

Взаимовлияние заболеваний полости рта и толстой кишки: систематический обзор

Е.В. Казаченко*, Л.Ю. Орехова, Е.Д. Кучумова, Т.В. Кудрявцева,
В.В. Дудка, Л.П. Шайда, Е.Ю. Нечай

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Ежегодно появляются новые исследования ученых разных стран, подтверждающие, что возникновение заболеваний как со стороны стоматологических органов, так и со стороны кишечника влекут за собой нарушения взаиморегуляции в рамках единой структурно-функциональной системы различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе полости рта. Цель – изучить доступные данные отечественной и мировой научной литературы о состоянии полости рта на фоне заболеваний толстой кишки.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск и анализ доступных отечественных и зарубежных источников литературы, в число которых были включены 89% материала из литературы не старше 10 лет. Подбор осуществлялся в электронных базах PubMed, Google Search, eLibrary. Печатные работы изучались при соблюдении следующих критериев включения: пациенты с заболеваниями ЖКТ, в том числе толстой кишки (запор, геморроидальная болезнь, колит, дивертикулез, полипы толстой кишки, рак толстой кишки), среди которых было исследование полости рта по одному из заболеваний или состояние челюстно-лицевой области в целом.

В рамках изучаемой темы было выявлено 2473 источника научной литературы. В процессе работы были удалены дубликаты, проверена литература на наличие названия и аннотации, по итогам отбора для изучения было доступно 985 исследований. В систематический обзор было включено 59 публикаций, которые подходили для данного исследования и могли быть использованы в количественном сравнении.

Результаты. Имеются научные данные об обнаружении обратной корреляции уровня С-терминального телопептида коллагена первого типа и резорбции костной ткани альвеолярного отростка по костному показателю Фукса ($r = -0,633$; $p < 0,05$). Также выявлена статистически значимая прямая связь уменьшения остеокальцина в ротовой жидкости ($r = 0,589$; $p < 0,05$). Таким образом, по анализу ротовой жидкости пациентов с неспецифическим язвенным колитом и синдромом раздраженного кишечника можно заподозрить воспалительное заболевание пародонта. Ученые приобретают единый взгляд на образование аутоиммунных реакций в ответ на воспалительные процессы в слизистой оболочке разных отделов ЖКТ, негативно влияющих и на ткани ротовой полости. Группы ученых разных стран, в том числе из Японии, в 2019 году изучили микробиом слюны с помощью секвенирования гена 16S рибосомной РНК и обнаружили достоверное увеличение бактериального разнообразия слюны у пациентов с раком ЖКТ, по сравнению с контрольной группой: количество оперативных таксономических единиц (ОТУ), $P = 0,02$; индекс Шеннона, $P < 0,01$; Чао1, $P = 0,04$.

Заключение. Таким образом, основываясь на доступных данных мировой научной литературы, можно констатировать наличие патологических изменений в полости рта на фоне заболеваний толстой кишки, которые в состоянии помочь в диагностике и мониторинге активности колопроктологического заболевания. Тем самым возрастает интерес к вопросу взаимосвязи заболеваний толстой кишки и состояния полости рта. Имеются немногочисленные работы по представленной теме. Появляются единичные статьи о патологических изменениях в полости рта у людей, страдающих геморроидальной болезнью, что требует дальнейшего более подробного и углубленного изучения.

Ключевые слова: заболевания полости рта; кишечник; геморроидальная болезнь; заболевания толстой кишки.

Для цитирования: Казаченко ЕВ, Орехова ЛЮ, Кучумова ЕД, Кудрявцева ТВ, Дудка ВВ, Шайда ЛП, Нечай ЕЮ. Взаимовлияние заболеваний полости рта и толстой кишки: систематический обзор. *Пародонтология*. 2024;29(4):419-431. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-1027>

***Автор, ответственный за связь с редакцией:** Казаченко Елена Викторовна, кафедра стоматологии терапевтической и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, 197022, ул. Льва Толстого, д. 6, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. Для переписки: aneletchka@mail.ru

Конфликт интересов: Орехова Л. Ю. является главным редактором журнала «Пародонтология», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Кудрявцева Т. В. является ответственным секретарем журнала «Пародонтология», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Благодарности: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Выражаем благодарность за поддержку в написании статьи Василевскому Дмитрию Игоревичу (доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета имени профессора А.М. Ганичкина Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация).

Interrelationship between oral and colon diseases: a systematic review

E.V. Kazachenko*, L.Yu. Orekhova, E.D. Kuchumova, T.V. Kudryavtseva,
V.V. Dudka, L.P. Shayda, E.Yu. Nechai

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Recent studies from researchers worldwide have confirmed that the coexistence of dental and intestinal diseases disrupts the structural and functional regulation within the gastrointestinal tract (GIT), including the oral environment. Objective. To analyze data from domestic and international scientific literature on the oral health conditions in relation to colon diseases.

Materials and methods. A systematic search and analysis of domestic and international literature were conducted, with 89% of the selected studies published within the last 10 years. The search utilized electronic databases such as PubMed, Google Scholar, and eLibrary. Inclusion criteria encompassed studies involving patients with GIT diseases, including colon disorders (constipation, hemorrhoidal disease, colitis, diverticulosis, colon polyps, and colon cancer), where the oral environment or the maxillofacial region was examined in relation to at least one of these conditions. A total of 2,473 scientific sources were initially identified. After removing duplicates and reviewing titles and abstracts, 985 studies were deemed eligible for further analysis. Ultimately, 59 publications met the inclusion criteria and were included in the systematic review, providing data for quantitative comparisons.

Results. The analysis revealed a negative correlation between the level of C-terminal telopeptide of type I collagen and alveolar bone resorption, as measured by Fuchs' bone index ($r = -0.633$; $p < 0.05$). Additionally, a statistically significant positive correlation was observed between reduced osteocalcin levels in salivary fluid and disease severity ($r = 0.589$; $p < 0.05$). These findings suggest that salivary fluid analysis in patients with ulcerative colitis and irritable bowel syndrome may indicate the presence of periodontal inflammatory disease. There is a growing consensus among researchers that autoimmune reactions triggered by inflammatory processes in the mucosa of different GIT sections negatively affect oral tissues. For example, a 2019 study by a Japanese research group utilized 16S rRNA gene sequencing to investigate the salivary microbiome. The study found significantly increased salivary bacterial diversity in patients with GIT cancer compared to the control group: operational taxonomic units (OTU), $P = 0.02$; Shannon index, $P < 0.01$; Chao1 index, $P = 0.04$.

Conclusion. The current body of global scientific literature highlights pathological changes in oral tissues associated with colon diseases, which could aid in the diagnosis and monitoring of colorectal disease activity. This growing interest underscores the importance of further research into the interconnection between colon diseases and oral health. However, the topic remains underexplored, with only a limited number of studies available. Notably, there are few reports on pathological oral changes in patients with hemorrhoidal disease, emphasizing the need for more comprehensive and in-depth investigations.

Key words: oral diseases; intestine; hemorrhoidal disease; colon diseases

For citation: Kazachenko EV, Orekhova LYu, Kuchumova ED, Kudryavtseva TV, Dudka VV, Shayda LP, Nechai EYu. Interrelationship between oral and colon diseases: a systematic review. *Parodontologiya*. 2024;29(4):419-431. (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-1027>

***Corresponding author:** Kazachenko E.V., Department of Restorative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022. For correspondence: aneletchka@mail.ru

Conflict of interest: L.Yu. Orekhova, the editor-in-chief of the journal *Parodontologiya*, was not involved in the decision to publish this article. T.V. Kudryavtseva, the assistant editor of the journal *Parodontologiya*, was not involved in the decision to publish this article. The article underwent the standard peer-review process of the journal. The authors have declared no other conflicts of interest.

Acknowledgments: The authors declare that there was no external funding for the study. We would like to thank to Vasilevsky D. I. (DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases named after Professor A.M. Ganichkin, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation) the following for their support in writing this article.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В доступных источниках научной литературы разных стран, в том числе в журнале *Lancet*, в 2019 году авторы Peres M. A., Macpherson L. M. D., Weyant R. J. et al. представили данные, что патологии полости рта являются одними из наиболее распространен-

ных заболеваний в мире и влекут серьезные медицинские и экономические трудности, значительно снижая качество жизни пациентов [1].

Многочисленными исследованиями ученых разных стран (Xiangyu Wang, Xuejun Ge, 2021; Иорданишвили А. К., Бельских О. А., 2015) в рамках единой структурно-функциональной системы доказана

анатомо-физиологическая связь различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе полости рта. Возникновение заболеваний как со стороны стоматологических органов, так и со стороны кишечника влекут за собой нарушения взаиморегуляции пищеварительной системы [2, 3].

В исследованиях ряда авторов (Yangheng Zhang, Dan Qiao, 2021; C. X. W. Tan, H. S. Brand, 2017) отмечено учащение встречаемости болезней пародонта, твердых тканей зубов и слизистой оболочки полости рта у пациентов с проблемами толстой кишки [4, 5], в том числе с геморроидальной болезнью. Однако изучение стоматологического статуса на фоне геморроидальной болезни встречается в единичных источниках доступной литературы, данные которой представлены далее в тексте нашей статьи.

Этиопатогенез геморроидальной болезни остается до конца неясным. Многие аргументы свидетельствуют в пользу прогрессирующей дегенерации фиброзно-мышечной структуры внутреннего геморроидального сплетения, которая приводит к его выпадению в анальный канал. В подслизистом слое формируются группы кавернозных вен с анастомозами и коллатеральными [6]. При нарушении кровообращения в местах с патогенной кишечной микробиотой прогрессирует воспаление, характеризующееся повреждением слизистой оболочки анального канала, которое из-за иммунологического ответа на хроническое воздействие бактерий и их токсинов может играть важную роль в канцерогенезе отделов пищеварительной системы [7].

Более того, в Японии с мая 2017 года по октябрь 2020 года ученым Osamu Toyoshima, Toshihiro Nishizawa, Shuntaro Yoshida, et al. (статья 2023 года) удалось выяснить, что пациенты с геморроидальной болезнью имели большее количество предраковых полипов при колоноскопии (1,16 против 0,756, $P < 0.001$), чем у пациентов без геморроя. Многофакторный анализ также показал, что геморроидальная болезнь была связана с большим количеством предраковых полипов при колоноскопии (отношение шансов [ОШ]: 1,061; $P = 0,002$), независимо от возраста и пола пациента [8].

По данным GLOBOCAN 2020 [9], во всем мире было зарегистрировано в 2020 году 19,3 миллиона новых случаев рака и почти 10,0 миллионов случаев смерти от онкологии. Заболеваемость раком толстой кишки составила 10% от общего количества новых случаев злокачественных новообразований различных локализаций у обоих полов, заняв третье место, уступая только раку женской груди (11,7%) и раку легких (11,4%).

В России в структуре онкологической заболеваемости за 2019 год колоректальный рак был на третьем месте по количеству заболевших как среди мужчин (12,4%), так и среди женщин (11,7%) [10].

Анатомо-физиологическая связь разных отделов ЖКТ и полости рта обуславливает необходимость междисциплинарного ведения пациентов с заболе-

ваниями полости рта и толстой кишки с усиленным вниманием к профилактике заболеваний, применению комплексных схем диагностики, что будет способствовать в дальнейшем планированию единого подхода общего и местного лечения.

Цель исследования: рассмотреть доступные данные мировой и отечественной научной литературы о состоянии полости рта на фоне заболеваний толстой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен систематический поиск и анализ доступной отечественной и зарубежной литературы, в число источников которой было включено 89% материала из литературы не старше 10 лет. Подбор осуществлялся в электронных базах PubMed, Google Search, eLibrary.

В период работы с электронными ресурсами были использованы следующие слова: «заболевания твердых тканей зуба толстой кишки», «пародонт и геморроидальная болезнь», «патологии полости рта на фоне заболеваний ЖКТ», «взаимосвязь челюстно-лицевой области и толстой кишки», «ротовая полость и рак толстой кишки», «состояние полости рта у пациентов с заболеваниями толстой кишки», «заболевания слизистой оболочки полости рта и патологии толстой кишки», «потеря зубов и заболевания кишечника».

Были просмотрены библиографические списки найденных публикаций. Из них выбраны потенциально значимые исследования.

Печатные работы изучались при соблюдении следующих критериев включения: пациенты с заболеваниями ЖКТ, в том числе толстой кишки (запор, геморроидальная болезнь, колит, дивертикулез, полипы толстой кишки, рак толстой кишки), среди которых было исследование полости рта по одному из заболеваний или состояние в целом челюстно-лицевой области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках изучаемой темы было выявлено 2473 источника научной литературы. В процессе работы были удалены дубликаты, литература проверена на наличие названия и аннотации, по итогам отбора для изучения было доступно 985 исследований. В систематический обзор включено 59 публикаций, которые подходили для данного исследования и могли быть использованы в количественном сравнении.

Потеря зубов приводит к окислительному стрессу всего организма.

Как известно, для поддержания работы пищеварительной системы в ротовой полости, как в первом отделе ЖКТ, пища должна быть качественно пережевана, смешана со слюной, сформирована в комок и транспортирована в глотку. Данная функция полно-



ценно может быть выполнена при целостности зубных рядов, без потери зубов либо при наличии рационального протезирования. Таким образом, важно подчеркнуть, что от стоматологического здоровья зависит функционирование всего пищеварительного тракта, профилактика возникновения и рецидивирования хронических заболеваний органов пищеварения и, как следствие, других систем организма [11].

В некоторых исследованиях (Митина А. В., Ладутько А. А., Быкова Н. И., 2011) рассматривается адентия как пусковой фактор запуска окислительного стресса в организме пациента, так как при отсутствии постоянных зубов зафиксировано статистически значимое снижение в ротовой жидкости восстановленного глутатиона, который нормализует уровень активных форм кислорода, являясь одним из важнейших клеточных антиоксидантов. К тому же при адентии в слюне зафиксировано повышенное содержание ионов кобальта, хрома, никеля и железа. Более того, после потери постоянных зубов протезирование зубных рядов, как съемное, так и несъемное, не оказало существенного влияния на описанные ранее метаболические нарушения [12]. Ряд авторов настаивают на своевременном лечении окислительного стресса препаратами с антиоксидантным действием, так как длительный дисбаланс активных форм кислорода и несвоевременная их нейтрализация приводят к развитию патологических процессов в организме человека [13,14].

Влияние нейроэндокринной системы на общую схему развития воспалительно-дистрофических изменений ротовой полости и других органов пищеварения.

Ученые (Drake Winslow Williams, Teresa Greenwell-Wild, 2021; Joo Young Kim, Seung-Mo Hong, 2016) придают значительную роль диффузной нейроэндокринной системе, которая контролирует активность трофики, пролиферации, регенерации и функции органов пищеварения. Нейроэндокринные клетки обнаружены в слизистой оболочке на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, среди которых идентифицированы пептиды с физиологической функцией подобной паратиреоидному гормону, в секретирующих гистамин энтерохромаффинных клетках и гепсидин в секретирующих кислоту париетальных клетках, в полости рта тучные клетки с биологически активными веществами – гистамином, гепарином, мелатонином, лейкотриеном и серотонином [15, 16]. Важно отметить, что заболевания разных отделов ЖКТ влияют на выработку тучными клетками паракринных факторов и показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта, что подтверждает общую схему развития воспалительно-дистрофических изменений ротовой полости и других органов пищеварения [17, 18].

Исследования разных стран (Тытюк С. Ю., Гук В. А., 2024; Kevin M Byrd, Ajay S Gulati, 2021) связывают более 50 системных патологических состояний, включая

заболевания кишечника, с воспалительными заболеваниями пародонта. Многие авторы указывают на высокий уровень распространенности, интенсивности кариеса у пациентов с заболеваниями кишечника, по сравнению с лицами из контрольной группы. Сообщалось о присутствии двунаправленной связи, посредством которой хроническое воспаление полости рта или кишечника может влиять друг на друга. Однако неясен точный механизм взаимодействия [19, 20].

Имеются научные данные (Тарасова Д. Н., Скворцов В. В., 2024; Лялюкова Е. А., Беслангурова З. А., 2023) о содержании в слюне фактора роста нервов за счет раздражения рецепторов агонистами альфа-адренорецепторов и экзоцитоза, что в очередной раз подтверждает нейроэндокринный вид регуляции. В околоушной и подчелюстной слюнных железах были изучены иммунохимическими и радиоиммунологическими методами различные нейропептиды. Многочисленные нервные волокна, содержащие вазоактивный кишечный полипептид и пептид гистидинметионин, нейропептид Y и C-фланкирующий иммунореактивный пептид NPY, были обнаружены в тесной связи с ацинусами, протоками и кровеносными сосудами слюнных желез. Было выявлено несколько нервных волокон, связанных с геном кальцитонина и веществом P, в основном локализованных вокруг кровеносных сосудов и протоков больших слюнных желез [21, 22].

Ряд авторов (G. B. Proctor, A. M. Shaalan, 2021; Побакидзе Н. С., Щукина О. Б., 2019; A. M. L. Pedersen, G. B. Proctor, 2018), изучая особенности ротовой жидкости, обнаружили, что в ответ на нарушения со стороны ЖКТ происходят долгосрочные изменения относительно состава и физических свойств в секреции слюны, влекущие за собой расстройства процессов де- и реминерализации, что создает подходящую среду для формирования и активного течения поражений твердых тканей зуба как кариозного, так и некариозного генеза [23-25].

Аутоиммунные реакции в ответ на воспалительные процессы в слизистой оболочке разных отделов ЖКТ, в том числе в полости рта.

Представители науки, которые занимаются изучением взаимосвязи заболеваний ЖКТ и зубочелюстной системы, описывают подробно состояние иммунного статуса больных. Как преобладающий тип антител в ротовой жидкости секреторный иммуноглобулин А (SIgA) играет роль в защите эпителия кишечника от инвазивных патогенов, таких как грамотрицательная бактерия *Salmonella enterica* серовар *Typhimurium*. SIgA представляет собой сложную молекулу, состоящую из комплекса двух или более мономеров IgA, соединительной J-цепи и секреторного компонента, точные функции которых в нейтрализации патогенов только начинают выясняться. Ученые приобретают единый взгляд на образование аутоиммунных реакций в ответ на воспалительные процессы в слизистой оболочке разных отделов ЖКТ, негативно влияющих и на тка-

ни ротовой полости [26–28]. В научной сфере (George Hajishengallis, Triantafyllos Chavakis, 2021; Кудрявцева Т. В., Чеминава Н. Р., 2016) подтверждено изменение иммунологического статуса при постановке диагноза группы воспалительных заболеваний пародонта. Проявляется иммунологический дисбаланс в уменьшении концентрации микроэлементов плазмы крови, в первую очередь таких как медь, цинк, железо и другие. А значения перекисного окисления липидов и белков, наоборот, повышаются [29, 30]. И зафиксированы изменения обменных процессов в слюне, что выражено в снижении лизоцима и скачка содержания муцина и С-реактивного белка, что приводит к нарушению неспецифической резистентности органов и тканей полости рта, появлению транзиторной микрофлоры [19].

Воспалительные заболевания пародонта на фоне патологий толстой кишки.

Изменения состава микробиоты полости рта на фоне воспалительных заболеваний пародонта прямо или косвенно связаны с системными заболеваниями, вплоть до патологий толстой кишки. В исследованиях (Payal Shukla, Sudeendra Prabhu, Maji Jose, 2018) описано, что заболевания толстой кишки могут снижать неспецифическую резистентность организма, что приводит к развитию остеопении, стабильного дисбиоза ротовой полости. Более глубокое понимание взаимосвязей между здоровьем полости рта и системными заболеваниями позволит предложить новые возможности профилактики, диагностики и лечения для улучшения общего состояния пациентов. Имеются данные об изменениях пролиферации и дисбалансе факторов-регуляторов апоптоза, к которым относят более двух десятков протеинов семейства белков bcl2 в фибробластах десны человека через митохондриально-опосредованный путь [31–33].

Отдельные авторы (Орехова Л. Ю., Нейзберг Д. М., Левин М. Я., Стюф Я. В., 2006) уверены в том, что на особенности течения хронического воспалительного процесса в тканях пародонта влияет тяжесть и длительность гастроэнтерологической болезни [34].

Имеются научные данные (Sophie Monnerat, Julie Refardt, et al., 2023) об обнаружении обратной корреляции уровня С-терминального телопептида коллагена первого типа и резорбции костной ткани альвеолярного отростка по костному показателю Фукса ($r = -0,633$; $p < 0,05$). Также выявлена статистически значимая прямая связь уменьшения остеокальцина в ротовой жидкости на фоне патологий кишечника ($r = 0,589$; $p < 0,05$). Таким образом, по анализу ротовой жидкости пациентов с неспецифическим язвенным колитом и синдромом раздраженного кишечника можно заподозрить воспалительное заболевание пародонта. А если точнее, то по колебаниям содержания остеокальцина и С-терминального телопептида коллагена первого типа стоматолог вправе предположить активные процессы резорбции альвеолярного отростка с последующим клиническим подтверждением [31, 35].

Обнаружено, что болезни толстой кишки способствовали увеличению процессов пролиферации эпителиоцитов десны, по данным ряда авторов (Khasanova L. E., Rizayev J. A., 2023; Исмаилова О. А., Еремина Н. В., 2022): в 3–5,6 раза, а также росту значений апоптоза, хотя и в меньшей степени: в 2–3,5 раза при воспалительных заболеваниях пародонта [36, 37].

Влияние запора и геморроидальной болезни на полость рта.

Исследователи из Турции (Bugra Ozkan, Sinem N Topuk, Nesibe Taser, Levent Filik) в 2015 году отметили существование повышенного риска развития геморроидальной болезни у пациентов с кариесом. Для подтверждения этой гипотезы они проверили наличие кариеса зубов у 20 пациентов с геморроем в возрасте от 16 до 60 лет. У 18 из этих 20 пациентов (90%) с геморроем при одном и том же факте госпитализации случайным образом обнаружен кариес зубов [38].

Как известно, предшествует и сопровождает геморрой запор, на фоне которого, как проявление эндогенной интоксикации (при запорах, наличии в организме токсических и условно-токсических макро- и микроэлементов, почечной и печеночной недостаточности и др.), диагностируется на языке белый плотный налет. У пациентов с заболеваниями легких и кишечника появляется налет коричневого цвета на языке, желтого цвета – при застойных явлениях в желчном пузыре. Вертикальные бороздки по краям языка наблюдаются при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (Нагорная Н. В., Дудчак А. П., 2012). Обнаружено, что при наличии у пациента скротального языка, слизистая оболочка которого создает морщины, борозды, щели и/или доли спинки языка, требуется особая частая и бережная гигиена ротовой полости в связи с большей чувствительностью слизистой языка. Слизистую оболочку на языке легче повредить с последующими быстрым размножением микроорганизмов на фоне сложно вычищаемых из складок спинки языка остатков пищи, клеток слущенного эпителия. Это, несомненно, приведет к воспалительным явлениям поврежденной области и галитозу [39, 40].

Заболевания слизистой оболочки полости рта на фоне патологий толстой кишки.

По данным European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO, 2008; 2011), при воспалительных болезнях толстой кишки наблюдают проявления в отдаленных отделах ЖКТ в виде хронического рецидивирующего афтозного стоматита, распространенность которого зафиксирована в 30% случаев при заболеваниях кишечника. Данные проявления в полости рта могут помочь в диагностике и мониторинге активности колопроктологического заболевания, в то время как их игнорирование может привести к долгосрочным и дорогостоящим обследованиям [41, 42]. Хотя заболевание кишечника в первую очередь поражает кишечный тракт, часто наблюдаются внекишечные проявления заболевания, в

том числе в полости рта. Некоторые авторы выделяют специфические проявления в полости рта у пациентов с болезнью Крона: гиперкератоз слизистой оболочки полости рта, гингивит, на губах – глубокие линейные вертикальные трещины и отек [43, 44]. Наиболее распространенные неспецифические проявления, такие как афтозный стоматит и ангулярный хейлит, могут быть результатом нарушения функции кишечника. Превалирует поражение слизистой оболочки преддверия полости рта, небных миндалин. У пациентов с язвенным колитом чаще встречаются и другие оральные проявления, такие как афтозные поражения, кариес и пародонтит. Отмечается (Sean Fine, Judy Nee, 2017), что кишечные симптомы иногда опережают стоматологические проявления на 10 лет и более. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника наблюдается более высокая частота злокачественных заболеваний кишки, что связано с самим заболеванием и, возможно, с патологией полости рта. Лечение поражений полости рта включает лечение изменений в полости рта в соответствии с этиологией вместе с лечением первичного кишечного заболевания, что требует адекватных знаний и тесного сотрудничества между гастроэнтерологами и стоматологами [44–46].

Однако, по данным научной литературы (Gerhard Rogler, Abha Singh, 2021), колопроктологические и гастроэнтерологические отделения зачастую не оснащены стоматологическим кабинетом со всем необходимым оборудованием и специалистом для комплексного обследования пациентов с сочетанными патологиями разных отделов ЖКТ, включающего функциональные, лучевые, аппаратные, инструментальные и лабораторные методы диагностики пародонта и слизистой оболочки полости рта. Современные методики базируются на неинвазивном подходе и легкодоступных для осмотра поверхностях органов полости рта, что ускоряет работу с пациентом [47]. Особое весомое значение полная диагностика имеет для пациентов в период до оперативного лечения заболеваний толстой кишки, когда важно знать о сопутствующих заболеваниях и взять под возможный контроль стабилизацию иммунологического статуса. Ведь, как известно, в послеоперационном периоде пациенты требуют особого и специализированного ухода за полостью рта, зачастую с привлечением помощи родственников и медицинского персонала, когда целесообразно применение средств по уходу за ротовой полостью с затратой меньших усилий [48]. Разнообразие микроорганизмов полости рта, составляющих биопленки, влечет угрозу для пациентов с ослабленным иммунитетом, в том числе онкологических больных, особенно если микроорганизмы получают доступ к кровообращению либо распространяются в пределах одной системы органов [49–51].

Взаимосвязь полости рта и рака толстой кишки.

Для большинства пациентов как молодого, так и старшего возраста характерна полиморбидность.

Распространенным сочетанием является дуэт заболеваний ротовой полости и ЖКТ. В мировых источниках научной литературы встречается все больше данных связи между здоровьем полости рта, особенно состоянием зубов, и хроническими системными заболеваниями. В Китае было проведено исследование (Zhang X, Liu B, 2022) с участием более полумиллиона практически здоровых взрослых жителей страны, которые находились под наблюдением. Авторы использовали модели пропорциональных рисков Кокса для оценки отношения рисков (HR): риска рака и связанного с ним 95% доверительного интервала (CI) в соответствии с состоянием здоровья полости рта. В результате выяснилось, что повышенная кровоточивость десен связана с более высоким риском развития общей заболеваемости раком (HR: 1,08, 95% ДИ: 1,04–1,12) и смерти (HR: 1,10, 95% ДИ: 1,05–1,16), особенно раком пищеварительной системы [52].

Влияние заболеваний ротовой полости на рак отделенных органов создает акцент на наличии системных механизмов канцерогенеза. Основной пусковой фактор связи между состоянием здоровья полости рта и перечисленными видами рака до конца не ясен, однако, возможно, имеет место быть более сильное влияние микробиома полости рта во взаимосвязи с раком. Так, ученые (Xi Wang, Yiqun Jia, Liling Wen, 2021) доказывают, что *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), являющаяся ключевым патогеном пародонта, может способствовать развитию колоректального рака, привлекая миелоидные клетки и создавая провоспалительное микроокружение опухоли [53]. В других исследованиях (Fu-Mei Shang, Hong-Li Liu, 2018) грамотрицательной облигатной анаэробной бактерии *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), обитающей в полости рта и играющей роль в развитии некоторых заболеваний полости рта, в том числе пародонтита и гингивита, было обнаружено, что уровень *F. nucleatum* значительно повышен в аденомах и карциномах толстой кишки по сравнению с прилегающими здоровыми тканями. Тем самым было продемонстрировано, что *F. nucleatum* явно связан с раком толстой кишки и способствует развитию новообразований толстой кишки [54]. Ряд ученых (Pourya Gholizadeh, Hosein Eslami, Hossein Samadi Kafil, 2017) считают, что механизм канцерогенеза *F. nucleatum* заключается в хронической инфекции: происходит взаимодействие молекул клеточной поверхности данных бактерий с иммунной системой и стромальными клетками, иммунный дисбаланс и подавление иммунитета. Факторы вирулентности *F. nucleatum*, такие как FadA, Fap2, липополисахарид могут выступать в качестве эффекторных молекул при превращении нормальных эпителиальных клеток в опухолевые [55].

Группы ученых разных стран, в том числе из университета Японии (Helmink B.A., Khan M.A.W., Hermann A.) в 2019 году изучили микробиом слюны с помощью секвенирования гена 16S рибосомной РНК и обнаружили достоверное увеличение бактериального разнообразия слюны у пациентов с раком ЖКТ, по

сравнению с контрольной группой (количество оперативных таксономических единиц (ОТУ), $P = 0,02$; индекс Шеннона, $P < 0,01$; Чao1, $P = 0,04$). Одиннадцать дифференциально распространенных ОТУ у пациентов были идентифицированы с помощью метода линейного дискриминантного анализа, размера эффекта (LEfSe). Относительная распространенность ОТУ, соответствующих видам *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus parasanguinis II* и *Neisseria*, была значительно выше у пациентов с раком языка/глотки по сравнению с группой контрольных лиц ($P < 0,01$). Относительная численность ОТУ, соответствующего видам *Neisseria*, зафиксирована значительно выше в группе пациентов с раком желудка, а ОТУ, соответствующей *Actinomyces odontolyticus*, превалировала среди пациентов с колоректальным раком ($P < 0,01$). Данные результаты показывают нам, что участие микроорганизмов полости рта возможно в разных отделах ЖКТ [56].

Появились исследования, ассоциирующие пероральные стрептококки с раком толстой кишки. Ведутся исследования о взаимосвязи посредством стрептококковой бактериемии верхних и нижних отделов ЖКТ, вплоть до карциномы толстой кишки. И здесь следует учесть, что более 70% колоний микробиома зубного налета представлено стрептококками. Концентрация бактерий и их соотношение имеют индивидуальные колебания с большой амплитудой. Обсеменение полости рта стрептококками меняется в зависимости от гигиенического ухода за ротовой полостью и наличия и количества зубов с кариозным процессом. Таким образом, качество стоматологической гигиены и санирование полости рта непосредственно может оказывать влияние на содержание колоний стрептококков в слюне и, как следствие, в других отделах ЖКТ, так как микробиота со слюной постоянно попадает из полости рта в пищеварительный тракт [57].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019;394(10194):249–260. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8
2. Иорданишвили АК, Бельских ОА, Тишков ДС, Карев ФА, Музыкин МИ, Либих ДА. Особенности функционирования слизистой оболочки полости рта и языка при хронических заболеваниях почек, кишечника и эндокринной патологии. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2015;(4):30–36. Режим доступа: <https://www.kursk-vestnik.ru/jour/article/view/69>
3. Wang X, Ge X, Liao W, Cao Y, Li R, Zhang F, et al. ZFP36 promotes VDR mRNA degradation to facilitate cell death in oral and colonic epithelial cells. *Cell Commun Signal*. 2021;19(1):85. doi: 10.1186/s12964-021-00765-4
4. Zhang Y, Qiao D, Chen R, Zhu F, Gong J, Yan F. The Association between Periodontitis and Inflammatory

Определенные бактерии и/или дисбиоз в микробиоме человека могут привести к локальному воспалению слизистой оболочки и повышенной проницаемости кишечника. Провоспалительные лимфоциты и цитокины могут распространяться в системный кровоток и увеличивать риск воспаления в отдаленных анатомических местах, таких как суставы или слюнные железы. Повышенная проницаемость кишечника увеличивает воздействие антигена и риск выработки аутоантител [58, 59].

В реалиях сегодняшнего времени в связи со стабильно высокими показателями распространенности колоректального рака требуются новые подходы к онкоскринингу. Наряду с появившимися научными данными о новых предрасполагающих факторах, фоновых заболеваниях онкологических заболеваний, появилась потребность более детального изучения взаимовлияния заболеваний полости рта и патологий толстой кишки, в том числе столь распространенной геморроидальной болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основываясь на доступных данных мировой научной литературы, можно констатировать наличие патологических изменений в полости рта на фоне заболеваний толстой кишки, которые могут помочь в диагностике и мониторинге активности колопроктологического заболевания. Тем самым возрастает интерес к вопросу взаимосвязи заболеваний толстой кишки и состояния полости рта. Имеются немногочисленные работы по представленной теме. Появляются единичные статьи о патологических изменениях в полости рта у людей, страдающих геморроидальной болезнью, что требует дальнейшего более подробного и углубленного изучения.

Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2021;6692420. doi: 10.1155/2021/6692420

5. Tan CX, Brand HS, de Boer NK, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 2: Ulcerative colitis. *Br Dent J*. 2017;222(1):53–57. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.37
6. Ривкин ВЛ. Современные представления о патогенезе, формах и лечении геморроя. *Consilium Medicum*. 2017;19(7.1. Хирургия):57–61. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94785/74682>
7. Ahn J, Chen CY, Hayes RB. Oral microbiome and oral and gastrointestinal cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2012;23(3):399–404. doi: 10.1007/s10552-011-9892-7
8. Toyoshima O, Nishizawa T, Yoshida S, Matsuno T, Miyoshi K, Naito E, et al. Hemorrhoids as a risk factor for colorectal adenomas on colonoscopy. *Endosc Int Open*.

2023;11(5):E497-E503.

doi: 10.1055/a-2062-9443

9. 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.21660

10. Старостин РА, Гатауллин БИ, Валитов БР, Гатауллин ИГ. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска. Поволжский онкологический вестник. 2021;12(4): 52-59. Режим доступа:

<http://oncovestnik.ru/archive/2021/2021-4/kolorektalnyj-rak-epidemiologiya-i-factory-riska/>

11. Лепилин АВ, Еремин ОВ, Козлова ИВ. Особенности протезирования дефектов зубных рядов у пациентов с хроническими заболеваниями толстой кишки. *Российский стоматологический журнал.* 2012;4(4):26-29. Режим доступа:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18756818>

12. Митина АВ, Ладутько АА, Быкова НИ, Еричев ВВ. Активность глутатионзависимых ферментов ротовой жидкости при вторичной адентии до и после зубного протезирования. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2011;3(3):121-125. Режим доступа:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16905427>

13. Yu F, Wei J, Cui X, Yu C, Ni W, Bungert J, et al. Post-translational modification of RNA m6A demethylase ALKBH5 regulates ROS-induced DNA damage response. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(10):5779-5797.

doi: 10.1093/nar/gkab415

14. Picca A, Calvani R, Coelho-Junior HJ, Marzetti E. Cell Death and Inflammation: The Role of Mitochondria in Health and Disease. *Cells.* 2021;10(3):537.

doi: 10.3390/cells10030537

15. Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(5):437-48.

doi: 10.5858/arpa.2015-0314-RA

16. Williams DW, Greenwell-Wild T, Brenchley L, Dutzan N, Overmiller A, Sawaya AP, et al. Human oral mucosa cell atlas reveals a stromal-neutrophil axis regulating tissue immunity. *Cell.* 2021;184(15):4090-4104.e15.

doi: 10.1016/j.cell.2021.05.013

17. Kadeh H, Derakhshanfar G, Saravani S. Comparative Study of Mast Cell Count in Oral Reactive Lesions and Its Association with Inflammation. *Turk Patoloji Derg.* 2016;32(1):22-26.

doi: 10.5146/tjpath.2015.01338

18. Al-Samadi A, Salem A, Ainola M, Hietanen J, Häyrynen-Immonen R, Konttinen YT. Increased beta 2 defensin in recurrent aphthous ulcer. *Oral Dis.* 2015;21(3):292-298.

doi: 10.1111/odi.12262

19. Garrett S, Asada MC, Sun J. Axin1's mystique in manipulating microbiome amidst colitis. *Gut Microbes.* 2023;15(2):2286674

doi: 10.1080/19490976.2023.2286674

20. Byrd KM, Gulati AS. The "Gum-Gut" Axis in Inflammatory Bowel Diseases: A Hypothesis-Driven Review of As-

sociations and Advances. *Front Immunol.* 2021;12:620124.

doi: 10.3389/fimmu.2021.620124

21. Тарасова ДН, Скворцов ВВ, Левитан БН. Транскраниальная электростимуляция в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Лечащий Врач.* 2024;2(2):21-24.

doi: 10.51793/OS.2024.27.2.004

22. Лялюкова ЕА, Беслангурова ЗА, Чамокова АЯ, Халаште АА, Мигунова ЮЮ. Гуморальная регуляция пищевого поведения: устоявшиеся и новые концепции. *Лечащий Врач.* 2023;4(4):23-28.

doi: 10.51793/OS.2023.26.4.003

23. Робакидзе НС, Щукина ОБ. Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(4):15-21.

doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-4-15-21

24. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil.* 2018;45(9):730-746.

doi: 10.1111/joor.12664

25. Proctor GB, Shaalan AM. Disease-Induced Changes in Salivary Gland Function and the Composition of Saliva. *J Dent Res.* 2021;100(11):1201-1209.

doi: 10.1177/00220345211004842

26. Richards AF, Baranova DE, Pizzuto MS, Jaconi S, Willsey GG, Torres-Velez FJ, et al. Recombinant Human Secretory IgA Induces Salmonella Typhimurium Agglutination and Limits Bacterial Invasion into Gut-Associated Lymphoid Tissues. *ACS Infect Dis.* 2021;7(5):1221-1235.

doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00842

27. Заболотный ТД, Бандрицкий ЮЛ, Дырык ВТ. Местный и системный иммунитет у пациентов с различным течением генерализованного пародонтита. *Стоматология.* 2016;95(6):23-25.

doi: 10.17116/stomat201695623-25.

28. Acharya C, Sahingur SE, Bajaj JS. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. *JCI Insight.* 2017;2(19):e94416.

doi: 10.1172/jci.insight.94416

29. Кудрявцева ТВ, Чеминава НР. Влияние минерального состава ротовой жидкости на стоматологическое и соматическое здоровье. *Пародонтология.* 2016;4(81):17-23. Режим доступа:

<https://www.parodont.ru/jour/article/view/171/171>

30. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(7):426-440.

doi: 10.1038/s41577-020-00488-6

31. Еремин ОВ, Лепилин АВ, Козлова ИВ, Мялина ЮН. Выбор материала для протезирования дефектов зубных рядов у пациентов с функциональными и воспалительными заболеваниями кишечника. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2012;8(2):293-297. Режим доступа:

https://www.ssmj.ru/system/files/201202_293-297.pdf

32. Shukla P, Prabhu S, Jose M, Sripathi Rao BH. BCL-X expression in oral cancer: Comparison between oral squamous cell carcinoma and verrucous carcinoma. *In-*

dian J Dent Res. 2018;29(2):196-200.

doi: 10.4103/ijdr.IJDR_711_16

33. Baek MW, Seong KJ, Jeong YJ, Kim GM, Park HJ, Kim SH, et al. Nitric oxide induces apoptosis in human gingival fibroblast through mitochondria-dependent pathway and JNK activation. *Int Endod J.* 2015;48(3):287-97.

doi: 10.1111/iej.12314

34. Орехова ЛЮ, Нейзберг ДМ, Левин МЯ, Стюф ЯВ. Клинико-иммунологические и микробиологические параллели в течении хронического генерализованного пародонтита и язвенной болезни желудка. *Стоматология.* 2006;(6):22-25. Режим доступа:

<https://elibrary.ru/item.asp?id=74037991>

35. Monnerat S, Refardt J, Potasso L, Meier C, Christ-Crain M. An Increase in Plasma Sodium Levels Is Associated With an Increase in Osteoblast Function in Chronic SIAD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):e1027-e1033.

doi: 10.1210/clinem/dgad238

36. Исмаилова ОА, Еремина НВ, Струков ВИ, Вихрев ДВ. Характер изменений клеточного обновления и апоптоза эпителия десны у пациенток с хроническим генерализованным пародонтитом в постменопаузальный период. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2022;18(3):319-322. Режим доступа:

<https://elibrary.ru/item.asp?id=50077754>

37. Khasanova LE, Rizayev JA, Yunuskhodjayeva MK, Avazova ShN. Manifestations of inflammation of the parodontium with different somatic diseases. *Science and innovation.* 2023;864-869.

doi: 10.5281/zenodo.8368135

38. Ozkan B, Topuk SN, Taser N, Filik L. Oral microbiota change, tooth decay and hemorrhoidal disease. *Anaerobe.* 2015;33:137.

doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.03.007

39. Keshteli AH, Baracos VE, Madsen KL. Hyperhomocysteinemia as a potential contributor of colorectal cancer development in inflammatory bowel diseases: a review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(4):1081-90.

doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1081

40. Нагорная НВ, Дудчак АП, Четверик НА, Усенко НА. Язык как зеркало здоровья. *Здоровье ребенка.* 2012;(2):91-95. Режим доступа:

<https://elibrary.ru/item.asp?id=17686255>

41. Харитидис АМ, Щукина ОБ. Современный взгляд на ведение пациентов с язвенным колитом легкой и средней степени тяжести в амбулаторной практике. *Лечащий Врач.* 2022;(2):25-31.

doi: 10.51793/OS.2022.25.2.004

42. Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Барановский АЮ, Валуйских ЕЮ и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(5):445-463.

doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.

43. Bertani L, Tricò D, Zanzi F, Baiano Svizzero G, Coppini F, de Bortoli N, et al. Oral Sucrosomial Iron Is

as Effective as Intravenous Ferric Carboxy-Maltose in Treating Anemia in Patients with Ulcerative Colitis. *Nutrients.* 2021;13(2):608.

doi: 10.3390/nu13020608.

44. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(25):5655-67.

doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5655

45. Tan CXW, Brand HS, de Boer NKH, Forouzanfar T. Orale manifestaties van colitis ulcerosa [Oral manifestations of ulcerative colitis]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2017;124(5):243-247 (In Dutch.).

doi: 10.5177/ntvt.2017.05.16217

46. Fine S, Nee J, Thakuria P, Duff B, Farraye FA, Shah SA. Ocular, Auricular, and Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2017;62(12):3269-3279.

doi: 10.1007/s10620-017-4781-x

47. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology.* 2021;161(4):1118-1132.

doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042

48. Казаченко ЕВ, Кучумова ЕД, Лампусова ВБ. Гигиеническое состояние полости рта пациентов среднего возраста с заболеваниями толстой кишки до оперативного вмешательства. *Пародонтология.* 2023;28(1):90-96.

doi: 10.33925/1683-3759-2023-28-1-90-96

49. Bertl K, Burisch J, Pandis N, Bruckmann C, Klinge B, Stavropoulos A. Periodontitis prevalence in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease - PPCC: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2022;49(12):1262-1274.

doi: 10.1111/jcpe.13615

50. Chung M, Zhao N, Meier R, Koestler DC, Wu G, de Castillo E, et al. Comparisons of oral, intestinal, and pancreatic bacterial microbiomes in patients with pancreatic cancer and other gastrointestinal diseases. *J Oral Microbiol.* 2021;13(1):1887680.

doi: 10.1080/20002297.2021.1887680

51. Zhang X, Liu B, Lynn HS, Chen K, Dai H. Poor oral health and risks of total and site-specific cancers in China: A prospective cohort study of 0.5 million adults. *EClinicalMedicine.* 2022;45:101330.

doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101330

52. Wang X, Jia Y, Wen L, Mu W, Wu X, Liu T, et al. Porphyromonas gingivalis Promotes Colorectal Carcinoma by Activating the Hematopoietic NLRP3 Inflammasome. *Cancer Res.* 2021;81(10):2745-2759.

doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3827

53. Shang FM, Liu HL. Fusobacterium nucleatum and colorectal cancer: A review. *World J Gastrointest Oncol.* 2018;10(3):71-81.

doi: 10.4251/wjgo.v10.i3.71

54. Gholizadeh P, Eslami H, Kafil HS. Carcinogenesis mechanisms of Fusobacterium nucleatum. *Biomed Pharmacother.* 2017;89:918-925.

doi: 10.1016/j.biopha.2017.02.102

55. Helmink BA, Khan MAW, Hermann A, Gopalakrishnan V, Wargo JA. The microbiome, cancer, and cancer

therapy. *Nat Med.* 2019;25(3):377-388.

doi: 10.1038/s41591-019-0377-7

56. Senthil Kumar S, Johnson MDL, Wilson JE. Insights into the enigma of oral streptococci in carcinogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2024;88(2):e0009523

doi: 10.1128/mmbr.00095-23

57. Meulen van der TA, Harmsen H, Bootsma H, Spijkervet F, Kroese F, Vissink A. The microbiome-systemic diseases connection. *Oral Dis.* 2016;22(8):719-734.

doi: 10.1111/odi.12472

REFERENCES

1. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet.* 2019;394(10194):249-260.

doi: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8

2. Iordanishvili AK, Belskikh OA, Tishkov DS, Karev FA, Muzikin MI, Libikh DA. Features of oral cavity and tongue mucosa functioning in chronic renal and intestinal diseases and endocrine pathology. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2015;(4):30-36 (In Russ.). Available from:

<https://www.kursk-vestnik.ru/jour/article/view/69>

3. Wang X, Ge X, Liao W, Cao Y, Li R, Zhang F, et al. ZFP36 promotes VDR mRNA degradation to facilitate cell death in oral and colonic epithelial cells. *Cell Commun Signal.* 2021;19(1):85.

doi: 10.1186/s12964-021-00765-4.

4. Zhang Y, Qiao D, Chen R, Zhu F, Gong J, Yan F. The Association between Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2021;6692420.

doi: 10.1155/2021/6692420

5. Tan CX, Brand HS, de Boer NK, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 2: Ulcerative colitis. *Br Dent J.* 2017;222(1):53-57.

doi: 10.1038/sj.bdj.2017.37.

6. Rivkin VL. Modern views on the pathogenesis, treatment and types of hemorrhoids. *Consilium Medicum.* 2017;19 (7.1. Surgery):57-61 (In Russ.). Available from:

<https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94785/74682>

7. Ahn J, Chen CY, Hayes RB. Oral microbiome and oral and gastrointestinal cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2012;23(3):399-404.

doi: 10.1007/s10552-011-9892-7

8. Toyoshima O, Nishizawa T, Yoshida S, Matsuno T, Miyoshi K, Naito E, et al. Hemorrhoids as a risk factor for colorectal adenomas on colonoscopy. *Endosc Int Open.* 2023;11(5):E497-E503.

doi: 10.1055/a-2062-9443

9. 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.21660

58. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ.* 2017;32(4):300-313.

doi: 10.1264/jsme2.ME17017

59. Maevskaya EA, Mayev IV, Kucheryavyy YuA, Kazulin AN, Stukova NYu. Clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis, associated with chronic constipation. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2015;(9):36-44 (In Russ.). Режим доступа:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26931009/>

10. Starostin RA, Gataullin BI, Valitov BR, Gataullin IG. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. *Povolzhskij onkologicheskij vestnik.* 2021;12(4):52-59. (In Russ.). Available from:

<http://oncovestnik.ru/archive/2021/2021-4/kolorektalnyj-rak-epidemiologiya-i-factory-riska/>

11. Lepilin AV, Eremin OV, Kozlova IV. Features of prosthetics of defects of tooth alignments at patients with chronic colon diseases. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal.* 2012;(4):26-29 (In Russ.). Available from:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18756818>

12. Mitina AV, Ladutko AA, Bykova NI, Yerichev VV. Activity of glutathione-dependent enzymes of oral fluid in secondary adentia before and after dental prosthetics. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2011;2011;(3):121-125 (In Russ.). Available from:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16905427>

13. Yu F, Wei J, Cui X, Yu C, Ni W, Bungert J, et al. Post-translational modification of RNA m6A demethylase ALKBH5 regulates ROS-induced DNA damage response. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(10):5779-5797.

doi: 10.1093/nar/gkab415

14. Picca A, Calvani R, Coelho-Junior HJ, Marzetti E. Cell Death and Inflammation: The Role of Mitochondria in Health and Disease. *Cells.* 2021;10(3):537.

doi: 10.3390/cells10030537

15. Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(5):437-48.

doi: 10.5858/arpa.2015-0314-RA.

16. Williams DW, Greenwell-Wild T, Brenchley L, Dutzan N, Overmiller A, Sawaya AP, et al. Human oral mucosa cell atlas reveals a stromal-neutrophil axis regulating tissue immunity. *Cell.* 2021;184(15):4090-4104.e15.

doi: 10.1016/j.cell.2021.05.013

17. Kadeh H, Derakhshanfar G, Saravani S. Comparative Study of Mast Cell Count in Oral Reactive Lesions and Its Association with Inflammation. *Turk Patoloji Derg.* 2016;32(1):22-26.

doi: 10.5146/tjpath.2015.01338

18. Al-Samadi A, Salem A, Ainola M, Hietanen J, Häyrynen-Immonen R, Konttinen YT. Increased beta 2 defensin in recurrent aphthous ulcer. *Oral Dis.* 2015;21(3):292-298.

doi: 10.1111/odi.12262

19. Garrett S, Asada MC, Sun J. Axin1's mystique in manipulating microbiome amidst colitis. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2286674.
doi: 10.1080/19490976.2023.2286674
20. Byrd KM, Gulati AS. The "Gum-Gut" Axis in Inflammatory Bowel Diseases: A Hypothesis-Driven Review of Associations and Advances. *Front Immunol*. 2021;12:620124.
doi: 10.3389/fimmu.2021.620124
21. Tarasova DN, Skvortsov VV, Levitan BN. Transcranial electrical stimulation in the treatment of peptic ulcer. *Lechaschi Vrach*. 2024;(2):21-24 (In Russ.).
doi:10.51793/OS.2024.27.2.004
22. Ljaljukova EA, Beslangurova ZA, Chamokova AY, Halashte AA, Migunova Yu Yu. Humoral regulation of eating behavior: established and new concepts. *Lechaschi Vrach*. 2023;(4):23-28 (In Russ.).
doi: 10.51793/OS.2023.26.4.003
23. Robakidze NS, Shchukina OB. Pathogenetic Aspects of Oral Cavity Lesions in Inflammatory Gastrointestinal Tract Diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(4):15-21 (In Russ.).
doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-4-15-21
24. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil*. 2018;45(9):730-746.
doi: 10.1111/joor.12664
25. Proctor GB, Shaalan AM. Disease-Induced Changes in Salivary Gland Function and the Composition of Saliva. *J Dent Res*. 2021;100(11):1201-1209.
doi: 10.1177/00220345211004842
26. Richards AF, Baranova DE, Pizzuto MS, Jaconi S, Willsey GG, Torres-Velez FJ, et al. Recombinant Human Secretory IgA Induces Salmonella Typhimurium Agglutination and Limits Bacterial Invasion into Gut-Associated Lymphoid Tissues. *ACS Infect Dis*. 2021;7(5):1221-1235.
doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00842
27. Zabolotny TD, Bandrivky YuL, Dyryk VT. Local and systemic immunity in patients with different course of generalized periodontitis. *Stomatologiya (Mosk)*. 2016;95(6):23-25 (In Russ.).
doi: 10.17116/stomat201695623-25
28. Acharya C, Sahingur SE, Bajaj JS. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. *JCI Insight*. 2017;2(19):e94416.
doi: 10.1172/jci.insight.94416
29. Kudryavtseva TV, Cheminaeva NR. The influence of the mineral status of mixed saliva for dental and physical health. *Parodontologiya*. 2016;21(4):17-23 (In Russ.). Available from:
<https://www.parodont.ru/jour/article/view/171/171>
30. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(7):426-440.
doi: 10.1038/s41577-020-00488-6
31. Eremin OV, Lepilin AV, Kozlova IV, Myalina YuN. Material selection for prosthetics of defects of dentitions at patients with functional and inflammatory bowel diseases. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012;8(2):293-297 (In Russ.). Available from:
https://www.ssmj.ru/system/files/201202_293-297.pdf
32. Shukla P, Prabhu S, Jose M, Sripathi Rao BH. BCL-X expression in oral cancer: Comparison between oral squamous cell carcinoma and verrucous carcinoma. *Indian J Dent Res*. 2018;29(2):196-200.
doi: 10.4103/ijdr.IJDR_711_16.
33. Baek MW, Seong KJ, Jeong YJ, Kim GM, Park HJ, Kim SH, et al. Nitric oxide induces apoptosis in human gingival fibroblast through mitochondria-dependent pathway and JNK activation. *Int Endod J*. 2015;48(3):287-97.
doi: 10.1111/iej.12314
34. Orekhova LY, Neizberg DM, Levin MY, Stuf YaV. Clinical, immunological and microbiological parallels in the course of chronic generalized periodontitis and gastric ulcer. *Stomatologiya*. 2006;(6):22-25 (In Russ.). Available from:
<https://elibrary.ru/item.asp?id=74037991>
35. Monnerat S, Refardt J, Potasso L, Meier C, Christ-Crain M. An Increase in Plasma Sodium Levels Is Associated With an Increase in Osteoblast Function in Chronic SIAD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):e1027-e1033.
doi: 10.1210/clinem/dgad238
36. Ismailova OA, Eryomina NV, Strukov VI, Vichrev DV. Characterization of changes in cellular renewal and apoptosis of gingival epithelium in patients with chronic generalized periodontitis in the postmenopausal period. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2022;18(3):319-322 (In Russ.). Available from:
<https://elibrary.ru/item.asp?id=50077754>
37. Khasanova LE, Rizayev JA, Yunuskhodzayeva MK, Avazova ShN. Manifestations of inflammation of the parodontium with different somatic diseases. *Science and innovation*. 2023:864-869
doi: 10.5281/zenodo.8368135
38. Ozkan B, Topuk SN, Taser N, Filik L. Oral microbiota change, tooth decay and hemorrhoidal disease. *Anaerobe*. 2015;33:137.
doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.03.007
39. Keshteli AH, Baracos VE, Madsen KL. Hyperhomocysteinemia as a potential contributor of colorectal cancer development in inflammatory bowel diseases: a review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1081-90.
doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1081
40. Nagornaya NV, Dudchak AP, Chetverik NA, Usenko NA. Lingua as a health mirror. *Child's health*. 2012;(2):91-95 (In Russ.). Available from:
<https://elibrary.ru/item.asp?id=17686255>
41. Kharitidis AM, Shchukina OB. A modern view on the management of patients with ulcerative colitis of mild and moderate severity in outpatient practice. *Lechaschi Vrach*. 2022;(2):25-31.
doi: 10.51793/OS.2022.25.2.004
42. Belousova EA, Abduganieva DI, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Baranovsky AY, Valuyskikh EYu, et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac*

of *Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–463 (In Russ.).

doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463

43. Bertani L, Tricò D, Zanzi F, Baiano Svizzero G, Coppini F, de Bortoli N, et al. Oral Sucrosomial Iron Is as Effective as Intravenous Ferric Carboxy-Maltose in Treating Anemia in Patients with Ulcerative Colitis. *Nutrients*. 2021;13(2):608. doi: 10.3390/nu13020608

44. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5655–67.

doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5655

45. Tan CXW, Brand HS, de Boer NKH, Forouzanfar T. Orale manifestaties van colitis ulcerosa [Oral manifestations of ulcerative colitis]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2017;124(5):243–247. Dutch.

doi: 10.5177/ntvt.2017.05.16217

46. Fine S, Nee J, Thakuria P, Duff B, Farraye FA, Shah SA. Ocular, Auricular, and Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2017;62(12):3269–3279.

doi: 10.1007/s10620-017-4781-x

47. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118–1132.

doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042

48. Kazachenko EV, Kuchumova ED, Lampusova VB. Oral hygiene condition in middle-aged patients with colonic diseases before surgery. *Parodontologiya*. 2023;28(1):90–96 (In Russ.).

doi: 10.33925/1683-3759-2023-28-1-90-96

49. Bertl K, Burisch J, Pandis N, Bruckmann C, Klinge B, Stavropoulos A. Periodontitis prevalence in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease – PPCC: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2022;49(12):1262–1274.

doi: 10.1111/jcpe.13615

50. Chung M, Zhao N, Meier R, Koestler DC, Wu G, de Castillo E, et al. Comparisons of oral, intestinal, and pancreatic bacterial microbiomes in patients with pancreatic cancer and other gastrointestinal diseases. *J Oral Microbiol*. 2021;13(1):1887680.

doi: 10.1080/20002297.2021.1887680

51. Zhang X, Liu B, Lynn HS, Chen K, Dai H. Poor oral health and risks of total and site-specific cancers in China: A prospective cohort study of 0.5 million adults. *EClinicalMedicine*. 2022;45:101330.

doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101330

52. Wang X, Jia Y, Wen L, Mu W, Wu X, Liu T, et al. Porphyromonas gingivalis Promotes Colorectal Carcinoma by Activating the Hematopoietic NLRP3 Inflammasome. *Cancer Res*. 2021;81(10):2745–2759.

doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3827

53. Shang FM, Liu HL. Fusobacterium nucleatum and colorectal cancer: A review. *World J Gastrointest Oncol*. 2018;10(3):71–81.

doi: 10.4251/wjgo.v10.i3.71

54. Gholizadeh P, Eslami H, Kafil HS. Carcinogenesis mechanisms of Fusobacterium nucleatum. *Biomed Pharmacother*. 2017;89:918–925.

doi: 10.1016/j.biopha.2017.02.102

55. Helmkink BA, Khan MAW, Hermann A, Gopalakrishnan V, Wargo JA. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med*. 2019;25(3):377–388.

doi: 10.1038/s41591-019-0377-7

56. Senthil Kumar S, Johnson MDL, Wilson JE. Insights into the enigma of oral streptococci in carcinogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2024;88(2):e0009523

doi: 10.1128/mmbr.00095-23

57. Meulen van der TA, Harmsen H, Bootsma H, Spijkervet F, Kroese F, Vissink A. The microbiome-systemic diseases connection. *Oral Dis*. 2016;22(8):719–734.

doi: 10.1111/odi.12472

58. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ*. 2017;32(4):300–313.

doi: 10.1264/jsme2.ME17017

59. Maevskaia EA, Mayev IV, Kucheryavyy YuA, Kazyulin AN, Stukova NYu. Clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis, associated with chronic constipation. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;9):36–44 (In Russ.). Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26931009/>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Казаченко Елена Викторовна, ассистент кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: anelethka@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8475-8297>

Орехова Людмила Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии терапевтической и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова,

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: prof_orekhova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8026-0800>

Кучумова Елена Дмитриевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: edky@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3548-0185>

Кудрявцева Татьяна Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматоло-

гии терапевтической и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: prof.kudryavtseva@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0366-2873>

Дудка Виктор Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета имени профессора А. М. Ганичкина Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: dvv958@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2288-0060>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Elena V. Kazachenko, DMD, Assistant Professor, Department of Restorative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: aneetchka@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8475-8297>

Liudmila Yu. Orekhova, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of the Restorative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, President of Russian Association of Periodontology, General manager, City Periodontal Center "PAKS" Ltd., Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: prof_orekhova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8026-0800>

Elena D. Kuchumova, DMD, PhD, Associate Professor, Department of Restorative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: edky@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3548-0185>

Tatyana V. Kudryavtseva, DMD, PhD, DSc, Professor, Department of Restorative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Вклад авторов в работу. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE, а также согласны принять на себя ответственность за все аспекты работы. Разработка концепции: Орехова Л.Ю., Казаченко Е.В. Сбор данных: Казаченко Е.В., Дудка В.В. Формальный анализ: Казаченко Е.В., Дудка В.В., Шайда Л.П., Нечай Е.Ю. Методология: Казаченко Е.В., Дудка В.В., Шайда Л.П., Нечай Е.Ю. Проверка данных: Орехова Л.Ю., Кучумова Е.Д., Кудрявцева Т.В. Написание статьи: Казаченко Е.В., Кучумова Е.Д., Кудрявцева Т.В. Научное руководство: Орехова Л.Ю. Рецензирование и редактирование: Орехова Л.Ю.

Шайда Лариса Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: shaydalp.72@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3411-6514>

Нечай Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: elnechay@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3120-5677>

versity, Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: prof.kudryavtseva@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0366-2873>

Viktor V. Dudka, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery named after Professor A.M. Ganichkin, Dental School, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: dvv958@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2288-0060>

Larisa P. Shayda, DMD, PhD, Associate Professor, Department of Restorative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: shaydalp.72@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3411-6514>

Elena Yu. Nechai, DMD, PhD, Associate Professor, Department of Restorative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Для переписки: elnechay@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3120-5677>

Поступила / Article received 09.12.2024

Поступила после рецензирования / Revised 18.12.2024

Принята к публикации / Accepted 28.12.2024

Authors' contribution. All authors confirm that their contributions comply with the international ICMJE criteria and agrees to take responsibility for all aspects of the work. Conceptualization: Orekhova L.Yu., Kazachenko E.V. Data curation: Kazachenko E.V., Dudka V.V. Formal analysis: Kazachenko E.V., Dudka V.V., Shaida L.P., Nechai E.Yu. Methodology: Kazachenko E.V., Dudka V.V., Shaida L.P., Nechai E.Yu. Validation: Kazachenko E.V., Kuchumova E.D., Kudryavtseva T.V. Writing—Original draft: Kazachenko E.V., Kuchumova E.D., Kudryavtseva T.V. Supervision: Orekhova L.Yu. Writing—Review and editing: Orekhova L.Yu.