

Для цитирования: *Белявская В.А., Чердынцева Н.В., Кжышковска Ю.Г., Литвяков Н.В.* Микробиом, иммунная система и рак: три стороны одной медали. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(6): 131–144. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-131-144

For citation: *Belyavskaya V.A., Cherdyntseva N.V., Kzhyshkovska J.G., Litvyakov N.V.* Microbiome, immune system and cancer: three sides of the one medal. Siberian journal of oncology. 2022; 21(6): 131–144. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-131-144

МИКРОБИОМ, ИММУННАЯ СИСТЕМА И РАК: ТРИ СТОРОНЫ ОДНОЙ МЕДАЛИ

В.А. Белявская¹, Н.В. Чердынцева^{2,3,4}, Ю.Г. Кжышковска^{3,4,5}, Н.В. Литвяков^{2,4}

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»,

г. Новосибирск, пос. Кольцово, Россия¹

Россия, 630559, пос. Кольцово¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский

медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия. E-mail: nvch@tnimc.ru²

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5²

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»,

г. Томск, Россия³

Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36³

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

г. Томск, Россия⁴

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2⁴

Университет Гейдельберга, г. Маннгейм, Германия⁵

Германия, 68167, г. Маннгейм⁵

Аннотация

Цель исследования – анализ современных представлений о взаимоотношениях микробиоты (микробиома) и организма человека в аспекте изучения патогенеза злокачественных новообразований, амбивалентного характера этих взаимодействий, роли иммунной системы и иммуновоспалительного статуса, способствующего канцерогенезу или препятствующего неопластическим процессам. **Материал и методы.** Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary и Pubmed, включались публикации, характеризующие современные результаты (глубиной около 7 лет). **Результаты.** Микробиота содержит в себе все сообщества комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов: бактерии, грибки, археи и вирусы, которые колонизируют желудочно-кишечный тракт и другие органы и ткани. Микробиом является важным фактором в патогенезе злокачественных новообразований в связи с участием в таких базовых физиологических процессах хозяина, как пищеварение, развитие и поддержание динамического баланса иммунной системы и модуляция эндокринных функций. Обсуждается влияние микробиоты разной локализации (желудочно-кишечного тракта, молочной железы, интравагинального тракта) на развитие и прогрессирование злокачественных опухолей молочной железы, колоректального рака (КРР) и рака шейки матки (РШМ). Роль микробиома в патогенезе злокачественных новообразований реализуется в: участии в неопластической трансформации эпителия; регуляции опухолевой прогрессии в условиях манифестированного злокачественного процесса; модификации терапевтического эффекта стандартных лекарственных препаратов, а также разработке оригинальных противоопухолевых агентов на основе пробиотиков. Изучение механизмов действия микробиома в организме хозяина открывает перспективы разработки новых подходов терапии рака. Особое внимание уделено механизмам иммуномодулирующего эффекта микробиоты в снижении риска малигнизации, регуляции опухолевой прогрессии, участии в противоопухолевой терапии. Обоснована клиническая целесообразность определения патогенетически значимых микробных маркеров, связанных с агрессивностью злокачественного процесса, ответом на лечение и токсичностью терапии. Особо следует обратить внимание на потенциальные механизмы взаимодействия оси рак – микробиом – пробиотики, поскольку последние могут обеспечивать модификацию процессов малигнизации, оказывать противоопухолевое действие и модулировать эффективность лекарственной терапии. Рассматриваются возможности редактирования микробиоты пробиотиками, противоопухолевые свойства (эффекты) бактерий и стратегии модификации микробиома для профилактики и лечения онкозаболеваний.

Ключевые слова: микробиота, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, пробиотики, иммунная система.

MICROBIOME, IMMUNE SYSTEM AND CANCER: THREE SIDES OF THE ONE MEDAL

V.A. Belyavskaya¹, N.V. Cherdyntseva^{2,3,4}, Kzhyskovska J.G.^{3,4,5},
N.V. Litvyakov^{2,4}

Research center of Virology and Biotechnology, Vector, Koltsovo, Novosibirsk, Russia¹
630559, Koltsovo, Novosibirsk, Russia¹
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Tomsk, Russia. E-mail: nvch@tnimc.ru²
5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia²
National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia³
36, Lenina St., 634050, Tomsk, Russia³
Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia⁴
2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia⁴
University of Heidelberg, Mannheim⁵
Mannheim 68167, Germany⁵

Abstract

Purpose of the study to analyze current ideas about the relationship between the microbiota (microbiome) and the human body in the aspect of cancer pathogenesis, ambivalent character of these interactions, and the role of the immune system and immunoinflammatory status that promotes carcinogenesis or prevents neoplastic processes. **Material and Methods.** Literature search was carried out using Medline, Cochrane Library, Elibrary and PubMed systems, including publications over the last 7 years. **Results.** The microbiota includes all communities of commensal, symbiotic, and pathogenic microorganisms: bacteria, fungi, archaea, and viruses that colonize the gastrointestinal tract and other organs and tissues. The microbiome is an important factor in cancer pathogenesis due to its involvement in the basic physiological functions of the host, such as digestion, development of the immune system, and modulation of endocrine functions. In the review, the influence of microbiota of different locations (gastrointestinal tract, breast, intravaginal tract) on the development and progression of breast, colorectal and cervical cancers was discussed. The role of the microbiome in cancer pathogenesis is realized by the participation in neoplastic transformation of the epithelium, regulation of tumor progression under conditions of manifested malignant process, and modification of the therapeutic effect of standard drugs, including the development of original probiotic-based anticancer agents. The study of the mechanisms of action of the microbiome in the host organism opens up prospects for the development of new approaches to cancer therapy. Particular attention was paid to the mechanisms of the immunomodulatory effect of the microbiota in terms of reducing the risk of malignancy, regulating tumor progression and participating in antitumor therapy. The clinical significance of determining pathogenetically significant microbial markers associated with the aggressive form of cancer, response to treatment and toxicity of therapy was discussed. Particular attention should be paid to the potential mechanisms of interaction between cancer – microbiome – probiotics, since the latter can provide modification of malignancy processes, exert an antitumor effect, and modulate the effectiveness of drug therapy. The feasibility of editing the microbiota by probiotics was considered, and antitumor properties (effects) of bacteria and strategies for modifying the microbiome for the prevention and treatment of cancer were discussed.

Key words: microbiota, breast cancer, cervical cancer, colorectal cancer, probiotics, immune system.

Введение

Изучение микробиоты человека становится заметной областью исследований злокачественных новообразований (ЗНО), поскольку она участвует во многих аспектах биологии опухоли, таких как регуляция иммунной системы, онкогенная сигнализация, доступность гормонов и метаболизм лекарств и др., способствующих развитию опухоли, прогрессированию и ответу на лечение. Многочисленные исследования, подтверждающие ключевую роль микробиоты в развитии и прогрессировании опухолей, привели в 2022 г. к включению микробиоты в качестве отличительного признака рака [1].

Микробиота содержит в себя все сообщества комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, в том числе бактерии, грибки, археи и вирусы, которые колонизируют желудочно-кишечный тракт и другие органы и ткани. В настоящем обзоре мы акцентируем внимание на бактериальной компоненте микробиома как наиболее чувствительной к воздействию пробиотиками. Можно полагать, что после выяснения механизмов взаимодействия по оси опухоль – иммунитет – микробиом – пробиотики управление микробиомом станет возможным, по крайней мере, по двум направлениям – как усилением противоопухолевых свойств компонентов микробиоты, так

и воздействием пробиотиками. Мишенями для пробиотиков становятся компоненты микробиоты для редактирования ее состава в сторону усиления противоопухолевых свойств составляющих ее бактерий и микроокружение опухоли независимо от локализации. Для усиления противоопухолевых свойств микробиоты и пробиотиков применяются различные стратегии, в том числе инженерные, включая генную инженерию

Рак молочной железы и микробиота

Рак молочной железы (РМЖ) занимает по заболеваемости первое место у женщин и среди них является второй причиной смерти. Помимо старения и генетики, развитию заболевания могут способствовать факторы окружающей среды (диета, потребление этанола, эндокринные нарушения, малоподвижный образ жизни) [2].

Количество исследований, посвященных различиям между микробиотой кишечника больных РМЖ и здоровых женщин, значительно увеличивается [3–6]. Среди симбиотических микробных популяций человека наиболее тщательно изучены и охарактеризованы бактерии, обитающие в кишечнике. *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* являются доминирующими типами, населяющими кишечник, причем их специфическое распределение по желудочно-кишечному тракту варьирует в зависимости от конкуренции за сходные условия окружающей среды и питательные вещества [7].

Кишечная микробиота играет важную роль в таких физиологических процессах, как пищеварение, тренировка иммунитета хозяина, регуляция эндокринной функции кишечника, модуляция неврологической сигнализации, метаболизм ксенобиотиков и др. [8]. Накапливающиеся данные указывают на способность кишечной экосистемы и, более конкретно, специфических бактерий – комменсалов бактерий, – связанных со здоровьем, ослаблять системное воспаление [9], формировать уровень врожденного и адаптивного иммунитета [10].

Связь с клинико-морфологическими параметрами, лечением и исходом при РМЖ

Учитывая сложные взаимоотношения между кишечными микробами и их хозяевами, исследователи также изучают участие микробиоты кишечника в малигнизации и опухолевой прогрессии. Показано, что бактерии-комменсалы способны перепрограммировать микроокружение опухоли у мышей [11] и пациентов, получавших иммунотерапию [12, 13]. Несмотря на различия между идентифицированными микробными таксонами, большинство исследований показывают снижение α -разнообразия в кишечной микробиоте женщин с РМЖ и отличия состава микробиоты у женщин с доброкачественными и злокачественными опухолями [4, 14]. Показано, что по составу

фекальной микробиоты можно дискриминировать группы пациентов по размеру опухоли ($< vs > pT1$), степени злокачественности (G1 и 2 vs G3), лимфогенному метастазированию (N- vs N+) и стадии TNM (стадия I vs стадии II/III) [15]. Более высокое содержание бактерий, характерное для родов *Eubacterium* (*E. rectale*, *E. eligens*), *Akkermansia muciniphila*, классы актинобактерий (*Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens*) и *Alistipes shahii*, были связаны со стадией I или N-, т.е. с группой больных РМЖ с более благоприятным прогнозом. В то же время для группы неблагоприятного прогноза характерна чрезмерная представленность таких видов бактерий, как *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides xylanivorans* и *Bacteroides intestinalis*. Авторы подчеркнули актуальность дополнительного учета уровня и состава бактериальных штаммов микробиоты и их функций, определяемых метаболомным анализом, для определения прогноза течения заболевания. Когорта пациенток с экспрессией специфических функциональных путей, таких как L-аргинин и аденозин рибонуклеотиды, и доминированием таких путей, как 2-оксoglутарат: ферредоксин оксидоредукция и аденин-аденозиновое восстановление, были связаны с благоприятным прогнозом РМЖ, тогда как биосинтез липидов, тиаминдифосфата, пиридоксаль-5 фосфата, L-треонин и деградация L-гистидина коррелировали с плохим исходом при лечении РМЖ на ранних стадиях [15].

Аналогичным образом различия в метаболических путях микробиома кишечника у больных РМЖ и пациенток с фиброаденомами молочной железы обнаружены P. Yang et al. (2021), что, по их мнению, усиливает значимость бактериальных функций в обеспечении взаимодействия между микробной экосистемой и опухолью молочной железы уже на самых ранних стадиях заболевания [14].

Прогноз раннего РМЖ зависит от параметров клеточной автономии и иммунитета. Влияние кишечного микробиома на клинический исход раннего РМЖ был впервые оценен S. Terrisse et al. [15]. Авторы методом метагеномного секвенирования 16S рРНК (shot gun MG) определили состав фекальной микробиоты в 121 образце от 76 пациенток с ранним РМЖ, включающих две группы (ER+ vs ER-(TNBC)), 45 из которых были обследованы до и после химиотерапии. Эти пациентки были включены в проспективное исследование для регистрации побочных эффектов, связанных с лечением РМЖ. Проанализированы связи исходной или постхимиотерапевтической микробиоты кала и метаболом плазмы пациенток с прогнозом РМЖ, а также с побочными эффектами, вызванными терапией. Изучена клиническая значимость этих результатов у иммунокомпетентных мышей с гуманизированным кишечником, колонизированным микробиотой пациенток с РМЖ, которым впоследствии была проведена гистосовместимая

с РМЖ мыши химиотерапия. Авторы считают, что полученные данные свидетельствуют о том, что отдельные комменсалы из микробиома кишечника влияют на прогноз РМЖ у пациенток и агрессивность опухоли РМЖ у мышей, химиотерапия может изменить баланс между благоприятными и неблагоприятными видами. При этом отдельные комменсалы могут влиять на вероятность развития неврологических побочных эффектов. Эти результаты, полученные в условиях адьювантной и неоадьювантной химиотерапии, требуют, по мнению авторов, проспективной проверки. Содержание микробиоты молочной железы может иметь значение для прогноза риска регионального рецидивирования [16].

Механизмы влияния микробиоты на канцерогенез молочной железы

По мнению M. Di Modica et al. (2022), кишечные микроорганизмы могут влиять на развитие и прогрессирование РМЖ с помощью нескольких механизмов: прямое влияние на канцерогенез; эстрогенозависимые механизмы, такие как регуляция метаболизма эстрогенов; эстрогено-независимые механизмы, включая выработку микробных метаболитов и регуляцию иммунной системы [6].

Данные, полученные в работе S. Terrisse et al. [15], согласуются с результатами ранее проведенного анализа shot gun MG фекалий 18 женщин в пременопаузе и 44 женщин в постменопаузе с РМЖ [17]. У женщин в постменопаузе выявлены значительные различия между больными РМЖ и контролем, с увеличением α -разнообразия и представителей провоспалительных энтеробактерий (*E. coli*, *Klebsiella spp.*) и сопутствующим снижением *Eubacterium eligens* у пациенток с РМЖ, коррелирующим со снижением уровня лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (tumor-infiltrating lymphocytes-TILs). Следует отметить, что корреляционная связь между *Eubacterium eligens* и TILs, выявленная J Zhu et al. [17], не подтверждена в работе S. Terrisse et al. [15], т.е. не было отмечено какой-либо существенной корреляции между микробиотой кишечника и плотностью TILs. Авторы обращают на это внимание и объясняют тем, что кишечная экосистема женщин, связанная с развитием ER+ РМЖ, может быть относительно бедна высокоиммуногенными комменсалами, такими как *A. muciniphila*, *B. fragilis*, *E. hirae*, *Bifidobacteria spp.*, *Eubacteriaceae spp* [15]. Кроме этого, важную роль играет популяционный состав TILs. В другом исследовании в реальном времени изучали содержание фекалий больных РМЖ с помощью qPCR генов, кодирующих различные бактериальные семейства. Авторы пришли к выводу, что кластеры *Clostridium leptum* и *C. coccoides*, представители которых экспрессируют β -глюкуронидазу, способствующую реабсорбции свободных эстрогенов,

были обогащены у больных РМЖ II–III стадии, в отличие от пациенток с I стадией РМЖ [18].

В 2015 г. M.R. Rutkowski et al. впервые предложили гипотезу о том, что микробиота кишечника может определять прогноз внекишечного рака (в частности, яичников и молочной железы) посредством воздействия на Toll-подобный рецептор 5 (TLR5). Распознавание TLR5 комменсалами, экспрессирующими жгутики, может способствовать системному воспалению и, как результат, развитию и прогрессированию РМЖ. Передача сигналов TLR5 стимулирует рециркуляцию IL-6, мобилизует миелоидные клетки-супрессоры и вызывает иммуносупрессивные галектин-1-продуцирующие $\gamma\delta$ T-клетки [19]. Комменсальный дисбактериоз может вызвать системное воспаление, которое индуцирует отложение коллагена и ускоряет фиброз ткани молочной железы, нормальной и опухолевой, через инфильтрацию миелоидными клетками [20]. Помимо усиления системного воспаления, дисбактериоз кишечника может изменить метаболизм всего организма.

Прямое влияние на канцерогенез отмечено у единственной бактерии, *Helicobacter pylori*, которая идентифицирована как прямой канцероген у людей, непосредственно вызывает аденокарциному желудка и промотирует колоректальный канцерогенез [21]. Экспериментальные данные подчеркивают потенциал и других бактерий, вызывающих рак. Эти «онкомикробы» индуцируют рак путем генотоксического мутагенеза, опосредованного токсинами и факторами вирулентности [22]. C. Pleguezuelos-Manzano et al. сообщили об изменении мутационной сигнатуры опухоли под действием генотоксических факторов вирулентности *E. coli* при колоректальном раке [23]. Недавно было показано, что колонизация кишечника энтеротоксигенными *Bacteroides fragilis* (ETBF), которые выделяют токсин *B. fragilis* (BFT), влияет на эпителиальную гиперплазию в молочной железе, и что обработка клеток BC MCF7 этим токсином *in vitro* перед инъекцией мышам значительно увеличивает скорость роста опухоли и развитие метастазов через ось β -катенин / Notch1 [24].

Микробиота кишечника влияет на метаболизм эстрогенов, что сказывается на хорошо известном вкладе эстрогенов в развитие гормонозависимого РМЖ. Экспрессия ферментов β -глюкуронидазы (BGUS) у бактерий, таких как *Escherichia* и *Shigella*, которые принадлежат к типу Proteobacteria, способствует реабсорбции половых гормонов через энтерогепатический путь, увеличивая уровни циркулирующих эстрогенов и, таким образом, влияя на рост РМЖ [25, 26].

Влияние бактериальных метаболитов на канцерогенез

Среди эстрогено-независимых путей, влияющих на РМЖ, метаболиты бактерий, которые

образуются в результате ферментации клетчатки, метаболизма желчных кислот (ЖК), метаболизма липидов и метаболизма/элиминации холестерина, могут прямо или косвенно влиять на пролиферацию и дифференцировку опухолевых клеток [27]. Известным механизмом, с помощью которого микробиота кишечника влияет на рост рака, является выработка короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs), таких как ацетат, бутират и пропионат, которые являются основными метаболитами, получаемыми в результате микробной ферментации нерастворимых пищевых волокон в кишечнике, и являются важными метаболитами для поддержания кишечного гомеостаза. SCFAs модулируют различные аспекты кишечных эпителиальных клеток и лейкоцитов. Они обычно используются колоноцитами в качестве источника энергии, но также действуют как регуляторы в клетках посредством прямой активации рецепторов, связанных с G-белком (GPRs), и ингибирования гистоновых деацетилаз (HDACs) [28]. Установлена ингибирующая функция SCFAs в развитии колоректального рака [29]. Показаны противоопухолевые свойства Verberine в качестве индуктора апоптоза в клетках РМЖ *in vitro* [30]. Другой метаболит комменсалов, пропионат, ингибирует рост опухоли, эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) и индуцирует апоптоз в клетках РМЖ путем связывания с рецепторами GPR43 и GPR41 и ингибирования инвазивного фенотипа [31], тогда как бутират натрия индуцирует дозозависимое ингибирование пролиферации и апоптоза клеток РМЖ [32]. Подобно SCFAs, кадаверин, другой бактериальный метаболит, образующийся при декарбоксилировании лизина и аргинина, отрицательно влияет на пролиферацию, клеточную миграцию/инвазию и EMT клеточной линии 4T1 опухолей молочной железы, путем связывания с рецептором-1, ассоциированным с амином (TAAR1, trace amine associated receptor 1, который участвует в иммунологических функциях, снижая агрессивность РМЖ [33].

Желчные кислоты синтезируются из холестерина в печени и выделяются в тонкую кишку для улучшения переваривания и всасывания липидов и жирорастворимых витаминов. Их реабсорбция происходит в подвздошной и толстой кишках, и лишь небольшая часть выделяется с калом. Бактерии в желудочно-кишечном тракте экспрессируют ферменты гидролазы желчных солей и инициируют метаболизм ЖК путем деконъюгирования глицина или таурина из стерольного ядра первичных ЖК (т.е. холевой и хенодезоксихолевой кислоты). Этот механизм предотвращает их реабсорбцию в подвздошной кишке и способствует их попаданию в толстую кишку, где бактерии опосредуют их превращение во вторичные биологически активные вещества, например дезоксихолевую кислоту (DCA) и литохолевую кислоту (LCA, lithocholic acid) [34].

Показано, что DCA способствует метастазированию опухолей молочной железы, которые были трансплантированы в жировую подушечку мышцы. Метастазирование увеличивалось за счет повышения уровня Flk-1, (kinase insert domain receptor) и (VEGFR, KDR), главного медиатора VEGF-индуцированной пролиферации и миграции эндотелия, и за счет уменьшения опосредованного церамидом апоптоза клеток РМЖ [35]. Исследования *in vitro* показали, что солевая форма DCA оказывает дозозависимое действие на клетки MCF7, при физиологическом уровне стимулирует клеточную пролиферацию посредством индукции фосфорилирования АКТ и экспрессии циклина D1, но в супрафизиологических концентрациях становится цитотоксичной, индуцируя апоптоз [36]. LCA образуется в результате трансформации хенодезоксихолевой кислоты и урсодезоксихолевой кислоты путем дегидроксилирования анаэробными бактериями (в первую очередь, *Clostridiales*), ингибирует EMT и метастазирование, способствуя противоопухолевому иммунитету за счет редукции клеточной пролиферации и агрессивности, и изменениям в клеточном метаболизме [37]. Вторичные ЖК (DCA и LCA) также могут влиять на развитие и прогрессирование опухоли благодаря своим иммуносупрессивным свойствам. DCA подавляет иммунную активацию в моделях хронического воспаления путем связывания с фарнезоидным X-рецептором (FXR (NR1H4, nuclear receptor subfamily 1 group H member 4), ядерным рецептором ЖК и TGR5 (Gprbar1), рецептором ЖК, связанным с G-белком, на макрофагах и моноцитах. Таким образом, в то время как DCA обеспечивает улучшение при таких патологических состояниях, как колит и диабет, вызванных ожирением [38], в опухолях он может способствовать созданию проопухолевого микроокружения. Аналогичным образом, LCA контролирует адаптивный иммунитет, препятствуя активации клеток Th1 и ингибируя высвобождение гамма-интерферона (IFN γ) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α) через рецептор витамина D, который участвует в передаче сигналов ЖК [39].

Регуляция иммунного воспаления

Регуляция иммунного воспаления является еще одним механизмом, который связывает кишечную микробиоту с ростом опухоли [40]. Выявлено влияние кишечной экосистемы на иммунную инфильтрацию опухоли с ее последующим воздействием на рост РМЖ [41]. Основная функция микробиоты в опухолевом иммунном микроокружении изучена на различных моделях (EL4 lymphoma, MC38 colon carcinoma, BP melanoma cells, TUBO breast carcinoma cells), включая РМЖ. При этом показано, что наличие или отсутствие кишечных комменсальных бактерий различает противоопухолевое или проопухолевое иммунное микроокружение.

Продуцируемые микробиотой медиаторы или метаболиты (например, микробный метаболит c-di-AMP) перепрограммировали мононуклеарные фагоциты в опухоли в иммуностимулирующие моноциты и дендритные клетки (DCs), которые, высвобождая IFN типа I, способствовали поляризации макрофагов в сторону противоопухолевого фенотипа и стимулировали реципрокные взаимодействия между естественными киллерами (NK) и DCs [42]. Этот каскад искажен у «безмикробных» мышей, у которых наблюдалась дифференцировка моноцитов в проопухолевые макрофаги.

Микробиота молочной железы

Считалось, что ткань молочной железы и молоко стерильны, но позже было установлено, что микроорганизмы все же обитают в молочной железе [43]. Бактерии колонизируют молочную железу несколькими путями: они могут выделяться из кожи и получать доступ к молочной железе через сосок, перемещаясь из кишечника или достигая молочной железы путем интернализации в макрофагах [44]. Нормальная ткань молочной железы имеет уникальный по сравнению с другими участками тела бактериальный состав, состоящий из *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* [45], и, подобно микробиоте кишечника, на ее состав влияет образ жизни и этническая принадлежность [46].

Разнообразная микробиота опухолей молочной железы по сравнению с их нормальными аналогами, с большой долей вероятности, вовлечена в развитие и прогрессирование РМЖ. Анализ крупнейшей когорты микробиомов опухолей (включая 1526 опухолей 7 типов: легких, яичников, поджелудочной железы, меланомы, костей, головного мозга и молочной железы) подтвердил, что РМЖ обладает богатым и разнообразным микробиомом, и продемонстрировал, что живые бактерии существуют в раковых клетках и иммунных клетках в микроокружении опухоли [44]. Кроме того, недавнее исследование показало, что внутриклеточная микробиота, обитающая в опухоли, способствует агрессивности рака и метастатической колонизации, участвуя в реорганизации актинового цитоскелета опухолевых клеток, повышая их устойчивость к напряжению сдвига жидкости при поступлении в системный кровоток [47].

По сравнению с нормальной прилегающей тканью ткань РМЖ имеет значительно меньшую бактериальную нагрузку и более разнообразный бактериальный состав, содержащий больше протеобактерий и фирмикутов и меньше актинобактерий [48]. Эти результаты согласуются с анализом секвенирования РНК из Атласа генома рака (TCGA) [49]. Анализ микробиоты 668 образцов ткани раковой опухоли груди и 72 нераковых соседних тканей обнаружил увеличение протеобактерий в опухолевых тканях и актинобактерий в немалиг-

низированных соседних тканях [50]. Кроме того, в других исследованиях сообщалось, что *E. coli* и *Bacillus cereus* более распространены в тканях РМЖ, чем в нормальных тканях молочной железы [51], а такие роды, как *Fusobacterium*, *Atopobium*, *Gluconacetobacter*, *Hydrogenophaga* и *Lactobacillus*, коррелируют со злокачественностью опухоли. Примечательно, что даже при анализе последовательностей бактериальной 16S рРНК выявились различия между нормальной тканью, прилегающей к опухоли, у женщин с РМЖ и тканью молочной железы здоровых добровольцев, с более высокими относительными уровнями *Bacillus*, *Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus*, обнаруженными в нормальных тканях, прилегающих к опухоли [52].

Следует отметить, что *Porphyromonas*, *Lactobacter*, *Ezakiella* и *Fusobacterium* были более распространены в опухолях более высокой стадии по сравнению с опухолями более низкой стадии. Лимфоваскулярная инвазия положительно связана с *Lactobacillus* и отрицательно коррелировала с *Alkanindiges*, тогда как лимфогенное метастазирование было связано с *Acinetobacter* и *Bacteroides*, но отрицательно – с *Achromobacter* [53]. Ткань РМЖ от пациентов с рецидивом характеризуется более высоким уровнем *Enterococcus*, *Cutibacterium* и бактерий, которые экспрессируют гены, участвующие в путях взаимопревращения пентозы и глюконоата. Показана возможность того, что функция микробиоты в онкогенезе РМЖ подкрепляется ассоциацией специфических бактерий (например, *Haemophilus influenzae* и *Listeria fleischmannii*) с генами, которые экспрессируются опухолевыми клетками, такими как те, которые участвуют в ЭМТ и опосредуют контрольную точку повреждения ДНК G2-M, фактор транскрипции E2F и пути сборки митотического веретена. Более того, способность *E. coli* (члена семейства *Enterobacteriaceae*) и *Staphylococcus epidermidis* индуцировать двухцепочечные разрывы ДНК в клетках HeLa подтверждает их прямое участие в возникновении опухоли [52]. В частности, *E. coli* в сочетании с мутациями в клетках ткани молочной железы может способствовать развитию РМЖ через колибактин, генотоксин, который вызывает разрывы двухцепочечной ДНК, как это было замечено при колоректальном раке [51]. Протуморогенная активность также была описана для *Fusobacterium nucleatum*, бактерии полости рта, которая была вовлечена в заболевание пародонта, достигает толстой кишки через кровоток. *F. nucleatum* обычно ассоциируется с плохим прогнозом при раке толстой кишки и недавно была идентифицирована в образцах РМЖ. В экспериментальных моделях при внутривенном введении мышам-опухоленосителям *F. nucleatum* специфически колонизирует опухоли молочной железы, способствуя росту и метастатической прогрессии и уменьшая количество инфильтрирующих опухоль Т-клеток [54].

Бактерии ткани молочной железы, даже в небольшом количестве, могут также потенциально влиять на местное иммунное микроокружение: A. Tzeng et al. (2021) обнаружили у пациенток связь между специфическими бактериями молочной железы и локальными иммунными инфильтратами. В здоровых контрольных группах и опухолевой ткани *Acinetobacter* положительно коррелировал с уровнями CD8⁺ Т-клеток. В опухолевой ткани *Methylibium*, *Pelomonas* и *Propionibacterium* были в значительной степени связаны с генами иммунокомпетентных клеток. Причем *Methylibium* отрицательно коррелировал с экспрессией ICOS (inducible T cell costimulator), который играет важную роль в клеточном сигналинге, иммунном ответе и регуляции клеточной пролиферации, и с экспрессией гена Tbx21 (T-box transcription factor 21), кодирующего Tbx21-специфический для Th1 клеток транскрипционный фактор, который контролирует ключевой Th1 цитокин и интерферон гамма. *Propionibacterium* отрицательно ассоциировался с IP-10 и MIP-1B, двумя эффекторными молекулами, которые продуцируются при активации TLR [53].

Колоректальный рак и микробиом

Колоректальный рак является третьим по распространенности ЗНО в мире с плохим прогнозом, что требует новых стратегий терапии. Многочисленные исследования часто наблюдали проникновение бактерий в ткани первичной опухоли, полученные от пациентов [2]. Одной из основополагающих работ, рассматривающих роль микробиома в канцерогенезе и прогрессировании колоректального рака, следует признать исследование A.A. Hibberd et al. (по результатам клинических испытаний (Trial registration number: NCT03072641) [55], которые изучали изменения микробиоты толстой кишки у больных КРР и возможность ее модификации путем введения пробиотиков. Авторы исследовали состав микробиоты пациентов с раком толстой кишки по сравнению с лицами контрольной группой без опухолевых или воспалительных заболеваний. Использовали образцы биопсии нормальной слизистой оболочки и опухоли, полученные при колоноскопии (n=15). Последующие образцы были взяты во время операции из опухоли и близлежащей слизистой оболочки у больных КРР, восемь из которых получали по 2 таблетки в день по $1,4 \times 10^{10}$ КОЕ *Bifidobacterium lactis* BI-04 и 7×10^9 КОЕ *Lactobacillus acidophilus* NCFM. Также исследованы образцы фекалий, полученные при колоноскопии, до и во время операции. В качестве контроля использовались биоптаты от 21 здорового участника контрольной группы, полученные при колоноскопии, а также образцы их фекалий. Микробиоту толстой кишки и фекалий оценивали с помощью 16S рРНК секвенирования. Показано, что микробиота опухоли характеризу-

валась повышенным микробным разнообразием и обогащением несколькими таксонами, включая *Fusobacterium*, *Selenomonas* и *Peptostreptococcus*, по сравнению с контрольной микробиотой. Так, *Fusobacterium* был повышен более чем в 30 раз по сравнению с контрольными биоптатами, что подтверждало важность этих бактерий как потенциальных маркеров КРР. У больных раком толстой кишки, получавших пробиотики, наблюдалось повышенное содержание бактерий, продуцирующих бутират, особенно таких как *Faecalibacterium* и *Clostridiales spp.*, в опухоли, неопухолевой слизистой оболочке и фекальной микробиоте по сравнению с пациентами без пробиотикотерапии. Таксоны, ассоциированные с колоректальным раком, такие как *Fusobacterium* и *Peptostreptococcus*, имели тенденцию к снижению в фекальной микробиоте пациентов, получавших пробиотики. В заключение авторы делают выводы, что микробиомы больных КРР имеют отчетливые различия в характеристике микробиоты в опухолевой ткани и близлежащей слизистой оболочке, которая была изменена пероральным введением пробиотиков, по сравнению с контролем. Эти результаты показывают потенциальные терапевтические преимущества пробиотиков для манипулирования микробиотой при КРР [55].

Представляет большой интерес чрезмерно высокая представленность в образцах колоректального рака *Peptostreptococcus* и *Fusobacterium*, обычно определяемых при периодонтите. A.D. Kostic et al. показали, что *Fusobacterium nucleatum* (как и некоторые другие фузобактерии) обладают сахаролитическими свойствами, что делает их уникально адаптированными к опухолевому микроокружению, способствует ускорению онкогенеза колоректального рака и усилению провоспалительного потенциала в микроокружении опухоли. Содержание *Fusobacterium* было повышено более чем в 30 раз в опухолевых биоптатах по сравнению с контролем, подтверждая важность этих бактерий как потенциальных маркеров КРР [56]. Эти результаты подтверждены и в большом (103 CRC) когортном исследовании, проведенном S.H. Wong et al. [57]. По их данным, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus anaerobius* и *Parvimonas micra* являются многообещающими в качестве микробных маркеров КРР, поскольку имеется увеличение их относительной численности в фекалиях больных КРР в 132, 37 и 41 раз соответственно по сравнению с контролем.

Кроме вышеуказанных бактерий, существуют дополнительные таксоны, чрезмерно представленные в образцах опухоли и слизистой оболочки при раке толстой кишки, они включают типы *Tenericutes* и *Euryarchaeota*, а также род *Methanobrevibacter*. Как *Tenericutes*, так и *Methanobrevibacter* ранее были связаны с микробиотой аденомы. Тип *Tenericutes* включает паразитарных патогенов

(*Mollicutes*), которые ранее рассматривались в качестве возбудителей других видов рака [58]. *Methanobrevibacter* связывают с множеством кишечных расстройств и колоректальным раком, хотя механизм связи с КРР остается неизученным. Другие роды, связанные с опухолью, происходили из *Firmicutes* (*Selenomonas*, *Clostridium*, *Dialister* и *Parvimonas*); однако были опубликованы противоречивые данные об их присутствии в аденоме и ткани КРР [55]. Обращают внимание на повышенные уровни в биопсийных образцах у здоровых лиц в контрольной группе бактерий рода *Streptococcus* (а именно *Streptococcus thermophilus*). Хотя ранее [59] было показано, что представитель этого рода *Streptococcus bovis* ассоциирован с КРР [55].

Одной из проблем при изучении связи микробиоты и опухоли является то, что прямое измерение численности бактерий в опухоли остается сложной задачей. М. Guo et al. в 2019 г. предложен принципиально новый подход к измерению численности бактерий, который заключается в использовании «неотмеченных» считываний данных секвенирования всего генома хозяина (hWGS), обычно рассматриваемый как загрязнение и отбрасываемый [60]. Авторы разработали строгие биоинформатические и статистические процедуры для идентификации проникающих в опухоль бактерий, связанных с колоректальным раком. При этом использовались данные секвенирования всего генома тканей аденокарциномы толстой кишки, не сопоставленные с эталонным геномом человека. Отобраны несопоставленные пары считываний, они были направлены в справочную коллекцию микробиома человека, а затем вычислили их относительную численность среди микробов с помощью оценки максимального правдоподобия (ML). Авторы проанализировали и сравнили относительное количество и разнообразие инфильтрирующих бактерий между тканями первичной опухоли и соответствующими образцами нормальной крови. Результаты показали, что ткани первичной опухоли содержали гораздо больше разнообразных инфильтрирующих бактерий, чем обычные образцы крови. Относительное содержание *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides dorei* и *Fusobacterium nucleatum* было значительно выше в первичных колоректальных опухолях. Эти три бактерии входили в десятку наиболее выявляемых микробов в тканях первичной опухоли, но редко обнаруживались в образцах крови здоровых. Результаты совпадали с данными предыдущих исследований при использовании альтернативных подходов: большинство из этих бактерий также было тесно связано с колоректальным раком.

Микробиота и рак шейки матки

Влагалище женщины – орган с защитным эпителием и богатым разнообразным микробным ландшафтом [61]. Микробиом влагалища состоит из бактерий, обитающих в многослойном

плоском неороговевающем эпителии, покрытом слоем слизи, богатым муцином, что обеспечивает поверхность прикрепления для комменсальных и доминирующих видов лактобацилл, продуцирующих молочную кислоту. Лактобациллы, наиболее распространенная нормальная вагинальная флора, вовлечены в поддержание кислого pH влагалища за счет производства молочной кислоты. Кислотность влагалища играет важную роль в предотвращении колонизации влагалища патогенными организмами. Кроме того, бактерии, продуцирующие молочную кислоту, подавляют рост патогенных бактерий во влагалище за счет продукции бактериоцинов и биосурфактантов. Нормальную вагинальную флору образуют разные штаммы лактобактерий, такие как *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus gallinarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii* и *Lactobacillus iners*, которые играют важную роль в вагинальном микробиоме [62]. Реже наблюдаются другие штаммы *Lactobacillus*, в том числе *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus vaginalis* и *Lactobacillus salivarius* [63]. Отсутствие лактобацилл или наличие некоторых других микроорганизмов, таких как *Bifidobacterium*, *Protella*, *Pseudomonas* и *Streptococcus*, не всегда связано с патологией [64].

Эпителиальные клетки являются субстратом для продукции молочной кислоты [65]. В детстве и в период менопаузы вагинальный эпителий становится тоньше, атрофичнее, в нем снижается содержание гликогена, что вызывает увеличение pH влагалища и способствует росту многих патогенных микроорганизмов. Во взрослом возрасте гликоген в избытке откладывается в вагинальном эпителии по мере увеличения уровня эстрогена. Выработка молочной кислоты и снижение уровня pH обеспечивают более кислую среду, наиболее подходящую для роста *Lactobacillus* и других ацидофильных организмов, снижают вероятность размножения патогенной микрофлоры. Помимо непосредственного воздействия на патогены, молочная кислота в нижнем отделе репродуктивного тракта подавляет провоспалительную реакцию макрофагов и действует как противовоспалительное средство. Кроме того, это соединение может индуцировать противовоспалительный интерлейкин (IL)-10 и уменьшать продукцию провоспалительного IL-12 дендритными клетками, способствуя снижению цитотоксичности естественных киллеров (NK) [61].

С другой стороны, есть сведения, что концентрация лактата была выше в опухолях шейки матки с метастазами по сравнению с РШМ без метастазов, и поэтому содержание лактата в опухоли было предложено в качестве потенциального прогностического фактора и маркера риска метастазирования

ния и рецидива заболевания [66]. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования двойной роли лактата в норме и при РШМ [67].

Изменения вагинальной микрофлоры отмечены при разных патологических состояниях из-за: 1) инфекций, передающихся половым путем (ИППП), таких как трихомониаз, 2) колонизации микроорганизмами, которые не являются частью нормальной вагинальной флоры, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Listeria monocytogenes*, 3) гиперпродукции микроорганизмов, входящих в состав нормальной вагинальной флоры, например *E. coli* [62]. Проведено несколько исследований по изучению бактериального состава влагалища при разных патологических состояниях, для того чтобы найти возможную связь между вагинальной флорой и вагинальными заболеваниями. Бактериальный вагиноз (БВ) является одной из наиболее частых вагинальных патологий. По сути, это полимикробная инфекция, поэтому качество и количество лактобацилл и ряда анаэробных бактерий, особенно *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* и штаммы *Mobiluncus*, играют роль в этой инфекции. R. Tamrakar et al. показали, что уровни *Lactobacilli crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri* были значительно выше у женщин с нормальной микрофлорой влагалища, чем у женщин с БВ. Напротив, уровни мегасферы и лептотрихии были значительно ниже у женщин с нормальным влагалищным составом флоры, чем при БВ. В присутствии *L. iners* обнаружена повышенная колонизация бактериями, связанными с БВ, такими как *Megasphaera*, и *Lentotrichia* [68]. В более позднем исследовании показано, что *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Atopobium vaginae* и *megasphaera* играют важную роль в патогенезе БВ [69]. Состав вагинальной флоры также может изменяться во время менструального цикла из-за колебаний уровня эстрогена и гликогена и, следовательно, pH влагалища. Снижение эстрогена во время менструального цикла вызывает повышение уровня pH и поэтому может способствовать росту патогенных организмов, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium* и *Protella* [70]. Использование противозачаточных препаратов, таких как депомедроксипрогестерона ацетат, может вызывать системные гипоэстрогенные состояния, связанные с истончением гликогенно-богатого вагинального эпителиального слоя, снижением колонизации *Lactobacillus* и ослаблением барьера вагинальной флоры против БВ [71]. Кортизол также может способствовать инфицированию БВ через изменение транскрипционных ядерных факторов. Ядерный фактор-каппа В (NF-κB (NFKB3-BCL3 proto-oncogen) уменьшает уровень антимикробных белков, таких как муцин, иммуноглобулины (IgA и IgG), бета-дефензин, ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы (SLPI6 – secretory leukocyte peptidase inhibitor 6), который обрабатывает антимикробной, антигрибковой

и противовирусной активностью, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL или LCN2-MMP9 lipocalin 2), играющий роль во врожденном иммунитете, а также увеличивает уровень провоспалительных цитокинов [61].

Бактерии, ассоциированные с БВ, могут быть факторами риска воспалительных заболеваний органов малого таза, и воспаление верхних отделов половых путей может привести к раку яичника [72]. Анализ вагинальной микробиоты показал, что уменьшение количества *Lactobacilli* коррелирует с увеличением микробного разнообразия вагинальной флоры женщин и с наличием инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ) [73]. Хотя ВПЧ-инфекция играет ключевую роль в патогенезе рака шейки матки, наличие вируса недостаточно само по себе. Такой фактор, как микробная флора шейки матки, также связан с развитием РШМ [74]. Фактически уменьшение количества *Lactobacilli* «прокладывает путь» для роста других микроорганизмов, вызывающих БВ, и для инфекции ВПЧ, о чем свидетельствует корреляция между БВ и развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) [75]. Показано, что изменения микробного сообщества могут привести к модификации состава цервико-влагалищных метаболитов. Женщины с ВПЧ и дисплазией шейки матки имеют более разнообразный микробный состав, чем женщины с нормальным эпителием [67].

Хотя связь между дисбактериозом и развитием CIN остается во многом не изученной, тем не менее рекомендовано лечить это заболевание т. к. дисбактериоз повреждает эпителиальные клетки, что облегчает проникновение ВПЧ в клетки базального эпителия, и приводит к пролонгации жизненного цикла вируса, сопровождающегося длительной инфекцией и воспалением, развитием дисплазии и малигнизацией [75]. Известно, что длительная персистенция ВПЧ обеспечивает его интеграцию в геном клеток шейки матки, что резко увеличивает риск малигнизации CIN [76]. Взаимосвязь между количеством *Lactobacillus iners*, высоким уровнем ВПЧ инфекции и раком шейки матки подтверждена в некоторых исследованиях. В настоящее время на первый план в качестве важного этиологического фактора развития РШМ выдвигают метаболиты, продуцируемые анаэробными бактериями, которые увеличивают риск высококанцерогенной ВПЧ-инфекции [77, 78].

Заключение

Многочисленные данные литературы, подтверждающие важную роль микробиоты в развитии и прогрессировании рака, свидетельствуют о целесообразности использования характеристик микробиома в качестве маркеров риска малигнизации, прогноза клинического течения заболевания, показаний для назначения терапии и противоопухолевых эффекторов, а также модификации

эффективности стандартных терапевтических воздействий. Роль микробиома в патогенезе ЗНО реализуется посредством его участия в неопластической трансформации эпителия; регуляции опухолевой прогрессии в условиях злокачественного процесса; модификации терапевтического эффекта лекарственных препаратов и разработке оригинальных противоопухолевых агентов на основе пробиотиков.

Имеющиеся сведения о механизмах взаимодействия микробиоты и факторов организма, способствующих неопластической трансформации эпителия, открывают перспективу профилактических воздействий, в первую очередь, с использованием пробиотиков, способных редактировать состав микробиоты, для усиления противоопухолевых свойств составляющих ее бактерий и воздействия на микроокружение опухоли. Для усиления противоопухолевых свойств микробиоты и пробиотиков применяются различные стратегии, включая генную инженерию. Ключевым вопросом для разработки специфичных вариантов пробиотических препаратов является взаимодействие пробиотиков с локальным иммунным компонентом, прежде всего с опухолеассоциированными макрофагами (ОАМ), которые могут как осуществлять толерогенный фагоцитоз и деградацию бактерий,

так и отвечать на бактериальный компонент разной степенью воспалительных реакций, в зависимости от направления активации самих ОАМ и от вовлеченности в распознавание пробиотиков и в фагоцитоз спектра рецепторов (TLRs, сквенджер рецепторы). Учитывая способность ОАМ как поддерживать опухолевый рост (в случае большинства типов рака, в том числе рака молочной железы), так и сохранять противоопухолевые свойства (как в случае КРР), влияние пробиотиков на ОАМ должно тщательно изучаться для каждого отдельного типа рака в доклинических системах *ex vivo* и *in vitro* [79, 80]. В случае вирусной природы необходимо учитывать тот факт, что макрофаги способны не только деградировать вирусные частицы, но и служить долгосрочными резервуарами для выживания вируса, давая ему возможность размножиться через несколько лет после первичного заражения [81, 82]. Анализу научной литературы по этим вопросам будет посвящен следующий обзор. Есть все основания полагать, что после выяснения механизмов взаимодействия по оси рак – иммунитет – микробиом – пробиотики управление микробиомом станет возможным по двум направлениям: для усиления противоопухолевых свойств компонентов микробиоты и воздействия пробиотиками на микроокружение.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022; 12(1): 31–46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Goedert J.J., Jones G., Hua X., Xu X., Yu G., Flores R., Falk R.T., Gail M.H., Shi J., Ravel J., Feigelson H.S. Investigation of the association between the fecal microbiota and breast cancer in postmenopausal women: a population-based case-control pilot study. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(8). doi: 10.1093/jnci/djv147.
4. Bobin-Dubigeon C., Luu H.T., Leuillet S., Lavergne S.N., Carton T., Le Vacon F., Michel C., Nazih H., Bard J.M. Faecal Microbiota Composition Varies between Patients with Breast Cancer and Healthy Women: A Comparative Case-Control Study. *Nutrients.* 2021; 13(8): 2705. doi: 10.3390/nu13082705.
5. Aykut B., Pushalkar S., Chen R., Li Q., Abengozar R., Kim J.I., Shadaloey S.A., Wu D., Preiss P., Verma N., Guo Y., Saxena A., Vardhan M., Diskin B., Wang W., Leinwand J., Kurz E., Kochen Rossi J.A., Hundeyin M., Zambrinis C., Li X., Saxena D., Miller G. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature.* 2019; 574(7777): 264–7. doi: 10.1038/s41586-019-1608-2.
6. Di Modica M., Arlotta V., Sfondrini L., Tagliabue E., Triulzi T. The Link Between the Microbiota and HER2+ Breast Cancer: The New Challenge of Precision Medicine. *Front Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.947188.
7. Kommineneni S., Bretl D.J., Lam V., Chakraborty R., Hayward M., Simpson P., Cao Y., Bousounis P., Kristich C.J., Salzman N.H. Bacteriocin production augments niche competition by enterococci in the mammalian gastrointestinal tract. *Nature.* 2015; 526(7575): 719–22. doi: 10.1038/nature15524.
8. Lynch S.V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375(24): 2369–79. doi: 10.1056/NEJMr1600266.
9. Perales-Puchalt A., Perez-Sanz J., Payne K.K., Svoronos N., Al-Igrezza M.J., Chaurio R.A., Anadon C., Calmette J., Biswas S., Mine J.A., Costich T.L., Nickels L., Wickramasinghe J., Rutkowski M.R., Conejo-Garcia J.R. Frontline Science: Microbiota reconstitution restores intestinal integrity after cisplatin therapy. *J Leukoc Biol.* 2018; 103(5): 799–805. doi: 10.1002/JLB.5H1117-446RR.
10. Iida N., Dzutsev A., Stewart C.A., Smith L., Bouladoux N., Weingarten R.A., Molina D.A., Salcedo R., Back T., Cramer S., Dai R.M.,

- Kiu H., Cardone M., Naik S., Patri A.K., Wang E., Marincola F.M., Frank K.M., Belkaid Y., Trinchieri G., Goldszmid R.S. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science.* 2013; 342(6161): 967–70. doi: 10.1126/science.1240527.
11. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillère R., Fluckiger A., Messaoudene M., Rauber C., Roberti M.P., Fidelle M., Flament C., Poirier-Colame V., Opolon P., Klein C., Iribarren K., Mondragón L., Jacquelinot N., Qu B., Ferrere G., Clémenson C., Mezquita L., Masip J.R., Naltet C., Brosseau S., Kaderbhai C., Richard C., Rizvi H., Levenez F., Galleron N., Quinquis B., Pons N., Riffel B., Minard-Colin V., Gonin P., Soria J.C., Deusch E., Loriot Y., Ghiringhelli F., Zalcman G., Goldwasser F., Escudier B., Hellmann M.D., Eggermont A., Raoult D., Albiges L., Kroemer G., Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 2018; 359(6371): 91–7. doi: 10.1126/science.aan3706.
12. Zitvogel L., Ma Y., Raoult D., Kroemer G., Gajewski T.F. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science.* 2018; 359(6382): 1366–70. doi: 10.1126/science.aar6918.
13. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L., Reuben A., Andrews M.C., Karpinets T.V., Prieto P.A., Vicente D., Hoffman K., Wei S.C., Cogdill A.P., Zhao L., Hudgens C.W., Hutchinson D.S., Manzo T., Petaccia de Macedo M., Cotechini T., Kumar T., Chen W.S., Reddy S.M., Szczepaniak Sloane R., Galloway-Pena J., Jiang H., Chen P.L., Shpall E.J., Rezvani K., Alousi A.M., Chemaly R.F., Shelburne S., Vence L.M., Okhuysen P.C., Jensen V.B., Swennes A.G., McAllister F., Marcelo Riquelme Sanchez E., Zhang Y., Le Chatelier E., Zitvogel L., Pons N., Austin-Breneman J.L., Haydu L.E., Burton E.M., Gardner J.M., Sirmans E., Hu J., Lazar A.J., Tsujikawa T., Diab A., Tawbi H., Glitza I.C., Hwu W.J., Patel S.P., Woodman S.E., Amaria R.N., Davies M.A., Gershenwald J.E., Hwu P., Lee J.E., Zhang J., Coussens L.M., Cooper Z.A., Futreal P.A., Daniel C.R., Ajami N.J., Petrosino J.F., Tetzlaff M.T., Sharma P., Allison J.P., Jenq R.R., Wargo J.A. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018; 359(6371): 97–103. doi: 10.1126/science.aan4236.
14. Yang P., Wang Z., Peng Q., Lian W., Chen D. Comparison of the Gut Microbiota in Patients with Benign and Malignant Breast Tumors: A Pilot Study. *Evol Bioinform Online.* 2021; 17. doi: 10.1177/11769343211057573.
15. Terrisse S., Derosa L., Iebba V., Ghiringhelli F., Vaz-Luis I., Kroemer G., Fidelle M., Christodoulidis S., Segata N., Thomas A.M., Martin A.L., Sirven A., Everhard S., Arahamian F., Nirmalathasan N., Arnoutse R., Smidt M., Ziemons J., Caldas C., Loibl S., Denkert C.,

- Durand S., Iglesias C., Pietrantonio F., Routy B., André F., Pasolli E., Delalogo S., Zitvogel L. Intestinal microbiota influences clinical outcome and side effects of early breast cancer treatment. *Cell Death & Differentiation*. 2021; 28(9): 2778–96.
16. Kim H.E., Kim J., Maeng S., Oh B., Hwang K.T., Kim B.S. Microbiota of Breast Tissue and Its Potential Association with Regional Recurrence of Breast Cancer in Korean Women. *J Microbiol Biotechnol*. 2021; 31(12): 1643–55. doi: 10.4014/jmb.2106.06039.
17. Zhu J., Liao M., Yao Z., Liang W., Li Q., Liu J., Yang H., Ji Y., Wei W., Tan A., Liang S., Chen Y., Lin H., Zhu X., Huang S., Tian J., Tang R., Wang Q., Mo Z. Breast cancer in postmenopausal women is associated with an altered gut metagenome. *Microbiome*. 2018; 6(1): 1–13. doi: 10.1186/s40168-018-0515-3.
18. Luu T.H., Michel C., Bard J.M., Dravet F., Nazih H., Bobin-Dubigeon C. Intestinal Proportion of *Blautia* sp. is Associated with Clinical Stage and Histoprognoic Grade in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Nutr Cancer*. 2017; 69(2): 267–75. doi: 10.1080/01635581.2017.1263750.
19. Rutkowski M.R., Stephen T.L., Svoronos N., Allegranza M.J., Tesone A.J., Perales-Puchalt A., Brencicova E., Escovar-Fadul X., Nguyen J.M., Cadungog M.G., Zhang R., Salatino M., Tchou J., Rabinovich G.A., Conejo-Garcia J.R. Microbially driven TLR5-dependent signaling governs distal malignant progression through tumor-promoting inflammation. *Cancer Cell*. 2015; 27(1): 27–40. doi: 10.1016/j.ccell.2014.11.009.
20. Buchta Rosean C., Bostic R.R., Ferey J.C.M., Feng T.Y., Azar F.N., Tung K.S., Dozmorov M.G., Smirnova E., Bos P.D., Rutkowski M.R. Pre-existing Commensal Dysbiosis Is a Host-Intrinsic Regulator of Tissue Inflammation and Tumor Cell Dissemination in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Res*. 2019; 79(14): 3662–75. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3464.
21. He Z., Gharaibeh R.Z., Newsome R.C., Pope J.L., Dougherty M.W., Tomkovich S., Pons B., Mirey G., Vignard J., Hendrixson D.R., Jobin C. *Campylobacter jejuni* promotes colorectal tumorigenesis through the action of cytolethal distending toxin. *Gut*. 2019; 68(2): 289–300. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317200.
22. Wilson M.R., Jiang Y., Villalta P.W., Stornetta A., Boudreau P.D., Carrá A., Brennan C.A., Chun E., Ngo L., Samson L.D., Engelward B.P., Garrett W.S., Balbo S., Balskus E.P. The human gut bacterial genotoxin colibactin alkylates DNA. *Science*. 2019; 363(6428). doi: 10.1126/science.aar7785.
23. Pleguezuelos-Manzano C., Puschhof J., Rosendahl Huber A., van Hoeck A., Wood H.M., Nomburg J., Gurjao C., Manders F., Dalmasso G., Stege P.B., Paganelli F.L., Geurts M.H., Beumer J., Mizutani T., Miao Y., van der Linden R., van der Elst S.; Genomics England Research Consortium, Garcia K.C., Top J., Willems R.J.L., Giannakis M., Bonnet R., Quirke P., Meyerson M., Cuppen E., van Boxtel R., Clevers H. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ *E. coli*. *Nature*. 2020; 580(7802): 269–73. doi: 10.1038/s41586-020-2080-8.
24. Parida S., Wu S., Siddharth S., Wang G., Muniraj N., Nagalingam A., Hum C., Mistrionis P., Hao H., Talbot C.C., Konstantopoulos K., Gabrielson K.L., Sears C.L., Sharma D. A Procarcinogenic Colon Microbe Promotes Breast Tumorigenesis and Metastatic Progression and Concomitantly Activates Notch and β -Catenin Axes/ETBF Promotes Breast Carcinogenesis. *Cancer Dis*. 2021; 11(5): 1138–57. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0537>.
25. Kwa M., Plotel C.S., Blaser M.J., Adams S. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2016; 108(8). doi: 10.1093/jnci/djw029.
26. Shapira I., Sultan K., Lee A., Taioli E. Evolving concepts: how diet and the intestinal microbiome act as modulators of breast malignancy. *ISRN Oncol*. 2013. doi: 10.1155/2013/693920.
27. Hanafi N.I., Mohamed A.S., Sheikh Abdul Kadir S.H., Othman M.H.D. Overview of Bile Acids Signaling and Perspective on the Signal of Ursodeoxycholic Acid, the Most Hydrophilic Bile Acid, in the Heart. *Biomolecules*. 2018; 8(4): 159. doi: 10.3390/biom8040159.
28. Parada Venegas D., De La Fuente M.K., Landskron G., González M.J., Quera R., Dijkstra G., Harmsen H.J.M., Faber K.N., Hermoso M.A. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2019; 10: 277. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277. Erratum in: *Front Immunol*. 2019; 10: 1486.
29. Hou H., Chen D., Zhang K., Zhang W., Liu T., Wang S., Dai X., Wang B., Zhong W., Cao H. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and colorectal cancer: Ready for clinical translation? *Cancer Lett*. 2022; 526: 225–35. doi: 10.1016/j.canlet.2021.11.027.
30. Ma W., Zhang Y., Yu M., Wang B., Xu S., Zhang J., Li X., Ye X. In-vitro and in-vivo anti-breast cancer activity of synergistic effect of berberine and exercise through promoting the apoptosis and immunomodulatory effects. *Int Immunopharmacol*. 2020; 87. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106787. Erratum in: *Int Immunopharmacol*. 2020; 88.
31. Thirunavukkarasan M., Wang C., Rao A., Hind T., Teo Y.R., Sid-diquee A.A., Goghari M.A.I., Kumar A.P., Herr D.R. Short-chain fatty acid receptors inhibit invasive phenotypes in breast cancer cells. *PLoS One*. 2017; 12(10). doi: 10.1371/journal.pone.0186334.
32. Semaan J., El-Hakim S., Ibrahim J.N., Safi R., Elnar A.A., El Boustany C. Comparative effect of sodium butyrate and sodium propionate on proliferation, cell cycle and apoptosis in human breast cancer cells MCF-7. *Breast Cancer*. 2020; 27(4): 696–705. doi: 10.1007/s12282-020-01063-6.
33. Kovács T., Mikó E., Vida A., Sebő É., Toth J., Csonka T., Boratkó A., Ujlaki G., Lente G., Kovács P., Tóth D., Árkosy P., Kiss B., Méhes G., Goedert J.J., Bai P. Cadaverine, a metabolite of the microbiome, reduces breast cancer aggressiveness through trace amino acid receptors. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 1–14.
34. Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B., Bajaj J.S. Bile acids and the gut microbiome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 30(3): 332–8. doi: 10.1097/MOG.0000000000000057.
35. Krishnamurthy K., Wang G., Rokhfeld D., Bieberich E. Deoxycholate promotes survival of breast cancer cells by reducing the level of pro-apoptotic ceramide. *Breast Cancer Res*. 2008; 10(6): 1–16. doi: 10.1186/bcr2211.
36. Gándola Y.B., Fontana C., Bojorge M.A., Luschnat T.T., Moreton M.A., Chiapetta D.A., Verstraeten S.V., González L. Concentration-dependent effects of sodium cholate and deoxycholate bile salts on breast cancer cells proliferation and survival. *Mol Biol Rep*. 2020; 47(5): 3521–39. doi: 10.1007/s11033-020-05442-2.
37. Mikó E., Vida A., Kovács T., Ujlaki G., Trencsényi G., Márton J., Sári Z., Kovács P., Boratkó A., Hujber Z., Csonka T., Antal-Szalmás P., Watanabe M., Gombos I., Csoka B., Kiss B., Vigh L., Szabó J., Méhes G., Sebestyén A., Goedert J.J., Bai P. Lithocholic acid, a bacterial metabolite reduces breast cancer cell proliferation and aggressiveness. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2018; 1859(9): 958–74. doi: 10.1016/j.bbabi.2018.04.002.
38. Perino A., Pols T.W., Nomura M., Stein S., Pellicciari R., Schoonjans K. TGR5 reduces macrophage migration through mTOR-induced C/EBP β differential translation. *J Clin Invest*. 2014; 124(12): 5424–36. doi: 10.1172/JCI76289.
39. Pols T.W.H., Puchner T., Korkmaz H.I., Vos M., Soeters M.R., de Vries C.J.M. Lithocholic acid controls adaptive immune responses by inhibition of Th1 activation through the Vitamin D receptor. *PLoS One*. 2017; 12(5). doi: 10.1371/journal.pone.0176715.
40. Garcia-Castillo V., Sanhueza E., McEnerney E., Onate S.A., Garcia A. Microbiota dysbiosis: a new piece in the understanding of the carcinogenesis puzzle. *J Med Microbiol*. 2016; 65(12): 1347–62. doi: 10.1099/jmm.0.000371.
41. McKee A.M., Kirkup B.M., Madgwick M., Fowler W.J., Price C.A., Dreger S.A., Ansoorge R., Makin K.A., Caim S., Le Gall G., Paveley J., Leclaire C., Dalby M., Alcon-Giner C., Andrusaite A., Feng T.Y., Di Modica M., Trüli T., Tagliabue E., Milling S.W.F., Weibaecker K.N., Rutkowski M.R., Korcsmáros T., Hall L.J., Robinson S.D. Antibiotic-induced disturbances of the gut microbiota result in accelerated breast tumor growth. *iScience*. 2021; 24(9). doi: 10.1016/j.isci.2021.103012.
42. Lam K.C., Araya R.E., Huang A., Chen Q., Di Modica M., Rodrigues R.R., Lopès A., Johnson S.B., Schwarz B., Bohrsen E., Cogdill A.P., Bosio C.M., Wargo J.A., Lee M.P., Goldszmid R.S. Microbiota triggers STING-type I IFN-dependent monocyte reprogramming of the tumor microenvironment. *Cell*. 2021; 184(21): 5338–56. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.019.
43. Toumazou D., El Daccache S., Constantinou C. An unexpected link: The role of mammary and gut microbiota on breast cancer development and management (Review). *Oncol Rep*. 2021; 45(5): 1–15. doi: 10.3892/or.2021.8031.
44. Nejman D., Liviyatan I., Fuks G., Gavert N., Zwang Y., Geller L.T., Rotter-Maskowitz A., Weiser R., Mallel G., Gigi E., Meltzer A., Douglas G.M., Kamer I., Gopalakrishnan V., Dadosh T., Levin-Zaidman S., Avnet S., Atlan T., Cooper Z.A., Arora R., Cogdill A.P., Khan M.A.W., Ologun G., Bussi Y., Weinberger A., Lotan-Pompan M., Golani O., Perry G., Rokah M., Bahar-Shany K., Rozeman E.A., Blank C.U., Ronai A., Shaoul R., Amit A., Dorfman T., Kremer R., Cohen Z.R., Harnof S., Siegal T., Yehuda-Shnaidman E., Gal-Yam E.N., Shapira H., Baldini N., Langille M.G.I., Ben-Nun A., Kaufman B., Nissan A., Golan T., Dadiani M., Levanon K., Bar J., Yust-Katz S., Barshack I., Peeper D.S., Raz D.J., Segal E., Wargo J.A., Sandbank J., Shental N., Straussman R. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*. 2020; 368(6494): 973–80. doi: 10.1126/science.aay9189.
45. Hadzega D., Minarik G., Karaba M., Kalavska K., Benca J., Ciernikova S., Sedlackova T., Nemcova P., Bohac M., Pindak D., Klucar L., Mego M. Uncovering Microbial Composition in Human Breast Cancer Primary Tumour Tissue Using Transcriptomic RNA-seq. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16): 9058. doi: 10.3390/ijms22169058.
46. Smith A., Pierre J.F., Makowski L., Tolley E., Lyn-Cook B., Lu L., Vidal G., Starlard-Davenport A. Distinct microbial communities that differ by race, stage, or breast-tumor subtype in breast tissues of non-Hispanic

Black and non-Hispanic White women. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 1–10. doi: 10.1038/s41598-019-48348-1.

47. Fu A., Yao B., Dong T., Chen Y., Yao J., Liu Y., Li H., Bai H., Liu X., Zhang Y., Wang C., Guo Y., Li N., Cai S. Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer. *Cell.* 2022; 185(8): 1356–72. doi: 10.1016/j.cell.2022.02.027.

48. Esposito M.V., Fosso B., Nunziato M., Casaburi G., D'Argenio V., Calabrese A., D'Aiuto M., Botti G., Pesole G., Salvatore F. Microbiome composition indicate dysbiosis and lower richness in tumor breast tissues compared to healthy adjacent paired tissue, within the same women. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 1–11. doi: 10.1186/s12885-021-09074-y.

49. *Cancer Genome Atlas Network.* Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012; 490(7418): 61–70. doi: 10.1038/nature11412.

50. Thompson K.J., Ingle J.N., Tang X., Chia N., Jeraldo P.R., Walther-Antonio M.R., Kandimalla K.K., Johnson S., Yao J.Z., Harrington S.C., Suman V.J., Wang L., Weinshilboum R.L., Boughey J.C., Kocher J.P., Nelson H., Goetz M.P., Kalari K.R. A comprehensive analysis of breast cancer microbiota and host gene expression. *PLoS One.* 2017; 12(11). doi: 10.1371/journal.pone.0188873.

51. Parida S., Sharma D. The power of small changes: Comprehensive analyses of microbial dysbiosis in breast cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2019; 1871(2): 392–405. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.04.001.

52. Urbaniak C., Gloor G.B., Brackstone M., Scott L., Tangney M., Reid G. The Microbiota of Breast Tissue and Its Association with Breast Cancer. *Appl Environ Microbiol.* 2016; 82(16): 5039–48. doi: 10.1128/AEM.01235-16.

53. Tzeng A., Sangwan N., Jia M., Liu C.C., Keslar K.S., Downs-Kelly E., Fairchild R.L., Al-Hilli Z., Grobmyer S.R., Eng C. Human breast microbiome correlates with prognostic features and immunological signatures in breast cancer. *Genome Med.* 2021; 13(1): 1–17. doi: 10.1186/s13073-021-00874-2.

54. Parhi L., Alon-Maimon T., Sol A., Nejman D., Shhadeh A., Fainsod-Levi T., Yajuk O., Isaacson B., Abed J., Maalouf N., Nissan A., Sandbank J., Yehuda-Shnaidman E., Ponath F., Vogel J., Mandelboim O., Granot Z., Straussman R., Bachrach G. Breast cancer colonization by *Fusobacterium nucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression. *Nature Comm.* 2020; 11(1): 1–12.

55. Hibberd A.A., Lyra A., Ouweland A.C., Rolny P., Lindegren H., Cedgård L., Wettergren Y. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017; 4(1). doi: 10.1136/bmjgast-2017-000145.

56. Kostic A.D., Chun E., Robertson L., Glickman J.N., Gallini C.A., Michaud M., Clancy T.E., Chung D.C., Lochhead P., Hold G.L., El-Omar E.M., Brenner D., Fuchs C.S., Meyerson M., Garrett W.S. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe.* 2013; 14(2): 207–15. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.007.

57. Wong S.H., Kwong T.N.Y., Chow T.C., Luk A.K.C., Dai R.Z.W., Nakatsu G., Lam T.Y.T., Zhang L., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Ng S.S.M., Wong M.C.S., Ng S.C., Wu W.K.K., Yu J., Sung J.J.Y. Quantitation of faecal *Fusobacterium* improves faecal immunochemical test in detecting advanced colorectal neoplasia. *Gut.* 2017; 66(8): 1441–8. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312766.

58. Zarei O., Rezania S., Mousavi A. *Mycoplasma genitalium* and cancer: a brief review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14(6): 3425–8. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.6.3425.

59. Gagnière J., Raisch J., Veziat J., Barnich N., Bonnet R., Buc E., Bringer M.A., Pezet D., Bonnet M. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(2): 501–18. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.501.

60. Guo M., Xu E., Ai D. Inferring Bacterial Infiltration in Primary Colorectal Tumors From Host Whole Genome Sequencing Data. *Front Genet.* 2019; 10: 213. doi: 10.3389/fgene.2019.00213.

61. Amabebe E., Anumba D.O.C. Psychosocial Stress, Cortisol Levels, and Maintenance of Vaginal Health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 568. doi: 10.3389/endo.2018.00568.

62. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., Hassan S.S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Romero R. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011; 118(5): 533–49. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.

63. Vásquez A., Jakobsson T., Ahné S., Forsum U., Molin G. Vaginal lactobacillus flora of healthy Swedish women. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(8): 2746–9. doi: 10.1128/JCM.40.8.2746-2749.2002.

64. Hyman R.W., Fukushima M., Diamond L., Kumm J., Giudice L.C., Davis R.W. Microbes on the human vaginal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(22): 7952–7. doi: 10.1073/pnas.0503236102.

65. Fettweis J.M., Brooks J.P., Serrano M.G., Sheth N.U., Girerd P.H., Edwards D.J., Strauss J.F., *The Vaginal Microbiome Consortium*, Jefferson K.K., Buck G.A. Differences in vaginal microbiome in African

American women versus women of European ancestry. *Microbiology (Reading).* 2014; 160(Pt 10): 2272–82. doi: 10.1099/mic.0.081034-0.

66. Walenta S., Wetterling M., Lehrke M., Schwickert G., Sundfor K., Rofstad E.K., Mueller-Klieser W. High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers. *Cancer Res.* 2000; 60(4): 916–21.

67. Ilhan Z.E., Laniewski P., Thomas N., Roe D.J., Chase D.M., Herbst-Kralovetz M.M. Deciphering the complex interplay between microbiota, HPV, inflammation and cancer through cervicovaginal metabolic profiling. *EBioMedicine.* 2019; 44: 675–90. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.028.

68. Tamrakar R., Yamada T., Furuta I., Cho K., Morikawa M., Yamada H., Sakuragi N., Minakami H. Association between *Lactobacillus* species and bacterial vaginosis-related bacteria, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women. *BMC Infect Dis.* 2007; 7(1): 1–8. doi: 10.1186/1471-2334-7-128.

69. Muzny C.A., Blanchard E., Taylor C.M., Aaron K.J., Talluri R., Griswold M.E., Redden D.T., Luo M., Welsh D.A., Van Der Pol W.J., Lefkowitz E.J., Martin D.H., Schwelbe J.R. Identification of Key Bacteria Involved in the Induction of Incident Bacterial Vaginosis: A Prospective Study. *J Infect Dis.* 2018; 218(6): 966–78. doi: 10.1093/infdis/jiy243.

70. Wilson J.D., Lee R.A., Balen A.H., Rutherford A.J. Bacterial vaginal flora in relation to changing oestrogen levels. *Int J STD AIDS.* 2007; 18(5): 308–11. doi: 10.1258/095646207780749583.

71. Miller L., Patton D.L., Meier A., Thwin S.S., Hooton T.M., Eschenbach D.A. Depomedroxyprogesterone-induced hypoestrogenism and changes in vaginal flora and epithelium. *Obstet Gynecol.* 2000; 96(3): 431–9. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00906-6.

72. 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; 138(1): 190–200. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.036.

73. Lee J.E., Lee S., Lee H., Song Y.M., Lee K., Han M.J., Sung J., Ko G. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS One.* 2013; 8(5). doi: 10.1371/journal.pone.0063514.

74. Muñoz N., Castellsagué X., Berrington de González A., Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 24: 1–10. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.115.

75. Wiik J., Sengpiel V., Kyrgiou M., Nilsson S., Mitra A., Tanbo T., Monceyron Jonassen C., Møller Tannæs T., Sjøborg K. Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study. *BMC Womens Health.* 2019; 19(1): 1–9. doi: 10.1186/s12905-019-0727-0.

76. Ибрагимова М.К., Чуруксаева О.Н., Бычков В.А., Цыганов М.М., Дерюшева И.В., Шпилева О.В., Коломиец Л.А., Литвяков Н.В. Физический статус вируса папилломы человека в прогнозе рецидивирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17(6): 70–7. [Ibragimova M.K., Churuksaeva O.N., Bychkov V.A., Tsyganov M.M., Deryusheva I.V., Shpileva O.V., Kolomiets L.A., Litviakov N.V. Physical status of human papillomavirus in the prognosis of recurrence of low-grade and high-grade cervical intraepithelial lesions. *Siberian journal of oncology.* 2018; 17(6): 70–7. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-70-77.

77. Lin M., Ye M., Zhou J., Wang Z.P., Zhu X. Recent Advances on the Molecular Mechanism of Cervical Carcinogenesis Based on Systems Biology Technologies. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019; 17: 241–50. doi: 10.1016/j.csbj.2019.02.001.

78. Brusselaers N., Shrestha S., van de Wijgert J., Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(1): 9–18. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.011.

79. Larionova I., Kazakova E., Patysheva M., Kzhyshkowska J. Transcriptional, Epigenetic and Metabolic Programming of Tumor-Associated Macrophages. *Cancers (Basel).* 2020; 12(6): 1411. doi: 10.3390/cancers12061411.

80. Larionova I., Tuguzbaeva G., Ponomaryova A., Stakheyeva M., Cherdintseva N., Pavlov V., Choinzonov E., Kzhyshkowska J. Tumor-Associated Macrophages in Human Breast, Colorectal, Lung, Ovarian and Prostate Cancers. *Front Oncol.* 2020; 10. doi: 10.3389/fonc.2020.566511.

81. Nikitina E., Larionova I., Choinzonov E., Kzhyshkowska J. Monocytes and Macrophages as Viral Targets and Reservoirs. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(9): 2821. doi: 10.3390/ijms19092821.

82. Matveeva O., Nechipurenko Y., Lagutkin D., Yegorov Y.E., Kzhyshkowska J. SARS-CoV-2 infection of phagocytic immune cells and COVID-19 pathology: Antibody-dependent as well as independent cell entry. *Front Immunol.* 2022; 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1050478.

Поступила/Received 01.12.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 14.12.2022

Принята к публикации/Accepted 20.12.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белявская Валентина Александровна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Новосибирск, пос. Кольцово, Россия). Author ID (Scopus): 6701653852.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, заместитель директора, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; научный сотрудник лаборатории генетических технологий, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: nvch@tnimc.ru. SPIN-код: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

Кжышковская Юлия Георгиевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; заведующая лабораторией, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия); заведующая отделом врожденного иммунитета и иммунологической толерантности, медицинский факультет Маннгейма, Институт иммунологии и трансфузионной медицины, Университет Гейдельберга (г. Маннгейм, Германия). SPIN-код: 2465-2280. Researcher ID (WOS): J-5835-2016. Author ID (Scopus): 6603091281. ORCID: 0000-0003-0898-3075.

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; научный сотрудник лаборатории генетических технологий центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2546-0181. Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

ВКЛАД АВТОРОВ

Белявская Валентина Александровна: общее руководство проектом, анализ результатов научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, разработка концепции научной работы, постановка проблемы, поиск информации, систематизация материала и его анализ.

Чердынцева Надежда Викторовна: общее руководство проектом, анализ результатов научной работы, разработка концепции исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кжышковская Юлия Георгиевна: общее руководство проектом, анализ результатов научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, разработка концепции научной работы.

Литвяков Николай Васильевич: анализ результатов научной работы, внесение ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение от 29 сентября 2021 г. № 075-15-2021-1073 на тему: «Генетическое и эпигенетическое редактирование клеток опухоли и микроокружения с целью блокировки метастазирования»).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Valentina A. Belyavskaya, DSc, Professor, Leading Researcher, Research center of Virology and Biotechnology, Vector (Koltsovo, Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 6701653852.

Nadezda V. Cherdyntseva, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Molecular Oncology and Immunology, Deputy Director for Science, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Leading Researcher of Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University; Researcher of the Laboratory of Genetic Technologies, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). E-mail: nvch@tnimc.ru. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

July G. Kzhyshkovska, MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University; Head of Laboratory, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia); Head of Department of Innate Immunity and Immunological Tolerance, Institute for Transfusion Medicine and Immunology, University of Heidelberg (Mannheim, Germany). Researcher ID (WOS): J-5835-2016. Author ID (Scopus): 6603091281. ORCID: 0000-0003-0898-3075.

Nikolay V. Litviakov, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Researcher of the Laboratory of Genetic Technologies of the Central Research Laboratory, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

AUTHOR CONTRIBUTION

Valentina A. Belyavskaya: general project management, analysis of the results of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, development of the concept of scientific work, problem statement, information search, systematization and analysis of the material.

Nadezda V. Cherdyntseva: general project management, analysis of the results of scientific work, development of the research concept, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

July G. Kzhyshkovska: general project management, analysis of the results of scientific work, critical review with the introduction of valuable intellectual content, conception and design.

Nikolay V. Litviakov: analysis of the results of scientific work, introduction of valuable intellectual content.

Funding

The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement dated September 29, 2021 No. 075-15-2021-1073 “Genetic and epigenetic editing of tumor cells and microenvironment to block metastasis”).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.