin A.V., Tchervinets A.V., Mironov A.Yu. The adhesive and antagonistic activity of microflora of oral cavity in patients with malignant neoplasms of tongue. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016; 10: 719—722 (In Russian). [eLibrary ID: 27382862](#)
21. Fantini M., Benvenuto M., Masuelli L., Frajese G.V., Tresoldi I., Modesti A., Bei R. In vitro and in vivo antitumoral effects of combinations of polyphenols, or polyphenols and anticancer drugs: perspectives on cancer treatment. *Int J Mol Sci*. 2015; 16 (5): 9236—82. [PMID: 25918934](#)
22. Tsareva E.V., Ponomareva A.G., Tsarev V.N. An experimental study of the formation and destruction of microbial biofilms on polymethylmethacrylate samples of dental prostheses used in oncological diseases of the maxillofacial region. *Dental Forum*. 2020; 3 (78): 34—38 (In Russian). [eLibrary ID: 43825069](#)
23. Tsareva E.V. Increasing of efficiency of hygienic measures in patients with acquired defects of the upper jaw of oncological genesis: master's thesis. Moscow: Moscow State University of Medicine and Dentistry, 2020. 178 p. (In Russian). [eLibrary ID: 44520386](#)
24. Tsarev V.N., Atrushkevich V.G., Ippolitov E.V., Podporin M.S. Comparative analysis of periodontal antiseptic antimicrobial activity using the automated control of microbial growth in real-time. *Parodontologiya*. 2017; 1 (82): 4—10 (In Russian). [eLibrary ID: 29233663](#)
25. Zhao T., Wang X., Fu L., Yang K. Fusobacterium nucleatum: a new player in regulation of cancer development and therapeutic response. *Cancer Drug Resist*. 2022; 5 (2): 436—450. [PMID: 35800370](#)
26. Johannesen K., Dessau R., Heltberg O., Bødtger U. Bad news itself or just the messenger? The high mortality of Fusobacterium spp. infections is related to disseminated malignancy and other comorbidities. *Eur Clin Respir J*. 2016; 3: 30287. [PMID: 27171316](#)
27. Balmasova I.P., Tsarev V.N., Unanyan K.G., Ippolitov E.V., Tsareva T.V., Kharakh Ya.N., Akhmedov G.D., Stepanova S.Yu., Katkov I.I., Arutyunov S.D. Diagnostic value of microbiome biomarkers of the periodontite microbiome in patients with the association of chronic periodontitis and diabetes mellitus type 2. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021; 11: 678—683 (In Russian). [eLibrary ID: 47212655](#)
28. Zhang L., Liu Y., Zheng H.J., Zhang C.P. The oral microbiota may have influence on oral cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 9: 476. [PMID: 32010645](#)
29. Balmasova I.P., Tsarev V.N., Yanushevich O.O., Mayev I.V., Mkrtyunyan A.M., Arutyunov S.D. Microecology of periodontal disease. The relationship of local and systemic effects. Moscow: Practical Medicine, 2021. 264 p. (In Russian).
30. Chen Y., Wu F.H., Wu P.Q., Xing H.Y., Ma T. The role of the tumor microbiome in tumor development and its treatment. *Front Immunol*. 2022; 13: 935846. [PMID: 35911695](#)