

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco642393>



Микробиом и злокачественные новообразования человека: описательный обзор литературы

Д.Н. Арутюнян, В.Д. Петрова, С.А. Терехова, А.Ф. Лазарев

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

АННОТАЦИЯ

Понятие «микробиом» объединяет не только сообщество всех микроорганизмов с продуктами метаболизма в пределах среды их обитания, но и совокупность генетического материала и взаимоотношений данных микроорганизмов внутри экологической ниши в определённый период времени.

Микробиом человека формируется с самого рождения и на протяжении всей жизни. Основные функции микробиоты — участие в важнейших процессах жизнедеятельности организма: формировании механизмов адаптации, иммунной защиты, физиологического гомеостаза, когнитивной сферы и энергетических ресурсов организма. Таким образом, микробиота способствует поддержанию баланса как в самом макроорганизме, так и между макроорганизмом и окружающей средой.

В статье представлены результаты различных научных исследований, где описываются эффекты воздействия микробиоты на жизнедеятельность злокачественных новообразований (ЗНО), которые демонстрируют как усиление процессов роста, так и их замедление, в отдельных случаях бактериальное сообщество не влияет на онкогенез.

ЗНО, клетки которого претерпевают серьёзные изменения вследствие нарушения основных механизмов в ДНК, создаёт уникальные условия для бактериальной колонизации. Ткань ЗНО, как правило, имеет более высокое содержание бактерий, чем нормальная. Бактерии обеспечивают опухолевые клетки определёнными метаболитами. Вместе с тем они вынуждены вступать в отношения прямой конкуренции с клетками ЗНО в части потребления питательных веществ, необходимых для жизнедеятельности как тех, так и других. Изучается, при каких условиях разыгрывается тот или иной сценарий взаимодействия ЗНО и микробиоты.

В обзоре представлены данные исследований, направленных на попытки управления внутриопухолевыми микробами с целью использования их в противораковой терапии, например с помощью бактериальных платформ и трансплантации фекальной микробиоты.

Наряду с этим представлены данные исследований в области использования микробиоты в процессе лекарственного лечения ЗНО (химиотерапии, иммунотерапии), подтверждающие как положительные результаты применения микробиоты, так и возможные опасные осложнения.

Ключевые слова: внутриопухолевый микробиом; онкобиом; взаимодействие микробиома с опухолью; микробиом в лечении рака.

Как цитировать:

Арутюнян Д.Н., Петрова В.Д., Терехова С.А., Лазарев А.Ф. Микробиом и злокачественные новообразования человека: описательный обзор литературы // Российский онкологический журнал. 2024. Т. 29, № 4. С. 344–357. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco642393>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco642393>

Microbiome and Human Cancer: Descriptive Literature Review

Diana N. Arutyunyan, Valentina D. Petrova, Svetlana A. Terekhova, Aleksandr F. Lazarev

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

ABSTRACT

The term “microbiome” is defined as the community of all microorganisms and their metabolic byproducts within their environment. It also refers to the complete set of genetic material and the relationships between these microorganisms within a specific ecological setting throughout a certain period of time.

The human microbiome profile develops from birth and remains relatively stable throughout adult life. The microbiota’s primary functions include involvement in the most essential processes of the body’s vital activity, such as the development of adaptive mechanisms, immune defense, physiological homeostasis, cognitive function, and regulation of energy resources within the body. Consequently, the microbiota plays a pivotal role in preserving equilibrium within the macroorganism itself and between the macroorganism and its environment.

This article presents the findings of numerous scientific investigations that examine the impact of microbiota on the vital activity of tumors. These studies demonstrate that the microbiota can either accelerate or decelerate tumor growth, and in certain instances, the bacterial community does not contribute to the development of tumors.

Tumors, characterized by the profound cellular changes resulting from the impairment of essential DNA mechanisms, create a specific environment that fosters bacterial colonization. In general, tumor tissue is known to have a higher bacterial load compared to normal tissue. Bacteria have been observed to produce certain metabolites that are subsequently used by tumor cells. Consequently, these bacteria and tumor cells compete directly for nutrients essential to their vital functions. The study examines the conditions underlying a particular scenario in which tumors and microbiota may interact.

The review presents findings from studies that have sought to regulate intratumor microbes as a potential new target for anti-cancer therapy. This includes the use of bacterial platforms and fecal microbiota transplantation.

Additionally, this study presents investigational findings concerning the use of microbiota in the treatment of acute respiratory viral infection, with a focus on chemotherapeutic and immunotherapeutic protocols. These findings corroborate the efficacy of microbiota-based interventions and concurrently highlight the potential for adverse complications.

Keywords: intratumor microbiome; oncobiome; tumor-microbiome interaction; microbiome in cancer treatment.

To cite this article:

Arutyunyan DN, Petrova VD, Terekhova SA, Lazarev AF. Microbiome and human malignancies: review. *Russian Journal of Oncology*. 2024;29(4):344–357.
DOI: <https://doi.org/10.17816/onco642393>

ОБОСНОВАНИЕ

Микробиом человека, включающий в себя совокупность микроорганизмов, их генетический материал и продукты метаболизма, играет ключевую роль в поддержании здоровья и развитии различных заболеваний, включая онкологические. В последние годы всё больше исследований посвящено изучению роли микробиома в канцерогенезе, прогрессировании опухолей и эффективности противоопухолевой терапии. Понимание механизмов взаимодействия микробиома с опухолевыми клетками открывает новые перспективы для разработки инновационных методов диагностики, профилактики и лечения злокачественных новообразований (ЗНО).

Актуальность темы обусловлена следующими факторами:

- рост заболеваемости онкологическими заболеваниями: рак остаётся одной из ведущих причин смертности во всём мире, что требует поиска новых подходов к его лечению;
- роль микробиома в иммунотерапии: микробиом может модулировать ответ на иммунотерапию, что делает его важным объектом изучения в контексте повышения эффективности лечения;
- потенциал микробиома как диагностического и прогностического маркера: анализ состава микробиома может помочь в ранней диагностике и прогнозировании течения заболевания;
- разработка новых терапевтических стратегий: использование бактерий и их метаболитов для лечения рака, включая бактериальную терапию и трансплантацию фекальной микробиоты, представляет собой перспективное направление в онкологии.

Таким образом, изучение микробиома и его роли в онкологии — актуальная и многообещающая область исследований, которая может привести к значительным прорывам в лечении рака.

Цель работы — обобщить современные данные о роли микробиома в развитии ЗНО, его влиянии на прогрессирование опухолей и эффективность противоопухолевой терапии.

В обзоре приводятся данные научных исследований о механизмах формирования онкобиома, его взаимодействии с опухолевыми клетками, описаны перспективные направления использования микробиома в диагностике, профилактике и лечении онкологических заболеваний.

Основными задачами при составлении обзора были:

- описание понятия микробиома и его функции;
- изучение механизмов формирования онкобиома и его роли в канцерогенезе;
- анализ влияния микробиома на рост опухоли и метастазирование;
- оценка роли антибиотиков и других методов воздействия на микробиом в контексте лечения рака;

- обсуждение перспективных направлений использования микробиома в онкологии, включая бактериальную терапию и трансплантацию фекальной микробиоты.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Для подготовки обзора проведён систематический поиск научной литературы в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. Ключевые запросы на русском языке включали: «микробиом и рак», «онкобиом», «микробиота и иммунотерапия», «антибиотики и выживаемость при раке». На английском языке использовались следующие запросы: microbiome and cancer, oncobiome, microbiota and immunotherapy, antibiotics and cancer survival. Поиск проводился с января 2019 г. по июль 2024 г. Глубина поиска составила 5 лет, начиная с самой ранней публикации 2019 г. и заканчивая последними исследованиями 2024 г.

В результате поиска в PubMed обнаружено 72 статьи, из которых после исключения дубликатов ($n=18$) и нерелевантных публикаций ($n=25$) в обзор включено 29 работ. В базе Scopus найдено 58 публикаций, после отбора осталось 22 статьи. В Web of Science выявлено 45 работ, из которых в обзор вошло 18. Общее количество включённых в обзор исследований — 69.

ОБСУЖДЕНИЕ

Понятие микробиома, его функции, механизм формирования онкобиома

Понятие микробиом включает не только сообщество всех микроорганизмов с продуктами метаболизма в пределах среды их обитания, но и совокупность генетического материала и взаимоотношений данных микроорганизмов (микробиоты) внутри экологической ниши в определённый период времени [1].

Термины *микробиом* и *микробиота* иногда используются как взаимозаменяемые, однако есть некоторое различие в их значениях. Под микробиомом понимают совокупность геномов всех микроорганизмов в окружающей их среде. Микробиота обычно относится к совокупности микроорганизмов в их специфической среде обитания*.

Микробиом человека формируется с рождения и на протяжении всей жизни. По данным исследований общий вес микробиоты организма взрослого человека составляет от 1,5 до 3 кг. Основные функции микробиоты — участие в важнейших процессах жизнедеятельности организма: формировании механизмов адаптации, иммунной защиты, физиологического гомеостаза, когнитивной сферы и энергетических ресурсов организма. Таким образом, микробиота способствует поддержанию баланса как в самом макроорганизме, так и между макроорганизмом и окружающей средой [2].

* Microbiome Vs Microbiota. Fios Genomics Режим доступа: <https://www.fiosgenomics.com/microbiome-vs-microbiota/> Дата обращения: 09.07.2024.

О возможном действии микробиома задумывался ещё в XIX веке доктор Уильям Коули, создавший так называемый «коктейль Коули», основу которого составили инaktivированные виды бактерий *Streptococcus* и *Serratia*. Бактерии выделяли определённое вещество — «токсин Коули» и, активируя воспаление, способствующее регрессии опухоли, положили начало иммунотерапии [3, 4]. Термин *онкобиом* введён для описания области исследований, изучающих роль микробиома в развитии рака у человека. Воздействие микробиоты на иммунную систему стало рассматриваться как потенциальный путь для разработки новых и оптимизации существующих методов иммунотерапии [5].

Е. Marshall и соавт. (2021 г.) описали присутствие естественных микроорганизмов в кишечнике и других органах человека. Бактериальные сообщества, обнаруженные в организме человека, очень разнообразны. Их состав зависит от ниши, которую они занимают, поскольку доступность кислорода и питательных веществ варьируется в различных органах и тканях. Микроорганизмы, населяющие кишечник, хорошо изучены. Исследователи обнаружили, что бактерии проникают и в другие ткани и органы, включая лёгкие, которые долгое время считались стерильными, имеющими тканевой барьер, препятствующий проникновению инфекционных агентов [6].

Riquelme и соавт. (2019 г.) продемонстрировали, что состав тканевого микробиома существенно отличается от состава микробиома органов, свободных от опухоли,

и что наличие опухоли в органе действует как фактор отбора не только для бактерий, обитающих внутри опухоли, но и для бактерий в окружающих опухоль тканях без злокачественных изменений. При сравнении различных типов опухолей исследователи подтвердили существенные различия видов обнаруживаемых бактерий. Однако при оценке разнообразия бактериальных сообществ внутри опухоли (альфа-разнообразие) и сравнении разнообразия в опухоли и тканях без злокачественных изменений (бета-разнообразие) таких различий не обнаружено. Различия в разнообразии бактерий наблюдались только при сравнении опухоли с образцами тканей, полученными у пациентов без ЗНО, что, вероятно, указывает на уникальный отбор бактерий, обусловленный фактором наличия опухоли. Кроме того, недавние модели микробиома показали, что существует специфическая предпочтительная колонизация бактерий из толстой кишки в опухоль и ткани без злокачественных изменений, что подтверждает гипотезу о том, что опухоль и ткани без злокачественных изменений представляют собой уникальные ниши для обитания бактерий (рис. 1) [7].

Резидентный микробиом ЗНО отличается от резидентного микробиома окружающих тканей без злокачественных изменений. Модели фекальной трансплантации показали, что колонизация опухоли и тканей без злокачественных изменений происходит раздельно, разными порциями принятого микробиома. Хотя обнаружены различия в микробном составе между опухолью и прилегающими

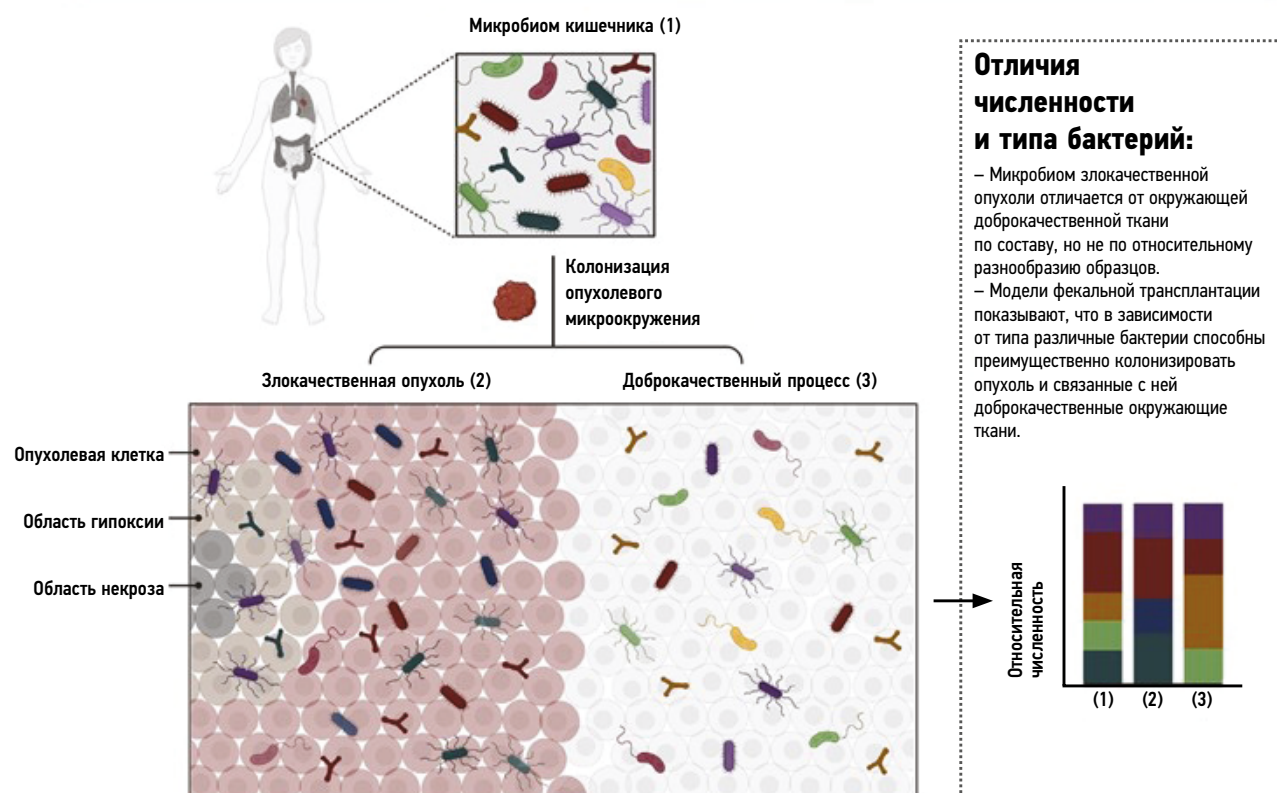


Рис. 1. Резидентный микробиом злокачественной опухоли специфичен и отличается от доброкачественного микробиома.

Fig. 1. The resident microbiome of a malignant tumor is specific and differs from the benign microbiome.

тканями, показатели бактериального разнообразия в солидных опухолях отличались от показателей популяционного разнообразия. Некоторые исследования показывают, что опухоли имеют менее разнообразные микробиомы, чем соответствующие неопухолевые ткани, в то время как другие исследования демонстрируют, что разница в альфа-разнообразии наблюдается только при сравнении тканей больных и здоровых органов.

Z. Liu и соавт. (2023 г.) описали несколько возможных механизмов внедрения микроорганизмов в опухолевый очаг и формирования онкобиома (рис. 2):

1. Миграция или проникновение из желудочно-кишечного тракта. Например, бактериальный профиль рака поджелудочной железы имеет сходство с бактериальным профилем двенадцатипёрстной кишки, что позволяет предположить возможность ретроградной миграции бактерий через протоки поджелудочной железы.
2. Бактерии могут проникать из системы кровообращения. Например, оральная *F. nucleatum* может колонизировать злокачественную опухоль молочной железы

гематогенным путём, опосредованным экспрессией Gal-GalNAc.

3. Селективная колонизация из нормальных прилегающих тканей. Так, при многих типах ЗНО бактериальный профиль опухолевой ткани во многом схож с бактериальным профилем прилегающей нормальной ткани.
4. Перенос бактерий циркулирующими опухолевыми клетками. Например, проникновение внутриопухолевых бактерий рака молочной железы в опухолевые клетки, бактериальная колонизация и их проникновение в ткани лёгких вместе с метастазами опухоли [8]. ЗНО, клетки которого претерпевают серьёзные изменения процессов роста, деления и дифференцировки вследствие нарушения основных механизмов репарации ДНК, создаёт уникальные условия для бактериальной колонизации. К уникальным характеристикам опухоли относятся aberrантная или дисфункциональная неоваскуляризация, позволяющая циркулирующим бактериям внедряться в ткань опухоли; подавление иммунной защиты организма, которая создаёт благоприятные условия

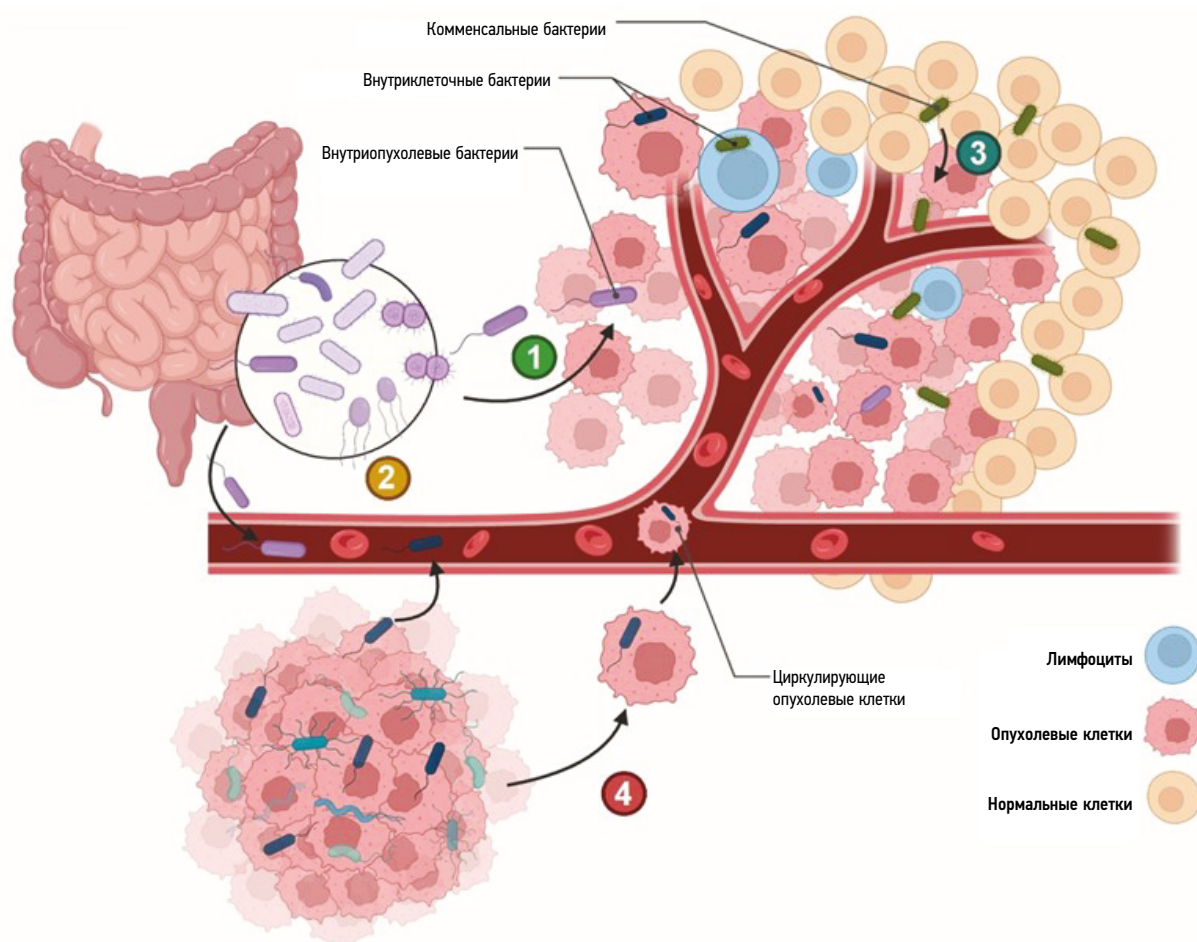


Рис. 2. Четыре возможных механизма появления бактерий в опухолях вне желудочно-кишечного тракта: 1 — миграция или инвазия из желудочно-кишечного тракта; 2 — перенос из системы кровообращения; 3 — селективная колонизация из нормальных прилегающих тканей; 4 — перенос циркулирующими опухолевыми клетками в процессе метастазирования.

Fig. 2. Four possible origins of bacteria in tumors outside the gastrointestinal tract: 1 — migration or invasion from the gastrointestinal tract; 2 — transfer from the circulatory system; 3 — selective colonization from normal adjacent tissues; 4 — carried through a metastatic process by circulating tumor cells.

для выживания бактерий. Наряду с этим наличие гипоксических зон в солидных опухолях создаёт подходящую среду для анаэробных бактерий, а некротические области обеспечивают достаточное количество питательных веществ для привлечения бактериальной колонизации. Вследствие этих отличительных характеристик тканей злокачественной опухоли, как правило, имеет более высокое содержание бактерий, чем нормальная [8].

Бактерии обеспечивают опухолевые клетки определёнными метаболитами. Вместе с тем они вынуждены вступать в отношения прямой конкуренции с клетками ЗНО в части потребления питательных веществ, необходимых для жизнедеятельности тех и других. Активное поглощение питательных средств бактериями и клетками опухоли значительно обедняет питательную среду в окружении ЗНО [6].

Данные исследований показывают, что состав кишечной микробиоты значительно влияет на эффективность противоопухолевого иммунного надзора и способствует терапевтическому действию ингибиторов иммунных контрольных точек, таких как анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1, а также иммуногенной химиотерапии. Некоторые бактерии, например *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium spp.* и *Faecalibacterium spp.*, ассоциируются с улучшением противоопухолевого иммунного ответа как в экспериментальных моделях, так и у пациентов с раком. Кроме того, эти бактерии положительно влияют на общее состояние здоровья, снижая риск метаболических нарушений и хронических воспалительных заболеваний. Разнообразная и благоприятная микробная экосистема способствует поддержанию гомеостаза, особенно в контексте взаимодействия между иммунной системой и опухолью [9].

A. Elkrif и соавт. (2019 г.) подтвердили, что применение антибиотиков у онкологических пациентов может отрицательно влиять как на их общую выживаемость, так и на выживаемость без прогрессирования. У пациентов с запущенной меланомой, получавших лечение моноклональными антителами к PD-1 или моноклональными антителами, направленными против цитотоксического антигена CTLA-4 (в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией), отмечено, что применение антибиотиков в течение 30 дней после начала лечения связано с ухудшением клинических исходов. Пациенты, получавшие антибиотики за 30 дней до начала иммунотерапии, чаще демонстрировали первичную резистентность (прогрессирование заболевания) (0% объективного ответа по сравнению с 34% в группе без антибиотиков). Кроме того, медиана выживаемости без прогрессирования была значительно короче [2,4 мес. против 7,3 мес.; относительный риск (ОР) 0,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,10–0,76; $p=0,01$]. Общая выживаемость также оказалась ниже, хотя различие не достигло статистической значимости (10,7 мес. против 18,3 мес.; ОР 0,52; 95% ДИ 0,21–1,32; $p=0,17$). Многофакторный анализ подтвердил,

что применение антибиотиков ассоциировано с ухудшением безрецидивной выживаемости (ОР 0,32; 95% ДИ 0,13–0,83; $p=0,02$) [10].

К аналогичным выводам пришли B.E. Wilson и соавт. (2020 г.) и S. Morrell и соавт. (2022 г.), которые связывали снижение показателей выживаемости с ухудшением реакции на ингибиторы контрольных точек иммунитета и снижением эффективности иммунотерапии опухолей [11, 12].

Между тем имеются противоположные данные. V. Le Noci и соавт. (2018 г.) исследовали, может ли манипуляция микробиотой лёгких с помощью аэрозольного введения антибиотиков или пробиотиков усилить иммунный ответ против метастазов меланомы. В лёгких мышей, получавших аэрозоль с ванкомицином/неомицином, наблюдалось снижение бактериальной нагрузки, уменьшение количества регуляторных Т-клеток и усиление активации Т-клеток и NK-клеток, что сопровождалось значительным уменьшением метастазов меланомы B16 в лёгких. Снижение метастазов также происходило при трансплантации бактериальных изолятов из лёгких, обработанных антибиотиками. Аэрозольное введение *Lactobacillus rhamnosus* также усиливало иммунный ответ против метастазов B16. Кроме того, пробиотики и антибиотики повышали эффективность химиотерапии при запущенных метастазах B16. Таким образом, подтвердили роль микробиоты лёгких в процессе метастазирования и показали, что её направленное воздействие через аэрозольную терапию может предотвращать метастазы и усиливать ответ на химиотерапию [13].

Микробиом человека может влиять на результаты лечения рака, действуя непосредственно на месте опухоли, а также в кишечнике. В исследовании E. Riquelme и соавт. (2019 г.) обнаружено, что γ -протеобактерии способны метаболизировать 2',2'-дифтордеоксицитидин в его неактивную форму — 2',2'-дифтордеоксиуридин, что позволяет предположить, что наличие этой бактерии в протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (ПАПЖ) приведёт к развитию резистентности опухоли к гемцитабину (рис. 3) [6].

В исследовании D.J. Fulop и соавт. (2023 г.) в популяционную выборку включили 3850 пациентов с первичной метастатической ПАПЖ, получавших химиотерапию гемцитабином или фторурацилом как в качестве первой линии, так и в последующем лечении. Из 3850 пациентов, получавших первую линию лечения гемцитабином [3150 (81,8%)] или фторурацилом [700 (18,2%)], 2178 (56,6%) принимали антибиотики. Приём антибиотиков был связан с улучшением общей выживаемости на 11% (ОР 0,89; 95% ДИ 0,83–0,96; $p=0,003$) и выживаемости, специфичной для рака, на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,77–0,92; $p<0,001$) у пациентов, получавших гемцитабин. Для фторурацила такой связи не наблюдалось. Среди пациентов, получавших гемцитабин и антибиотики, непенициллиновые β -лактамы, отмечено улучшение выживаемости на 11%

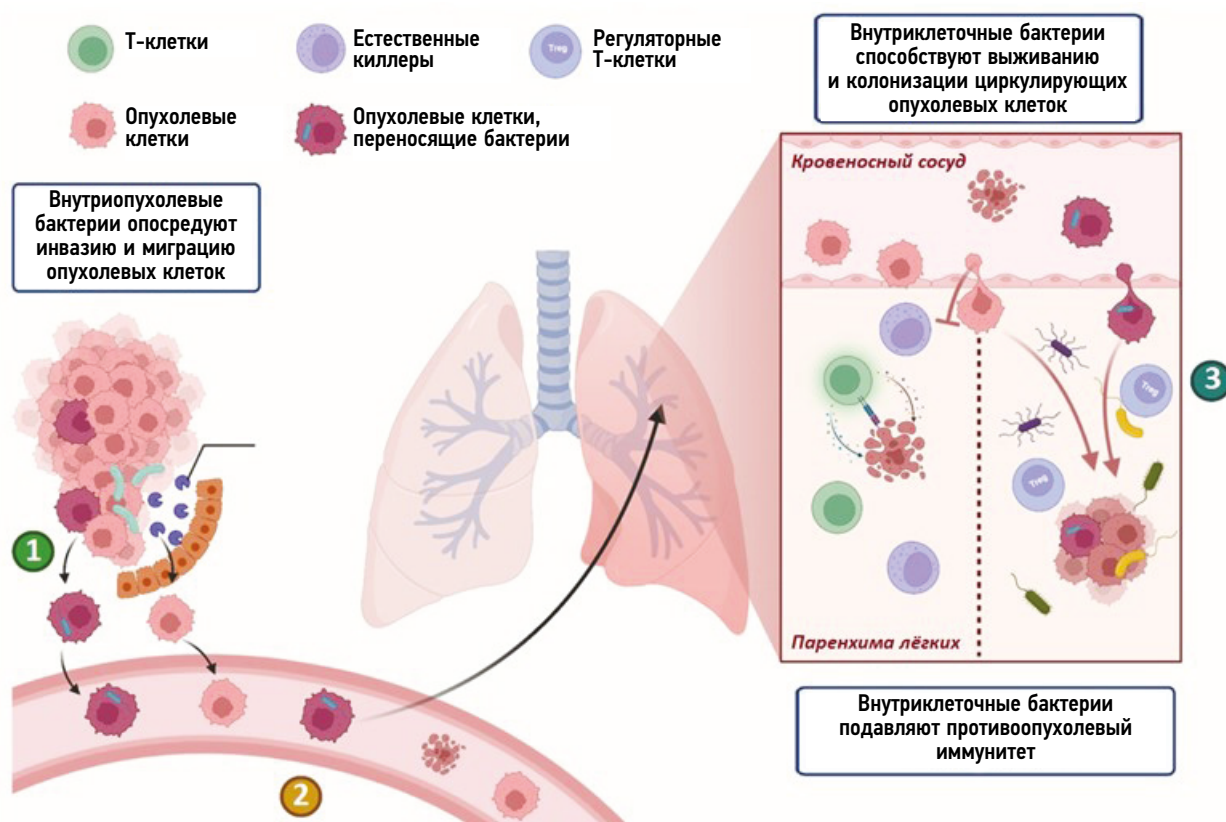


Рис. 3. Внутриклеточные бактерии способствуют метастазированию опухоли на трёх стадиях процесса: 1 — инвазия и миграция; 2 — поддержание выживания циркулирующих опухолевых клеток; 3 — целевая колонизация опухолевых клеток. Как в первичной опухоли, так и в метастазах внутритропуховые бактерии играют решающую роль в метастатическом процессе.

Fig. 3. Three stages of tumor metastasis are facilitated by intracellular bacteria: 1 — invasion and migration; 2 — maintenance of circulating tumor cell survival; 3 — targeted colonization of tumor cells. Both in the primary tumor and in the metastases, intratumor bacteria are crucial to the metastatic process.

(ОР 0,89; 95% ДИ 0,81–0,97; $p=0,01$). Таким образом, приём антибиотиков во время химиотерапии был связан с улучшением выживаемости у пациентов, получавших гемцитабин, но не фторурацил. Это позволяет предположить, что антибиотики могут модулировать бактериально-опосредованную резистентность к гемцитабину и улучшать исходы при раке поджелудочной железы [14].

С. Jin и соавт. (2019 г.) обнаружили, что введение метронидазола снижает рост опухоли лёгких на моделях мышей с мутацией *KRAS* и потерей *TP53*. Комменсальные бактерии стимулировали Myd88-зависимую выработку IL-1 β и IL-23 миелоидными клетками, что индуцировало пролиферацию и активацию V γ 6+V δ 1+ $\gamma\delta$ Т-клеток, продуцирующих IL-17 и другие эффекторные молекулы, способствующие воспалению и пролиферации опухолевых клеток [15].

При изучении влияния антибиотиков необходимо учитывать значение способа их введения. Так, например, А. Fu и соавт. (2022 г.) подтвердили, что пероральные антибиотики эффективно устраняют как кишечную микробиоту, так и внутритропуховые бактерии в моделях рака молочной железы, тогда как внутривенные антибиотики избирательно устраняют внутритропуховые бактерии, оставляя кишечную микробиоту в значительной степени

нетронутой. Это различие подчёркивает важность пути введения антибиотиков в терапии рака. Пероральные антибиотики нарушают системную бактериальную экосистему, включая бактерии внутри опухолей, что может иметь более широкие последствия для иммунных реакций и прогрессирования рака. Напротив, внутривенные антибиотики обеспечивают более целенаправленный подход, в частности модулируя внутритропуховые бактерии, не ставя под угрозу здоровье кишечника. Эти результаты свидетельствуют о том, что выбор пути введения антибиотиков может существенно влиять на эффективность и побочные эффекты лечения рака, включающего модуляцию микробиома [16].

Влияние микробиома на рост опухоли

При оценке особенностей онкобиома всегда учитывается его разнонаправленное действие. Известны микроорганизмы, обладающие онкогенным потенциалом. К таковым относят вирус Эпштейна–Барр и вирус папилломы человека, влияющие на развитие ЗНО носоглотки и ротоглотки соответственно [17, 18].

Наличие бактериальной инфекции *Helicobacter pylori* связывают с повышением частоты развития аденокарцином желудка и лимфом маргинальной

зоны — MALT-лимфом желудка, происходящих из клеток лимфоидной ткани, ассоциированных со слизистой оболочкой желудка [19, 20].

Доказано влияние вирусов гепатита В и С на развитие не только рака печени, но и ПАПЖ. J. Chakladar и соавт. (2020 г.) продемонстрировали, что ЗНО печени, индуцированные алкоголем, имеют отличные микробные профили от опухолей, индуцированных вирусом гепатита В. Это позволило предположить, что влияние микробиома печени на развитие ЗНО может быть разным в зависимости от преобладающего этиологического фактора. В совокупности данные исследователей показали, что вирус гепатита В и алкоголь действуют в онкобиоме, способствуя развитию опухоли, но также способны подавлять некоторые онкогенные микробы [21].

S. Kochkina и соавт. (2019 г.) обнаружили, что патологическое воздействие микроорганизмов реализуется через снижение барьерной функции поверхностного эпителия и инициацию бактериями процессов воспаления, а также накопление генетических повреждений

в эпителиальных клетках органов по причине воздействия микроорганизмов, несущих генотоксичные маркеры [22]. Пример микроорганизма, обладающего генотоксичностью, — кишечная палочка, которая продуцирует токсин колибактин (*pk+*). Колибактин индуцирует повреждение ДНК, вызывая нарушения, типичные для специфического мутационного профиля колоректального рака, основанного на вставках и делециях [22, 23].

A. Coughoux и соавт. (2014 г.) в исследовании *in vitro* и *in vivo* показали, что колибактин, продуцируемый кишечной палочкой, усиливает рост опухоли как в ксено-трансплантате, так и в моделях КРР на мышах [24].

Z. Liu и соавт. (2023 г.) изучали роль внутриопухолевых бактерий на всех стадиях онкогенеза, развития первичной опухоли и метастазирования. Помимо бактерий из первичного очага опухоли, в процессе метастазирования и колонизации также участвуют комменсальные бактерии из очага метастазирования и даже внутриклеточные бактерии циркулирующих опухолевых клеток (рис. 4) [8].

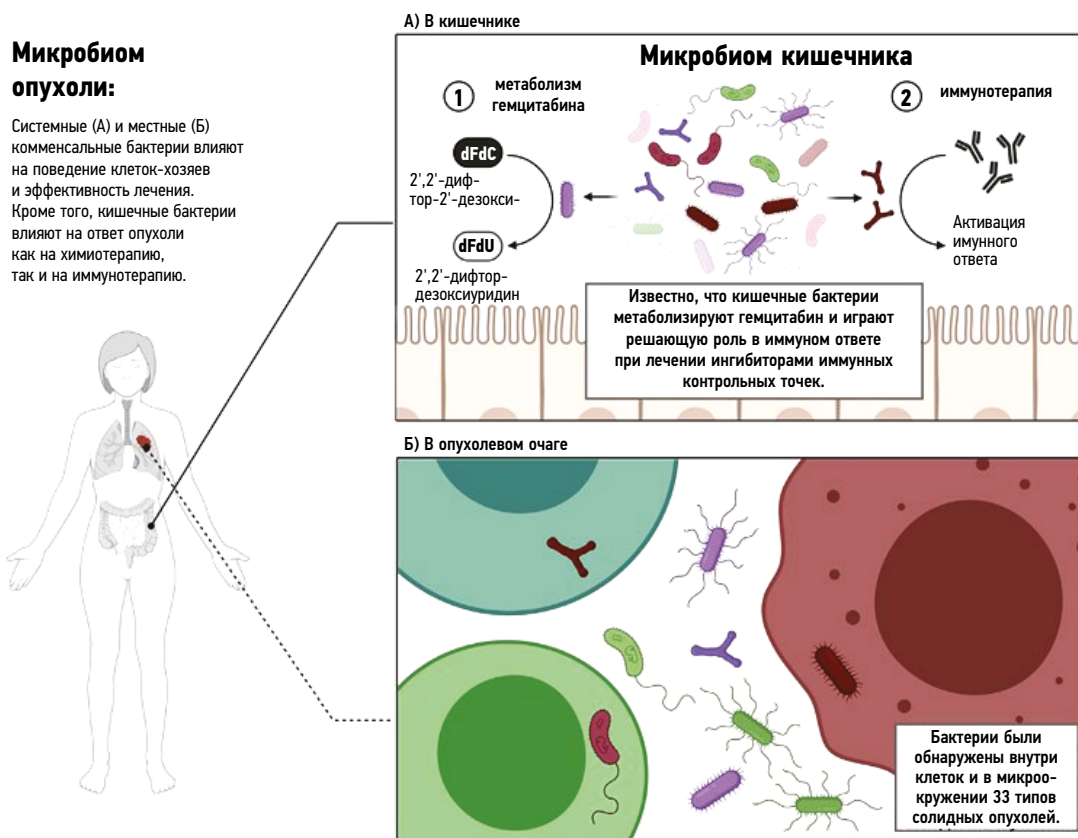


Рис. 4. Влияние микробиома на рак. Микробиом человека может влиять на прогрессирование рака, действуя непосредственно на месте опухоли, а также в кишечнике. А) В кишечнике относительные показатели численности бактерий связаны с выживаемостью при раке. Кроме того, присутствие специфических бактерий в кишечнике может усиливать метаболизм гемцитабина, снижая его химиотерапевтический эффект. В отношении иммунотерапии наличие микробиома необходимо для обеспечения эффективности препаратов, блокирующих иммунные контрольные точки. Б) В опухолевом очаге бактерии присутствуют как в микроокружении опухоли, так и внутри опухолевых клеток.

Fig. 4. Effects of microbiome on cancer. The human microbiome can affect cancer progression through roles directly at the tumour site, as well as in the gut. A) In the gut, bacterial relative abundance measures have been associated with cancer survival. Furthermore, the presence of specific bacteria in the gut has the ability to metabolize the chemotherapeutic agent gemcitabine, decreasing its effectiveness. For immunotherapy, the presence of a microbiome is necessary to mediate the effectiveness of immune checkpoint blockade drugs. B) At the cancer site, bacteria are present both in the tumour milieu, and also inside tumour cells.

С. Guo и соавт. (2023 г.) и М. Rubinstein и соавт. (2019 г.) продемонстрировали один из механизмов воздействия бактерий на опухолевый процесс на примере *Fusobacterium nucleatum*. Исследователи доказали, что бактерия прикрепляется к тканям толстой кишки благодаря своему уникальному адгезину FadA, последний связывается с E-кадгерином на поверхности клеток толстой кишки и активирует передачу сигналов β -катенина и аннексина A1, что приводит к воспалительным и канцерогенным реакциям [25, 26]. Эта бактерия может экспрессировать белок Far2 в микроокружении опухоли, который соединяется с рецептором Т-клеточного иммуноглобулина и домена ITIM (TIGIT) иммунных клеток, ингибирует цитотоксичность естественных киллеров (NK) и активацию Т-клеток. Описанные реакции вызывают иммуносупрессивный эффект и могут привести к росту и метастазированию ЗНО [26].

L. Parhi и соавт. (2020 г.) подтвердили, что *Fusobacterium nucleatum* при раке молочной железы может индуцировать экспрессию матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9) и способствовать метастазированию рака молочной железы [27].

V. Le Noci и соавт. (2020 г.) пришли к заключению, что лёгочные бактерии способствуют метастазированию меланомы в лёгкие за счёт увеличения количества Treg-клеток и уменьшения активности NK-клеток, что способствует иммуносупрессии в микроокружении. Это позволило исследователям предположить, что воздействие на указанные микроорганизмы может снизить метастатическую активность опухоли [13].

Тканевый микробиом также влияет на микроокружение опухоли. В литературе описано 4 основных механизма воздействия бактерий на опухоль:

1. Прямое взаимодействие с клетками ЗНО и инициация сигнального каскада через активацию семейства трансмембранных рецепторов (GPCR и RTK).
2. Стимулирование иммунной системы человека грам-отрицательными бактериями путём связывания с Толл-подобными рецепторами 4 (TLR4), приводящее к местному иммунному ответу.
3. Косвенное влияние на поведение опухолевых клеток путём локального изменения pH и генерации активных форм кислорода (ROS).
4. Изменение метаболизма раковых клеток посредством выделения молекул, влияющих на клетки-хозяева, и конкуренции за основные метаболиты внутри опухоли [6].

D. Nejman и соавт. (2020 г.) проанализировали 1526 образцов опухолей вместе с прилегающими к ним нормальными тканями. Все образцы поделили по принадлежности к 7 различным типам рака: опухоли молочной железы, лёгких, яичников, поджелудочной железы, меланомы, костей и головного мозга. С помощью различных использованных методов визуализации исследователям удалось не только подтвердить наличие бактерий

в опухолях, но и продемонстрировать их внутриклеточную локализацию как в раковых, так и в иммунных клетках. Авторы пришли к выводу, что проникновение бактерий в клетки обусловлено «дефицитом» клеточных стенок — свойством, присущим бактериям (L-формам), частично или полностью лишённым клеточной стенки, но сохранившим способность к развитию. «Дефицит» клеточной стенки обеспечивает возможность свободного обмена ДНК бактерий с окружающей средой и имеет значение в процессе метастазирования опухолевых клеток [28]. Раковые клетки обладают способностью перемещаться в определённые участки тканей и переносить с собой бактерии, одновременно формируя преметастатическую нишу, создавая условия для дальнейшего формирования метастазов [29]. Преметастатическая ниша — комплексное понятие, объединяющее стромальные клетки, сосуды, экстрацеллюлярный матрикс и их изменения при взаимодействии с первичной опухолью. Таким образом, бактериальные микроорганизмы в числе прочих механизмов метастазирования могут участвовать в подготовке конкретных органов-реципиентов к имплантации метастатического клона [30].

М. Song и соавт. (2020 г.) обнаружили связь между элементами кишечного микробиома (включая специфические микроорганизмы, сигнальные пути и метаболиты, связанные с микробиотой) и риском колоректального рака (КРР). Однако остаётся неясным, способствуют ли изменения кишечного микробиома развитию спорадического КРР или являются его результатом. Изменения кишечного микробиома могут опосредовать или модифицировать влияние факторов окружающей среды на риск развития КРР. Факторы риска рака, в свою очередь, также влияют на микробиом кишечника, изменяют его структуру и функции, а также метаболические и иммунные пути, которые опосредуют развитие КРР. На основании изученных эпидемиологических и лабораторных данных о влиянии микробиома, диеты и факторов окружающей среды на заболеваемость и исходы КРР исследователи предполагают, что особенности кишечного микробиома можно использовать для скрининга КРР, а изменения микробиома — для профилактики и лечения. Для изучения этих стратегий требуются комплексные проспективные исследования [31].

Влиянием онкобиома может быть обусловлено как увеличение роста опухоли, так и замедление её развития. В доклиническом исследовании S. Dasari и соавт. (2017 г.) продемонстрировали, что диета и приём пре- и пробиотиков могут проявлять выраженные противоопухолевые свойства за счёт усиления иммунного ответа. Положительное влияние микроорганизмов исследователи объясняли активизацией механизмов модуляции апоптоза и дифференцировки опухолевых клеток, продукцией провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-12 и IFN- γ), антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), а также антиангиогенных факторов, которые

приводят к снижению уровня специфических для рака белков, содержания полиаминов и проканцерогенных ферментов [32].

Y. He и соавт. (2021 г.) и C. Danne и соавт. (2021 г.) обнаружили, что оксипутират натрия может повышать противоопухолевую терапевтическую эффективность в связи с ID2-зависимой регуляцией CD8⁺ Т-клеточного иммунитета. Это позволило исследователям предположить, что кишечная микробиота способна модулировать чувствительность опухоли к химио- или иммунотерапии, и метаболиты кишечных микробов могут быть эффективны в комплексной противоопухолевой терапии [33, 34].

Результаты описанных исследований позволяют убедительно говорить о влиянии бактерий не только на возникновение опухоли, но и на её дальнейшее поведение в организме. В то же время Международный консорциум ракового микробиома в 2019 г. сделал откровенное заявление: «В настоящее время нет прямых доказательств того, что комменсальный микробиом человека является ключевым фактором, определяющим этиопатогенез рака» [35].

Перспективные направления в использовании микробиома в профилактике и лечении злокачественных новообразований

Возможность использования микроорганизмов и их влияния на опухолевые процессы в лечении ЗНО служит предметом научных дискуссий. D. Qu и соавт. (2022 г.) изучили профили внутриопухолевого микробного сообщества на образцах тканей пациентов с первичным раком печени. Выявлены различия микробной популяции не только в ткани карциномы и соответствующих соседних неопухолевых тканях, но и в разных гистопатологических подтипах первичного рака печени, что определяло различный прогноз. Исследователи установили, что количество определённых бактерий, оказывающих противоопухолевое действие на уровне семейства и рода, таких как *Pseudomonadaceae*, уменьшалось в ткани опухоли и было линейно связано с прогнозом для пациентов с первичным раком печени [36].

Характеристики онкобиома потенциально могут быть использованы как диагностический и прогностический фактор и могут составить основу новой стратегии для ранней клинической диагностики и лечения. В настоящее время обсуждается возможность бактериологической терапии рака, включающей использование живых бактерий в специальном лечении ЗНО. Однако первые попытки применения микроорганизмов в противоопухолевой терапии привели к опасным побочным реакциям, таким как септический шок и смерть от инфекционных осложнений. Это ограничило прогресс дальнейшей разработки такой лечебной стратегии [37].

BF-L Sieow и соавт. (2021 г.) продемонстрировали, что нежелательные явления бактериологической терапии связаны с высокой вирулентностью некоторых бактерий.

С развитием технологии генетического редактирования стало возможно искусственное ослабление бактерий и усиление их противоопухолевого влияния [38]. Y. Bao и соавт. (2022 г.) модифицировали *Salmonella*, *Listeria* и *Clostridium* с целью повышения способности облигатных анаэробных бактерий воздействовать на опухоль и минимизации системной токсичности факультативных анаэробных бактерий [39]. *Clostridium* выделяет различные экзотоксины, способные нейтрализовать раковые клетки. F. Janke и соавт. (2021 г.) попробовали ввести внутрь опухоли ослабленный штамм, что в итоге привело к лизису опухолевых клеток и активации воспаления, но несмотря на это токсические побочные эффекты были значительными [40].

Бактериологическая терапия, помимо прямого уничтожения опухолевых клеток, может действовать опосредованно, повышая чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии либо другому лекарственному лечению, что в совокупности усилит эффект противоопухолевого лечения [41].

Бактериальные платформы

Вдохновлённые преимуществами противораковой терапии на основе бактерий, исследователи разработали генетически модифицированные бактериальные «платформы» для доставки различных противоопухолевых агентов. Этот подход основан не на прямом уничтожении опухолевых клеток бактериями, а на возможности бактерий выступать в качестве носителей терапевтических средств и высвобождать их во время колонизации [42]. В основе методики лежит способность некоторых бактерий к росту преимущественно в опухолевой среде, запрограммированный с помощью технологий геной инженерии бактериальный лизис в опухоли и высвобождение белков с противоопухолевой активностью [43].

A. Kubiak и соавт. (2021 г.) продемонстрировали, что ослабленные штаммы *Clostridium sporogenes* как транспортные платформы могут доставлять в опухоль различные «грузы». Генетически модифицированные бактерии вырабатывают противораковый цитокин IL-2, который способствует пролиферации Т-клеток и уменьшению роста опухоли [44].

Ингибирование иммуносупрессии, вызванной опухолью, — перспективный путь в лечении рака. T. Phan и соавт. (2019 г.) провели исследование возможности использования ослабленной *Salmonella typhimurium* в иммунотерапии рака. Пациенты с КРР остаются в значительной степени резистентными к современным иммунотерапевтическим стратегиям. Частично это обусловлено гиперэкспрессией белка иммунной контрольной точки — индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO). IDO является важным ферментом, способствующим опосредованной опухолью иммуносупрессии, наличие которого коррелирует с плохим прогнозом у пациентов с КРР. В результате исследования на двух мышинных моделях колоректального рака

подтверждена возможность использования *Salmonella typhimurium* для доставки в опухоль плазмид коротких РНК, образующих шпильки (shRNA), нацеленных на IDO (shIDO-ST). В результате продемонстрировано значительное снижение риска прогрессирования опухоли в группах, получавших лечение, по сравнению с контрольной группой (HR=0,45, 95% ДИ 0,32–0,63). Эти результаты свидетельствуют о том, что терапия на основе сальмонеллы может быть перспективным подходом к лечению рака, особенно опухолей, устойчивых к традиционным методам лечения. Исследование подчёркивает необходимость дальнейших клинических испытаний для оптимизации безопасности и эффективности [45].

Использование *Salmonella typhimurium* в лечении рака в связи с её способностью избирательно нацеливаться и колонизировать опухолевые ткани изучалось и Z. Yang и соавт. (2023 г.). Доклинические результаты продемонстрировали значительную регрессию опухоли, при этом коэффициенты относительного риска указывают на снижение риска прогрессирования опухоли в группах, получавших лечение, по сравнению с контрольной группой (HR=0,45, 95% ДИ 0,32–0,63) [46].

Через подавление экспрессии индоламина-2,3-диоксигеназы в опухоли *Salmonella typhimurium* приводит к массивной внутриопухолевой гибели клеток, связанной со значительной инфильтрацией опухоли полиморфноядерными нейтрофилами [4]. Таким образом, учитывая способность *Salmonella typhimurium* колонизировать опухолевые ткани, после генетической модификации с целью повышения противоопухолевой активности и снижения вирулентности данный вид бактерий может стать идеальной транспортной платформой для доставки противоопухолевых соединений непосредственно в опухоль. Клинические испытания показали меньшую эффективность данного метода, кроме того, зарегистрированы случаи прогрессирования опухоли и метастазирования. Это позволяет утверждать, что технологию использования *Salmonella typhimurium* необходимо совершенствовать, прежде чем её можно будет безопасно и эффективно использовать [47].

Фекальная микробиота

Учитывая положительное и отрицательное влияние микробиома на эффективность лечения ЗНО, научный интерес представляет изучение возможностей его видоизменения для получения необходимого терапевтического результата. Один из возможных путей воздействия на онкобиом — трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ). ТФМ представляет собой процедуру введения взвеси фекалий здорового донора в кишечный тракт реципиента с целью терапии или профилактики ряда заболеваний посредством изменения микробиома реципиента. Применение ТФМ для лечения рецидивирующей и рефрактерной инфекции *Clostridium difficile* рекомендовано экспертами Европейской консенсусной конференции

по трансплантации фекальной микробиоты в клинической практике (2017 г.) [48].

E.N. Baruch и соавт. (2020 г.) провели клиническое исследование 1-й фазы, в котором оценили безопасность и возможность применения ТФМ с последующей анти-PD-1-иммунотерапией у 10 пациентов с метастатической меланомой, продемонстрировавшей резистентность к инициальной анти-PD-1-терапии. Клинический ответ на терапию отмечен у трёх пациентов, включая два частичных ответа и один полный ответ. Исследователи отметили связь применения ТФМ с инфильтрацией опухоли иммунными клетками и с благоприятными изменениями в профилях экспрессии генов как в слизистой оболочке кишечника, так и в микроокружении опухоли. Результаты позволяют предположить, что изменения фекальной микробиоты могут иметь значение при лечении рака [49].

Возможности изменения микробиома кишечника с целью повышения эффективности противоопухолевой терапии, и в частности иммунотерапии, находятся на этапе изучения. Разрабатываются различные стратегии воздействия на микробиом, включая изменения рациона питания, использование пробиотиков, пребиотиков или отдельных антибиотиков, ТФМ [50–52].

L. Shui и соавт. (2020 г.) описали недавние достижения в понимании регуляторной взаимосвязи между микробиомом кишечника и иммунотерапией рака, обобщили потенциальные молекулярные механизмы, лежащие в основе этого взаимодействия, которые могут служить основой для использования различных видов кишечных бактерий в качестве потенциальных инструментов для управления резистентностью ЗНО к иммунотерапии.

Хотя некоторые исследователи подтвердили влияние кишечной микробиоты на эффективность противоопухолевой иммунотерапии, полученных данных недостаточно и они являются противоречивыми. Нерешённым остаётся вопрос о конкретных видах микроорганизмов, участвующих в улучшении иммунного ответа опухоли. Исследования, проведённые на аналогичных когортах пациентов с одинаковым лечением, показали, что определённые типы бактерий могут оказывать разнонаправленное действие на эффективность иммунотерапии. Одной из причин различий в результатах исследований может быть то, что опухолевое микроокружение является уникальным для каждой опухоли и может обладать исключительной чувствительностью к специфической комменсальной микробиоте. Кроме того, во многих исследованиях ТФМ применялась на экспериментальных животных, и исследователям ещё предстоит определить, следует ли ожидать такой же эффект в условиях организма человека. Необходимы дальнейшие клинические исследования ТФМ от донора к реципиенту.

Анализ состава микробиома кишечника потенциально может стать рутинным тестом для точной оценки здоровья онкологических больных и помочь предсказать реакцию и побочные эффекты противоопухолевого лечения [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом человека играет ключевую роль в поддержании гомеостаза и влияет на множество процессов, включая иммунный ответ, метаболизм и даже развитие ЗНО. Современные исследования демонстрируют, что состав микробиоты может существенно влиять на эффективность противоопухолевой терапии, включая иммунотерапию и химиотерапию. В частности, определённые бактерии, такие как *Akkermansia muciniphila* и *Bifidobacterium spp.*, ассоциируются с улучшением ответа на лечение, тогда как другие, например *Fusobacterium nucleatum*, могут способствовать прогрессированию заболевания и развитию резистентности к терапии.

Применение антибиотиков у онкологических пациентов остаётся спорным вопросом. С одной стороны, антибиотики могут негативно влиять на выживаемость и эффективность иммунотерапии, с другой — в некоторых случаях они способны модулировать микробиом и улучшать ответ на лечение, как это было показано при раке поджелудочной железы. Важным аспектом считается способ введения антибиотиков: пероральный приём может влиять как на кишечную, так и на внутриопухолевую микробиоту, тогда как внутривенное введение воздействует преимущественно на опухолевые бактерии.

Перспективное направление в онкологии — использование бактериальных платформ для доставки противоопухолевых агентов, а также трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) для модуляции иммунного ответа. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, многие вопросы остаются нерешёнными. Необходимы дальнейшие исследования для определения конкретных видов бактерий, влияющих на эффективность терапии, а также для разработки безопасных и эффективных стратегий воздействия на микробиом.

В целом микробиом представляет собой важный фактор, который необходимо учитывать при разработке новых подходов к лечению рака. Углубление понимания

взаимодействия между микробиотой и опухолью открывает новые возможности для персонализированной медицины и повышения эффективности существующих методов терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.А. Терехова — написание текста; А.Ф. Лазарев — концепция работы, сбор и анализ материала, редактирование текста рукописи; Д.Н. Арутюнян — сбор и анализ материала; В.Д. Петрова — сбор и анализ материала. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние 3 года, о которых необходимо сообщить.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. S.A. Terekhova — writing the text; A.F. Lazarev — concept of the work, collection and analysis of the material, editing the text of the manuscript; D.N. Arutyunyan — collection and analysis of the material; V.D. Petrova — collection and analysis of the material. All authors approved the manuscript (the publication version), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.

Funding source. No funding.

Disclosure of interests. The authors declare the absence of relationships, activities and interests (personal, professional or financial) related to third parties (commercial, non-profit, private), whose interests may be affected by the content of the article, as well as other relationships, activities and interests over the past three years, which must be reported.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition revisited: Old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0
2. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821
3. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154–158.
4. Blache C, Manuel E, Kaltcheva T, et al. Systemic delivery of *Salmonella typhimurium* transformed with IDO shRNA enhances intratumoral vector colonization and suppresses tumor growth. *Cancer Res*. 2012;72(24):6447–6456. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0193
5. Charles A, Thomas R. The Influence of the microbiome on the innate immune microenvironment of solid tumors. *Neoplasia*. 2023;37:100878. doi: 10.1016/j.neo.2023.100878
6. Marshall E, Telkar N, Lam W. Functional role of the cancer microbiome in the solid tumour niche. *Curr Res Immunol*. 2021;2(19):1–6. doi: 10.1016/j.crimmu.2021.01.001
7. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. *Cell*. 2019;178(4):795–806.e12. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.008
8. Liu Z, Hong L, Ling Z. Potential role of intratumor bacteria outside the gastrointestinal tract: More than passengers. *Cancer Med*. 2023;12(16):16756–16773. doi: 10.1002/cam4.6298
9. Routy B, Gopalakrishnan V, Daillère R, et al. The gut microbiota influences anticancer immunosurveillance and general health. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(6):382–396. doi: 10.1038/s41571-018-0006-2
10. Elkrief A, El Raichani L, Richard C, et al. Antibiotics are associated with decreased progression-free survival of advanced melanoma patients treated with immune

- p>checkpoint inhibitors.
- Oncoimmunology*
- . 2019;8(4):e1568812. doi: 10.1080/2162402X.2019.1568812
11. Wilson BE, Routy B, Nagrial A, Chin VT. The effect of antibiotics on clinical outcomes in immune-checkpoint blockade: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(3):343–354. doi: 10.1007/s00262-019-02453-2
12. Morrell S, Kohonen-Corish MRJ, Ward RL, et al. Antibiotic exposure within six months before systemic therapy was associated with lower cancer survival. *J Clin Epidemiol*. 2022;147(12):122–131. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.04.003
13. Le Noci V, Guglielmetti S, Arioli S, et al. Modulation of pulmonary microbiota by antibiotic or probiotic aerosol therapy: a strategy to promote immunosurveillance against lung metastases. *Cell Reports*. 2018;24(13):3528–3538. doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.090
14. Fulop DJ, Zylberberg H, Wu YL, et al. Association of antibiotic receipt with survival among patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma receiving chemotherapy. *JAMA Network Open*. 2023;6(3):e234254. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.4254
15. Jin C, Lagoudas GK, Zhao C, et al. Commensal microbiota promote lung cancer development via $\gamma\delta$ T cells. *Cell*. 2019;176(5):998–1013. e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.040
16. Fu A, Yao B, Dong T, et al. Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer. *Cell*. 2022;185(8):1356–1372.e26. doi: 10.1016/j.cell.2022.02.027
17. Bruce JP, Yip K, Bratman SV, et al. Nasopharyngeal cancer: Molecular landscape. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3346–3355. doi: 10.1200/JCO.2015.60.7846
18. Taberna M, Mena M, Pavón MA, et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2386–2398. doi: 10.1093/annonc/mdx304
19. Peek RM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(1):28–37. doi: 10.1038/nrc703
20. Salar A. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(2):65–71. doi: 10.1016/j.medcle.2018.09.009
21. Chakladar J, Wong LM, Kuo SZ, et al. The Liver microbiome is implicated in cancer prognosis and modulated by alcohol and hepatitis B. *Cancers*. 2020;12(6):1642. doi: 10.3390/cancers12061642
22. Kochkina SO, Gordeev SS, Mammadli ZZ. Role of human microbiota in the development of colorectal cancer. *Tazovaya hirurgiya i onkologiya*. 2019;9(3):11–17. doi: 10.17650/2686-9594-2019-9-3-11-17
23. Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ *E. coli*. *Nature*. 2020;580(7802):269–273. doi: 10.1038/s41586-020-2080-8
24. Cougnoux A, Dalmaso G, Martinez R, et al. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. *Gut*. 2014;63(12):1932–1942. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305257
25. Guo C, Kong L, Xiao L, et al. The impact of the gut microbiome on tumor immunotherapy: from mechanism to application strategies. *Cell Biosci*. 2023;13(1):188. doi: 10.1186/s13578-023-01135-y
26. Rubinstein MR, Baik JE, M Lagana S, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer by inducing Wnt/ β -catenin modulator Annexin A1. *EMBO Rep*. 2019;20(4):e47638. doi: 10.15252/embr.201847638
27. Parhi L, Alon-Maimon T, Sol A, et al. Breast cancer colonization by *fusobacterium nucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression. *Nat Commun*. 2020;11(1):3259. doi: 10.1038/s41467-020-16967-2
28. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*. 2020;368(6494):973–980. doi: 10.1126/science.aay9189
29. Xavier JB, Young VB, Skufca J, et al. The cancer microbiome: distinguishing direct and indirect effects requires a systemic view. *Trends Cancer*. 2020;6(3):192–204. doi: 10.1016/j.trecan.2020.01.004
30. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012;22(2):292–298. doi: 10.1101/gr.126573.111
31. Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2020;158(2):322–340. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.048
32. Dasari S, Kathera C, Janardhan A, et al. Surfacing role of probiotics in cancer prophylaxis and therapy: A systematic review. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1465–1472. doi:10.1016/j.clnu.2016.11.017
33. He Y, Fu L, Li Y, et al. Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8+ T cell immunity. *Cell Metab*. 2021;33(5):988–1000. doi: 10.1016/j.cmet.2021.03.002
34. Danne C, Sokol H. Butyrate, a new microbiota-dependent player in CD8+ T cells immunity and cancer therapy? *Cell Rep Med*. 2021;2(7):100328. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100328
35. Scott AJ, Alexander JL, Merrifield CA, et al. International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. *Gut*. 2019;68(9):1624–1632. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318556
36. Qu D, Wang Y, Xia Q, et al. Intratumoral Microbiome of Human Primary Liver Cancer. *Hepatol Commun*. 2022;6(7):1741–1752. doi: 10.1002/hep4.1908
37. Duong MT-Q, Qin Y, You S-H, Min J-J. Bacteria-cancer interactions: bacteria-based cancer therapy. *Ex Mol Med*. 2019;51(12):1–15. doi: 10.1038/s12276-019-0297-0
38. Sieow BF-L, Wun KS, Yong WP, et al. Tweak to treat: reprogramming bacteria for cancer treatment. *Trends Cancer*. 2021;7(5):447–464. doi: 10.1016/j.trecan.2020.11.004
39. Bao Y, Cheng Y, Liu W, et al. Bacteria-based synergistic therapy in the backdrop of synthetic biology. *Front Oncol*. 2022;12(4):845346. doi: 10.3389/fonc.2022.845346
40. Janku F, Zhang HH, Pezeshki A, et al. Intratumoral injection of *Clostridium novyi*-NT spores in patients with treatment-refractory advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2021;27(1):96–106. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2065
41. Guo Y, Chen Y, Liu X, et al. Targeted cancer immunotherapy with genetically engineered oncolytic *Salmonella typhimurium*. *Cancer Lett*. 2019;469:102–110. doi: 10.1016/j.canlet.2019.10.033
42. Chen J, Li T, Liang J, et al. Current status of intratumour microbiome in cancer and engineered exogenous microbiota as a promising therapeutic strategy. *Biomed Pharmacother*. 2022;145(3):112443. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112443
43. Chowdhury S, Castro S, Coker C, et al. Programmable bacteria induce durable tumor regression and systemic antitumor immunity. *Nat Med*. 2019;25(7):1057–1063. doi: 10.1038/s41591-019-0498-z
44. Kubiak AM, Bailey TS, Dubois LJ, et al. Efficient secretion of murine IL-2 from an attenuated strain of *Clostridium sporogenes*, a novel delivery vehicle for cancer immunotherapy. *Front Microbiol*. 2021;12:669488. doi: 10.3389/fmicb.2021.669488
45. Phan T, Nguyen VH, D'Alincourt MS, et al. *Salmonella*-mediated therapy targeting indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO) activates

innate immunity and mitigates colorectal cancer growth. *Cancer Gene Ther.* 2020;27(3–4):235–245. doi: 10.1038/s41417-019-0089-7

46. Yang Z, Zou L, Yue B, Hu M. Salmonella typhimurium may support cancer treatment: a review. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2023;55(3):331–342. doi: 10.3724/abbs.2023007

47. Gniadek TJ, Augustin L, Schottel J, et al. A phase I, dose escalation, single dose trial of oral attenuated Salmonella typhimurium containing human IL-2 in patients with metastatic gastrointestinal cancers. *J Immunother.* 2020;43(7):217–221. doi:10.1097/CJI.0000000000000325

48. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017;66(4):569–580. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017

49. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-

refractory melanoma patients. *Science.* 2020;371(6529):602–609. doi: 10.1126/science.abb5920

50. Araujo DV, Watson GA, Oliva M, et al. Bugs as drugs: The role of microbiome in cancer focusing on immunotherapeutics. *Cancer Treat Rev.* 2020;92:102125. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102125

51. Helmink BA, Khan MAW, Hermann A, et al. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med.* 2019;25(3):377–388. doi: 10.1038/s41591-019-0377-7

52. Chen D, Wu J, Jin D, et al. Fecal microbiota transplantation in cancer management: Current status and perspectives. *Int J Cancer.* 2019;145(8):2021–2031. doi: 10.1002/ijc.32003

53. Shui L, Yang X, Li J, et al. Gut Microbiome as a potential factor for modulating resistance to cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2020;10:2989. doi: 10.3389/fimmu.2019.02989

ОБ АВТОРАХ

*** Терехова Светлана Александровна**, канд. мед. наук, ассистент;
адрес: Россия, 656038, Барнаул, пр. Ленина, д. 40;
ORCID: 0009-0001-4594-4529;
eLibrary SPIN: 7564-1647;
e-mail: asmu.oncology@mail.ru

Арутюнян Диана Нверовна;
ORCID: 0009-0006-8877-1329;
eLibrary SPIN: 3683-3972;
e-mail: doc.arutyunyan@gmail.com

Петрова Валентина Дмитриевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-7169-9646;
eLibrary SPIN: 2941-6649;
e-mail: valent_04@mail.ru

Лазарев Александр Федорович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1080-5294;
eLibrary SPIN: 1161-8387;
e-mail: lazarev@akzs.ru

AUTHORS' INFO

*** Svetlana A. Terekhova**, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Lecturer;
address: 40 Lenin ave, Barnaul, Russia, 656038;
ORCID: 0009-0001-4594-4529;
eLibrary SPIN: 7564-1647;
e-mail: asmu.oncology@mail.ru

Diana N. Arutyunyan;
ORCID: 0009-0006-8877-1329;
eLibrary SPIN: 3683-3972;
e-mail: doc.arutyunyan@gmail.com

Valentina D. Petrova, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-7169-9646;
eLibrary SPIN: 2941-6649;
e-mail: valent_04@mail.ru

Aleksandr F. Lazarev, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1080-5294;
eLibrary SPIN: 1161-8387;
e-mail: lazarev@akzs.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author