



Особенности микробиоты при различных злокачественных новообразованиях

Л. Г. Соленова^{1✉}, Н. И. Рыжова¹, И. А. Антонова¹, Г. А. Белицкий¹,
К. И. Кирсанов^{1,2}, М. Г. Якубовская^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ lsolenova@mail.ru

Аннотация

Развитие омиксных технологий и секвенирования существенно расширили представление о роли микроорганизмов, населяющих различные органы человека и в совокупности составляющих его микробиоту, в развитии рака. Обширная литература последних лет, посвященная различным аспектам участия микробиоты в канцерогенезе, обосновывает актуальность анализа влияния ее особенностей на процессы канцерогенеза в различных органах человека.

Цель исследования. Анализ литературных данных, посвященных ключевым вопросам взаимосвязи микробиома человека с риском развития онкологических заболеваний и открывающих возможные перспективы его использования в диагностике, терапии и профилактике рака.

Материалы и методы. Проведен поиск литературы по базам данных NCBI MedLine (PubMed), Scopus, Web of Science, исходя из расширенного перечня ключевых слов, включающего все рассматриваемые в обзоре локализации злокачественных новообразований (ЗНО). Использованы оригинальные исследования, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, традиционные, систематические и зонтичные обзоры, опубликованные в последние годы.

Результаты. Исследования последних лет с использованием омиксных технологий показали существенные различия в составе микробных сообществ здоровых и опухолевых тканей и позволили получить характеристику потенциальной опухолевой микробиоты при некоторых видах рака. Микробиота, присутствующая в различных органах человека, путем миграции или образуя метаболические оси между органами, формирует сеть, посредством которой осуществляет взаимодействие. Важную роль в канцерогенезе играет дисбиоз, наличие которого в одном органе может негативно сказываться на состоянии других отделенных органов и способствовать развитию в них патологических состояний.

Заключение. Многочисленные исследования, проведенные за последнее десятилетие, выявили сложные взаимоотношения между микроорганизмами, опухолью и организмом «хозяина», отражающие многообразные эффекты влияния микробиоты на различные органоспецифические виды ЗНО. Выделены опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также локализации вне его, имеющие значимые бактериальные ассоциации, для более четкого понимания многогранных механизмов, с помощью которых микробиота влияет на рак. Полученные к настоящему времени данные позволяют дополнить наметившиеся возможности использования микробиоты в клинической практике, что является новым подходом к профилактике и лечению ЗНО.

Ключевые слова:

микробиота, микробиом, злокачественные новообразования, канцерогенез, механизмы, эпидемиологические исследования

Для цитирования: Соленова Л. Г., Рыжова Н. И., Антонова И. А., Белицкий Г. А., Кирсанов К. И., Якубовская М. Г. Особенности микробиоты при различных злокачественных новообразованиях. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(3): 85-102. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-7> EDN: MCIPTP

Для корреспонденции: Соленова Лия Геннадьевна – д.б.н., научный консультант отдела химического канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
E-mail: lsolenova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4443-8376>, SPIN: 9946-6437, AuthorID: 112084, Scopus Author ID: 6507073123, Web of Science ResearcherID: ACA-0800-2022

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-65-00003).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 06.06.2024; одобрена после рецензирования 04.07.2024; принята к публикации 27.08.2024.

Features of the microbiota for various malignant neoplasms

L. G. Solenova^{1✉}, N. I. Ryzhova¹, I. A. Antonova¹, G. A. Belitsky¹, K. I. Kirsanov^{1,2}, M. G. Yakubovskaya^{1,2}

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia Federation

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia Federation

✉ lsolenova@mail.ru

Abstract

The development of omics technologies and sequencing has significantly expanded the understanding of the role of microorganisms that inhabit various human organs and collectively make up its microbiota in the development of cancer. The extensive literature of recent years devoted to various aspects of the participation of the microbiota in carcinogenesis substantiates the relevance of analyzing the impact of its features on the processes of carcinogenesis in various human organs.

Purpose of the study. Analysis of literature data on the key issues of the relationship between the human microbiome and the risk of cancer and explore possible prospects for its use in the diagnosis, therapy and prevention of cancer.

Materials and methods. A literature search was carried out in the databases NCBI MedLine (PubMed), Scopus, Web of Science, based on an extended list of keywords that included all the localizations of malignant neoplasms (MNs) considered in the review. Original studies, meta-analyses, randomized controlled trials, and reviews published in recent years were used.

Results. Recent studies using omics technologies have shown significant differences in the composition of microbial communities of healthy and tumor tissues and have made it possible to characterize the potential tumor microbiota in some types of cancer. The microbiota present in the various organs of the human body forms a network through which it interacts via migration or by forming metabolic axes between organs. Dysbiosis plays an important role in carcinogenesis, and its presence in one organ can negatively affect the condition of other distant organs and contribute to the development of pathological conditions in them.

Conclusion. Numerous studies conducted over the past decade have revealed a complex relationship between microorganisms, tumors, and the host, reflecting the diverse effects of the microbiota on various organ-specific types of MNs. Gastrointestinal tract tumors, as well as sites outside it with significant bacterial associations, have been identified for a better understanding of the multifaceted mechanisms by which the microbiota influences cancer. The data obtained so far complement the emerging possibilities of using the microbiota in clinical practice, which represents a new approach to the prevention and treatment of malignant neoplasms.

Keywords:

microbiota, microbiome, malignant neoplasms, carcinogenesis, mechanisms, epidemiological studies

For citation: Solenova L. G., Ryzhova N. I., Antonova I. A., Belitsky G. A., Kirsanov K. I., Yakubovskaya M. G. Features of the microbiota for various malignant neoplasms. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(3): 85-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-7> EDN: MCIPTR

For correspondence: Liya G. Solenova – Dr. Sci. (Biology), Scientific consultant of the Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia

Address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

E-mail: lsolenova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4443-8376>, SPIN: 9946-6437, AuthorID: 112084, Scopus Author ID: 6507073123, Web of Science ResearcherID: ACA-0800-2022

Funding: this research has been carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 23-65-00003).

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 06.06.2024; approved after reviewing 04.07.2024; accepted for publication 27.08.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Организм человека является средой обитания для более чем одного триллиона разнообразных комменсальных микробов, играющих решающую роль в обеспечении здоровья человека. Они присутствуют на коже, в полости рта, кишечнике, влагалище и т.д. Их типы и количество отличаются не только у разных людей, но и в разных органах. Например, число бактерий в желудке и двенадцатиперстной кишке составляет от 10^2 до 10^3 на грамм содержимого, в тонкой кишке – от 10^4 до 10^7 , в толстой кишке – от 10^{11} до 10^{12} микробных клеток, составляя 60 % фекальной массы [1].

Многочисленные исследования, проведенные за последнее десятилетие, показали, как микробиом влияет на органоспецифические виды рака, изменяя энергетический баланс организма, способствуя ожирению, синтезируя генотоксины и малые сигнальные молекулы, а также активируя и регулируя иммунный ответ и метаболизм неперевариваемых пищевых компонентов, ксенобиотиков, фармацевтических препаратов. Такие факторы, как диета, окружающая среда, генетика хозяина и т.д., могут быть причиной широкого микробного разнообразия. Микробиота, присутствующая у здоровых и больных людей, различна. Ее изменения путем сложных молекулярных механизмов могут вести к развитию различных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований (ЗНО), что на популяционном уровне проявляется в повышении риска и онкологической заболеваемости [2]. Объем научной литературы, посвященной взаимосвязи микробиома человека с риском развития онкологических заболеваний, весьма обширен и неуклонно увеличивается в последние годы.

Цель исследования: анализ литературных данных, посвященных ключевым вопросам взаимосвязи микробиома человека с риском развития онкологических заболеваний и открывающих возможные перспективы его использования в диагностике, терапии и профилактике рака.

Проведен поиск литературы по базам данных NCBI MedLine (PubMed), Scopus, Web of Science, исходя из расширенного перечня ключевых слов, включающего все рассматриваемые в обзоре локализации ЗНО: желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), органы дыхания, мочеполовая система, репродуктивные органы, кожа, саркомы. Использованы оригинальные исследования, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, традиционные, систематические и зонтичные обзоры, преимущественно опубликованные в последние годы.

Микробиота желудочно-кишечного тракта и злокачественные новообразования

Расчетное число случаев ЗНО, сопряженных с действием биологических агентов, в 2018 г. в мире составило 2,2 млн. Безусловным лидером по распространенности в популяции является бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), с присутствием которой в организме человека связывают повышенный риск развития рака желудка (РЖ) и ряда других новообразований (по расчетам, 810 000 случаев). Вирусы гепатита В (360 000 случаев) и С (160 000 случаев) способствуют развитию рака печени, многочисленная группа вирусов папилломы человека (ВПЧ) – рака шейки матки (690 000 случаев) [3].

Роль микробиоты полости рта в патогенезе различных ЗНО

Ротовая полость человека является важнейшим резервуаром микробиоты, где идентифицировано около 1000 видов микроорганизмов, составляющих ее микробиом с многообразием бактерий, грибов, вирусов, архей и простейших [4]. Для их систематизации создана специальная база данных микробиома полости рта человека – Human Oral Microbiome Database (HOMD) [5]. Микробиота полости рта вовлечена в переваривание пищи, участвует в поддержании здоровья ротовой полости и формировании иммунного ответа, а также может влиять на возникновение в слизистой оболочке опухолевых образований. Плоскоклеточный рак полости рта (ПРПР), на долю которого приходится около 90 % случаев рака этой локализации, чаще всего встречается на языке, губах, дне полости рта и деснах. Представляет интерес плоскоклеточный рак десен из-за того, что традиционные факторы риска, такие как курение (75 %) и употребление алкоголя (15 %), не связаны с этой злокачественной опухолью, с которой коррелирует повышенное число анаэробных патогенных бактерий *Porphyromonas gingivalis* [6]. Для плоскоклеточных карцином ротоглотки (включая основание языка), основным фактором риска является инфицирование ВПЧ. Имеются доказательства того, что может происходить интеграция ВПЧ16 с ДНК клеток организма хозяина с последующей активацией онкогенов [7].

Микроорганизмы, обитающие в полости рта, особенно *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* и *Treponema denticola* не только подавляют апоптоз в опухолевых клетках и активируют их пролиферацию, но и способствуют клеточной инвазии [8]. Кроме того, они способствуют прогрессии опухоли, регулируя ее иммунное микроокружение. *Candida albicans* из рода *Candida* вместе с другими представителями микробиоты полости рта усиливает злокачественный фенотип опухолевых клеток путем прикреп-

ления к молекулам внеклеточного матрикса (ECM) и за счет активации эпителиально-мезенхимного перехода (EMT), способствует прогрессированию и метастазированию ПРП [9]. *Treponema denticola* в здоровой ротовой полости встречается в небольшом количестве, но повышение ее численности связывают с ПРП и раком пищевода. Механизм ее действия обусловлен высокой протеолитической активностью дентилизина – химотрипсинаподобной протеиназы, экспрессированной на поверхности бактерий, который может разрушать IL-8 и TNF α и расщеплять проформы матричных металлопротеаз pro-MMP8 и pro-MMP9 до их активных форм. Он воздействует на тканевые ингибиторы MMPs, TIMP1 и TIMP2, способствуя образованию повышенной протеолитической среды, благоприятной для инвазии клеток [10].

В слюне лиц с опухолями ротовой полости обнаружено более высокое содержание *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella parvula*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella pallens*, *Dialister* и других микроорганизмов. Они вызывают значимое повышение уровня воспалительных цитокинов IL-8, IL-6, TNF- α , GM-CSF и IFN- γ и хемокинов, которые усиливают пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток [11]. Кроме того, они производят активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (АФА). Недавние исследования показали, что обитающие в полости рта *Neisseria spp.* и *Candida spp.* продуцируют ацетилальдегид и N-нитрозамины, которые могут быть одним из этиологических факторов ПРП [12]. Выявлена потенциальная связь между заболеваниями пародонта и раком полости рта, в которой микробный дисбиоз может играть роль связующего звена, влияющего на экспрессию генов опухоль-ассоциированных фибробластов [13]. Последствия дисбиоза не ограничиваются полостью рта, но могут влиять и на патологические процессы в других органах. При заболеваниях пародонта потеря зубов в результате разрушения костной ткани является независимым фактором риска для появления опухолей головы и шеи, желудка и колоректального рака (КРР) [14]. Заболевания пародонта и потеря зубов влияют и на риск развития рака поджелудочной железы. При пародонтите он повышается в 1,74 раза ($p < 0,05$), а при потере зубов – в 1,54 раза ($p < 0,05$) [15]. По данным американского когортного исследования, тяжелый пародонтит был связан со статистически значимым, более чем в 2 раза, повышением риска заболевания раком легких (РЛ) и КРР [16].

Немаловажную роль в канцерогенезе ротовой полости играют полимикробные взаимодействия. Микробные сообщества, формирующие биопленки, имеют прямое отношение к патогенезу ЗНО. Мета-

транскриптомные исследования указывают на то, что именно функциональные, а не композиционные свойства таких ассоциированных образований имеют большее значение для развития рака. Например, аминокислоты, продуцируемые бактериями, индуцируют выработку путресцина бактерией *F. nucleatum*, тем самым создавая микроокружение, богатое этим соединением. Его повышенный уровень вызывает значительные изменения в характеристиках биопленки пародонта за счет роста и расширения зоны обитания патогена *Porphyromonas gingivalis* [17].

Недостаточная гигиена полости рта, кровоточивость десен, потеря зубов на популяционном уровне проявляется в существенном повышении заболеваемости населения ЗНО органов ЖКТ. Проспективное когортное исследование национального масштаба, проведенное в Швеции с использованием национального стоматологического регистра здоровья, включало 5 042 303 лица, среди которых было идентифицировано 1259 случаев аденокарциномы пищевода (АКП) и 758 случаев плоскоклеточного рака пищевода (ПРП). Наличие инфекций корневого канала на момент начала прослеживания в дальнейшем повышало риск развития АКП на 41 % ($p < 0,05$). Пародонтит, потеря зубов статистически значимо повышали риск появления обоих гистологических типов ЗНО пищевода на 32–45 % [18]. Большое проспективное исследование в Иране, в провинции с высоким уровнем заболеваемости раком пищевода и желудка, показало, что потеря зубов связана с повышением риска развития ПРП в 1,64 ($p < 0,05$) и РЖ в 1,58 раза ($p < 0,05$). Ежедневная чистка зубов снижала риск заболевания ПРП до 0,67 ($p < 0,05$), а РЖ до 0,741 ($p < 0,05$) и общий риск развития обеих локализаций до 0,697 ($p < 0,05$) [19]. По данным китайского исследования «случай–контроль», сочетание генетической предрасположенности и плохой гигиены полости рта повышало риск развития ПРП в 5,13 раза [20].

Аденокарцинома и плоскоклеточный рак пищевода

АКП и ПРП являются двумя наиболее частыми гистологическими подтипами ЗНО пищевода. АКП часто развивается после длительной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а ее основным предшественником является пищевод Барретта (ПБ), который характеризуется кишечной метаплазией эпителия нижнего отдела пищевода и считается ведущим фактором риска развития АКП. Микробиота нормального пищевода в основном состоит из *Firmicutes* (> 60 %), *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*, достигая в совокупности 90 % общего микробного состава слизистой оболочки пищевода.

Употребление алкоголя, нездоровые диетические привычки, курение, ожирение и прием лекарств, таких как антибиотики или ингибиторы протонной помпы, могут нарушать ее состав, что является наиболее важным фактором риска развития ПРП [21]. В формировании микробиома пищевода существенная роль принадлежит мигрирующей в пищевод микробиоте полости рта, которая способствует развитию опухолей в этом органе благодаря своей провоспалительной активности [22]. В результате этого микробный профиль пищевода меняется: при раке пищевода – микробиота характеризуется сдвигом от состояния с обилием грамположительных бактерий (микробиота I типа) к увеличению количества грамотрицательных бактерий (микробиота II типа), что сопровождается снижением микробного разнообразия. К микробиоте II типа относятся *Veillonella*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Granulicatella* и *Fusobacterium*, многие из которых связаны с ПБ. Микробное разнообразие в пищеводе у пациентов с АКП снижено и обогащено *Lactobacillus fermentum* по сравнению с таковым у контрольных лиц и пациентов с ПБ [23]. Особенно показательно нарастание количества *F. nucleatum*, связанное с прогрессией опухоли от ранних до поздних стадий заболевания [24]. Указанные изменения могут наблюдаться и при заболеваниях, предшествующих развитию злокачественных опухолей: эзофагите и ПБ.

Липополисахариды (ЛПС) – основная структура внешней мембраны грамотрицательных бактерий повышают экспрессию генов провоспалительных цитокинов посредством активации Toll-подобного рецептора 4 и сигнального пути NF-κB. Потенциальный вклад ЛПС в развитие рефлюкс-эзофагита может быть обусловлен его способностью индуцировать в слизистой оболочке синтазу оксида азота, что приводит к расслаблению нижнего пищеводного сфинктера, а также влиять на активность системы циклооксигеназы-2, что вызывает задержку опорожнения желудка [25].

В патогенезе опухолей пищевода существуют, помимо указанных, и другие механизмы. Так, *F. nucleatum* может способствовать инвазивному поведению опухолей пищевода, стимулируя хемокины, которые, как известно, участвуют в развитии и прогрессировании опухоли. Белок, ассоциированный с цитотоксином А (CagA), и вакуолизирующий цитотоксин А (VacA), продуцируемые *H. pylori*, могут стимулировать канцерогенез. CagA индуцирует повреждение ДНК через повышенную выработку АФК, которую он индуцирует в клетках организма-хозяина. VacA может изменять проницаемость мембран и увеличивать скорость апоптоза. CagA1 *H. pylori* может вызывать разрывы ДНК в эпителиальных клетках пищевода, что приводит к атипичной гиперплазии [26].

Рак желудка

H. pylori – патогенный микроорганизм, занимающий лидирующую позицию по числу ассоциированных с ним случаев рака. Важнейшими бактериальными факторами вирулентности и факторами восприимчивости макроорганизма, определяющими последствия инфекции, являются вакуолизирующий цитотоксин VacA и белок цитотоксина CagA, механизм действия которых достаточно хорошо изучен [27].

Эрадикация *H. pylori*, снижающая риск развития РЖ, при ее несомненных положительных эффектах, как в медицинском, так и в социально-экономическом аспектах, ставит ряд вопросов. Так, у инфицированных лиц РЖ развивается лишь в небольшом проценте случаев, а эрадикация *H. pylori* полностью не устраняет риск появления злокачественного заболевания желудка. Проследивание 12 899 лиц, прошедших успешную эрадикацию *H. pylori*, показало, что у 119 (0,9 %) развился РЖ в сравнении с 208 (1,1 %) из 18 654 лиц, не подвергавшихся этой процедуре. При эрадикации риск был статистически значимо ниже, чем при ее отсутствии (ОР 0,46; $p < 0,05$) [28]. Поскольку успешное удаление *H. pylori* полностью не устраняет риск РЖ, не исключается воздействие других факторов, вовлеченных в канцерогенез, в первую очередь, микробиоты, населяющей желудок человека, и ее взаимодействие с *H. pylori*. При РЖ состав микробиоты существенно меняется: снижается количество *Porphyromonas*, *Neisseria*, *Prevotella pallens*, *Streptococcus sinensis* и повышается количество *Lactobacillus coleohominis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Lachnospiraceae* spp. [29]. Кроме того, состав микробиоты различен в здоровых и пораженных опухолью тканях [30, 31]. Дисбиоз в желудке может усиливать в нем развитие неоплазии, являясь источником молекулярных продуктов и метаболитов, способствующих повреждению ДНК, активации онкогенных сигнальных путей, подавлению противоопухолевого иммунитета и росту опухоли. В то же время отдельные виды бактерий могут генерировать короткоцепочные жирные кислоты (КЦЖК), такие как бутират, которые могут ингибировать канцерогенез и воспаление в желудке человека [32]. По некоторым данным, микробиота может влиять на экспрессию микроРНК хозяина, а микроРНК, в свою очередь, – на микробную колонизацию, изменяя метаболизм клеток организма-хозяина [33]. Однако специфический механизм взаимодействия факторов хозяина и микробиоты при РЖ остается в значительной степени неисследованным.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) относится к числу распространенных ЗНО с плохим клиниче-

ским прогнозом. В последние годы существенное значение в ее генезе придается влиянию метаболического синдрома и связанных с ним диабета и ожирения, а также высококалорийной диеты, ведущей к неалкогольной жировой болезни печени. Основными факторами риска этой опухоли являются хроническая инфекция вирусами гепатита В или С, канцерогены (пищевые загрязнители, в частности, афлатоксины, курение табака и чрезмерное потребление алкоголя, загрязнение окружающей среды токсическими соединениями), наследственные заболевания. В этиологии этих заболеваний большая роль отводится дисбиозу кишечника, который наблюдается у пациентов с ГЦК, связанной с вирусом гепатита. Показано, что кишечная микробиота по оси кишечник–печень играет решающую роль в воспалительных процессах в этом органе: хроническом фиброзе, циррозе печени, гепатитах и развитии ГЦК [34]. В густонаселенной иммунными клетками печени осуществляется взаимодействие молекул кишечной микробиоты с иммунной системой. К ним относятся кишечные бактериальные метаболиты (например, вторичные желчные кислоты), ЛПС и липотейхоевая кислота. Они попадают в печень через воротную вену и оказывают разнообразное воздействие на ее клетки, либо стимулируя канцерогенез, либо подавляя противоопухолевый иммунитет в печени, в совокупности способствуя уклонению от противоопухолевых иммунных реакций и развитию рака [35].

Рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из самых агрессивных и летальных видов рака. Недавние исследования показали, что микробиота влияет на развитие рака в ткани поджелудочной железы посредством измененного иммунного ответа. В частности, микробиота ротовой полости, ЖКТ и поджелудочной железы, наряду с многочисленными небольшими молекулами и метаболитами, которые она продуцирует, влияет на прогрессирование рака путем активации онкогенной сигнализации, усиления онкогенных метаболических путей, пролиферации раковых клеток и запуска хронического воспаления, которое подавляет противоопухолевый иммунитет [36]. Считается, что воспалительные и опухолевые процессы, возникающие в этом органе, могут быть связаны с дисбиозом полости рта и кишечника.

Носительство *H. pylori*, участвующей в развитии острого и хронического панкреатита, рассматривается как еще один существенный фактор риска развития РПЖ. *H. pylori* обнаружена в ткани поджелудочной железы больных РПЖ, хроническим панкреатитом, множественной эндокринной неоплазией 1-го типа и нейроэндокринными опухолями поджелудочной

железы. Как участник дисбиоза микробиоты, *H. pylori* признана потенциальным триггером аутоиммунного воспаления в этом органе. Хотя все больше научных данных свидетельствует о корреляции между дисбиозом кишечника и различными заболеваниями поджелудочной железы, открытым остается вопрос, является ли он их причиной или следствием [37].

Микробиота кишечника и злокачественные новообразования

Комплексные исследования микробного сообщества, такие как MetaHIT и проект «Микробиом человека», с помощью методов количественной метагеномики описали состав и молекулярно-функциональный профиль микробиома кишечника здоровых людей [38]. Результатом этих работ стал каталог, в котором перечислены все известные гены кишечных микробов – 9,9 млн, идентифицированные в результате анализа 1267 образцов кала. Помимо списка генов стали известны несущие их генетические единицы. Многие из них соответствуют тем видам бактерий, которые ранее не были изолированы и культивированы.

Микробиота кишечника, играя ключевую роль в развитии и модуляции иммунной системы слизистой оболочки, непосредственно участвует в нескольких физиологических функциях, регуляции воспаления и защите от инфекций, поддержании гомеостаза кишечника. У здорового человека существует определенный профиль микроорганизмов в микробиоте кишечника. Дисбиоз кишечника определяет рост содержания патогенов и приводит к разрушению кишечного барьера [37]. Хотя большинство микроорганизмов обитают в кишечнике, и им отводится ключевая роль основной детерминанты здоровья и заболеваний хозяина, бактерии, присутствующие в других органах (таких как кожа, дыхательные пути, мочеполовые пути и вагинальная зона у женщин), также играют важную роль в регулировании здоровья хозяина. Показано, что микробиота, присутствующая в различных органах человека, обладает способностью взаимодействовать между собой, в результате чего дисбиоз в одном месте может негативно сказываться на состоянии других отдаленных органов и способствовать развитию в них патологических состояний. Таким образом, правомерна гипотеза, предполагающая, что все многообразие бактерий, населяющих организм человека, образует систему, где скоординированное взаимодействие между различными микробиотами хозяина может быть фактором, способствующим восприимчивости организма к развитию болезни [39].

С доказательствами роли микробиома кишечника в генезе различных заболеваний растет понимание его участия в канцерогенезе и прогрессировании опу-

холей в различных органах, включая внекишечные локализации, такие как гепатоцеллюлярная карцинома, рак молочной железы, поджелудочной железы, меланома и др. [40–44].

Колоректальный рак

Существенная роль в развитии КРР принадлежит дисбиозу кишечника, этиология которого включает как факторы окружающей среды (инфекции, радиация, алкоголь, курение, несбалансированное питание, низкая физическая активность, антибиотики, некоторые лекарства), так и внутренней среды организма (характер метаболизма, оксидативный стресс, воспаление). Одним из наиболее важных внутренних факторов развития дисбиоза с последующим переходом в КРР является количественный состав микробиоты [45]. Повышенное число *F. nucleatum* в колоректальной карциноме связано с более низкой выживаемостью, проксимальным расположением опухоли и ее молекулярными особенностями, такими как метилирование ДНК и микросателлитная нестабильность [46–48].

Колоректальные аденомы рассматриваются как ключевые события, предшествующие развитию КРР. Метаболом кишечника, т.е. совокупность метаболитов, являющихся конечными продуктами обмена веществ в этом органе, опосредует взаимодействие между хозяином и кишечными микробами, влияя, в частности, на возможность прогрессирования аденомы до карциномы. При исследовании метаболических профилей образцов кала у пациентов с аденомой ($n = 102$), в контрольной группе ($n = 102$) и у больных КРР ($n = 36$) у пациентов с аденомой по сравнению с контрольной группой было выявлено повышенное содержание нескольких классов биоактивных липидов, связанных с изменением микробиома. Динамика этих соединений, включающих полиненасыщенные жирные кислоты, вторичные желчные кислоты и сфинголипиды, с большой степенью вероятности является ранним предиктором малигнизации аденом [49].

Рак легкого

Доказанными факторами РЛ, одного из самых распространенных во всем мире ЗНО с быстрым ростом заболеваемости и смертности, являются курение, загрязнение окружающей среды и некоторые профессиональные воздействия. Наряду с ними в последнее время появляется все больше данных о влиянии микробиоты, которая, индуцируя воспаление, может влиять на патогенез, прогрессию и исход РЛ [50].

То, что опухоли легких обогащены специфическими видами бактерий, которые могут способствовать онкогенезу, было показано в исследовании

16 пациентов с немелкоклеточным РЛ. Различия в разнообразии микробиома были незначительными в образцах ткани из четырех участков легкого, включая опухолевые ткани, прилегающие к опухоли, дистальные нормальные ткани и ткани бронхов. Наиболее распространенными типами во всех четырех группах были *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidota* и *Desulfobacterota*, но в опухолевой ткани отмечена самая высокая численность *Proteobacteria* и самая низкая – *Firmicutes*. На уровне рода численность *Rubellimicrobium* и *Fictibacillus* также были выше в этой же группе [51]. Правомерен вопрос, связан ли дисбаланс респираторного микробиома с РЛ? В мета-анализ пяти исследований были включены результаты анализа 356 образцов биопсии опухолевой ткани РЛ и 493 образца нормальной ткани, прилегающей к опухоли. В них изучалась последовательность гена 16S рРНК, который является уникальным и высококонсервативным участком нуклеотидной цепи всех бактерий и по которому принято идентифицировать бактерии. Содержание нескольких бактериальных таксонов, включая типы *Actinobacteria*, семейства *Corynebacteriaceae* и *Halomonadaceae*, а также роды *Corynebacterium*, *Lachnoanaerobaculum* и *Halomonas*, в опухолевых тканях было значимо снижено ($p < 0,05$) по сравнению с прилежащими к опухоли нормальными тканями, что позволяет предположить существование связи между дисбиозом микробиоты легких и РЛ. Исследование поднимает важный вопрос, являются ли эти бактериальные таксоны специфичными для РЛ? [52]. В отечественном исследовании установлено, что бактериальная нагрузка опухоли имеет неоднозначное прогностическое значение в зависимости от статуса местного противоопухолевого иммунитета [53].

В настоящее время к факторам риска развития РЛ относят дисбиоз не только легких, но и полости рта и кишечника. Насколько сопоставимы их роли, пока неясно.

Рак молочной железы

Известными факторами риска развития рака молочной железы (РМЖ) являются возраст (заболеваемость резко возрастает после менопаузы в возрасте старше 50 лет), репродуктивный анамнез (раннее менархе, поздняя менопауза, поздние первые роды и др.), отягощенная наследственность (наличие РМЖ у родственниц 1-й степени родства), повышенная рентгенологическая плотность молочной железы. Самый высокий риск связан с мутацией генов-супрессоров *BRCA1*, *BRCA2*. В дополнение к этим доказанным факторам риска РМЖ в последнее время в качестве такового предполагается влияние микробиоты, которая в молочной железе

содержит *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, и *Bacteroidetes*. Присутствие специфической микробиоты, аналогичной той, что содержится в тканях молочной железы, обнаружено и в женском молоке [54]. Последнее обстоятельство особенно важно с позиции возможного влияния этого фактора на формирование кишечной микробиоты у детей. Дисбиоз в молочной железе может вести к маститу, который, в свою очередь, при лактации может негативно влиять на состав микробиоты, развитие иммунной системы у детей и их рост [54, 55].

При рассмотрении роли дисбиоза кишечника в генезе РМЖ необходимо учитывать собственный микробиом молочной железы – бактериальное сообщество, находящееся в ее протоках. При РМЖ наблюдается дисбиоз микробиоты и молочной железы, и кала [56]. В отношении РМЖ ведущая роль микробиома заключается в его влиянии на метаболизм стероидных гормонов, поскольку эндогенные эстрогены являются самыми важными факторами риска развития РМЖ, особенно у женщин, находящихся в постменопаузе. Кишечные микроорганизмы кодируют ферменты, способные расщеплять конъюгированные метаболиты эстрогена, предназначенные для выведения, возвращая их обратно в энтерогепатическую циркуляцию в биологически активной форме. Кроме того, кишечные микробы также разрушают неперевариваемые пищевые полифенолы с последующим синтезом эстрогеноподобных соединений или эстрогенов, проявляющих различный эстрогенный потенциал [57, 58].

Состав кишечной микробиоты у здоровых женщин и женщин с РМЖ существенно различен. При РМЖ он варьирует в зависимости от стадии развития заболевания и индекса массы тела, гормонального статуса женщин (пред- или постменопаузальный рак). Влияние микробиоты при РМЖ является многофакторным, и популяция бактерий в кишечнике и ткани молочной железы может играть важную роль в регуляции местной иммунной системы, формировании и прогрессировании опухоли, а также в ответе на противоопухолевую терапию [58]. Интенсивное изучение связи между микробиотой и РМЖ позволяет приблизиться к пониманию ее роли в канцерогенезе этого органа, но до сих пор неясно, является ли дисбиоз причиной или фактором, способствующим этому заболеванию.

Рак мочевыводящих путей

Рак мочевого пузыря

На долю урологических видов рака приходится 13,1 % новых случаев рака и 7,9 % смертей от ЗНО. Рак мочевого пузыря (РМП) является ведущей локализацией среди урологических опухолей. Курение признано наиболее значимым фактором риска, ответ-

ственным примерно за половину случаев рака этой локализации. Другими важными факторами являются профессиональные воздействия ароматических аминов и полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) [59]. Ожирение также рассматривается как повышающее риск развития рака почки, мочевого пузыря и распространенного рака предстательной железы (20–82 %, 10–19 % и 6–14 % соответственно). В последнее время в фокусе внимания исследователей находится микробиота как фактор, влияющий на развитие различных патологий мочевыводящей системы. Ранее здоровые мочевыводящие пути считались стерильными, но, согласно последним данным, они содержат множество микроорганизмов, образующих микробиом мочи. Многие инфекционные агенты вызывают хроническое воспаление, которое может быть кофактором канцерогенеза [60]. Давно признана связь хронической инвазии мочевого пузыря *Schistosoma haematobium* и последующего развития плоскоклеточного РМП. Есть доказательства того, что представители микробиома мочевыводящих путей могут влиять на РМП, вызванный этим паразитом. Выявлена связь прогрессирования шистосомоза с наличием *Fusobacterium*, *Sphingobacterium*, *Bacterioides* и *Enterococcus* – известными медиаторами воспалительных и иммунологических реакций [61].

Количество и тип бактерий варьируют в зависимости от пола, возраста, наличия заболеваний урогенитальной системы, включая ЗНО. У здоровых женщин в микробиоте мочевыводящих путей в значительной степени преобладают *Lactobacillus* и *Gardnerella*, тогда как *Corynebacterium*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* составляют большинство в микробиоте мочевыводящих путей у мужчин [62, 63]. Предположительно, эти различия могут играть роль в хорошо известном неравенстве заболеваемости полов раком мочевыводящей системы.

Выявлены отчетливые различия в составе микробиома мочи при раке отдельных органов мочеполовой системы. Так, метагеномный анализ ДНК мочи, проведенный у 85 больных, в том числе у 30 больных РМП, 27 – раком предстательной железы, 12 – раком почки и 16 мужчин, не имеющих онкологических заболеваний, показал, что в этих группах значительно различалась численность родов *Cutibacterium*, *Peptoniphilus*, *Sphingomonas*, *Staphylococcus* и *Moraxella*. Сравнение микробного состава мочи на видовом уровне при каждой из этих локализаций с составом мочи контрольных лиц показало, что количество *Micrococcus spp.* было значительно увеличено у пациентов с РМП, а число *Cutibacterium Acnes*, *Cutibacterium granulosum*, *Peptoniphilus lacydonensis* и *Tessaracoccus* было значительно выше при раке простаты и почки [64].

Рак почки

Помимо генетической предрасположенности, установленными факторами риска развития почечно-клеточного рака (ПКР) являются курение табака (20 %), избыточный вес (30 %), хронические заболевания почек в анамнезе и гипертония [65]. В ряду многочисленных факторов, с которыми связывают возникновение и развитие ПКР, микробиоте также отводится роль участника его патогенеза. При анализе микробиома почек было обнаружено множество микроорганизмов со значимыми различиями между доброкачественной и злокачественной почечной тканью ($p < 0,0001$), что свидетельствует о его специфических особенностях при этих состояниях [66]. Многие урологические нарушения, возникающие в результате дисбиоза микробиома мочевыводящих путей, такие как их инфекции и камни в почках, могут повышать риск развития ПКР [67]. Кишечная микробиота также широко изучается в аспекте ее влияния на его риск. Установлена причинно-следственная взаимосвязь между дисбиозом кишечной микрофлоры и хронической болезнью почек. Вредные побочные продукты способствуют системному воспалению и связанными с ним осложнениями. С другой стороны, имеющиеся данные указывают на роль кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании хронической болезни почек. Показана ассоциация состава кишечной микробиоты с риском ПКР. Так, при исследовании 51 пациента с ПКР и 40 здоровых лиц обнаружено, что *Blautia*, *Streptococcus*, *Ruminococcus torques group*, *Romboutsia* и [*Eubacterium*]*_hallii_group* были доминирующими и положительно ассоциированными со светлоклеточным ПКР [68].

Таким образом, кишечная микробиота и ее дисбиоз приобретает все большее значение при оценке риска урологических опухолей. Недавнее менделевское рандомизированное исследование двух больших выборок (образцы кишечной микробиоты 18 340 участников из 24 популяционных когорт) показало, что такие представители кишечной микробиоты как *Bifidobacteria* ($p = 0,030$), *Actinobacteria* ($p = 0,037$ для типа, $0,041$ для класса) и группа *Ruminococcustorques* ($p = 0,018$) демонстрируют связь с повышенным риском развития рака предстательной железы, а *Allisonella*, напротив, со снижением риска РМП и предстательной железы ($p = 0,004$, $p = 0,038$ соответственно). В отношении группы *Ruminococcustorques* ($p = 0,028$) и *Erysipelatoclostridium* ($p = 0,048$) была обнаружена причинно-следственная связь с повышенным риском развития рака почки [69]. Можно ожидать, что целенаправленная модификация состава и функции кишечного микробиома представляет собой перспективную терапевтическую мишень для профилактики хронических заболеваний и риска урологических опухолей.

Рак предстательной железы

Рак предстательной железы, ежегодно приводящий к более чем 250 000 смертей во всем мире, представляет собой преобладающую локализацию (исключая кожу) ЗНО и занимает 6-е место среди причин смертности от рака у мужчин. Как и в случае с РМП, хроническое воспаление рассматривается как решающий фактор в патогенезе рака простаты, а роль микробиома – в его индукции [60]. Перспективным в этом отношении представляется изучение роли микробиома мочи. У пациентов с более агрессивной стадией этой опухоли в моче обнаруживают отчетливый кластер бактерий, включающий *Streptococcus anginosus*, *Anaerococcus Lactolyticus*, *Anaerococcus obesiensis*, *Actinobaculum schaalii*, *Varibaculum cambriense* и *Propionimicrobium Lymphophilum* [63]. Показано, что дисбиоз мочи может влиять на патогенез и РМП, и предстательной железы [70].

Микробиом ЖКТ оказывает значительное влияние на урологические патологические состояния [71]. Причем его роль проявляется уже в действии патогенов пародонта и/или медиаторов воспаления при пародонтите на воспалительные реакции в предстательной железе, существенно влияющих на ее канцерогенез. Однако механизм, объясняющий эту взаимосвязь, остается неясным и требует дальнейшего изучения [72]. Недавние исследования выявили связь между микробиомом кишечника и раком простаты через ось кишечник–простата. Диета с высоким содержанием жиров вызывает дисбиоз кишечника, а кишечные бактериальные метаболиты, такие как фосфолипиды, попадая в системный кровоток, способствуют росту рака простаты. Кроме того, микробиота кишечника может служить источником тестостерона, влияющего на прогрессирование этой опухоли [73].

Рак женской половой сферы

Распространенные типы гинекологического рака включают рак шейки матки, яичников и эндометрия, которые встречаются у женщин всех возрастов, но чаще всего у женщин в постменопаузе. У женщин репродуктивного возраста половые пути содержат специфический микробиом, который играет решающую роль в поддержании равновесия и здоровья женщины. Микрофлора женского полового тракта довольно однообразна и представлена в большинстве родом *Lactobacillus*, включающем более 170 видов, основная масса которых локализуется во влагалище и шейке матки. В эндометрии бактериальная масса в 3 раза меньше, а в маточных трубах она составляет не более 1–2 % от количества бактерий в нижних отделах половых путей. Симбиоз *Lactobacillus* с женским организмом взаимно выгоден, поскольку эта

микробиота защищает половой тракт от патогенов. Одним из основных защитных механизмов является производство молочной кислоты, которая подкисляет вагинальную среду до pH < 4,5 и убивает или инактивирует патогены, передающиеся половым путем, а также возбудителей заболеваний мочевыводящих путей, таких как уропатогенная кишечная палочка – *Uropathogenic Escherichia coli* (UPEC). Истощение этой микробиоты с замещением анаэробами *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Atopobium vaginae*, *Sneathia*, *Megasphaera* и др. приводит к различным воспалительным заболеваниям и ассоциировано с канцерогенезом [74].

Учитывая структурную и функциональную связь репродуктивных органов, предполагается, что источником микроорганизмов при гинекологических ЗНО является влагалище. Врожденный иммунный ответ женской половой сферы в значительной мере связан с вагинальной микробиотой, а ее дисбиоз – с канцерогенезом. Он участвует в прогрессировании гинекологического рака, влияет на локальный микроэкологический гомеостаз и параметры местного иммунитета (включая иммунные клетки и цитокины), индуцирует провоспалительные реакции [75]. У женщин с выраженным дисбиозом, по сравнению с нормой, наблюдается значительное увеличение уровня лиганда FMS-подобной тирозинкиназы 3, TNF- α , IL-1 α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-12p70, IL-10 и IL-8 [76]. По новым данным, не только дисбиоз в репродуктивных органах, но и в ЖКТ через ось кишечник–матка может играть активную роль в развитии и метастазировании новообразований половых органов, таких как рак шейки матки, эндометрия и яичников [77].

Рак шейки матки

Рак шейки матки является заключительной стадией последовательности клеточных и молекулярных изменений, вызванных инфекцией ВПЧ. Состав патогенной микрофлоры при этом варьирует, но в случае предрака и рака шейки матки ее постоянным компонентом является фузобактерия *Sneathia*. Ее взаимодействие с ВПЧ, так же, как и других компонентов микробиоты влагалища, остается не изученным [78]. Лактобактерии и их метаболиты отрицательно влияют на рост и выживаемость клеток рака шейки матки, подавляя их активность и регулируя экспрессию генов.

Рак эндометрия

В патогенезе рака эндометрия значительную роль играет дисбаланс циркулирующих эстрогенов, на который влияет эстроболом – совокупность генов кишечных бактерий, экспрессирующих ферменты метаболизма эстрогенов, в основном УДФ-глюкуронат–

глюкуронилтрансфераз и β -глюкуронидаз. Эстроболом дистально влияет на состав микрофлоры всего репродуктивного женского тракта и таким образом может способствовать развитию рака эндометрия. В составе его микрофлоры по сравнению с доброкачественными образованиями матки преобладают анаэробы, трепонемы, бактероиды и артроспирры [79, 80].

Существенный интерес представляет состав вагинальной микробиоты, который может повышать риск рака эндометрия. В частности, одновременное присутствие *A. vaginae*, *Atopobium* и *Porphyromonas* в сочетании с аномальным значением pH (> 4,5) вызывает локальные повреждения, способствующие канцерогенезу. При этом *A. vaginae* продуцирует провоспалительные цитокины и пептиды [81]. Состав цервикальной микробиоты претерпевает изменения при опухолевых поражениях матки разной степени злокачественности. Например, исследование 96 пациенток показало, что *Lactobacillus iners* значительно чаще встречались у женщин с доброкачественным заболеванием. В то же время *Dialister pneumosintes* и *Mobiluncus curtisii*, преобладающие в вагинальных образцах при раке эндометрия, могут рассматриваться как его потенциальные кофакторы, которые способствуют канцерогенезу или стимулируют его. Однако точный механизм такой активности остается невыясненным [82].

Недавние одновременные исследования микробиомов кишечника, влагалища и матки выявили закономерности в бактериальном составе и его изменения в течение жизни женщины, связанные с болезненными состояниями, особенно в отношении влияния оси микробиома эстроген–кишечник на эстроген-обусловленные патологии, включая рак эндометрия [83]. Кишечный микробиом является одним из основных регуляторов циркулирующих эстрогенов посредством секреции β -глюкуронидазы, фермента, который расщепляет их до активных форм. Когда этот процесс нарушается из-за дисбиоза кишечной микробиоты, уменьшение деконъюгации приводит к снижению количества циркулирующих эстрогенов, что может способствовать развитию различных патологий: ожирения, метаболического синдрома, рака и др. [80]. Метаболические заболевания, такие как ожирение, диабет и гипертония, считаются основными факторами риска рака эндометрия. К ним может привести дисбаланс микробиома кишечника. В китайском исследовании обнаружены существенные различия в профиле микробиоты кишечника у женщин с раком эндометрия и здоровых женщин. По мнению авторов, эти результаты дают основания предполагать, что корректировка состава микробиоты кишечника и поддержание ее гомеостаза может быть эффективной стратегией профилактики и лечения рака эндометрия [84].

Опухоли маточных труб и яичника

Опухоли маточных труб чрезвычайно редки – до 1 % среди онкогинекологических заболеваний. Данные о роли микрофлоры в их патогенезе практически отсутствуют. В маточных трубах и яичниках численность бактериальной флоры низкая. Считается, что дисбиоз генитальной микробиоты связан с развитием рака яичников и предложен в качестве потенциального биомаркера этого заболевания [85]. Подобно раку эндометрия, это связывают с хроническими инфекциями, передающимися половым путем, и воспалением яичников, вызываемым протеобактериями, в частности, *Acinetobacter spp.* Кроме того, в 60–76 % опухолей яичников обнаруживаются потенциально патогенные внутриклеточные микроорганизмы, такие как *Brucella spp.*, *Mycoplasma* и *Chlamydia spp.*, а также патогенные вирусы, включая ВПЧ, цитомегаловирус и *C. Trachomatis*, наличие которых считают биосигнатурой рака яичников [86].

Бактериальный состав тканей рака яичников отличается от такового в здоровых тканях. Они имеют значительно меньшее разнообразие и обилие микрофлоры, а также более высокое соотношение протеобактерий/фирмикутов, чем нормальные ткани, позволяющее предположить, что изменения в микробном составе могут быть связаны с развитием рака яичников [85, 87]. В то же время молекулярные механизмы связи между генитальным дисбиозом и канцерогенезом нуждаются в дальнейшем исследовании [88, 89].

Рак кожи

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) – второй по распространенности после базальноклеточного рака среди всех немеланомных опухолей кожи. Самым значимым фактором риска спорадических (ненаследственных) форм ПКРК считается воздействие на кожу ультрафиолетового излучения. Микробиоту кожи составляют многочисленные комменсальные бактерии, грибы, вирусы, археи и клещи. Микроорганизмы образуют сообщества, которые могут существовать на поверхности кожи, в более глубоких ее слоях и в пределах микрообитаний, обеспечивая сложные взаимодействия с иммунной системой хозяина. При кожных заболеваниях все больше очевидна роль многочисленных бактерий-комменсалов, принадлежащих к таксонам *Staphylococcus* и *Cutibacterium*, а также грибов *Malassezia*, определенные виды которых или штаммы могут приносить пользу хозяину или вызывать заболевание. Кроме того, недавние исследования показывают, что взаимодействие микроорганизмов кожи и иммунной системы хозяина может оказывать отдаленное и системное воздействие на организм, например, на кишечник,

известное как ось «кожа–кишечник» [90]. Микробиом кожи поддерживает ее барьерную функцию и гомеостаз. При этом одним из главных защитных механизмов является конкурентное ингибирование патогенной флоры. Кроме того, микробные протеазы участвуют в процессе обновления рогового слоя, а образующиеся свободные жирные кислоты необходимы в регуляции pH. В ряде исследований обсуждается роль микробиоты в патогенезе ПКРК. Повышенное количество золотистого стафилококка (*S. aureus*) найдено в биоптатах опухоли. Кроме того, и поверхность непораженной кожи у больных ПКРК также была значительно более обсеменена *S. aureus*. [91]. Совместное культивирование клеток кожной карциномы с *S. aureus* увеличивало экспрессию антимикробного пептида hBD-2, стимулирующего клеточную пролиферацию. Предполагается, что для колонизации опухоли *S. aureus* требуется разрушение эпителиального барьера опухолевыми клетками, который, в свою очередь, стимулирует опухолевую пролиферацию путем повышения экспрессии hBD-2 [92]. В противоположность ему, другой стафилококк *S. epidermidis*, также обитающий в здоровой коже человека и конкурирующий с *S. aureus*, создавая биопленки, подавляет его рост с последующим ингибированием пролиферации опухолевых клеток. Бесклеточные кондиционированные среды *S. epidermidis* подавляют образование биопленок *S. aureus* посредством *icaR*-зависимого пути и гена *Rsp*, который является регулятором транскрипции фактора нарушения сегрегации (ген *SD*), ингибирующим образование и прикрепление биопленок *S. aureus*. Кроме того, если *S. aureus* может вызывать воспаление кожи путем одновременной активации Th2 и подавления резидентных Treg-клеток, то *S. epidermidis* ингибирует эти эффекты, индуцируя продукцию IL-10 дендритными клетками кожи. Поиск продуцентов противоопухолевых соединений среди бактерий привел в свое время к выделению дактиномицина из *Actinomyces parvulus* [93, 94].

Грибы, в частности *Malassezia*, известный как липофильный комменсал, подавлял образование биопленок *S. aureus* путем секреции специфических протеаз и таким образом защищал кожу от колонизации *S. aureus* при ПКРК [95]. Изучение роли ВПЧ в его патогенезе пока ограничивается накоплением фактов увеличения риска заражения этим вирусом. В настоящее время идентифицировано около 50 типов бета-ВПЧ, связанных с ним. Как известно, вирусные онкобелки E6 и E7 влияют на клеточный цикл, апоптоз, репарацию ДНК и старение. В связи с этим появились данные о том, что кожные бета-ВПЧ могут стимулировать, например, канцерогенез, индуцированный ультрафиолетовым излучением [96].

Микробиота кишечника оказывает влияние на состояние кожи, в частности, на ее хронические воспалительные заболевания, включая акне, розацеа, атопический дерматит и псориаз [97, 98]. Предлагается, что ось «кишечник–кожа» связывает их микробиоты. Влияние дисбиоза кишечника на злокачественные опухоли кожи требует дальнейших исследований.

Саркомы

В отечественной статистике ЗНО саркомы объединены в две больших группы гетерогенных заболеваний: опухоли костей и суставных хрящей (C40-C41 по МКБ-10) и опухоли мягких тканей (C46-C49). Каждая из этих групп ЗНО включает ряд опухолей, объединенных локализацией первичного очага: костная или мягкая ткань. В этиологии опухолей костей важную роль играют факторы окружающей среды, в первую очередь, ионизирующая радиация, и наследственность (семейные синдромы) [99].

Саркомы относятся к числу наименее изученных опухолей в аспекте рассматриваемого влияния микробиоты на канцерогенез, поэтому интерес представляют немногочисленные работы последних лет, положившие начало исследованию этого вопроса. Представленные выше данные об участии микробиома полости рта и толстой кишки в канцерогенезе опухолей различных локализаций дают основания полагать, что, будучи общебиологическим, этот процесс может иметь место и в этиологии и патогенезе сарком. Существуют ли предпосылки для такого предположения? Имеющиеся многочисленные данные свидетельствуют о наличии микробиоты в опухолях различных локализаций. Анализ микробиома в 1526 образцах, взятых из опухолей 7 локализаций, включая опухоли костей, и прилегающих к ним нормальных тканей показал, что каждый тип опухоли имеет особый состав микробиома [100]. В случае сарком наряду с бактериями заметную роль в канцерогенезе могут играть вирусы. В недавнем исследовании 15 пациентов с саркомой мягких тканей в опухолях было обнаружено небольшое (0,02–0,03 %), но постоянное количество бактериальной ДНК протеобактерий, бактериоидов, *Firmicutes* и вирусов. В микроокружении опухоли выявлена сильная положительная корреляция между относительным количеством вирусов и инфильтрацией естественных киллеров (NK). При этом более высокая NK-инфильтрация была связана с улучшением выживаемости при отсутствии метастазирования и общей выживаемостью больных, т.е. микробиом саркомы мягких тканей может иметь значение для прогноза клинического исхода [101].

Саркома Капоши (СК) – сосудистая опухоль, вызванная вирусом герпеса человека 8-го типа, часто ассоциирована с ВИЧ-инфекцией. Анализ орального

микробиома у лиц с СК, локализованной в ротовой полости и ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, показал, что коинфекция ВИЧ и микробиота полости рта могут влиять друг на друга и на развитие саркомы полости рта [102].

Рабдомиосаркома (РМС) – наиболее часто встречающаяся саркома мягких тканей у детей. За последние 40 лет не отмечено значимого улучшения в клинических исходах больных с запущенными и метастатическими формами РМС, что делает насущным разработку новых подходов, включая иммунологические, которые позволили бы продвинуться в лечении пациентов [103]. В этом ключе, несомненно, важна роль кишечной микробиоты в иммунотерапии как участника новой стратегии для усиления эффекта других методов лечения. Одним из рассматриваемых подходов является изучение роли жировой ткани, обладающей иммунологическим потенциалом, на патогенез рака различных локализаций. К настоящему времени многое известно о гормональной активности жировой ткани: она секретирует более 50 биологически активных веществ – адипокинов, роль которых в регуляции метаболизма несомненна, но еще недостаточно изучена. Особый интерес вызывает адипонектин (АПН) – гормон, который синтезируется и секретируется белой жировой тканью преимущественно адипоцитами висцеральной области, играет жизненно важную роль в регуляции иммунного ответа клеток врожденного иммунитета. Китайские исследователи выявили высокую экспрессию АПН при четырех детских сарcomaх, а также при гепатобластоме, нефробластоме и нейробластоме. Используя модель мышинной саркомы MN/MCA1 для исследования механизмов этой ассоциации, авторы показали, что дефицит АПН ограничивает рост опухоли, который коррелирует с уменьшением количества опухолеассоциированных макрофагов [104]. То, что дефицит АПН может быть связан с регуляцией кишечной микробиоты, было продемонстрировано в опыте на крысах-сосунках, у которых добавление лептина и АПН влияло на состав кишечной микробиоты, в частности, привело к уменьшению числа представителей рода *Roseburia* и увеличению числа энтерококков в кишечнике [105]. Секвенирование гена 16S рибосомальной РНК (рРНК) в фекальном микробиоме мышей с нокаутом гена АПН показало, что дефицит АПН изменяет функции кишечных микробов, участвующих в метаболизме, обработке генетической информации и клеточных процессах. Кроме того, у мышей с нокаутом АПН, несущих рабдомиосаркому, наблюдалось снижение количества бактериоидов и увеличение количества *Prevotella* и *Helicobacter*. Связь этих бактерий с ингибированием роста РМС свидетельствуют о том, что кишечная микробиота может быть потенциальной мишенью дефицита АПН при

данной опухоли [106]. Изучение роли микробиоты в генезе сарком только начинается, но представляется несомненной важность и практическая перспектива таких исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Организм человека населяет более триллиона микроорганизмов, обитающих в различных органах и в значительной степени определяющих состояние его здоровья. Наибольшее их число сосредоточено в ЖКТ. Исследованиями последних лет с использованием омиксных технологий показаны существенные различия в составе микробных сообществ в здоровых и опухолевых тканях. Выявлено несколько механизмов, связанных с этими различиями, которые либо способствуют, либо ингибируют онкогенез. В то же время, микробиота, присутствующая в различных органах человека, обладает способностью взаимодействовать между собой, в результате чего дисбиоз

в одном месте, играющий важную роль в канцерогенезе, может негативно сказываться на состоянии других отдаленных органов и способствовать развитию в них патологических состояний. Иллюстрацией тому служат эпидемиологические данные о влиянии состояния пародонта и гигиены полости рта на риск рака не только органов ЖКТ, но и легкого, предстательной железы, а микробиом кишечника влияет на риск РМЖ, урологических органов через оси, связывающие кишечник с другими органами посредством циркуляции бактериальных метаболитов в кровеносной системе. Еще много предстоит сделать для исследования механизмов этих ассоциаций, которые на популяционном уровне проявляются в виде существенного повышения частоты предопухолевой патологии и онкологической заболеваемости. Необходимо проведение высококачественных проспективных эпидемиологических исследований с включением молекулярных методов для того, чтобы их результаты стали основой терапии и профилактики ЗНО.

Список источников / References

1. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006 Jul;7(7):688–693. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>
2. Rajpoot M, Sharma AK, Sharma A, Gupta GK. Understanding the microbiome: Emerging biomarkers for exploiting the microbiota for personalized medicine against cancer. *Semin Cancer Biol.* 2018 Oct;52(Pt 1):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.02.003>
3. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Feb;8(2):e180–e190. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30488-7)
4. Radaic A, Kapila YL. The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021 Feb 27;19:1335–1360. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.02.010>
5. Chen T, Yu WH, Izard J, Baranova OV, Lakshmanan A, Dewhirst FE. The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. *Database (Oxford).* 2010 Jul 6;2010:baq013. <https://doi.org/10.1093/database/baq013>
6. Ganly I, Yang L, Giese RA, Hao Y, Nossa CW, Morris LGT, et al. Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus. *Int J Cancer.* 2019 Aug 1;145(3):775–784. <https://doi.org/10.1002/ijc.32152>
7. Li R, Xiao L, Gong T, Liu J, Li Y, Zhou X, Li Y, Zheng X. Role of oral microbiome in oral oncogenesis, tumor progression, and metastasis. *Mol Oral Microbiol.* 2023 Feb;38(1):9–22. <https://doi.org/10.1111/omi.12403>
8. Tuominen H, Rautava J. Oral Microbiota and Cancer Development. *Pathobiology.* 2021;88(2):116–126. <https://doi.org/10.1159/000510979>
9. Arzmi MH, Dashper S, McCullough M. Polymicrobial interactions of *Candida albicans* and its role in oral carcinogenesis. *J Oral Pathol Med.* 2019 Aug;48(7):546–551. <https://doi.org/10.1111/jop.12905>
10. Nieminen MT, Listyarifah D, Hagström J, Haglund C, Grenier D, Nordström D, et al. *Treponema denticola* chymotrypsin-like proteinase may contribute to orodigestive carcinogenesis through immunomodulation. *Br J Cancer.* 2018 Feb 6;118(3):428–434. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.409>
11. Rai AK, Panda M, Das AK, Rahman T, Das R, Das K, et al. Dysbiosis of salivary microbiome and cytokines influence oral squamous cell carcinoma through inflammation. *Arch Microbiol.* 2021 Jan;203(1):137–152. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-02011-w>
12. Smędra A, Berent J. The Influence of the Oral Microbiome on Oral Cancer: A Literature Review and a New Approach. *Biomolecules.* 2023 May 11;13(5):815. <https://doi.org/10.3390/biom13050815>
13. Wu L, Yang J, She P, Kong F, Mao Z, Wang S. Single-cell RNA sequencing and traditional RNA sequencing reveals the role of cancer-associated fibroblasts in oral squamous cell carcinoma cohort. *Front Oncol.* 2023 May 10;13:1195520. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1195520>

14. Fitzsimonds ZR, Rodriguez-Hernandez CJ, Bagaitkar J, Lamont RJ. From Beyond the Pale to the Pale Riders: The Emerging Association of Bacteria with Oral Cancer. *J Dent Res*. 2020 Jun;99(6):604–612. <https://doi.org/10.1177/0022034520907341>
15. Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2017 May 1;28(5):985–995. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx019>
16. Michaud DS, Lu J, Peacock-Villada AY, Barber JR, Joshi CE, Prizment AE, et al. Periodontal Disease Assessed Using Clinical Dental Measurements and Cancer Risk in the ARIC Study. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Aug 1;110(8):843–854. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx278>
17. Sakanaka A, Kuboniwa M, Shimma S, Alghamdi SA, Mayumi S, Lamont RJ, et al. *Fusobacterium nucleatum* Metabolically Integrates Commensals and Pathogens in Oral Biofilms. *mSystems*. 2022 Aug 30;7(4):e0017022. <https://doi.org/10.1128/msystems.00170-22>
18. Zhang J, Bellocchio R, Sandborgh-Englund G, Yu J, Sällberg Chen M, Ye W. Poor Oral Health and Esophageal Cancer Risk: A Nationwide Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022 Jul 1;31(7):1418–1425. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-22-0151>
19. Yano Y, Abnet CC, Poustchi H, Roshandel G, Pourshams A, Islami F, et al. Oral Health and Risk of Upper Gastrointestinal Cancers in a Large Prospective Study from a High-risk Region: Golestan Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021 Jul;14(7):709–718. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-20-0577>
20. Zhao R, Li X, Yang X, et al. Association of Esophageal Squamous Cell Carcinoma with the Interaction Between Poor Oral Health and Single Nucleotide Polymorphisms in Regulating Cell Cycles and Angiogenesis: A Case-Control Study in High-Incidence Chinese. *Cancer Control*. 2022, 29, 10732748221075811. <https://doi.org/10.1177/10732748221075811>
21. Moreira C, Figueiredo C, Ferreira RM. The Role of the Microbiota in Esophageal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 30;15(9):2576. <https://doi.org/10.3390/cancers15092576>
22. Peters BA, Wu J, Pei Z, Yang L, Purdue MP, Freedman ND, et al. Oral Microbiome Composition Reflects Prospective Risk for Esophageal Cancers. *Cancer Res*. 2017 Dec 1;77(23):6777–6787. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-1296>
23. Lv J, Guo L, Liu JJ, Zhao HP, Zhang J, Wang JH. Alteration of the esophageal microbiota in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019 May 14;25(18):2149–2161. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i18.2149>
24. Lei J, Xu F, Deng C, Nie X, Zhong L, Wu Z, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes the early occurrence of esophageal cancer through upregulation of IL-32/PRTN3 expression. *Cancer Sci*. 2023 Jun;114(6):2414–2428. <https://doi.org/10.1111/cas.15787>
25. Yang L, Francois F, Pei Z. Molecular pathways: pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett esophagus. *Clin Cancer Res*. 2012 Apr 15;18(8):2138–2144. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-0934>
26. Костин Р.К., Малугин Д.А., Соленова Л.Г., Кулаева Е.Д. Микробиота желудочно-кишечного тракта и канцерогенез в различных органах человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(1):110–125. / Kostin RK, Malyugin DA, Solenova LG, et al. Gut microbiota and carcinogenesis in various human organs. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology* 2023;100(1):110–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-310>
27. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;7(11):629–641. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.154>
28. Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselaers N. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jul 14;108(9):djw132. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw132>
29. Park JY, Seo H, Kang CS, Shin TS, Kim JW, Park JM, et al. Dysbiotic change in gastric microbiome and its functional implication in gastric carcinogenesis. *Sci Rep*. 2022 Mar 11;12(1):4285. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08288-9>
30. Chen XH, Wang A, Chu AN, Gong YH, Yuan Y. Mucosa-Associated Microbiota in Gastric Cancer Tissues Compared With Non-cancer Tissues. *Front Microbiol*. 2019 Jun 5;10:1261. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01261>
31. Liu X, Shao L, Liu X, Ji F, Mei Y, Cheng Y, Liu F, Yan C, Li L, Ling Z. Alterations of gastric mucosal microbiota across different stomach microhabitats in a cohort of 276 patients with gastric cancer. *EBioMedicine*. 2019 Feb;40:336–348. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.034>
32. Bakhti SZ, Latifi-Navid S. Interplay and cooperation of *Helicobacter pylori* and gut microbiota in gastric carcinogenesis. *BMC Microbiol*. 2021 Sep 23;21(1):258. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02315-x>
33. Dastmalchi N, Safaralizadeh R, Banan Khojasteh SM. The correlation between microRNAs and *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Pathog Dis*. 2019 Jun 1;77(4):ftz039. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftz039>
34. Zheng R, Wang G, Pang Z, Ran N, Gu Y, Guan X, et al. Liver cirrhosis contributes to the disorder of gut microbiota in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Med*. 2020 Jun;9(12):4232–4250. <https://doi.org/10.1002/cam4.3045>
35. Jiang JW, Chen XH, Ren Z, Zheng SS. Gut microbial dysbiosis associates hepatocellular carcinoma via the gut-liver axis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019 Feb;18(1):19–27. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.11.002>
36. Chai Y, Huang Z, Shen X, Lin T, Zhang Y, Feng X, et al. Microbiota Regulates Pancreatic Cancer Carcinogenesis through Altered Immune Response. *Microorganisms*. 2023 May 8;11(5):1240. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051240>
37. Pagliari D, Saviano A, Newton EE, Serricchio ML, Dal Lago AA, Gasbarrini A, Cianci R. Gut Microbiota-Immune System Crosstalk and Pancreatic Disorders. *Mediators Inflamm*. 2018 Feb 1;2018:7946431. <https://doi.org/10.1155/2018/7946431>

38. Morgan XC, Huttenhower C. Meta'omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1437–1448.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.049>
39. Martínez JE, Vargas A, Pérez-Sánchez T, Encío IJ, Cabello-Olmo M, Barajas M. Human Microbiota Network: Unveiling Potential Crosstalk between the Different Microbiota Ecosystems and Their Role in Health and Disease. *Nutrients*. 2021 Aug 24;13(9):2905. <https://doi.org/10.3390/nu13092905>
40. Schwabe RF, Greten TF. Gut microbiome in HCC - Mechanisms, diagnosis and therapy. *J Hepatol*. 2020 Feb;72(2):230–238. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.016>
41. Giallourou N, Urbaniak C, Puebla-Barragan S, Vorkas PA, Swann JR, Reid G. Characterizing the breast cancer lipidome and its interaction with the tissue microbiota. *Commun Biol*. 2021 Oct 27;4(1):1229. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02710-0>
42. Thomas RM, Gharaibeh RZ, Gauthier J, Beveridge M, Pope JL, Guijarro MV, et al. Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models. *Carcinogenesis*. 2018 Jul 30;39(8):1068–1078. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy073>
43. Eibl G, Rozengurt E. Obesity and Pancreatic Cancer: Insight into Mechanisms. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 10;13(20):5067. <https://doi.org/10.3390/cancers13205067>
44. Usyk M, Pandey A, Hayes RB, Moran U, Pavlick A, Osman I, et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* predict immune-related adverse events in immune checkpoint blockade treatment of metastatic melanoma. *Genome Med*. 2021 Oct 13;13(1):160. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00974-z>
45. Saus E, Iraola-Guzmán S, Willis JR, Brunet-Vega A, Gabaldón T. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Mol Aspects Med*. 2019 Oct;69:93–106. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.05.001>
46. Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, Qian ZR, Yamauchi M, Inamura K, et al. *Fusobacterium nucleatum* and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2015 Aug;1(5):653–661. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1377>
47. Ito M, Kanno S, Noshio K, Sukawa Y, Mitsuhashi K, Kurihara H, et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway. *Int J Cancer*. 2015 Sep 15;137(6):1258–1268. <https://doi.org/10.1002/ijc.29488>
48. Tahara T, Yamamoto E, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, Garriga J, et al. *Fusobacterium* in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. *Cancer Res*. 2014 Mar 1;74(5):1311–1318. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-1865>
49. Kim M, Vogtmann E, Ahlquist DA, Devens ME, Kisiel JB, Taylor WR, et al. Fecal Metabolomic Signatures in Colorectal Adenoma Patients Are Associated with Gut Microbiota and Early Events of Colorectal Cancer Pathogenesis. *mBio*. 2020 Feb 18;11(1):e03186–19. <https://doi.org/10.1128/mbio.03186-19>
50. Perrone F, Belluomini L, Mazzotta M, Bianconi M, Di Noia V, Meacci F, et al. Exploring the role of respiratory microbiome in lung cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Aug;164:103404. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103404>
51. Su K, Gao Y, He J. A comparison of the microbiome composition in lower respiratory tract at different sites in early lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res*. 2023 Jun 30;12(6):1264–1275. <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-231>
52. Najafi S, Abedini F, Azimzadeh Jamalkandi S, Shariati P, Ahmadi A, Gholami Fesharaki M. The composition of lung microbiome in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Microbiol*. 2021 Nov 11;21(1):315. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02375-z>
53. Kovaleva O, Podlesnaya P, Rashidova M, Samoilova D, Petrenko A, Zborovskaya I, et al. Lung Microbiome Differentially Impacts Survival of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Depending on Tumor Stroma Phenotype. *Biomedicines*. 2020 Sep 13;8(9):349. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090349>
54. Zhang J, Xia Y, Sun J. Breast and gut microbiome in health and cancer. *Genes Dis*. 2020 Aug 20;8(5):581–589. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.08.002>
55. Prentice PM, Schoemaker MH, Vervoort J, Hettinga K, Lambers TT, van Tol EAF, et al. Human Milk Short-Chain Fatty Acid Composition is Associated with Adiposity Outcomes in Infants. *J Nutr*. 2019 May 1;149(5):716–722. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy320>
56. Mikó E, Kovács T, Sebő É, Tóth J, Csonka T, Ujlaki G, et al. Microbiome-Microbial Metabolome-Cancer Cell Interactions in Breast Cancer-Familiar, but Unexplored. *Cells*. 2019 Mar 29;8(4):293. <https://doi.org/10.3390/cells8040293>
57. Parida S, Sharma D. The Microbiome-Estrogen Connection and Breast Cancer Risk. *Cells*. 2019 Dec 15;8(12):1642. <https://doi.org/10.3390/cells8121642>
58. Kovács T, Mikó E, Ujlaki G, Yousef H, Csontos V, Uray K, Bai P. The involvement of oncobiome and bacterial metabolite signaling in metastasis formation in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2021 Dec;40(4):1223–1249. <https://doi.org/10.1007/s10555-021-10013-3>
59. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemeny LA, La Vecchia C, Shariat S, Lotan Y. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):234–241. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>
60. Sfanos KS, Yegnasubramanian S, Nelson WG, De Marzo AM. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nat Rev Urol*. 2018 Jan;15(1):11–24. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.167>
61. Adebayo AS, Survayanshi M, Bhute S, Agunloye AM, Isokpehi RD, Anumudu CI, Shouche YS. Correction: The microbiome in urogenital schistosomiasis and induced bladder pathologies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Nov 15;11(11):e0006067. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006067>. Erratum for: *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Aug 9;11(8):e0005826. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005826>

62. Pearce MM, Zilliox MJ, Rosenfeld AB, Thomas-White KJ, Richter HE, Nager CW, et al.; Pelvic Floor Disorders Network. The female urinary microbiome in urgency urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Sep;213(3):347.e1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.009>
63. Shrestha E, White JR, Yu SH, Kulac I, Ertunc O, De Marzo AM, et al. Profiling the Urinary Microbiome in Men with Positive versus Negative Biopsies for Prostate Cancer. *J Urol*. 2018 Jan;199(1):161–171. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.08.001>
64. Ahn HK, Kim K, Park J, Kim KH. Urinary microbiome profile in men with genitourinary malignancies. *Investig Clin Urol*. 2022 Sep;63(5):569–576. <https://doi.org/10.4111/icu.20220124>
65. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. Renal cell cancer among African Americans: an epidemiologic review. *BMC Cancer*. 2011 Apr 12;11:133. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-133>
66. Heidler S, Lusuardi L, Madersbacher S, Freibauer C. The Microbiome in Benign Renal Tissue and in Renal Cell Carcinoma. *Urol Int*. 2020;104(3-4):247–252. <https://doi.org/10.1159/000504029>
67. Yang JW, Wan S, Li KP, Chen SY, Yang L. Gut and urinary microbiota: the causes and potential treatment measures of renal cell carcinoma. *Front Immunol*. 2023 Jun 27;14:1188520. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188520>
68. Chen Y, Ma J, Dong Y, Yang Z, Zhao N, Liu Q, et al. Characteristics of Gut Microbiota in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Front Microbiol*. 2022 Jul 4;13:913718. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.913718>
69. Mingdong W, Xiang G, Yongjun Q, Mingshuai W, Hao P. Causal associations between gut microbiota and urological tumors: a two-sample mendelian randomization study. *BMC Cancer*. 2023 Sep 11;23(1):854. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11383-3>
70. D'Antonio DL, Marchetti S, Signatelli P, Piattelli A, Curia MC. The Oncobiome in Gastroenteric and Genitourinary Cancers. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 26;23(17):9664. <https://doi.org/10.3390/ijms23179664>
71. Porto JG, Arbelaiz MCS, Pena B, Khandekar A, Malpani A, Nahar B, et al. The Influence of the Microbiome on Urological Malignancies: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 14;15(20):4984. <https://doi.org/10.3390/cancers15204984>
72. da Silva APB, Alluri LSC, Bissada NF, Gupta S. Association between oral pathogens and prostate cancer: building the relationship. *Am J Clin Exp Urol*. 2019 Feb 18;7(1):1–10.
73. Fujita K, Matsushita M, De Velasco MA, Hatano K, Minami T, Nonomura N, Uemura H. The Gut-Prostate Axis: A New Perspective of Prostate Cancer Biology through the Gut Microbiome. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 21;15(5):1375. <https://doi.org/10.3390/cancers15051375>
74. Tachedjian G, O'Hanlon DE, Ravel J. The implausible "in vivo" role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota. *Microbiome*. 2018 Feb 6;6(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0418-3>
75. Han M, Wang N, Han W, Ban M, Sun T, Xu J. Vaginal and tumor microbiomes in gynecological cancer (Review). *Oncol Lett*. 2023 Mar 3;25(4):153. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13739>
76. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, Bowman BA, Yamamoto HS, Soumillon M, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*. 2015 May 19;42(5):965–976. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.019>
77. Sobstyl M, Brecht P, Sobstyl A, Mertowska P, Grywalska E. The Role of Microbiota in the Immunopathogenesis of Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022 May 20;23(10):5756. <https://doi.org/10.3390/ijms23105756>
78. Martin DH, Marrazzo JM. The Vaginal Microbiome: Current Understanding and Future Directions. *J Infect Dis*. 2016 Aug 15;214 Suppl 1(Suppl 1):S36–41. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw184>
79. Chase D, Goulder A, Zenhausern F, Monk B, Herbst-Kralovetz M. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. *Gynecol Oncol*. 2015 Jul;138(1):190–200. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.036>
80. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017 Sep;103:45–53. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025>
81. Doerflinger SY, Throop AL, Herbst-Kralovetz MM. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner. *J Infect Dis*. 2014 Jun 15;209(12):1989–1999. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu004>
82. Barczyński B, Frączczak K, Grywalska E, Kotarski J, Korona-Główniak I. Vaginal and Cervical Microbiota Composition in Patients with Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 May 5;24(9):8266. <https://doi.org/10.3390/ijms24098266>
83. Elkafas H, Walls M, Al-Hendy A, Ismail N. Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Dec 16;12:1059825. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1059825> Erratum in: *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 May 12;13:1211349. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1211349>
84. Li Y, Liu G, Gong R, Xi Y. Gut Microbiome Dysbiosis in Patients with Endometrial Cancer vs. Healthy Controls Based on 16S rRNA Gene Sequencing. *Curr Microbiol*. 2023 Jun 9;80(8):239. <https://doi.org/10.1007/s00284-023-03361-6>
85. Zhou B, Sun C, Huang J, Xia M, Guo E, Li N, et al. The biodiversity Composition of Microbiome in Ovarian Carcinoma Patients. *Sci Rep*. 2019 Feb 8;9(1):1691. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38031-2>
86. Shanmughapriya S, Senthilkumar G, Vinodhini K, Das BC, Vasanthi N, Natarajaseenivasan K. Viral and bacterial aetiologies of epithelial ovarian cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Sep;31(9):2311–2317. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1570-5>

87. Wang Q, Zhao L, Han L, Fu G, Tuo X, Ma S, et al. The differential distribution of bacteria between cancerous and noncancerous ovarian tissues in situ. *J Ovarian Res.* 2020 Jan 18;13(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0603-4>
88. Sharifian K, Shoja Z, Jalilvand S. The interplay between human papillomavirus and vaginal microbiota in cervical cancer development. *Virol J.* 2023 Apr 19;20(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02037-8>
89. Trifanescu OG, Trifanescu RA, Mitrica RI, Bran DM, Serbanescu GL, Valcauan L, et al. The Female Reproductive Tract Microbiome and Cancerogenesis: A Review Story of Bacteria, Hormones, and Disease. *Diagnostics (Basel).* 2023 Feb 24;13(5):877. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050877>
90. Chen Y, Knight R, Gallo RL. Evolving approaches to profiling the microbiome in skin disease. *Front Immunol.* 2023 Apr 4;14:1151527. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1151527>
91. Kullander J, Forslund O, Dillner J. Staphylococcus aureus and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Feb;18(2):472–478. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-08-0905>
92. Madhusudhan N, Pausan MR, Halwachs B, Durdević M, Windisch M, Kehrman J, et al. Molecular Profiling of Keratinocyte Skin Tumors Links Staphylococcus aureus Overabundance and Increased Human β -Defensin-2 Expression to Growth Promotion of Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020 Feb 26;12(3):541. <https://doi.org/10.3390/cancers12030541>
93. Glatthardt T, Campos JCM, Chamon RC, de Sá Coimbra TF, Rocha GA, de Melo MAF, et al. Small Molecules Produced by Commensal Staphylococcus epidermidis Disrupt Formation of Biofilms by Staphylococcus aureus. *Appl Environ Microbiol.* 2020 Feb 18;86(5):e02539–19. <https://doi.org/10.1128/aem.02539-19>
94. Nakatsuji T, Chen TH, Butcher AM, Trzoss LL, Nam SJ, Shirakawa KT, et al. A commensal strain of Staphylococcus epidermidis protects against skin neoplasia. *Sci Adv.* 2018 Feb 28;4(2):eaao4502. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aao4502>
95. Li H, Goh BN, Teh WK, Jiang Z, Goh JPZ, Goh A, et al. Skin Commensal Malassezia globosa Secreted Protease Attenuates Staphylococcus aureus Biofilm Formation. *J Invest Dermatol.* 2018 May;138(5):1137–1145. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.11.034>
96. Wang J, Aldabagh B, Yu J, Arron ST. Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Apr;70(4):621–629. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.857>
97. Tutka K, Żychowska M, Reich A. Diversity and Composition of the Skin, Blood and Gut Microbiome in Rosacea-A Systematic Review of the Literature. *Microorganisms.* 2020 Nov 8;8(11):1756. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111756>
98. Yan D, Issa N, Afifi L, Jeon C, Chang HW, Liao W. The Role of the Skin and Gut Microbiome in Psoriatic Disease. *Curr Dermatol Rep.* 2017 Jun;6(2):94–103. <https://doi.org/10.1007/s13671-017-0178-5>
99. Опухоли костей и суставных хрящей (C40-C41). Эпидемиология злокачественных образований. / Tumors of bones and articular cartilage (C40-C41). Epidemiology of Malignant Tumors. (In Russ.). Available at: <https://oncology.ru/specialist/epidemiology/malignant/C40>.
100. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwang Y, Geller LT, et al. The Human Tumor Microbiome Is Composed of Tumor Type-Specific Intracellular Bacteria. *Science.* 2020 May 29;368(6494):973–980. <https://doi.org/10.1126/science.aay9189>
101. Perry LM, Cruz SM, Kleber KT, Judge SJ, Darrow MA, Jones LB, et al. Human soft tissue sarcomas harbor an intratumoral viral microbiome which is linked with natural killer cell infiltrate and prognosis. *J Immunother Cancer.* 2023 Jan;11(1):e004285. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004285>
102. Gruffaz M, Zhang T, Marshall V, Gonçalves P, Ramaswami R, Labo N, et al. Signatures of oral microbiome in HIV-infected individuals with oral Kaposi's sarcoma and cell-associated KSHV DNA. *PLoS Pathog.* 2020 Jan 17;16(1):e1008114. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008114>
103. Chen C., Dorado Garcia H., Scheer M. et al. Current and Future Treatment Strategies for Rhabdomyosarcoma. *Front Oncol.* 2019 Dec 20;9:1458. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01458>
104. Peng J, Tsang JY, Ho DH, Zhang R, Xiao H, Li D, et al. Modulatory effects of adiponectin on the polarization of tumor-associated macrophages. *Int J Cancer.* 2015 Aug 15;137(4):848–858. <https://doi.org/10.1002/ijc.29485>
105. Grases-Pintó B, Abril-Gil M, Castell M, Rodríguez-Lagunas MJ, Burleigh S, Fålk Hållenius F, et al. Influence of Leptin and Adiponectin Supplementation on Intraepithelial Lymphocyte and Microbiota Composition in Suckling Rats. *Front Immunol.* 2019 Oct 9;10:2369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02369>
106. Peng J, Wang JY, Huang HF, Zheng TT, Li J, Wang LJ, Ma XC, Xiao HT. Adiponectin Deficiency Suppresses Rhabdomyosarcoma Associated with Gut Microbiota Regulation. *Biomed Res Int.* 2021 Jan 23;2021:8010694. <https://doi.org/10.1155/2021/8010694>

Информация об авторах:

Соленова Лия Геннадьевна ✉ – д.б.н., научный консультант отдела химического канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4443-8376>, SPIN: 9946-6437, AuthorID: 112084, Scopus Author ID: 6507073123, Web of Science ResearcherID: ACA-0800-2022

Рыжова Наталья Ильинична – к.б.н., консультант отдела химического канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4224-6303>, SPIN: 2766-0854, AuthorID: 79493, Scopus Author ID: 6603964497

Антонова Ирина Алексеевна – младший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3482-8954>

Белицкий Геннадий Альтерович – д.м.н., профессор, главный консультант отдела химического канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3167-7204>, SPIN: 4037-0033, AuthorID: 107231, Scopus Author ID: 7004259245

Кирсанов Кирилл Игоревич – д.б.н., руководитель лаборатории канцерогенных веществ отдела химического канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры врачебной практики ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8599-6833>, SPIN: 7329-7263, AuthorID: 184421, Scopus Author ID: 36461343900, Web of Science ResearcherID: AAA-2808-2019

Якубовская Марианна Геннадиевна – д.м.н., руководитель отдела химического канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; главный научный сотрудник НИИ молекулярной и клеточной медицины ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>, SPIN: 6858-3880, AuthorID: 583045, Scopus Author ID: 57217461641, Web of Science ResearcherID: R-6984-2016

Information about authors:

Liya G. Solenova ✉ – Dr. Sci. (Biology), Scientific consultant of the Department of Chemical Carcinogenesis, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4443-8376>, SPIN: 9946-6437, AuthorID: 112084, Scopus Author ID: 6507073123, Web of Science ResearcherID: ACA-0800-2022

Natalia I. Ryzhova – Cand. Sci. (Biology), consultant of the Department of Chemical Carcinogenesis, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4224-6303>, SPIN: 2766-0854, AuthorID: 79493, Scopus Author ID: 6603964497

Irina A. Antonova – research assistant at the Laboratory for Chemical Carcinogenesis Pathway Studies, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3482-8954>

Gennady A. Belitsky – Dr. Sci. (Medicine), Professor, major consultant of the Department of Chemical Carcinogenesis, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3167-7204>, SPIN: 4037-0033, AuthorID: 107231, Scopus Author ID: 7004259245

Kirill I. Kirsanov – Dr. Sci. (Biology), Head of Laboratory of carcinogenic substances of the Department of Chemical Carcinogenesis, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Medical Practice, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8599-6833>, SPIN: 7329-7263, AuthorID: 184421, Scopus Author ID: 36461343900, Web of Science ResearcherID: AAA-2808-2019

Marianna G. Yakubovskaya – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Chemical Carcinogenesis, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; chief researcher of Research Institute for Molecular and Cellular Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>, SPIN: 6858-3880, AuthorID: 583045, Scopus Author ID: 57217461641, Web of Science ResearcherID: R-6984-2016

Участие авторов:

Солёнова Л. Г. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание текста;
Рыжова Н. И. – сбор, анализ, интерпретация данных;
Антонова И. А. – формирование и работа со списком литературы;
Белицкий Г. А. – внесение принципиальных позиций в концепцию исследования, доработка текста;
Кирсанов К. И. – редактирование, подготовка текста к публикации;
Якубовская М. Г. – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ, интерпретация данных, редактирование.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Solenova L. G. – concept and design of the study, data collection, analysis, writing of the text;
Ryzhova N. I. – collection, analysis, interpretation of data;
Antonova I. A. – processing of the references list;
Belitsky G. A. – introduction of fundamental positions into the study concept, text revision;
Kirsanov K. I. – editing, preparation of the text for publication;
Yakubovskaya M. G. – concept and design of research, data collection, analysis, interpretation, editing.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.