

Факторы риска развития злокачественных новообразований слизистой оболочки рта (обзор литературы). Часть 2. Экзогенные факторы¹

Ю.В. Луницына, А.Ф. Лазарев, С.И. Токмакова, О.В. Бондаренко

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Рак является одной из основных причин преждевременной смерти среди людей молодого и среднего возраста (в возрасте 20-64 лет). Актуальным остается вопрос степени влияния экзогенных факторов риска на развитие онкопатологии слизистой оболочки рта, а также эффекты комплексного влияния различных групп факторов.

Цель исследования. Определить степень влияния различных эндогенных и экзогенных факторов риска на развитие злокачественных новообразований слизистой оболочки рта по данным современной литературы, оценить их взаимосвязь.

Материалы и методы. Материалом исследования послужил анализ литературных данных из библиографических источников – Elsevier, PubMed, Elibrary, Google Академия, Medline, Cyberleninka. В исследование включали источники литературы на русском и английском языках. Вторая часть обзора объединяет исследования, посвященные изучению влияния экзогенных управляемых факторов на риск развития злокачественных новообразований слизистой оболочки рта.

Результаты. На основании современной литературы определены возможность и степень влияния экзогенных управляемых факторов риска развития злокачественных новообразований слизистой оболочки рта. Отмечена высокая роль курения и употребления алкоголя. Неблагоприятные социально-экономические факторы, факторы окружающей среды и особенности питания влияют на увеличение риска развития рака. В ходе работы выявлено, что чаще всего в источнике литературы представлено влияние одного определенного фактора без учета возможности синергетических и антагонистических эффектов, взаимодействия с эндогенными факторами. Ряд факторов, играющих важную роль в канцерогенезе опухолей полости рта, остается мало изученным.

Заключение. Для осуществления эффективной первичной и вторичной профилактики необходимо совершенствовать и развивать мультидисциплинарный подход к методологии исследований, выявлять комплексное воздействие различных групп факторов риска на развитие злокачественных новообразований слизистой оболочки рта.

Ключевые слова: злокачественное новообразование полости рта, онкологическое заболевание полости рта, рак полости рта, карцинома полости рта, плоскоклеточный рак слизистой оболочки рта, предраковые заболевания полости рта, факторы риска, профилактика новообразований, персонализированная профилактика, предикторы.

Для цитирования: Луницына ЮВ, Лазарев АФ, Токмакова СИ, Бондаренко ОВ. Факторы риска развития злокачественных новообразований слизистой оболочки рта (литературный обзор). Часть 2. Экзогенные факторы. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2023;23(4):397-404. DOI: 10.33925/1683-3031-2023-624.

Risk factors for malignant oral mucosal lesion development (literature review). Part 2. Exogenous factors

Yu.V. Lunitsyna, A.F. Lazarev, S.I. Tokmakova, O.V. Bondarenko

Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

¹Часть 1 см. *Стоматология детского возраста и профилактика*. №3/2023

ABSTRACT

Relevance. Cancer stands as a prominent cause of untimely mortality in young and middle-aged individuals (aged 20-64 years). The inquiry into the extent of influence exerted by external risk factors on the emergence of oral mucosal oncopathology remains pertinent. Equally crucial is understanding the intricate interplay among different groups of factors and their effects

Research objective. To determine the extent of influence exerted by various endogenous and exogenous risk factors on the development of malignant oral mucosal lesions, based on contemporary literature data, and to assess their interrelationships.

Materials and methods. The research material was the analysis of literary data from bibliographic sources – Elsevier, PubMed, Elibrary, Google Academy, Medline, Cyberleninka. The study included literature sources in Russian and English. The second part of the review combines studies devoted to the study of the influence of exogenous controlled factors on the risk of developing malignant neoplasms of the oral mucosa.

Results. Through contemporary literature analysis, the potential and scale of influence attributed to controllable exogenous risk factors in the development of malignant oral mucosal lesions have been established. Notably, significant impact has been associated with smoking and alcohol consumption. Additionally, adverse socio-economic conditions, environmental factors, and dietary habits have been identified as contributors to an elevated cancer risk. Throughout this investigation, it became evident that literature sources frequently highlight the influence of individual factors without adequately considering potential synergies, antagonistic effects, or interactions with endogenous factors. Moreover, certain factors pivotal to the carcinogenesis of oral cavity tumors remain inadequately researched

Conclusion. To facilitate efficient primary and secondary prevention measures, it is imperative to advance and refine a multidisciplinary research methodology. This approach should aim to comprehensively identify the collective impact of diverse groups of risk factors on the progression of malignant oral mucosal lesions.

Key words: oral cavity malignancy, oral cavity cancer, mouth cancer, oral cavity carcinoma, oral mucosal squamous cell carcinoma, precancerous conditions of the oral cavity, risk factors, cancer prevention, personalized prevention, predictors.

For citation: Lunitsyna YuV, Lazarev AF, Tokmakova SI, Bondarenko OV. Risk factors for malignant oral mucosal lesion development (literature review). Part 2. Exogenous factors. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2023;23(4):397-404 (In Russ.). DOI: 10.33925/1683-3031-2023-624.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак является одной из основных причин преждевременной смерти среди людей молодого и среднего возраста (в возрасте 20-64 лет). Заболеваемость обусловлена воздействием различных факторов риска. Трудно оценить достоверность влияния каждого из них. Актуальным остается вопрос совокупного взаимодействия различных факторов риска. Экзогенное влияние (образ жизни, включая курение и употребление алкоголя; воздействие ультрафиолетового излучения, диетические факторы, воздействие ионизирующего излучения) может способствовать развитию рака полости рта. Согласно исследованию ВОЗ, 35% смертей от рака во всем мире происходят из-за потенциально изменяемых (управляемых) факторов риска.

Цель исследования. Определить степень влияния различных эндогенных и экзогенных факторов риска на развитие злокачественных новообразований слизистой оболочки рта по данным современной литературы, оценить их взаимосвязь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужил анализ данных литературы из библиографических источников – Elsevier, PubMed, Elibrary, Google Академия, Medline, Cyberleninka. В исследование включали источники литературы на русском и английском языках. Вторая

часть обзора объединяет исследования, посвященные изучению влияния экзогенных факторов на риск развития злокачественных новообразований слизистой оболочки рта. Данное исследование представлено в соответствии с требованиями для составления систематических обзоров и метаанализов (PRISMA). Подробное описание приводится в первой части статьи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным исследований отечественных и зарубежных авторов, вероятность развития рака слизистой оболочки рта определяет ряд экзогенных факторов риска.

Влияние употребления алкоголя на риск развития рака СОР и механизм его канцерогенного действия

Алкоголь влияет на целостность слизистой оболочки через белково-спиртовые взаимодействия, водородные связи и последующие изменения свойств мембран. Доказано, что кратковременное воздействие этанола на слизистую оболочку рта вызывает повышенную проницаемость эпителиального барьера. Местное проникающее действие алкоголя может обеспечить усиленное проникновение канцерогенов или усиленную инвазию бактерий через эпителий полости рта. Этот эффект наблюдается при одновременном потреблении алкоголя и табака, где алкоголь способствует проникновению канцерогенов сигаретного дыма. Хроническое воздействие алкоголя приводит к образованию этиловых эфиров жирных кислот, из-

меняя состав клеточных мембран, что также делает клетку более уязвимой к канцерогенам и бактериальным инфекциям, а также изменяет воспалительный ответ. Повышенная жесткость клеточных мембран может задерживать диссоциацию липидных рафтов, которые имеют решающее значение для многих процессов иммунной сигнализации. Это может привести к длительной передаче сигналов и увеличению количества провоспалительных медиаторов [1-3].

Также в литературе описано увеличение размера ядер базальных клеток, уменьшение толщины эпителия и увеличение количества клеток эпителия СОР в S-фазе клеточного цикла при хроническом употреблении алкоголя. Эти явления могут указывать на повышенный синтез ДНК, что подразумевает более высокую степень уязвимости к мутациям или потенциально остановку прогрессирования клеточного цикла после контрольной точки для повреждения ДНК. Повышенное ядерно-цитоплазматическое соотношение наблюдается при предраковых поражениях (лейкоплакия и красный плоский лишай), связанных с риском развития ЗНО, а также при установленных плоскоклеточных карциномах [1].

В отношении влияния вида употребляемого алкоголя на уровень риска развития рака СОР, в литературе существуют некоторые разногласия между авторами. Существуют исследования, в которых показан равный риск при употреблении вина, крепких спиртных напитков и пива, в то время как другими исследователями установлен больший риск при употреблении пива и крепких спиртных напитков [4]. Существует много ограничений и препятствий при изучении влияния вида напитка на риск развития рака. Сбор данных анамнеза о привычках употребления является субъективным, невозможно отследить правдивость информации. Кроме того, меры измерения содержания этанола в единицах измерения отличаются в различных странах. Привычки потребления отдельных людей обычно не ограничиваются одним видом алкогольных напитков и сопряжены дополнительно с курением, что усложняет точное определение влияния конкретного вида алкогольных напитков на общее состояние полости рта [1].

При определении риска развития ЗНО СОР для употребления алкоголя частота важнее продолжительности. Например, более высокое потребление (более трех напитков в день) в течение короткого периода (несколько лет) значительно увеличивает риск [5]. При более низком потреблении в течение более длительного периода (много лет) исход является более благоприятным. Более того, для употребления алкоголя не определено безопасно низких доз. Любое, даже очень малое, количество повышает риск развития рака СОР [6, 7].

Отмечено, что при употреблении алкоголя среди всех онкологических заболеваний головы и шеи возрастает риск развития именно рака в полости рта и глотке [8]. При отказе от алкоголя снижение рисков начинается только спустя 20-30 лет после отказа от привычки [8].

Алкоголь метаболизируется алкогольдегидрогеназой (АДГ) с образованием своего первого метаболита – ацетальдегида. Затем ацетальдегид очищается с помощью фермента ацетальдегиддегидрогеназы (АлДГ). Этот окислительный путь приводит к образованию ацетата, который может выводиться организмом. Именно ацетальдегид объявлен канцерогеном 1-й группы опасности для человека [9]. Как АДГ, так и АлДГ экспрессируются в слизистой оболочке рта, однако активность второго ниже, чем у АДГ. Это потенциально может вызвать накопление цитотоксического ацетальдегида, который является генотоксичным канцерогеном, способным вызывать точечные мутации, хромосомные изменения и формировать аддукты ДНК. Также доказано, что ацетальдегид ингибирует O[6]-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазу (MGMT), фермент, необходимый для репарации аддуктов ДНК из алкилирующих агентов, дозозависимым образом [1]. Таким образом, карбонильная углеродная группа ацетальдегида способствует непосредственному взаимодействию с ДНК с образованием этил-аддукта, нарушающего точность репликации ДНК, и приводящего к мутациям [10]. В экспериментальном исследовании на макаках, хронически подвергавшихся воздействию алкоголя (4% в/в в воде) в течение 12 месяцев обнаружено повышение уровня этил-аддукта N2-этилдеоксигуанозина, производного ацетальдегида, в ДНК слизистой оболочки рта [11]. Высказано предположение, что количественное определение N2-этилдеоксигуанозина может быть потенциальным биомаркером канцерогенеза, связанного с алкоголем.

Актуальным направлением в отношении влияния алкоголя на развития ЗНО сегодня может стать унификация количества крепких спиртных напитков в течение одного месяца в литрах.

Курение табака – важный фактор риска развития ЗНО СОР

При курении сигарет на полость рта негативно влияет сразу два негативных фактора – высокая температура и химическое воздействие.

Среди курильщиков наблюдается двукратное увеличение риска развития рака СОР и ротоглотки, что коррелирует с частотой и продолжительностью. Самые высокие риски наблюдаются у тех, кто одновременно курит табак и употребляет алкоголь, причем риск увеличивается в пять раз, при том, что заболевание начинает развиваться в более раннем возрасте [12].

Продолжительность курения важнее частоты: при меньшем количестве сигарет в день в течение более длительного периода времени риск развития рака СОР выше, чем при большем количестве сигарет в день в течение меньшего количества лет [7]. Безопасно низких доз употребления табака не существует. Любое количество повышает риск развития ЗНО [6]. Что касается риска развития рака головы и шеи, то курение, как правило, в большем проценте случаев вызывает рак гортани [7].

Употребление бетеля и ореха арека также является фактором риска [13]. В Южной и Юго-Восточной Азии, а также среди жителей южноазиатского происхождения в сообществах по всему миру, включая Великобританию, где распространено жевание смеси ореха арека с табаком, завернутого в лист бетеля, риск развития рака СОР выше в три раза [14-16].

Употребление нюхательного табака или жевание табака также негативно влияет на здоровье. Установлено увеличение риска развития рака СОР почти в два раза даже среди тех, кто никогда не курил сигареты [17].

Есть данные в литературе, что в течение одного-четырех лет после прекращения курения риски развития онкологического заболевания резко снижаются и через 20 лет отказа от курения достигают такого же уровня, как у тех, кто никогда не курил [14].

При определении влияния курения на развитие ЗНО СОР важно установить связь между количеством выкуриваемых сигарет в день и продолжительностью курения в годах, а также учитывать взаимосвязь с другими факторами риска.

Роль социально-экономического статуса в развитии онкологии СОР

Двукратное увеличение риска развития ЗНО СОР определяется при низком уровне образования и низком доходе [18]. Данные показатели не могут являться прямой причиной возникновения онкологической патологии, но имеют опосредованное влияние; выступают результатом определенного мировоззрения, поведения, привычек, образа и условий жизни конкретного человека [19, 20].

Влияние численности населения городов, социально-экономического статуса населения и доступности государственных стоматологических услуг на частоту возникновения рака полости рта отмечено в работе бразильских ученых. В городах с населением свыше 50 000 человек, с меньшим охватом первичной медико-санитарной помощью (<50%) и отсутствием специализированных стоматологических центров/клиник риск возникновения случаев ЗНО СПР был значительно выше ($p < 0,001$) [21].

Исследование, проведенное в Иране, показало наличие существенной разницы в социально-экономическом статусе между пациентами с онкологическим заболеванием СОР и здоровыми людьми ($p < 0,001$). Образованные люди с более высокими доходами имели более низкий риск развития онкологии головы и шеи, при этом семейное положение, занятость и место жительства не были связаны с риском [22].

Требуется более глубокое изучение степени влияния социально-экономического статуса на процессы канцерогенеза с учетом взаимосвязи с другими факторами.

Особенности питания как фактор риска возникновения ЗНО

Известно, что пищевые питательные вещества обладают специфическими механизмами действия,

способствующими как защите от рака, так и увеличению риска его развития, роста и распространения. Получены данные, что высокое потребление свежих фруктов и овощей связано со снижением вдвое риска развития рака СОР [23]. Такие продукты, как куркумин и зеленый чай, также могут снизить риск благодаря антиоксидантным, противовоспалительным, антиангиогенным и антипролиферативным свойствам. В то же время так называемая провоспалительная диета, богатая красным мясом и жареными продуктами питания, могут увеличить риск его возникновения [24].

По данным литературы, употребление каротиноидов (особенно β -каротина), содержащихся в моркови, помидорах, цитрусовых, тыкве, персиках и папайе и других продуктах, снижает риск развития рака головы и шеи: на 46% при раке СОР и 57% при раке гортани. Ликопин, α -каротин и β -криптоксантин связаны со снижением частоты рака СОР и глотки в меньшей мере – на 26% [25].

Отмечено значительное профилактическое влияние приема пищевых волокон в составе продуктов питания на развитие онкологической патологии [26].

Примечательно также, что, в отличие от многих других видов рака, при ЗНО СОР ожирение не связано с повышенным риском. Напротив, существуют данные, свидетельствующие о том, что у молодых людей (в возрасте до 30 лет) рак СОР возникал при сниженном индексе массы тела [27].

Для развития злокачественных новообразований СОР существенную роль могут играть не только характер питания, но и кратности и объемы принимаемой пищи, выпитой жидкости. Таких исследований в современной литературе нет. Не изучена и взаимосвязь с другими факторами риска.

Неблагоприятные факторы окружающей среды при развитии рака СОР и красной каймы губ

Одним из самых агрессивных факторов, оказывающих влияние на развитие онкологии, в том числе СОР и красной каймы, является солнечная радиация. Значительное число людей, работающих на открытом воздухе, во всем мире на протяжении большей части своей трудовой жизни постоянно подвергаются воздействию солнечных лучей. Известно, что это воздействие вызывает различные неблагоприятные последствия для здоровья, главным образом связанные с его ультрафиолетовой составляющей [28]. Кожа лица, губ и глаза являются основными органами-мишенями. Актинический хейлит является факультативным предраком. Риск воздействия солнечной радиации в патогенезе рака СОР в настоящее время может недооцениваться. Одной из основных проблем является отсутствие доступных и адекватных методов определения его воздействия на людей, возможного кумулятивного эффекта особенно в долгосрочной перспективе [28].

Доказано неблагоприятное влияние условий жизни и профессиональных вредностей на развитие ряда онкологических заболеваний. Наличие печного

отопления загрязняет воздух в доме и является фактором риска развития рака легких. Работа на предприятиях и объектах, деятельность которых связана с использованием асбеста и кадмия на производстве, увеличивает риск развития рака почки [19].

Сегодня мы наблюдаем широкую компьютеризацию всех сфер жизни человека. Доказано негативное влияние длительного многочасового применения средств мобильной связи, цифровых технологий на развитие рака головного мозга и слюнных желез [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на имеющиеся в современной литературе данные, можно выделить следующие факторы риска развития злокачественных новообразований полости рта: употребление табака, злоупотребление алкоголем, возраст и пол, хронические (в том числе воспалительные и инфекционные) заболевания, наследственная предрасположенность. Однако точные механизмы развития опухолей сегодня науке не известны. К сожалению, существующие исследования по поиску причин возникновения болезни держат четкую демаркационную линию относительно методологии и методик исследования и не учитывают вза-

имосвязь факторов риска. Чаще всего изучается влияние одного определенного фактора. Вместе с тем, каждый из них в организме человека может запускать целый каскад сложных патологических реакций. Так, врачи оценивают клинический генез заболевания и часто не берут во внимание уровень благосостояния, социального статуса, характер и тип профессиональной занятости, тип пищевого поведения, эмоциональное самочувствие и наличие длительных стрессов, удовлетворенности жизнью, уровень физического здоровья (в том числе наличие хронической сопутствующей патологии, прием стероидных гормонов с целью увеличения мышечной массы; наличие оперативных вмешательств, прием цитотоксических средств после трансплантации внутренних органов, приема гормональных препаратов и других медикаментов в анамнезе), которые могут выступать катализаторами возникновения и распространения случаев злокачественных новообразований.

Таким образом, для осуществления эффективной первичной и вторичной профилактики необходимо совершенствовать и развивать мультидисциплинарный подход к методологии исследований, выявлять комплексное воздействие различных групп факторов риска на развитие ЗНО СОР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O'Grady I, Anderson A, O'Sullivan J. The interplay of the oral microbiome and alcohol consumption in oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2020;110:105011. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105011
2. Киртаева АВ, Гажва СИ, Трофимова ИН, Ильина СП. Влияние алкоголя на полость рта. *Здравоохранение Чувашии.* 2020;1:60. doi: 10.25589/GIDUV.2020.63.67.007
3. Горяинова ГН, Литвинова ЕС. Характеристики факторов риска и патоморфологии рака слизистой оболочки полости рта. *Региональный вестник.* 2020;(10):30-31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43090485>
4. Gormley M, Dudding T, Sanderson E, Martin RM, Thomas S, Tyrrell J, et al. A multivariable Mendelian randomization analysis investigating smoking and alcohol consumption in oral and oropharyngeal cancer. *Nat Commun.* 2020;11(1):6071. doi: 10.1038/s41467-020-19822-6.
5. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Martin RM, Thomas S, Tyrrell J, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(10):777-89. doi: 10.1093/jnci/djk179.
6. Berthiller J, Straif K, Agudo A, Ahrens W, Dos Santos AB, Boccia S, et al. Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. *Int J Epidemiol.* 2016;45(3):835-45. doi: 10.1093/ije/dyv146
7. Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, Zhang ZF, Winn D, Wei Q, et al. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2009;170(8):937-47. doi: 10.1093/aje/kwp222.
8. Conway DI, Purkayastha M, Chestnutt IG. The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. *Br Dent J.* 2018;225(9):867-873. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.922
9. Anders WM, Bull R, Cantor K, Chakraborti D, Chen C, DeAngelo AB. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1987. Available from: https://www.researchgate.net/publication/37621754_IARC_Monographs_on_the_Evaluation_of_Carcinogenic_Risks_to_Humans
10. Balbo S, Brooks PJ, editors. Implications of Acetaldehyde-Derived DNA Adducts for Understanding Alcohol-Related Carcinogenesis. *Biological Basis of Alcohol Induced Cancer.* 2015. doi: 10.1007/978-3-319-09614-8_5.
11. Balbo S, Juanes RC, Khariwala S, Baker EJ, Daunais JB, Grant KA. Increased levels of the acetaldehyde-derived DNA adduct N 2-ethyldeoxyguanosine in oral mucosa DNA from Rhesus monkeys exposed to alcohol. *Mutagenesis.* 2016;31(5):553-558. doi: 10.1093/mutage/gew016.
12. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsue X, Chen Ch, et al. Interaction between tobacco

and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(2):541-550.

doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347

13. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):612-627.

doi: 10.1016/j.oooo.2017.12.011

14. Edirisinghe ST, Weerasekera M, De Silva DK, Liyanage I, Niluka M, Madushika K, et al. The Risk of Oral Cancer among Different Categories of Exposure to Tobacco Smoking in Sri Lanka. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022;23(9):2929-2935.

doi: 10.31557/APJCP.2022.23.9.2929.

15. Croucher R, Dahiya M, Gowda KK. Contents and price of vendor assembled paan quid with tobacco in five London localities: a cross-sectional study. *Tob Control.* 2013;22(2):141-143.

doi: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050564

16. Siddiqi K, Gupta PC, Prasad VM, Croucher R, Sheikh A. Smokeless tobacco use by south Asians. *Lancet Glob Health.* 2013;1(2):e71.

doi: 10.1016/S2214-109X(13)70021-4

17. Wyss AB, Hashibe M, Lee YA, Chuang ShCh, Muscat J, Chen C, et al. Smokeless tobacco use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis of US studies in the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol.* 2016;184(10):703-716.

doi: 10.1093/aje/kww075

18. Conway D I, Brenner D R, McMahon AD, Macpherson LMD, Agudo A, Ahrens W, et al. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. *Int J Cancer.* 2015;136(5):1125-1139.

doi: 10.1002/ijc.29063

19. Александрович ОВ. Социокультурная оценка онкологической заболеваемости. *Право и глобальный социум.* 2016;(3):65-72. Режим доступа:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27692189>

20. Михалкина ЕВ, Скачкова ЛС, Кит ОИ, Фоменко ЮА. Социально-экономические предикторы злокачественных новообразований. *Journal of Institutional Studies.* 2020;12(3):122-141.

doi: 10.17835/2076-6297.2020.12.3.122-141

21. Freire AR, Freire DEWG, Araújo ECF, de Lucena EHG, Cavalcanti YW. Influence of Public Oral Health Services and Socioeconomic Indicators on the Frequency of Hospitalization and Deaths due to Oral Cancer in Brazil, between 2002-2017. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;18(1):238.

doi: 10.3390/ijerph18010238.

22. Azimi S, Rafieian N, Manifar S, Ghorbani Z, Tennant M, Kruger E. Socioeconomic determinants as risk factors for squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study in Iran. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2018;56(4):304-309.

doi: 10.1016/j.bjoms.2018.02.014.

23. Edefonti V, Hashibe M, Ambrogi F, Parpinel M, Bravi F, Talamini R, et al. Nutrient-based dietary patterns and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1869-1880.

doi: 10.1093/annonc/mdr548

24. Rodríguez-Molinero J, Migueláñez-Medrán BDC, Puente-Gutiérrez C, Delgado-Somolinos E, Martín Carreras-Presas C, Fernández-Farhall J, et al. Association between Oral Cancer and Diet: An Update. *Nutrients.* 2021;13(4):1299.

doi: 10.3390/nu13041299

25. Leoncini E, Edefonti V, Hashibe M, Parpinel M, Cadoni G, Ferraroni M, et al. Carotenoid intake and head and neck cancer: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(4):369-383

doi: 10.1007/s10654-015-0036-3

26. Закревский ВВ, Лифляндский ВГ. Овощи и плоды в профилактике и лечении рака в свете доказательной медицины (часть 1). Вестник Санкт-Петербургского университета. *Медицина.* 2017;12(4):407-418. Режим доступа:

<https://medicine-journal.spbu.ru/article/view/5846>

27. Tapia J L, Goldberg L J. The challenges of defining oral cancer: Analysis of an ontological approach. *Head Neck Pathol.* 2011;5(4):376-384.

doi: 10.1007/s12105-011-0300-0

28. Modenese A, Korpinen L, Gobba F. Solar Radiation Exposure and Outdoor Work: An Underestimated Occupational Risk. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10):2063.

doi: 10.3390/ijerph15102063

REFERENCES

1. O'Grady I, Anderson A, O'Sullivan J. The interplay of the oral microbiome and alcohol consumption in oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2020;110:105011.

doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105011

2. Kirtayeva AV, Gazhva SI, Trofimova IN, Ilyina SP. The effect of alcohol on the oral cavity. *Zdravooxranenie Chuvashii.* 2020;1:60 (In Russ.).

doi: 10.25589/GIDUV.2020.63.67.007

3. Goryainova GN, Litvinova ES. Characteristics of risk factors and pathomorphology of cancer of the oral mucosa. *Regional'nyj vestnik.* 2020;(10):30-31. (In Russ.). Available from:

<https://elibrary.ru/item.asp?id=43090485>

4. Gormley M, Dudding T, Sanderson E, Martin RM, Thomas S, Tyrrell J, et al. A multivariable Mendelian randomization analysis investigating smoking and alco-

hol consumption in oral and oropharyngeal cancer. *Nat Commun.* 2020;11(1):6071.

doi: 10.1038/s41467-020-19822-6.

5. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Martin RM, Thomas S, Tyrrell J, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(10):777-89.

doi: 10.1093/jnci/djk179.

6. Berthiller J, Straif K, Agudo A, Ahrens W, Dos Santos AB, Boccia S, et al. Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. *Int J Epidemiol.* 2016;45(3):835-45.

doi: 10.1093/ije/dyv146

7. Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, Zhang ZF, Winn D, Wei Q, et al. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2009;170(8):937-47.

doi: 10.1093/aje/kwp222.

8. Conway DI, Purkayastha M, Chestnutt IG. The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. *Br Dent J.* 2018;225(9):867-873.

doi: 10.1038/sj.bdj.2018.922

9. Anders WM, Bull R, Cantor K, Chakraborti D, Chen C, DeAngelo AB. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1987. Available from:

https://www.researchgate.net/publication/37621754_IARC_Monographs_on_the_Evaluation_of_Carcinogenic_Risks_to_Humans

10. Balbo S, Brooks PJ, editors. Implications of Acetaldehyde-Derived DNA Adducts for Understanding Alcohol-Related Carcinogenesis. *Biological Basis of Alcohol Induced Cancer.* 2015.

doi: 10.1007/978-3-319-09614-8_5.

11. Balbo S, Juanes RC, Khariwala S, Baker EJ, Daunais JB, Grant KA. Increased levels of the acetaldehyde-derived DNA adduct N 2-ethyldeoxyguanosine in oral mucosa DNA from Rhesus monkeys exposed to alcohol. *Mutagenesis.* 2016;31(5):553-558.

doi: 10.1093/mutage/gew016.

12. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsue X, Chen Ch, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(2):541-550.

doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347

13. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):612-627.

doi: 10.1016/j.oooo.2017.12.011

14. Edirisinghe ST, Weerasekera M, De Silva DK, Liyanage I, Niluka M, Madushika K, et al. The Risk of Oral Cancer among Different Categories of Exposure to To-

bacco Smoking in Sri Lanka. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022;23(9):2929-2935.

doi: 10.31557/APJCP.2022.23.9.2929.

15. Croucher R, Dahiya M, Gowda KK. Contents and price of vendor assembled paan quid with tobacco in five London localities: a cross-sectional study. *Tob Control.* 2013;22(2):141-143.

doi: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050564

16. Siddiqi K, Gupta PC, Prasad VM, Croucher R, Sheikh A. Smokeless tobacco use by south Asians. *Lancet Glob Health.* 2013;1(2):e71.

doi: 10.1016/S2214-109X(13)70021-4

17. Wyss AB, Hashibe M, Lee YA, Chuang ShCh, Muscat J, Chen C, et al. Smokeless tobacco use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis of US studies in the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol.* 2016;184(10):703-716.

doi: 10.1093/aje/kww075

18. Conway DI, Brenner D R, McMahon AD, Macpherson LMD, Agudo A, Ahrens W, et al. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. *Int J Cancer.* 2015;136(5):1125-1139.

doi: 10.1002/ijc.29063

19. Aleksandrovich OV. Socio-cultural assessment cancer incidence. *Law and global society.* 2016;(3):65-72 (In Russ.). Available from:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27692189>

20. Mikhalkina, EV, Skachkova, LS, Kit OI, Fomenko YuA. Socio-economic predictors of cancers. *Journal of Institutional Studies.* 2020;12(3),122-141 (In Russ.).

doi: 10.17835/2076-6297.2020.12.3.122-141

21. Freire AR, Freire DEWG, Araújo ECF, de Luce- na EHG, Cavalcanti YW. Influence of Public Oral Health Services and Socioeconomic Indicators on the Frequency of Hospitalization and Deaths due to Oral Cancer in Brazil, between 2002-2017. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;18(1):238.

doi: 10.3390/ijerph18010238.

22. Azimi S, Rafieian N, Manifar S, Ghorbani Z, Tennant M, Kruger E. Socioeconomic determinants as risk factors for squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study in Iran. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2018;56(4):304-309.

doi: 10.1016/j.bjoms.2018.02.014.

23. Edefonti V, Hashibe M, Ambrogi F, Parpinel M, Bravi F, Talamini R, et al. Nutrient-based dietary patterns and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Ann Oncol.* 2012;3(7):1869-1880

doi:10.1093/annonc/mdr548

24. Rodríguez-Molinero J, Migueláñez-Medrán BDC, Puente-Gutiérrez C, Delgado-Somolinos E, Martín Carreras-Presas C, Fernández-Farhall J, et al. Association between Oral Cancer and Diet: An Update. *Nutrients.* 2021;13(4):1299.

doi: 10.3390/nu13041299

25. Leoncini E, Edefonti V, Hashibe M, Parpinel M, Cadoni G, Ferraroni M, et al. Carotenoid intake and head and neck cancer: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(4):369-383
doi: 10.1007/s10654-015-0036-3

26. Zakrevskiy VV, Lifyandskiy VG. Vegetables and fruits in the prevention and treatment of cancer in the light of evidence-based medicine (part 1). Bulletin of St. Petersburg University. *Medicine.* 2017;12(4):407-418 (In Russ.). Available from:
<https://medicine-journal.spbu.ru/article/view/5846>

27. Tapia J L, Goldberg L J. The challenges of defining oral cancer: Analysis of an ontological approach. *Head Neck Pathol.* 2011;5(4):376-384.
doi: 10.1007/s12105-011-0300-0

28. Modenese A, Korpinen L, Gobba F. Solar Radiation Exposure and Outdoor Work: An Underestimated Occupational Risk. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10):2063.
doi: 10.3390/ijerph15102063

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Луницына Юлия Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, Российская Федерация

Для переписки: lunizyna.julja@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2442-3361>

Лазарев Александр Федорович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, Российская Федерация

Для переписки: lasarev@akzs.ru, +7-961-230-84-69

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1080-5294>

Токмакова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, Российская Федерация

Для переписки: agmuterst@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0437-0079>

Бондаренко Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, Российская Федерация

Для переписки: bonda76@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7280-7709>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Yulia V. Lunitsyna, DMD, PhD, Associate Professor, Department of Operative Dentistry, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

For correspondence: lunizyna.julja@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2442-3361>

Alexander F. Lazarev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy with the Course of Continuing Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

For correspondence: lasarev@akzs.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1080-5294>

Svetlana I. Tokmakova, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Operative Dentistry, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

For correspondence: agmuterst@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0437-0079>

Olga V. Bondarenko, DMD, PhD, Associate Professor, Department of Operative Dentistry, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

For correspondence: bonda76@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7280-7709>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 24.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2023

Принята к публикации / Accepted 08.11.2023