

DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-18-22

Н.А. Пашенко, А.А. Завьялов, В.Ф. Казаков, А.И. Тырышкин

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА И РАЗВИТИЕ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СИСТЕМНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Тырышкин Александр Игоревич: Voltaman98@mail.ru

Резюме

Представленная статья посвящена проблеме взаимосвязи микрофлоры полости рта и орального мукозита (ОМ), индуцированного системной противоопухолевой терапией у больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО). В материале освещаются современные представления о составе нормальной микробиоты полости рта, её изменениях при химиотерапевтическом лечении.

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

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

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

Ключевые слова: *оральный мукозит, микрофлора полости рта, оральный дисбиоз, системная противоопухолевая терапия, ЗНО, химиотерапия*

Для цитирования: Пашенко Н.А., Завьялов А.А., Казаков В.Ф., Тырышкин А.И. Изменения микрофлоры полости рта и развитие орального мукозита при проведении системной противоопухолевой терапии у больных со злокачественными новообразованиями // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №2. С. 18–22. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-18-22

DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-18-22

N.A. Pashchenko, A.A. Zavialov, Kazakov V.F., A.I. Tyryshkin

Changes in the Microflora of the Oral Cavity and the Development of Oral Mucositis During Systemic Antitumor Therapy in Patients with Malignant Neoplasms

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Tyryshkin Aleksandr Igorevich: Voltaman98@mail.ru

Abstract

This paper is devoted to the problem of the relationship between the oral microflora and oral mucositis (OM) induced by systemic anti-tumour therapy in patients with malignant neoplasms (MN). The paper covers current views on the composition of the normal oral microbiota and its changes during chemotherapeutic treatment.

It is shown that normal oral microbiota includes representatives of such genera as *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella* and others. It is emphasized that even despite the existence of modern molecular genetic techniques and the formation of a database of oral microbiota, it is still difficult to determine the role of individual taxonomic units in oral homeostasis.

Existing studies of changes in the qualitative and quantitative composition of oral microflora against the background of anti-cancer therapy have demonstrated that treatment is associated with significant changes in the oral microbiological landscape, namely increasing the number of Gram-negative anaerobic opportunistic pathogenic flora and decreasing representation of protective commensal flora. It is demonstrated that bacterial cell components can modulate local macroorganism reaction through the system of Toll-like receptors, thus acting multidirectionally.

A number of unresolved fundamental questions relating to the place of the oral microbiota in the pathogenesis of OM have also been highlighted.

Keywords: *oral mucositis, oral microflora, oral dysbiosis, systemic anticancer therapy, neoplasia, chemotherapy*

For citation: Pashchenko NA, Zavialov AA, Kazakov VF, Tyryshkin AI. Changes in the Microflora of the Oral Cavity and the Development of Oral Mucositis During Systemic Antitumor Therapy in Patients with Malignant Neoplasm. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:18-22. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-18-22

Введение

В 2020 году Global Cancer Observatory оценило онкологическую заболеваемость во всем мире в 19,3 миллиона новых случаев [1]. В терапии многих пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) может потребоваться использование традиционных химиотерапевтических средств отдельно или в сочетании с хирургическим или лучевым лечением [2]. Кроме того, в последние годы всё большее значение приобретают новые таргетные противоопухолевые препараты, демонстрирующие чрезвычайно успешные результаты. Использование этих методов может приводить к побочным эффектам, среди которых одним из наиболее частых является оральная мукозит. Его частота у пациентов с солидными опухолями, получающих химиотерапию, составляет от 20 до 40%, в то время как у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, от 60 до 80% [3]. Острая боль в пораженной области, неадекватное питание/недоедание и обезвоживание являются наиболее частыми симптомами, связанными с мукозитом. Данные симптомы могут повлиять на график планируемого введения новых доз противоопухолевых препаратов, вплоть до восстановления здоровья полости рта.

Таким образом, серьезной проблемой является не только прогрессирование онкологического заболевания и ухудшение качества жизни пациентов, но и важные экономические последствия возникающих нежелательных эффектов [4]. В настоящее время не существует единой достаточно эффективной профилактической стратегии или метода лечения оральной мукозита, все сводится к проведению симптоматической терапии. Поэтому изучение патофизиологических механизмов развития оральной мукозита ставит целью поиск альтернатив существующим методам профилактики и/или лечения данного осложнения.

Несмотря на известный цитотоксический эффект противоопухолевых препаратов на клетки слизистой оболочки полости рта, было высказано предположение, что микробиота полости рта может оказывать значительное влияние на развитие стоматита [5]. Оральная микрофлора определяется как набор различных микроорганизмов, населяющих полость рта и в основном представленных бактериями, а также простейшими, грибами и вирусами. Отношения между этими микроорганизмами и хозяином основаны на комменсализме и обеспечивают функционирование защитного барьера полости рта [6]. Следовательно, изменение баланса его компонентов может запускать патологические процессы в полости рта человека [7]. Предполагается, что системные противоопухолевые методы лечения, такие как химиотерапия, иммунотерапия или таргетная терапия, могут приводить к изменениям микробиома полости рта пациентов, и впоследствии дисбиоз может стать одной из причин развития оральной мукозита.

Состав нормальной микрофлоры полости рта: современный взгляд

Изучение микробиоты полости рта имеет длительную историю и представляет всё больший ин-

терес для исследователей. В 2007 году был запущен проект «Микробиом человека», который по аналогии с проектом «Геном человека» ставит перед собой цель достичь прорыва в области биологии, биотехнологии и медицинских наук, тем самым обеспечив дальнейшее развитие персонализированной медицины [8].

Микробиом человека – это особое экологическое сообщество комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, находящихся внутри человеческого организма и на его теле. Растёт признание того, что человеческий микробиом является частью множества генетических и метаболических взаимодействий, которыми можно управлять для улучшения здоровья или предотвращения болезней у людей.

Для целей настоящего обзора мы ограничим обсуждение орального микробиома в основном бактериальной составляющей, хотя, мы по-прежнему помним о роли других микроорганизмов в области здоровья и болезней человека [9-10].

На данный момент существует целый ряд методик, позволяющих произвести оценку качественного и количественного состава оральной микрофлоры: от классического бактериологического исследования до современных молекулярно-генетических методов.

В 1880-х работы Роберта Коха и его последователей привели к разработке новых методов бактериологического исследования, что позволило выделить и сохранить чистые бактериальные культуры. С тех пор были разработаны сложные методы культивирования клеток для выделения, идентификации и функционального анализа различных видов бактерий. Эти методы, например, ВАСТЕС в сочетании с идентификацией видов с помощью масс-спектрометрии позволяют идентифицировать или выделять бактерий из сложных сред, таких как кровь [11].

За последние два десятилетия мы стали свидетелями разработок новых технологий для взятия проб ротовой полости и анализа микробиоты полости рта. Методы секвенирования, которые эволюционировали от секвенирования по Сэнгеру до современного высокопроизводительного секвенирования следующего поколения (NGS) устранили необходимость систематического культивирования, знаменовав переход от одномерного анализа к многомерному метагеномному подходу. Эти технологии преодолевают недостаток, связанные с идентификацией бактерий с помощью традиционных методов культивирования, поскольку менее половины оральных видов бактерий было успешно культивировано *in vitro* [12].

Одним из первых высокотехнологичных исследований нормальной микрофлоры полости рта была работа Aas et al (2005 год), которые использовали секвенирование гена 16S рПНК для идентификации видов бактерий [13]. В совокупности был выделен 141 бактериальный таксон на видовом уровне из девяти участков полости рта пяти здоровых субъектов. Позже, используя технологию пиросеквенирования, Keijser et al. охарактеризовали оральный микробиом образцов слюны и наддесневого зубного налета 71 и 98 здоровых добровольцев соответственно [14]. Это

исследование продемонстрировало непредвиденно большое количество флотипов на уровне видов, а именно 3621 для зубного налета и 6888 для слюны. Однако стоит отметить, что последующие исследования не показали такого широкого разнообразия микробиоты полости рта. Так, Bik et al. в 2010 году идентифицировали только 247 флотипов видового уровня из объединенных образцов поддесневого зубного налета у 10 здоровых испытуемых [15].

Дальнейшие исследования, в том числе с использованием секвенирования клональной библиотеки генов 16S рРНК или методов пиросеквенирования, обеспечили более полное изучение бактериального микробиома полости рта и выявили более 600 флотипов на уровне видов [16]. Эти и другие исследования привели к созданию всеобъемлющей, но не исчерпывающей Базы данных микробиома полости рта человека (HOMD; www.homd.org) [17]. Однако несмотря на разнообразие и значительный объем полученных данных, до сих пор не существует четкого понимания того, что можно считать нормальной микробиотой полости рта.

Можно сказать, что имеется значительный объем данных, представляющих информацию о том, что характеризует оральный микробиом здорового человека. Так, показано, что основными родами, представленными в здоровой полости рта, являются *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella* и некоторые другие неклассифицированные роды обитающие в разных участках полости рта. [18]. Кроме того, для «ядра» здоровой бактериальной микробиоты полости рта было описано 78 других родов и 34 таксона более высокого порядка [19].

Всё ещё не вполне ясно, какие из таксономических единиц вносят наибольший вклад в поддержание или, наоборот, дестабилизацию функционального гомеостаза полости рта. Ожидается, что развитие технологий молекулярно-генетических исследований позволит научному сообществу в будущем более предметно ответить на существующие вопросы о микробиоте полости рта. В настоящее время продолжаются масштабные исследования, которые ставят перед собой цель идентифицировать компоненты оральной микробиоты, среди которых могут быть потенциальные бактериальные патогены, важные непатогенные комменсальные или мутуалистические виды. Так, считается, что более 50% микроорганизмов полости рта представлены неидентифицированными и некультивируемыми видами [20]. Кроме того, при изучении здоровья и заболеваний полости рта, возникают следующие вопросы: целесообразно ли поддерживать гомеостаз микробиоты полости рта и какие методы могут быть использованы для этого.

Если наличие здорового микробиома снижает вероятность развития такого заболевания, как ассоциированный с химиотерапией оральный мукозит, оценка состояния микробиоты имеет значительную прогностическую ценность. Так, вероятно, будет доступна более персонализированная оценка риска

развития орального мукозита у пациентов, получающих то или иное системное противоопухолевое лечение. Поэтому необходимо определить не только спектр заболеваний, возникающих в ротовой полости на фоне проведения лекарственного противоопухолевого лечения, но и идентифицировать состав оральной микробиоты, в том числе на основании данных об экспрессии различных генов в полости рта. Также изучение данной сферы, вероятно, позволит определить микробиомные паттерны, связанные с более эффективным и быстрым восстановлением здоровья полости рта.

Изменения микробиоты полости рта у пациентов, получающих лекарственную противоопухолевую терапию.

Нарушение сообществ микробиома, способствующее росту патобионтов, может негативно повлиять на способность тканей слизистой оболочки оставаться интактными во время противоопухолевого воздействия. Правдоподобие этой гипотезы было продемонстрировано на животной модели кишечного мукозита, при котором цисплатин вызывал значительные изменения в кишечном микробиоме, но восстановление кишечной микробиоты через желудочный зонд с фекальными гранулами способствовало заживлению индуцированного цисплатином мукозита [21]. Вполне возможно, что подобные события происходят и в полости рта, где химиотерапия может вызывать нарушения микробиома, влияющие на восприимчивость тканей полости рта к мукозиту.

На данный момент в научном сообществе нет консенсуса относительно вопроса, как химиотерапия изменяет среду полости рта. Различные исследования с использованием микробиологических методов с ограниченной способностью обнаружения указывают на изменения микробиоты полости рта во время лечения рака [22]. В монографии Mougeot et al. [23] отмечается, что несмотря на развитие технологий молекулярно-генетического исследования, до сих пор существует недостаток длительных, хорошо контролируемых исследований, в которых используется высокочувствительное высокопроизводительное секвенирование для характеристики изменений микробиома полости рта во время химиотерапии. Авторы монографии сообщают о 17 исследованиях, в которых изучалась микробиота полости рта до, во время или после лечения рака, при этом не сообщалось об оценке орального мукозита (ОМ) или определении корреляции бактериальных сдвигов с выраженностью симптомов ОМ из-за небольшого размера выборки или других ограничений. Большинство этих исследований опиралось на методы культивирования для идентификации видов бактерий. Несмотря на различия в экспериментальном плане, технике выделения и идентификации, время отбора проб и вид противоопухолевого лечения, изменения относительного количества бактерий из родов *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* и *Staphylococcus* демонстрировались чаще всего.

Изменения микробиома полости рта во время химиотерапии могут быть результатом нарушения различных компонентов, участвующих в поддержании этих сообществ в комменсальном состоянии. Было высказано предположение, что химиотерапия нарушает выделение слюны, одного из наиболее важных защитных механизмов в полости рта [24]. Связанная с химиотерапией миелосупрессия также может приводить к созданию более благоприятной среды для размножения вредных микроорганизмов полости рта. Другие виды лечения, связанные с химиотерапией, такие как антибиотикотерапия, также могут влиять на микробиом полости рта. Кроме того, было показано, что противоопухолевые препараты обладают антимикробной активностью и потенциально могут способствовать изменениям микробиома во время химиотерапии [25].

В одном из высокотехнологичных исследований [26], в ходе которого изучалось влияние химиотерапии на основе 5-ФУ и доксорубина на микробиом полости рта, были продемонстрированы следующие результаты. Тяжесть орального мукозита была связана с 5-ФУ, парадоксально повышенным слюноотделением и более высоким количеством гранулоцитов в полости рта. Бактериом ротовой полости был нарушен во время химиотерапии, и, хотя прием антибиотиков и ингибиторов кислоты способствовал этим изменениям, нарушения бактериома также независимо коррелировали с использованием противоопухолевых препаратов и ассоциировались с тяжестью орального мукозита. Сдвиги бактериома, связанные с мукозитом, включали истощение связанных с поддержанием здоровья полости рта комменсалов из родов *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Gemella*, *Granulicatella* и *Veillonella* и обогащение грамотрицательными бактериями, такими как *Fusobacterium nucleatum* и *Prevotella oris*. Согласно полученным авторами данным, сдвиги нельзя было объяснить прямым антибактериальным эффектом 5-ФУ, они скорее напоминали связанные с воспалением дисбиотические сдвиги, наблюдаемые при других заболеваниях полости рта. Авторы исследования считают, что сдвиги, связанные с химиотерапией, могут способствовать усугублению повреждения слизистой оболочки.

В другом исследовании, изучавшем изменения микрофлоры полости рта у пациенток с раком молочной железы, получавших системную лекарственную терапию, были продемонстрированы схожие результаты [27]. У пациенток, включённых в данное исследование, в терапии основного заболевания использовались следующие препараты: Герцептин (трастузумаб), Таксотер (доцетаксел), Перьета (пертузумаб), эпирубицин и циклофосфамид. В исследовании показано длительное снижение численности бактерий из группы Firmicutes (*Streptococcus* sp. и *Lactobacillus* sp.) и рода *Neisseria*, а также значительное увеличение количества бактерий из родов *Escherichia*, *Shigella*, *Megasphaera* и *Prevotella* в полости рта пациенток, получавших химиотерапию.

Escherichia и *Shigella* являются распространенными оральными и кишечными патогенами [28]. Род *Megasphaera*, согласно другим исследованиям, связана с воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и пародонтит [29]. Увеличение их количества может свидетельствовать о хронической воспалительной реакции при повреждении эпителия полости рта. *Prevotella* — распространенная анаэробная бактерия полости рта, которая также встречается при пародонтите, связана с кариесом в раннем детстве и описывается как потенциально опасная для поверхности слизистой оболочки [30]. Напротив, многие виды бактерий из родов *Streptococcus*, *Lactobacillus* и *Neisseria*, продемонстрировавшие снижение своего количества, относятся к комменсалам, поддерживающим локальный гомеостаз полости рта [31].

Значительный объём накопленных данных, касающихся изменений оральной микробиоты на фоне системного противоопухолевого лечения, привёл к появлению систематических обзоров, оценивающих результаты подобных исследований [32]. Неоднородность протоколов и подходов, по мнению авторов, препятствует детальному сравнению результатов. Однако авторы признают, что было установлено снижение альфа-разнообразия бактерий полости рта и это снижение коррелирует с развитием орального мукозита.

Заключение

Химиотерапевтический оральный мукозит является одним из наиболее частых осложнений системной лекарственной терапии онкологических заболеваний. Развитие данного состояния приводит к целому ряду проблем, таких как ухудшение качества жизни пациента, необходимость изменения режима лекарственной терапии основного заболевания и связанные с этим медицинские и экономические последствия. Несмотря на широкую распространённость и длительную историю изучения, до сих пор не существует адекватной терапевтической стратегии ОМ, что может быть связано с недостаточными знаниями о патогенезе данного заболевания. В парадигме патогенеза ОМ всё возрастающую роль играет микрофлора полости рта. Исследователи сходятся во мнении, что это направление представляется весьма перспективным, а полученные данные, вероятно, позволят сформировать более эффективные стратегии менеджмента ОМ.

Имеющиеся данные позволяют уверенно говорить о существовании взаимосвязи между оральной микробиотой и химиотерапевтическом оральным мукозитом. Однако несмотря на открытие корреляций в изменениях микробиологического профиля на фоне химиотерапии, остаётся нерешённым целый ряд фундаментальных вопросов.

Таким образом, мы продемонстрировали, что данное направление исследований является весьма перспективным, как с точки зрения уже накопленных данных, так и с позиции вопросов, ещё не имеющих ответа.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71;3:209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Wilson B.E., Jacob S., Yap M.L., Ferlay J., Bray F., Barton M.B. Estimates of Global Chemotherapy Demands and Corresponding Physician Workforce Requirements for 2018 and 2040: a population-Based Study. *Lancet Oncol.* 2019;20:769–80.
3. Basile D., Di Nardo P., Corvaja C., Garattini S.K., Pelizzari G., Lisanti C. Mucosal Injury during Anti-Cancer Treatment: From Pathobiology to Bedside. *Cancers (Basel).* 2019;11:857.
4. Marcussen M., Sønderkær M., Bødker J.S., Andersen M., Nielsen S., Vesteghem C. Oral Mucosa Tissue Gene Expression Profiling before, During and after Radiation Therapy for Tonsil Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One.* 2018;13:e0190709.
5. Mougeot J.C., Stevens C.B., Morton D.S., Brennan M.T., Mougeot F.B. Oral Microbiome and Cancer Therapy-Induced Oral Mucositis. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2019;2019:lgz002.
6. Stringer A.M., Logan R.M. The Role of Oral Flora in the Development of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. *J. Oral. Pathol. Med.* 2015;44:81–7.
7. Lamont R.J., Koo H., Hajishengallis G. The Oral Microbiota: Dynamic Communities and Host Interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018;16:745–59.
8. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., et al. The Human Microbiome Project. *Nature.* 2007;449:7164:804–810.
9. Ghannoum M.A., Jurevic R.J., Mukherjee P.K., et al. Characterization of the Oral Fungal Microbiome (Mycobiome) in Healthy Individuals. *PLoS Pathog.* 2010;6;1:e1000713.
10. Van der Beek M.T., Laheij A.M., Raber-Durlacher J.E., et al. Viral Loads and Antiviral Resistance of Herpesviruses and Oral Ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47;9:1222–1228.
11. Fiori B., D'Inzeo T., Di Florio V., et al. Performance of Two Resin-Containing Blood Culture Media in Detection of Bloodstream Infections and in Direct Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) broth Assays for Isolate Identification: Clinical Comparison of the BacT/Alert Plus and Bactec Plus Systems. *J. Clin. Microbiol.* 2014;52;10:3558–3567.
12. Paster B.J., Boches S.K., Galvin J.L., et al. Bacterial Diversity in Human Subgingival Plaque. *J. Bacteriol.* 2001;183;12:3770–3783.
13. Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., Olsen I., Dewhirst F.E. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *J. Clin. Microbiol.* 2005;43;11:5721–5732.
14. Keijser B.J., Zaura E., Huse S.M., et al. Pyrosequencing Analysis of the Oral Microflora of Healthy Adults. *J. Dent. Res.* 2008;87;11:1016–1020.
15. Bik E.M., Long C.D., Armitage G.C., et al. Bacterial Diversity in the Oral Cavity of 10 Healthy Individuals. *ISME J.* 2010;4;8:962–974.
16. Zaura E., Keijser B.J., Huse S.M., Crielaard W. Defining the Healthy “Core Microbiome” of Oral Microbial Communities. *BMC Microbiol.* 2009;9:259.
17. Chen T., Yu W.H., Izard J., et al. The Human Oral Microbiome Database: a Web Accessible Resource for Investigating Oral Microbe Taxonomic and Genomic Information. *Database.* 2010;2010:baq013.
18. Zaura E., Nicu E.A., Krom B.P., Keijser B.J. Acquiring and Maintaining a Normal Oral Microbiome: Current Perspective. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014;4:85.
19. Dewhirst F.E., Chen T., Izard J., et al. The Human Oral Microbiome. *J. Bacteriol.* 2010;192;19:5002–5017.
20. Paster B.J., Boches S.K., Galvin J.L., et al. Bacterial Diversity in Human Subgingival Plaque. *J. Bacteriol.* 2001;183;12:3770–3783.
21. Perales-Puchalt A., Perez-Sanz J., Payne K.K., Svoronos N., Allegrezza M.J., Chaurio R.A., Anadon C., Calmette J., Biswas S., Mine J.A., Costich T.L., Nickels L., Wickramasinghe J., Rutkowski M.R., Conejo-Garcia J.R. Frontline Science: Microbiota Reconstitution Restores Intestinal Integrity after Cisplatin Therapy. *J. Leukoc Biol.* 2018;103;5:799–805. doi: 10.1002/JLB.5HI1117-446RR.
22. Napeñas J.J., Brennan M.T., Bahrani-Mougeot F.K., Fox P.C., Lockhart P.B. Relationship between Mucositis and Changes in Oral Microflora During Cancer Chemotherapy. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2007;103;1:48–59. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.12.016.
23. Mougeot J.C., Stevens C.B., Morton D.S., Brennan M.T., Mougeot F.B. Oral Microbiome and Cancer Therapy-Induced Oral Mucositis. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2019;2019:53:lgz002. doi: 10.1093/jncimonographs/lgz002.
24. Jensen S.B., Mouridsen H.T., Reibel J., Brünner N., Nauntofte B. Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Induces Temporary Salivary Gland Hypofunction. *Oral. Oncol.* 2008;44;2:162–73. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.01.015.
25. Maier L., Pruteanu M., Kuhn M., Zeller G., Telzerow A., Anderson E.E., Brochado A.R., Fernandez K.C., Dose H., Mori H., Patil K.R., Bork P., Typas A. Extensive Impact of Non-Antibiotic Drugs on Human Gut Bacteria. *Nature.* 2018;555;7698:623–628. doi: 10.1038/nature25979.
26. Hong B.Y., Sobue T., Choquette L., Dupuy A.K., Thompson A., Burleson J.A., Salner A.L., Schauer P.K., Joshi P., Fox E., Shin D.G., Weinstock G.M., Strausbaugh L.D., Dongari-Bagtzoglou A., Peterson D.E., Diaz P.I. Chemotherapy-Induced Oral Mucositis is Associated with Detrimental Bacterial Dysbiosis. *Microbiome.* 2019;7;1:66. doi: 10.1186/s40168-019-0679-5. PMID: 31018870; PMCID: PMC6482518
27. Klymiuk I., Bilgiler C., Mahner A., Prokesh A., Heininger C., Brandl I., Sahbegovic H., Singer C., Fuereder T., Steininger C. Chemotherapy-Associated Oral Microbiome Changes in Breast Cancer Patients. *Front. Oncol.* 2022;12:949071. doi: 10.3389/fonc.2022.949071.
28. Zawadzki P.J., Perkowski K., Padzik M., Mierzwinska-Nastalska E., Szaflik J.P., Conn D.B., et al. Examination of Oral Microbiota Diversity in Adults and Older Adults as an Approach to Prevent Spread of Risk Factors for Human Infections. *BioMed. Res. Int.* 2017;2017:8106491. doi: 10.1155/2017/8106491.
29. Eriksson K., Lundmark A., Delgado L.F., Hu Y.O.O., Fei G., Lee L., et al. Salivary Microbiota and Host-Inflammatory Responses in Periodontitis Affected Individuals with and Without Rheumatoid Arthritis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:841139. doi: 10.3389/fcimb.2022.841139.
30. Könönen E., Gursoy U.K. Oral Prevotella Species and Their Connection to Events of Clinical Relevance in Gastrointestinal and Respiratory Tracts. *Front. Microbiol.* 2022;12:798763. doi: 10.3389/fmicb.2021.798763.
31. Zupancic K., Kriksic V., Kovacevic I., Kovacevic D. Influence of Oral Probiotic Streptococcus Salivarius K12 on Ear and Oral Cavity Health in Humans: Systematic Review. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2017;9;2:102–110. doi: 10.1007/s12602-017-9261-2.
32. Rodríguez-Fuentes M.E., Pérez-Sayáns M., Chauca-Bajaña L.A., Barbeito-Castineiras G., Molino-Bernal M.L., López-López R. Oral Microbiome and Systemic Antineoplastics in Cancer Treatment: A Systematic Review. *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* 2022;27;3:e248-e256. doi: 10.4317/medoral.25121.
33. Sonis S.T. New Thoughts on the Initiation of Mucositis. *Oral. Dis.* 2010;16;7:597–600.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 05.03.2023. **Принята к публикации:** 11.04.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 05.03.2023. **Accepted for publication:** 11.04.2023