

Факторы риска развития злокачественных новообразований слизистой оболочки рта (обзор литературы). Часть 1.

Эндогенные и биологические факторы

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

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Рак слизистой оболочки рта (СОР) занимает шестнадцатое место по распространенности в мире. Высокий уровень смертности в значительной степени обусловлен бессимптомным течением заболевания на ранних стадиях, поздним выявлением, когда опухолевый процесс плохо поддается лечению. Для осуществления профилактики и диагностики злокачественных новообразований СОР на ранних стадиях необходимо определить влияние различных факторов риска и установить их взаимосвязь.

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. Первая часть обзора объединяет исследования, посвященные изучению влияния эндогенных и биологических факторов на риск развития злокачественных новообразований слизистой оболочки рта.

Результаты. На основании современной литературы определены эндогенные и биологические факторы риска развития злокачественных новообразований слизистой оболочки рта. Отмечена высокая роль изменения микробиома, наличие дисбиоза у пациентов со злокачественными новообразованиями. Доказано непосредственное вовлечение грибков рода *Candida* в канцерогенез. Показана положительная корреляция между развитием рака СОР и наличием и тяжестью колонизации полости рта дрожжами, а также инфицированием вирусом папилломы человека. Определены хронические заболевания полости рта, которые подвержены злокачественной трансформации или способствуют развитию карцином, установлена их взаимосвязь с биологическими факторами риска, возрастом, полом пациента и продолжительностью течения.

Заключение. Рассмотренные в данной части обзора исследования доказывают роль влияния эндогенных и биологических факторов на развитие злокачественных новообразований полости рта, определяют их взаимосвязь. Однако многие механизмы до настоящего времени остаются не изученными. Для осуществления эффективной первичной и вторичной профилактики необходимо совершенствовать и развивать мультидисциплинарный подход к методологии исследований, изучать комплексное воздействие всех 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 1. Эндогенные и биологические факторы. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2023;23(3):271-280. DOI: 10.33925/1683-3031-2023-625.

Risk factors for malignant oral mucosal lesion development (literature review). Part 1.

Endogenous and biological factors

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

Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Oral mucosal cancer (OMC) is the sixteenth most common cancer worldwide. The high mortality rate is mainly due to the asymptomatic course of the disease in the early stages and late detection when the tumour process poorly responds to treatment. Determining the impact of various risk factors and establishing their relationship are necessary to prevent and diagnose malignant oral mucosal lesions in the early stages.

Purpose. Based on the modern literature, the study aimed to determine the impact value of various internal and external risk factors on malignant oral mucosal lesion development and assess the risk factors' relationship.

Material and methods. The research material included the analysis of literature from databases – Elsevier, PubMed, Elibrary, Google Academy, Medline and Cyberleninka. The study included literature sources in Russian and English.

Results. Based on modern literature, we have determined endogenous and biological risk factors for malignant oral mucosal lesion development. The study noted the high role of microbiome changes and the presence of dysbiosis in patients with malignant neoplasms and proved the direct involvement of *Candida* fungi in carcinogenesis. The development of oral mucosal cancer and the presence and severity of oral yeast colonization and human papillomavirus infection showed a positive correlation. Chronic oral diseases, which are susceptible to malignant transformation or contribute to the development of carcinomas, have been identified, and their relationship has been established with biological risk factors, age, sex of the patient and duration of the disease course.

Conclusion. The studies considered in this part of the review prove the influence of endogenous and biological factors on the development of malignant neoplasms of the oral cavity and determine their relationship. However, many mechanisms remain unexplored to date. Effective primary and secondary prevention implementation needs improvement and the development of a multidisciplinary approach to research methodology, study the complex impact of all groups of risk factors on the development of malignant oral mucosal lesions.

Keywords: malignant oral mucosal lesion, mouth cancer, oral cancer, oral carcinoma, oral mucosal squamous cell carcinoma, precancerous oral diseases, risk factors, prevention of neoplasms, personalized prevention, predictors.

For citation: Lunitsyna YuV, Lazarev AF, Tokmakova SI, Bondarenko OV. Risk factors for malignant oral mucosal lesion development (literature review). Part 1. Endogenous and biological factors. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2023;23(3):271-280 (In Russ.). DOI: 10.33925/1683-3031-2023-625.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак слизистой оболочки рта (СОР) занимает 16 место по распространенности в мире [1, 2]. Плоскоклеточная карцинома, происходящая из клеток, выстилающих поверхности слизистой оболочки, составляет 90% всех злокачественных новообразований (ЗНО) головы и шеи [3, 4]. Наиболее часто поражаются: дно полости рта, боковые и вентральная поверхности языка [5]. Несколько реже опухоли возникают на слизистой оболочке щек, альвеолярного гребня, ретромолярного треугольника, твердого неба и губ [6]. По оценкам всемирного статистического центра рака GLOBOCAN, в 2018 году зарегистрировано в общей сложности 354 864 новых случая рака губ и полости рта, при этом уровень смертности составлял не менее 50%, а процент благоприятных исходов варьировал в зависимости от анатомического расположения опухоли, стадии, возраста и наличия сопутствующей патологии [7]. В 2020 году на долю пациентов с ЗНО СОР приходилось 377 713 инцидентов и 177 757 смертей во всем мире [8]. Уровень заболеваемости сегодня составляет в среднем 4,3 случая на 100 000 человек в мире [9]. Высокий уровень смертности в значительной степени обусловлен бессимптомным течением заболевания на ранних стадиях, поздним выявлением, когда опухолевый процесс плохо поддается лечению [10].

Для профилактики и диагностики ЗНО СОР на ранних стадиях необходимо не только искать ранние диагностические и прогностические биомар-

керы, но и определить взаимосвязь между различными факторами риска развития злокачественных новообразований [11-13].

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

Данное исследование представлено в соответствии с требованиями для составления систематических обзоров и метаанализов (PRISMA).

Основной вопрос. Обзор современных источников литературы произведен для поиска информации относительно оценки влияния эндогенных и экзогенных факторов риска на развитие злокачественных новообразований слизистой оболочки рта, оценки их взаимосвязи, поиск вероятных факторов риска, роль которых доказана при онкологических заболеваниях других локализаций.

Стратегия поиска публикаций. Проведен систематический анализ, а также ручной поиск в базах данных среди отечественных и иностранных рецензируемых публикаций, имеющих отношение к вопросу обзора. Параметр глубины поиска составил 10 лет. Используются следующие поисковые системы: PubMed, Cyberleninka, Elsevier, Google Scholar, Medline, E-library.

Поиск ограничивали по дизайну исследований, включая такие типы дизайна, как Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Evaluation Study, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial. Поиск источников литературы проводился по следующим ключевым словам: злокачественное новообразование, онкологическое заболевание полости рта, рак полости рта, карцинома полости рта, плоскоклеточный рак, предраковые заболевания, факторы риска, профилактика новообразований, персонализированная профилактика, предикторы. Ключевые слова были объединены с «и/или» логическим значением для создания синтаксиса поиска. Поиск проводился без временных или языковых ограничений. Синтаксис поиска, используемый в базах данных, был следующим: термины группы «рак полости рта» (рак полости рта, новообразование полости рта, карцинома полости рта, плоскоклеточный рак) или термины группы «предраковые заболевания полости рта» объединяли с терминами группы «факторы риска».

Скрининг и отбор для исследования. Результаты, полученные в ходе поиска, были экспортированы в библиотеку Mendeley. Отбор заголовков и аннотаций проводился двумя рецензентами независимо друг от друга. Оценивали работы по следующим критериям:

1) критерии включения: оригинальные исследовательские статьи, содержащие первичные данные; исследования, включающие пациентов с раком слизистой оболочки рта в возрасте 18 лет и старше;

2) критерии исключения: обзоры, систематические обзоры, метаанализ, тематические отчеты и серии клинических случаев; полнотекстовые статьи, опу-

бликованные на языках, отличных от английского и русского; неполное описание материалов и методов исследования; отсутствие полного текста публикации; отсутствие статистической обработки материалов.

Отобранные исследования обобщены с использованием блок-схемы PRISMA (рис. 1).

В первую часть обзора включены 73 источника литературы, посвященных исследованию влияния различных эндогенных и биологических факторов на развитие злокачественных новообразований полости рта. Вторая часть обзора объединяет 28 исследований роли экзогенных факторов в развитии рака слизистой оболочки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

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

Влияние изменения бактериального состава в полости рта на развитие ЗНО

В последнее время в научном мире возрос интерес к исследованию изменений микробиома и его связи с другими факторами риска. В полости рта обитает более 700 видов бактерий, из которых только 70% можно культивировать в лаборатории. Существуют целые последовательности генома более чем 400 других таксонов, которые еще не идентифицированы [14]. Как патогенные, так и комменсальные штаммы бактерий вносят определенный вклад в развитие рака СОР, являясь причиной хронического воспаления [15, 16]. Бактериальные продукты и побочные продукты их

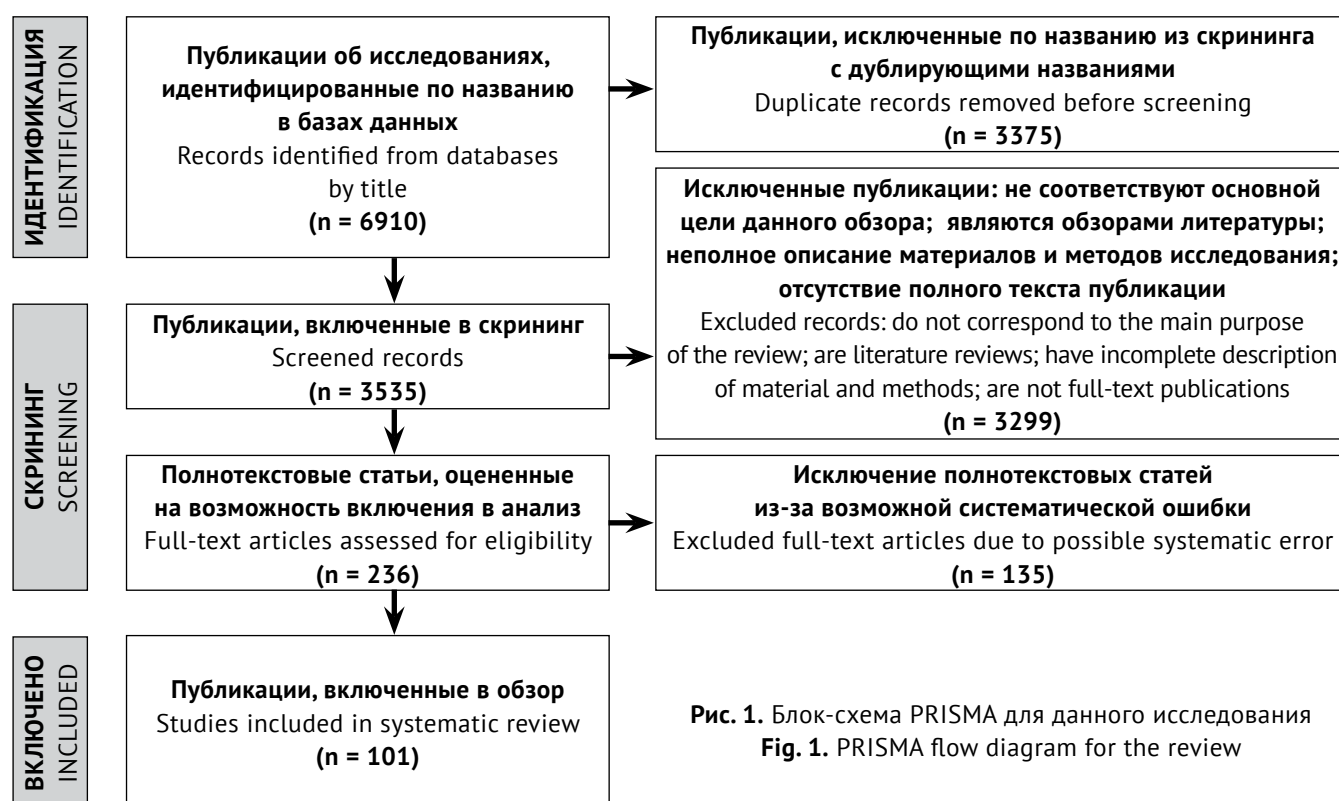


Рис. 1. Блок-схема PRISMA для данного исследования
Fig. 1. PRISMA flow diagram for the review

метаболизма могут вызывать необратимые генетические изменения в эпителиальных клетках хозяина, которые стимулируют пролиферацию эпителиальных клеток. Так, например, *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum* индуцируют выработку воспалительных цитокинов, клеточную пролиферацию и ингибирование апоптоза, клеточной инвазии и миграции при геномных изменениях клеток-хозяев [11].

Имеются свидетельства наличия прямой причинно-следственной связи с канцерогенезом некоторых видов рака, например, колонизация желудка человека *Helicobacter pylori* и его роль в раке желудка [17] и колонизации *Salmonella typhi* в развитии рака желчного пузыря [18]. Однако четкой взаимосвязи между микробиомом и ЗНО СОР пока выявлено не было. Только в одном экспериментальном исследовании были получены доказательства того, что бактерии могут способствовать злокачественной трансформации. Авторы использовали модель хронического пародонтита у мышей. При введении канцерогена (4-нитрохинолин-1-оксида) и коинфекции *P. gingivalis* и *F. nucleatum* получили значительное прогрессирование рака СОР [19].

В ходе научных исследований выявлено, что у пациентов с опухолями орофарингеальной зоны суммарное количество анаэробных бактерий, выделенных с поверхности опухоли и слизистых полости рта, достоверно выше, чем аэробных бактерий (58% против 42%, $p \leq 0,0001$). Наиболее часто в мазках определяются: *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.* и *Porphyromonas spp.* [20–23]. Эти штаммы микроорганизмов относят к пародонтопатогенными наряду с *Porphyromonas gingivalis*. *Carnocytophaga*, предполагаемая пародонтопатогенная бактерия, по данным исследований, ассоциируется с высокой частотой рецидивов рака СОР [23].

В то же время микроорганизмы могут защищать от развития ЗНО. Исследование влияния различных видов стрептококков на патологические процессы показало, что *S. mitis* и *S. oralis* улучшают скорость заживления эпителиальных ран в полости рта и снижают ингибирующие эффекты пародонтопатогенных бактерий на процессы эпителизации [24].

Работа, проведенная в Китае, показала, что у пациентов с ЗНО СОР, перенесших резекцию опухоли, для всех видов стрептококков количество цитотоксических CD8+ Т-клеток было выше, чем в группе здоровых пациентов. На поздних стадиях заболевания увеличилась частота *S. anginosus*-реактивных CD8+ Т-клеток. У пациентов с отсутствием рецидива опухоли в течение 24-месячного периода наблюдения количество *S. salivarius*-реактивных и *S. mitis*-реактивных CD8+ Т-клеток было значительно выше, чем у пациентов с рецидивами. Частота стрептококк-реактивных CD8+ Т-клеток положительно коррелировала с прогнозом, что указывает на роль стрептококков в стимуляции противоопухолевого иммунного ответа [25].

Таким образом, выявленные в биоматериалах от больных с опухолями виды микроорганизмов отражают наличие дисбиоза в микробиоте [26].

Взаимосвязь между бактериями и раком сложна и зависит от нескольких факторов, таких как восприимчивость хозяина и генетика, в дополнение к факторам окружающей среды, таким как диета, курение и потребление алкоголя [27].

Выявлена взаимосвязь между прогрессированием рака СОР, изменением микробиома и потреблением алкоголя, главным образом, через экспрессию фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ) определенными видами бактерий [28]. Высказано предположение, что алкоголь может изменять состав микробиома полости рта, влиять на его воспалительный эффект или способствовать усилению патогенности комменсальных микроорганизмов [29, 30].

Кандидоз полости рта – фактор риска развития рака СОР

По данным литературы, отмечена положительная корреляция между развитием рака СОР и наличием и тяжестью колонизации полости рта дрожжами [31].

При гистологическом исследовании поражения хронического гиперпластического кандидоза (ХГК) часто обнаруживают признаки клеточной атипии, но это обычно связано с увеличением митотического деления и гиперплазией базальных клеток без плеоморфизма, что рассматривается в качестве реактивных реакций. После проведенной противогрибковой терапии данные изменения исчезают. Это позволяет предположить, что поражения, вызванные в первую очередь кандидозной инфекцией, потенциально не являются злокачественными. Однако существует значительная связь между наличием грибковой инфекции и эпителиальной дисплазией, хотя точная причинно-следственная связь пока не установлена. Данные литературы свидетельствуют о значительной связи между ХГК и плоскоклеточного папилломатоза, срединным ромбовидным глосситом и дисплазией эпителия ($p < 0,01$) [13]. Диспластические поражения, инфицированные *Candida*, почти в три раза чаще демонстрируют более высокую степень злокачественности при последующей биопсии. Существуют также доказательства непосредственного вовлечения грибов рода *Candida* в канцерогенез. Например, возможность *Candida* продуцировать канцерогенные нитрозамины или ацетальдегиды [32]. Табакокурение у больных ХГК увеличивает выработку нитрозаминов *C. albicans*, приводя к усилению процесса развития дисплазии и прогрессирования до рака. Сегодня недостаточно доказательств для рассмотрения хронического гиперпластического кандидоза в качестве причины ЗНО СОР, но, тем не менее, сочетание кандидозной инфекции с другими поражениями, особенно при отсутствии положительного эффекта от проводимой противогрибковой терапии, должны находиться под тщательным наблюдением врача и своевременно удаляться [33, 34].

Candida обладают способностью метаболизировать этанол в его канцерогенный метаболит ацетальдегид. У пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта (лихеноидное поражение, лейкоплакия),

при которых распространена колонизация дрожжей, обнаружено, повышение уровня ацетальдегида до потенциально канцерогенного (> 100 мкм) [32].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) и его влияние на развитие ЗНО СОР

Проведенные исследования указывают на более высокую распространенность ВПЧ-инфекции среди больных раком СОР и ротоглотки [35, 36].

Выявлено повышение риска развития рака ротоглотки (в 15 раз) у лиц с ВПЧ [37]. Этиологическая доля других видов рака головы и шеи значительно ниже – всего 3% при раке СОР с вовлечением таких анатомических областей как язык, десна, небо и дно полости рта [38, 39].

Интересно, что у пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком часто отсутствуют такие традиционные факторы риска, как злоупотребление алкоголем и курение [40, 41].

Исследование влияния прионов на развитие злокачественных опухолей

Все больше доказательств в современной литературе указывают на то, что важным фактором в биологии опухолей является прионный белок – PrPC. В исследованиях иностранных авторов на клеточных культурах обнаружено, что PrPC, связанный со своими лигандами или в качестве корецептора, экспрессируется в различных линиях раковых клеток и тканях карциномы, поддерживая такие процессы как пролиферация, апоптоз, адгезия, инвазия-метастазирование и множественная лекарственная устойчивость [42-46]. Например, экспрессия данного белка повышена в тканях колоректальной карциномы, при раке простаты, поджелудочной железы, молочной железы и при раке желудка [47-49]. Предполагается роль прионных белков в инвазии и миграции при раке яичников и легких [50, 51].

Другая важная роль PrPC в биологии опухолей связана с глиобластомой, наиболее распространенным и чрезвычайно агрессивным раком центральной нервной системы. Считается, что он ответственен за рецидив опухоли. Функциональный анализ показывает корреляцию между уровнями экспрессии PrPC и скоростью пролиферации раковых стволовых клеток. И наоборот, понижающая регуляция PrPC снижает онкогенные свойства раковых стволовых клеток при глиобластоме человека [51]. Однако для подтверждения требуются исследования *in vivo* на животных моделях.

В отношении рака СОР исследований определения роли прионных белков в развитии заболевания пока не проводилось.

Достижения в метагеномных технологий, безусловно, могут помочь выявить состояние микробиома, связанного с раком СОР, геномы микроорганизмов, свойства вирулентности и их взаимодействия с иммунитетом хозяина. Изменения в сообществах комменсальных микроорганизмов потенциально могут быть использованы в качестве диагностического и прогностического инструмента в отношении ЗНО СОР. Очень важно определить виды биологических агентов, ответ-

ственных за канцерогенез в полости рта, их влияние и механизм патологического процесса, изучить сочетанное действие с другими факторами риска.

Хронические воспалительно-деструктивные заболевания слизистой оболочки рта (ХЗСОР)

Пародонтит может быть индивидуальным фактором риска развития рака СОР. В исследованиях, посвященных изучению распространенности заболеваний пародонта у больных карциномами слизистой полости рта, выявлено их наличие у 57,1-72,1% пациентов. Причем у большинства отмечается наличие хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени [52]. Чрезмерный рост пародонтопатогенных микроорганизмов вызывает хроническое воспаление, способствуя развитию ЗНО СОР. Употребление алкоголя у людей с пародонтитами повышает риск [12]. Среди населения, страдающего раком СОР, отмечено высокое число пациентов с полным отсутствием зубов в результате патологии пародонта [53].

Веррукозная лейкоплакия – это полиэтиологический, рецидивирующий и экзофитный вариант лейкоплакии с высокой скоростью злокачественного прогрессирования. В систематическом обзоре и метаанализе Абади и соавт., включавшем 23 исследования, обнаружено, что частота злокачественной трансформации в среднем составляет 63,9% [54]. Имеющиеся данные указывают на более высокую частоту встречаемости данной патологии у пожилых женщин (>60 лет), с преимущественным поражением десны, слизистой оболочки щек, языка и неба [55-58]. Среднее время злокачественной трансформации оценивается в 5-6 лет после первоначального проявления [13].

Эритроплакия встречается гораздо реже, но имеет наибольший риск для злокачественных изменений [59].

Красный плоский лишай (КПЛ) и лихеноидные поражения (ЛП) слизистой рта также являются факультативными предраками. Систематические обзоры показывают, что частота злокачественной трансформации эрозивно-язвенной и гиперкератотической форм КПЛ небольшая и составляет 0,9-1,09%, тогда как показатели для ЛП несколько выше: 2,5-3,2% [60, 61]. Ретроспективный анализ 483 образцов биопсии, проведенный в исследовании Каспарис и др. обнаружил, что частота злокачественной трансформации составляет 1,3% для гиперкератотической форм КПЛ и 5% для ЛП соответственно [62]. Факторами риска, связанными со значительно большей частотой злокачественной трансформации, являются курение, алкоголизм и инфекция, вызванная вирусом гепатита С. Более высокому риску подвержены женщины [60, 62]. Поражения, расположенные на языке, имеют более высокую склонность к трансформации [60, 62]. Эрозивные формы заболевания имеют больший потенциал для прогрессирования в ЗНО. В исследовании, посвященном анализу содержания ДНК, выявлено, что у пациентов с КПЛ, который трансформировался в ЗНО, определялась анеуплоидия. Клинические слу-

чаи без злокачественного перерождения были диплоидными [63]. Автор предполагает, что анализ плоидности ДНК может быть полезен для прогнозирования злокачественной трансформации.

Сегодня в литературе описаны некоторые хронические заболевания слизистой оболочки, которые являются предраковыми патологиями, однако не изучено влияние самого патологического процесса на канцерогенез, не установлена взаимосвязь с большим количеством других важных факторов риска.

Возраст пациента и продолжительность ХЗСОР являются дополнительными факторами риска трансформации хронического заболевания в ЗНО.

Большинство исследований сходятся во мнении, что, хотя ХЗСОР являются персистирующими, риск злокачественных изменений выше в течение первых пяти лет после постановки диагноза. В Нидерландах было отмечено, что количество трансформаций увеличивается с увеличением времени наблюдения. Авторы подсчитали, что у 50% пациентов с лейкоплакией опухоль разовьется в течение 200 месяцев после постановки диагноза, но среднее время до злокачественной трансформации составляет всего 32 месяца [13].

Многими исследователями установлен факт высокого темпа трансформации среди пожилых людей. В крупном шведском исследовании, в котором приняли участие 782 пациента с лейкоплакией, самый высокий показатель трансформации (6,4% через 5 лет) был обнаружен у лиц в возрасте 70-89 лет, по сравнению с менее чем 1% во всех возрастных группах младше 50 лет. В других исследованиях пик заболеваемости лейкоплакией пришелся на шестое десятилетие, но самые высокие показатели трансформации были на седьмом десятилетии (7,1%) или у пациентов старше 71 года (8,2%) [13,64-66].

Важно оценить влияние и взаимосвязь скорости злокачественной трансформации при наличии у пациентов других факторов риска. Таких исследований на сегодняшний день в литературе нет.

Гендерные особенности фактора риска развития ЗНО

Во всем мире у мужчин рак СОР распространен больше, чем у женщин (5,8 против 2,3 на 100 тысяч) [67]. Однако ХЗСОР у женщин имеют более высокий риск злокачественной трансформации [13]. Обзор, включающий 12 исследований по изучению связи пола и злокачественной трансформации, подтверждает факт повышенного риска у женщин с общим показателем 13,1%

против 1,7% у мужчин ($P < 0,001$) [13]. Самый высокий показатель среди лиц женского пола (40,6%) обнаружен в Северной Ирландии, а самый низкий – в Дании (3,7%). У мужчин самый высокий показатель злокачественно трансформации (28,6%) описан в Великобритании, а самый низкий показатель (0%) – в Нидерландах [13]. Несмотря на большое количество исследований, до сих пор не ясно, почему женщины более подвержены риску развития ЗНО СОР в случае предшествующих ХЗПР.

Влияние гендерных различий на распространенность ЗНО СОР может иметь территориальные различия. Исследований, проведенных в Алтайском крае, учитывающих взаимосвязь с другими факторами риска, в литературе нет.

Генетическая предрасположенность в развитии рака СОР

Наследственная природа злокачественных новообразований наиболее изучена при колоректальном раке, раке органов женской репродуктивной системы (рак молочной железы, рак яичников), медуллярном раке щитовидной железы, при раке желудка [68-72].

Генетическая предрасположенность, как фактор риска развития рака СОР, также описана в литературе. Умеренно выраженный риск отмечается при наличии у родственника первой степени данного заболевания [73].

Наличие в семейном анамнезе некоторых генетически обусловленных заболеваний, таких как пигментная ксеродермия, анемия Фанкони, врожденный дискератоз, также несколько повышают риски [73].

Однако многие раковые синдромы на сегодняшний день не изучены в данной категории.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост заболеваемости раком слизистой оболочки рта подчеркивает необходимость разработки новых методов ранней диагностики и более глубокого изучения факторов риска. Рассмотренные в данной части обзора исследования доказывают роль влияния некоторых эндогенных факторов на развитие злокачественных новообразований полости рта. Среди них: биологические (инфекционные заболевания), хронические заболевания полости рта, гендерные и генетические особенности организма. Однако многие механизмы до настоящего времени остаются не изученными. Не выявлена взаимосвязь эндогенных и экзогенных факторов, не определена степень влияния каждого из них на развитие патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/>
2. Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, Wangdale KV, Behera SK, Kurrey NK, Kalia K, Mandoli A. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncol.* 2021;121:105451. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105451
3. Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofacial Surgery Clin North Am.* 2014;26(2):123-41. doi: 10.1016/j.coms.2014.01.001
4. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:11884-94. doi: 10.5281/zenodo.192487.

5. Pires FR, Ramos AB, Oliveira JBC, Tavares AS, Luz PSR, Santos TCRB. Oral squamous cell carcinoma: clinicopathological features from 346 cases from a single oral pathology service during an 8-year period. *J Appl Oral Sci: Revista FOB*. 2013;21(5):460–7.
doi: 10.1590/1679-775720130317
6. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(5):479–490.
doi: 10.6004/jnccn.2018.0026
7. Chinn SB, Myers JN. Oral cavity carcinoma: Current management, controversies, and future directions. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3269–76.
doi: 10.1200/JCO.2015.61.2929.
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. 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.v71.310.3322/caac.21660.
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
doi: 10.3322/caac.21492
10. Wong T, Wiesenfeld D. Oral Cancer. *Aust Dent J*. 2018;6:91–99.
doi: 10.1111/adj.12594.
11. Chattopadhyay I, Verma M, Panda M. Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2019;18:1533033819867354.
doi: 10.1177/1533033819867354.
12. 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.
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. Verma D, Garg PK, Dubey AK. Insights into the human oral microbiome. *Arch Microbiol*. 2018;200(4):525–40.
doi: 10.1007/s00203-018-1505-3
15. Healy CM, Moran GP. The microbiome and oral cancer: More questions than answers. *Oral Oncol*. 2019;89(1879-0593(Electronic)):30–3.
doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.12.003.
16. Al-Hebshi NN, Nasher AT, Maryoud MY, Homeida HE, Chen T, Idris AM, et al. Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2017;7(1):1834.
doi: 10.1038/s41598-017-02079-3
17. Amieva M, Peek Jr. RM. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2016;150(1):64–78.
doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.004.
18. Di Domenico EG, Cavallo I, Pontone M, Toma L, Ensoli F. Biofilm producing *Salmonella Typhi*: chronic colonization and development of gallbladder cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1887.
doi: 10.3390/ijms18091887.
19. Binder Gallimidi A, Fischman S, Revach B, Bulvik R, Maliutina A, Rubinstein AM, et al. Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget*. 2015;6(26):22613–23.
doi: 10.18632/oncotarget.42
20. Bolz J, Dosá E, Schubert J, Eckert AW. Bacterial colonization of microbial biofilms in oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Invest*. 2014;18(2):409–14.
doi: 10.1007/s00784-013-1007-2.
21. Wolf A, Moissl-Eichinger C, Perras A, Koskinen K, Tomazic PV, Thurnher D. The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study. *Sci Rep*. 2017;7(1):5867–5878.
doi: 10.1038/s41598-017-06361-2.
22. Amer A, Galvin S, Healy CM, Moran GP. The Microbiome of potentially malignant oral leukoplakia exhibits enrichment for *fusobacterium*, *leptotrichia*, *campylobacter*, and *rothia* species. *Front Microbiol*. 2017;8:2391.
doi: 10.3389/fmicb.2017.02391.
23. Ganly I, Yang L, Giese RA, Hao Y, Nossa CW, Morris LGT, et al. Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus. *Int J Cancer*. 2019;(1097-0215 (Electronic)).
doi: 10.1002/ijc.32152.
24. De Ryck T, Vanlancker E, Grootaert C, Roman BI, De Coen LM, Vandenberghe I, et al. Microbial inhibition of oral epithelial wound recovery: potential role for quorum sensing molecules? *AMB Express*. 2015;5:27–37.
doi: 10.1186/s13568-015-0116-5. eCollection 2015.
25. Wang J, Sun F, Lin X, Li Z, Mao X, Jiang C. Cytotoxic T cell responses to *Streptococcus* are associated with improved prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Exp Cell Res*. 2018;362(1):203–8.
doi: 10.1016/j.yexcr.2017.11.018.
26. Григорьевская ЗВ, Терещенко ИВ, Казимов АЭ, Багирова НС, Петухова ИН, Мудунов АМ. Микробиота полости рта и ее значение в генезе рака орорфарингеальной зоны. *Злокачественные опухоли*. 2020;(31):54–59.
doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-54-59
- Grigorievskaya ZV, Tereshchenko IV, Karimov AE, Bagirova NS, Petukhova IN, Mudunov AM. Oral microbiota and its significance in the genesis of cancer of the oropharyngeal zone. *Malignant tumors*. 2020;(31):54–59 (In Russ.).
doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-54-59
27. Stasiewicz M, Karpiński TM. The oral microbiota and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(Pt 3):633–642.
doi: 10.1016/j.semcancer.2021.11.002.
28. Yokoyama S, Takeuchi K, Shibata Y, Kageyama S, Matsumi R, Takeshita T, et al. Characterization of oral

- microbiota and acetaldehyde production. *J Oral Microbiol.* 2018;10(1):1492316.
doi: 10.1080/20002297.2018.1492316.
29. Hsiao JR, Chang CC, Lee WT, Huang CC, Ou CY, Tsai ST, et al. The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma. *Accepted Manuscript.* 2018(1460-2180 (Electronic)).
doi: 10.1093/carcin/bgy053.
30. Fan X, Peters BA, Jacobs EJ, Gapstur SM, Purdue MP, Freedman ND, et al. Drinking alcohol is associated with variation in the human oral microbiome in a large study of American adults. *Microbiome.* 2018;6(1):59.
doi: 10.1186/s40168-018-0448-x.
31. Ho J, Camilli G, Griffiths JS, Richardson JP, Kichik N, Naglik JR. Candida albicans and candidalysin in inflammatory disorders and cancer. *Immunology.* 2021;162(1):11-16.
doi: 10.1111/imm.13255
32. Gainza-Cirauqui ML, Nieminen MT, Novak Frazer L, Aguirre-Urizar JM, Moragues MD, Rautemaa R. Production of carcinogenic acetaldehyde by Candida albicans from patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(3):243-9.
doi: 10.1111/j.1600-0714.2012.01203.x.
33. Багирова НС, Петухова ИН, Григорьевская ЗВ, Сытов АВ, Слукин ПВ, Горемыкина ЕА, и др. Микробиота полости рта у больных раком орорфарингеальной области с акцентом на candida spp. *Candida spp. Опухоли головы и шеи.* 2022;12(3):71-85
doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-71-85
- Bagirova NS, Petukhova IN, Grigorievskaya ZV, Sytov AV, Slukin PV, Goremykina EA, et al. Oral microbiota in patients with oropharyngeal cancer with an emphasis on Candida spp. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2022;12(3):71-85 (In Russ.).
doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-71-85
34. Alnuaimi AD, Wiesenfeld D, O'Brien-Simpson NM, Reynolds EC, McCullough MJ. Oral Candida colonization in oral cancer patients and its relationship with traditional risk factors of oral cancer: A matched case-control study. *Oral Oncol.* 2015;51(2):139-45.
doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.11.008
35. Tanaka TI, Alawi F. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *Dent Clin North Am.* 2018;62(1):111-120.
doi: 10.1016/j.cden.2017.08.008
36. Reich M, Licitra L, Vermorken JB, Bernier J, Parmar S, Golusinski W, et al. Best practice guidelines in the psychosocial management of hpv-related head and neck cancer: Recommendations from the european head and neck cancer society's make sense campaign. *Ann Oncol.* 2016;27(10):1848-54.
doi: 10.1093/annonc/mdw272
37. Purkayastha M, McMahon AD, Gibson J, Conway DI. Trends of oral cavity, oropharyngeal and laryngeal cancer incidence in Scotland (1975-2012) – A socioeconomic perspective. *Oral Oncol.* 2016;61:70-75.
doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.08.015
38. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:3235-3242.
doi: 10.1200/JCO.2015.61.6995
39. Giraldi L, Collatuzzo G, Hashim D, Franceschi S, Herrero R, Chen C, et al. Infection with Human Papilloma Virus (HPV) and risk of subsites within the oral cancer. *Cancer Epidemiol.* 2021;75:102020.
doi: 10.1016/j.canep.2021.102020
40. Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, Wang MB. The “new” head and neck cancer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(3):375-380.
doi: 10.1177/0194599814538605
41. Javadi P, Sharma A, Zahnd WE, Jenkins WD. Evolving disparities in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Cancer; Causes Control.* 2017;28(1573-7225).
doi: 10.1007/s10552-017-0889-8
42. Mehrpour M, Codogno P. Prion protein: From physiology to cancer biology. *Cancer Lett.* 2010;290(1):1-23.
doi: 10.1016/j.canlet.2009.07.009
43. Lebreton S, Zurzolo C, Paladino S. Organization of GPI-anchored proteins at the cell surface and its physiopathological relevance. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2018;53(4):403-419.
doi: 10.1080/10409238.2018.1485627
44. Santos TG, Lopes MH, Martins VR. Targeting prion protein interactions in cancer. *Prion.* 2015;9(3):165-73.
doi: 10.1080/19336896.2015.1027855
45. Loh D, Reiter RJ. Melatonin: Regulation of Prion Protein Phase Separation in Cancer Multidrug Resistance. *Molecules.* 2022;27(3):705.
doi: 10.3390/molecules27030705.
46. Yang X, Cheng Z, Zhang L, Wu G, Shi R, Gao Z, et al. Prion Protein Family Contributes to Tumorigenesis via Multiple Pathways. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1018:207-224.
doi: 10.1007/978-981-10-5765-6_13
47. Zhou L, Shang Y, Liu C, Li J, Hu H, Liang C, et al. Overexpression of PrPc, combined with MGr1-Ag/37LRP, is predictive of poor prognosis in gastric cancer. *Int J Cancer.* 2014;135(10):2329-37.
doi: 10.1002/ijc.28883
48. Yun CW, Lee JH, Go G, Jeon J, Yoon S, Lee SH. Prion Protein of Extracellular Vesicle Regulates the Progression of Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(9):2144.
doi: 10.3390/cancers13092144
49. Mouillet-Richard S, Martin-Lannerée S, Le Corre D, Hirsch TZ, Ghazi A, Sroussi M, et al. A proof of concept for targeting the PrPC – Amyloid β peptide interaction in basal prostate cancer and mesenchymal colon cancer. *Oncogene.* 2022;41(38):4397-4404.
doi: 10.1038/s41388-022-02430-7.
50. Gil M, Kim YK, Kim KE, Kim W, Park CS, Lee KJ. Cellular prion protein regulates invasion and migration of breast cancer cells through MMP-9 activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;470(1):213-219.
doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.038
51. Corsaro A, Bajetto A, Thellung S, Begani G, Villa V, Nizzari M, et al. Cellular prion protein controls stem

cell-like properties of human glioblastoma tumor-initiating cells. *Oncotarget*. 2016;7(25):38638-38657. doi: 10.18632/oncotarget.9575

52. Казимов АЭ, Григорьевская ЗВ, Кропотов МА, Багирова НС, Петухова ИН, Терещенко ИВ, и др. Пародонтопатогенная микрофлора как фактор риска развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. *Опухоли головы и шеи*. 2021;11(3):83-93. doi: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-83-93

Kazimov AE, Grigorievskaya ZV, Kropotov MA, Bagirova NS, Petukhova IN, Tereshchenko IV, et al. Periodontal pathogens as a risk factor for oral squamous cell carcinoma. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2021;11(3):83-93 (In Russ.). doi: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-83-93

53. Komlós G, Csurgay K, Horváth F, Pelyhe L, Németh Z. Periodontitis as a risk for oral cancer: a case-control study. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):640. doi: 10.1186/s12903-021-01998-y.

54. Capella DL, Gonçalves JM, Abrantes AAA, Grando LJ, Daniel FI. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(5):585-593. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.12.005.

55. Parashar P. Proliferative verrucous leukoplakia: an elusive disorder. *J Evid Based Dent Pract*. 2014;14 Suppl:147-53.e1. doi: 10.1016/j.jebdp.2014.04.005.

56. Munde A, Karle R. Proliferative verrucous leukoplakia: an update. *J Cancer Res Ther*. 2016;12:469-4673. doi: 10.4103/0973-1482.151443

57. Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, et al. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol*. 2011;47:732-735. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.05.008

58. Akrish S, Ben-Izhak O, Sabo E, Rachmiel A. Oral squamous cell carcinoma associated with proliferative verrucous leukoplakia compared with conventional squamous cell carcinoma – a clinical, histologic and immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119:318-325. doi: 10.1016/j.oooo.2014.10.023

59. Пархоменко ЛБ. Рак органов головы и шеи и предрасполагающие к нему факторы. *Медицинские новости*. 2018;(9):3-9. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-organov-golovy-i-shei-i-predraspolagayuschie-k-nemu-factory>

Parkhomenko LB. Head and neck Cancer and preventing factors. *Medical news*. 2018;9(288):3-9 (In Russ.). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-organov-golovy-i-shei-i-predraspolagayuschie-k-nemu-factory>

60. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesion. *J Am Dent Assoc*. 2014;145:45-56. doi: 10.14219/jada.2013.10.

61. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a meta-analysis of 20095 patient data.

Oral Oncol. 2017;68:92-102. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.012

62. Casparis S, Borm JM, Tektas S, Kamarachev J, Locher MC, Damerau G, Grätz KW, Stadlinger B. Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002-2011. *Oral Maxillofac Surg*. 2015;19:149-156. doi: 10.1007/s10006-014-0469-y

63. Sperandio M, Klinikowski MF, Brown AL, Hirlaw PJ, Challacombe SJ, Morgan PR, Warnakulasuriya S, Odell EW. Image-based DNA ploidy analysis aids prediction of malignant transformation in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;121:643-650. doi: 10.1016/j.oooo.2016.02.008.

64. Chaturvedi AK, Udaltsova N, Engels EA, Katz JA, Yanik EL, Katki HA, et al. Oral Leukoplakia and Risk of Progression to Oral Cancer: A Population-Based Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(10):1047-1054. doi: 10.1093/jnci/djz238

65. Сандакова ДЦ, Васильева ТВ. Предраки полости рта: лейкоплакия. *Теория и практика современной стоматологии*. 2022;249-253. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48435907>

Sandakova DTs, Vasilyeva TV. Precancerous oral cavity: leukoplakia. *Theory and practice of modern dentistry*. 2022;249-253 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48435907>

66. Старикова ИВ, Дибцева ТС, Гордеева ОВ, Иваненко АИ. Распространенность лейкоплакии в структуре заболеваний слизистой оболочки полости рта. *In Colloquium-journal*. 2018;(7-2):23-24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35306833>

Starikova IV, Dibtseva TS, Gordeeva OV, Ivanenko AI. Prevalence of the leukoplakia in structure of diseases of the mucous membrane of the oral cavity. *In Colloquium-journal*. 2018;7-2:23-24 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35306833>

67. Nocini R, Lippi G, Mattiuzzi C. Biological and epidemiologic updates on lip and oral cavity cancers. *Ann Cancer Epidemiol*. 2020;4:1. doi: 10.21037/ace.2020.01.01

68. Гимаева РР, Куприянова ЕА, Габелко ДИ. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 как этиологический фактор наследственного рака молочной железы. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(4):39-43. doi: 10.20969/VSKM.2020.13(4).39-43

Gimaeva RR, Kupriyanova EA, Gabelko DI. Mutations in BRCA1 and BRCA2 genes as a cause of hereditary breast cancer. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(4):39-43 (In Russ.). doi: 10.20969/VSKM.2020.13(4).39-43

69. Василькевич МИ, Савоневич ЕЛ., Хомбак АМ. Рак молочной железы: Особенности анамнеза и спектра герминальных мутаций генов BRCA. *Endless light in science*. 2023;(2):35-39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-molochnoy-zhelezy-osobennosti-anamneza-i-spektra-germinalnyh-mutatsiy-genov-brca>

Vasilkevich MI, Savonevich EL, Hombak AM. Breast cancer: Features of anamnesis and spectrum of germinal mutations of BRCA genes. *Endless light in science*. 2023;(2):35-39 (In Russ.). Available from:

<https://cyberleninka.ru/article/n/rak-molochnoy-zhelezy-osobennosti-anamneza-i-spektra-germinalnyh-mutatsiy-genov-brca>

70. Куликов ЕП, Григоренко ВА, Мерцалов СА, Судаков АИ. Полиморфизмы генов TNF и MMP1 и их ассоциация с клиническими аспектами колоректального рака. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(10):103-110.

doi: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-103-110

Kulikov EP, Grigorenko VA, Mertsalov SA, Sudakov AI. TNF and MMP1 gene polymorphisms and their association with clinical aspects of colorectal cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(10):103-110 (In Russ.).

doi: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-103-110

71. Журман ВН, Плехова НГ, Филипенко МЛ. Мутационный статус генов BRCA при раке яичников.

Eurasian Journal of Oncology. 2022;10(2):118-125.

doi: 10.34883/PI.2022.10.2.016

Zhurman VN, Plekhova NG, Filipenko ML. Mutational status of BRCA genes in ovarian cancer. *Eurasian Journal of Oncology*. 2022;10(2):118-125 (In Russ.).

doi: 10.34883/PI.2022.10.2.016

72. Киселева АЭ, Зезюлина АФ, Микерова МС, Быков ИИ, Решетов ИВ. Клиническое значение мутации гена CDH1 при раке желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(2):74-79.

doi: 10.17116/onkolog20221102174

Kiseleva AE, Zezyulina AF, Mikerova MS, Bykov II, Reshetov IV. Clinical value of CDH1 gene in gastric cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(2):74-79 (In Russ.).

doi: 10.17116/onkolog20221102174

73. Venugopal R, Bavle RM, Konda P, Muniswamappa S, Makarla S. Familial Cancers of Head and Neck Region. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(6):ZE01-ZE06.

doi: 10.7860/JCDR/2017/25920.9967

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

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: agmutterst@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: agmutterst@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 28.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 01.08.2023

Принята к публикации / Accepted 03.09.2023