

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-129-142
УДК: 616-006:616.34-008.87

Для цитирования: Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Агинова В.В., Кононец П.В. Роль микробиоты в онкогенезе. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 129–142. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-129-142
For citation: Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Aginova V.V., Kononets P.V. Role of the microbiota in oncogenesis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 129–142. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-129-142

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В ОНКОГЕНЕЗЕ

**З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, Н.С. Багирова,
В.В. Агинова, П.В. Кононец**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: v.aginova@ronc.ru

Аннотация

Цель исследования – провести систематический анализ данных о результатах исследований, опубликованных в научных изданиях, о проканцерогенной и антиканцерогенной роли микробиоты, а также о терапевтическом потенциале микроорганизмов в онкогенезе. **Материал и методы.** Поиск статей проведен с использованием баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, Medline, eLIBRARY. Всего найдено более 150 источников, посвященных изучению канцерогенной функции микробиоты и возможного влияния ее видового и количественного состава на эффективность и токсичность противоопухолевой терапии. В обзор включены данные из 71 статьи. **Результаты.** Связь между кишечной микробиотой и раком многофакторная и двусторонняя: проканцерогенная, с одной стороны, и антиканцерогенная – с другой. Микроорганизмы могут индуцировать рост опухоли и развитие онкологических заболеваний посредством повреждения ДНК и индукции мутагенеза, запуска онкогенных сигналов, нарушения барьерной функции, а также нарушения системы иммунного ответа. Истощение микробиоты, развитие дисбиоза и индукция хронического воспалительного состояния являются негативными факторами при развитии онкологических заболеваний. Антиканцерогенное действие микроорганизмов, предположительно, основано на производстве опухолесупрессивных метаболитов, которые функционируют через множество иммунных реакций. Также немаловажными факторами защиты являются поддержание микроорганизмами барьерной функции, конкурентное исключение патогенных бактерий и прямое воздействие на иммунные клетки для предотвращения воспаления. Отмечается присутствие внутриопухолевых микроорганизмов в различных опухолях. На изменение видового и количественного состава микробиоты онкологических больных оказывают влияние питание, прием антибактериальных препаратов, химио-, иммуно- и лучевая терапия. В свою очередь, микробиота может оказывать влияние на проводимое лечение. Проведены многочисленные исследования по изучению влияния микробиоты кишки на эффективность иммунотерапии, в частности при диссеминированной меланоме. Предполагается, что первичная устойчивость к иммунотерапии может быть связана с аномальным составом микробиоты кишечника. Высказано мнение, что предиктором ответа на терапию анти-PD-1 являются уровень разнообразия состава микробиоты кишечника и преобладание *Faecalibacterium* или *Bacteroidales*. Доступно несколько терапевтических методов для изменения состава и активности кишечной микробиоты, таких как введение пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков, постбиотиков, трансплантация фекальной микробиоты, а также изменение состава микробиоты посредством определенной диеты.

Ключевые слова: микробиота, онкогенез, внутриопухолевые бактерии, химиотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия, антибиотикотерапия, сопроводительная терапия, трансплантация фекальной микробиоты.

ROLE OF THE MICROBIOTA IN ONCOGENESIS

Z.V. Grigorievskaya, I.N. Petukhova, N.S. Bagirova, V.V. Aginova,
P.V. Kononets

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia,
Moscow, Russia
24, Kashirskoye Shosse, 115522, Moscow, Russia. E-mail: v.aginova@ronc.ru

Abstract

Objective. To conduct a systematic analysis of data on the results of studies published in scientific journals on the pro-carcinogenic and anticarcinogenic role of microbiota, as well as on the therapeutic potential of microorganisms in oncogenesis. **Material and Methods.** The articles were searched using the Web of Science, Scopus, PubMed, Medline, and eLIBRARY databases. More than 150 sources dedicated to the study of the carcinogenic function of the microbiota and the possible influence of its species and quantitative composition on the efficacy and toxicity of antitumor therapy were found. Data from 71 articles were included in the review. **Results.** The relationship between the gut microbiota and cancer is multifactorial and bilateral: pro-carcinogenic on the one hand and anti-carcinogenic on the other hand. Microorganisms can induce tumor growth and cancer development through DNA damage and induction of mutagenesis, trigger oncogenic signals, disruption of barrier function, as well as immune response system disruption. Depletion of microbiota, the development of dysbiosis and induction of chronic inflammatory state are negative factors in the development of cancer. The anticancer effect of microorganisms is presumably based on the production of tumor-suppressive metabolites that function through multiple immune reactions. Maintenance of barrier function, competitive exclusion of pathogenic bacteria, and direct action on immune cells to prevent inflammation are also important protective factors. The presence of intratumor microorganisms in various tumors has been noted. Changes in species and quantitative composition of cancer patients' microbiota are influenced by diet, taking antibacterial drugs, chemo-, immuno- and radiation therapy. In turn, the microbiota can affect the ongoing treatment. Numerous studies on the influence of the gut microbiota on the efficacy of immunotherapy, particularly in disseminated melanoma, have been conducted. It has been suggested that primary resistance to immunotherapy may be related to the abnormal composition of the gut microbiota. The level of gut microflora composition diversity and the number of *Faecalibacterium* or *Bacteroidales* in the fecal microbiota have been suggested to be the predictor of response to anti-PD-1 therapy. To change the composition and activity of the gut microbiota, several therapeutic methods, such as the administration of prebiotics, probiotics, synbiotics, postbiotics, fecal microbiota transplantation, as well as the change in the microbiota composition through a specific diet, are available.

Key words: microbiota, cancerogenesis, intratumoral bacteria, chemotherapy, immunotherapy, radiation therapy, antimicrobial therapy, supportive therapy, fecal microbiota transplantation.

Введение

По оценкам Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. в мире зарегистрировано 19,3 млн новых случаев и почти 10,0 млн смертельных исходов от онкологических заболеваний. Наибольшее количество новых случаев приходится на рак молочной железы и составляет приблизительно 2,3 млн (11,7 %), за которым следуют рак легких (11,4 %), колоректальный рак (10,0 %), рак простаты (7,3 %) и желудка (5,6 %) [1].

По данным многочисленных исследований, генез развития опухолей более чем в 16 % случаев связан с инфекционными агентами [2, 3]. Широко обсуждается вопрос о проканцерогенной и антиканцерогенной роли микробиоты, а также о терапевтическом потенциале микроорганизмов в онкогенезе [4]. Кроме того, предполагается, что микробиота кишечника модулирует ответ опухоли на иммунотерапию, проводимую с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек,

блокирующих цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4), белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1). В литературе сообщается о выявленной связи между микробным составом кишки и клиническим ответом на иммунотерапию.

Микроорганизмы не только населяют различные локусы человеческого организма, но и полностью интегрированы в циклы обмена веществ человека [5]. Совершенствование современных молекулярно-генетических методов идентификации микроорганизмов позволило установить факты наличия микробиоты даже в тех органах и системах, которые ранее считались стерильными. Для определения видового состава микроорганизмов в основном используют такие методы метагеномного анализа, как идентификация по гипервариабельному участку маркерного гена 16S рРНК у прокариот и ITS-участков у микроскопических грибов, определение последовательностей

нуклеиновых кислот с применением технологий секвенирования, включая секвенирование следующего поколения (NGS), а также нанопоровое секвенирование «третьего поколения», характеризующееся возможностью прочтения длинных фрагментов ДНК или РНК.

Состав и распространенность микробиоты организма человека

Наиболее многочисленной, отличающейся разнообразным качественным и количественным составом считается микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В зависимости от возраста, стиля жизни, характера питания и генотипа субъекта видовой состав микробиоты может варьировать. По данным Е.Л. Никоновой и соавт. (2019), количественный и качественный состав кишечной микробиоты зависят от отдела ЖКТ. В желудке обнаруживают представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina*. В двенадцатиперстной кишке количество микроорганизмов незначительно, около 10^4 – 10^5 клеток на 1 мл содержимого, в состав которых входят лактобактерии, бифидобактерии, бактероиды, энтерококки, дрожжеподобные грибы. В тонкой кишке численность микроорганизмов колеблется от 10^4 клеток на 1 мл содержимого в тощей кишке и до 10^7 – 10^8 на 1 мл – в подвздошной. Микробиота толстой кишки является самой представительной, составляя 60 % всей микробиоты организма человека, она, преимущественно, представлена анаэробными бактериями, общее количество которых составляет порядка 10^{13} – 10^{14} клеток в 1 мл. Несмотря на разнообразие микроорганизмов, в микробиоте кишечника взрослого человека доминируют типы *Bacteroidetes* и *Firmicutes* при значительно более низкой доле *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [6–8].

Недавние исследования показывают, что в различных опухолях обнаружены внутриопухолевые микроорганизмы, т.е. микробиота опухолевой ткани, которая может оказывать влияние на развитие и течение заболевания. Внутриопухолевые штаммы выделены из ткани опухоли при раке молочной железы, легких, поджелудочной железы, меланоме, опухолях головного мозга [9]. По данным S. Kalaora et al. (2021), опытным путем подтверждены факты наличия внутриопухолевых бактерий, специфичных для определенного типа опухоли. Выявлено, что каждый тип опухоли имеет свой микробный состав, а при раке молочной железы микробиота опухолевой ткани отличается особенно высоким видовым разнообразием. Разные типы рака различаются по доле опухолей, положительных по бактериальной ДНК, – от 14,3 % при меланоме и до 60 % и более в опухолях молочной железы, поджелудочной железы и костей. Бактериальная ДНК также обнаружена в солидных опухолях, не имеющих прямой связи с внешней средой, таких как рак яичников, мультиформная глиобластома

и рак костей. Внутриопухолевые бактерии выявлены как в раковых, так и в иммунных клетках [10]. Кроме того, по сообщениям J. Liu, Y. Zhang (2022), не только бактерии могут формировать состав микробиоты опухолевой ткани, но и другие микроорганизмы, такие как микоплазмы, вирусы, микроскопические грибы [11, 12]. Микоплазменная инфекция распространена при карциноме толстой кишки, раке желудка, пищевода, легких, молочной железы, предстательной железы, яичников, шейки матки, почек, поджелудочной железы и глиоме. Микоплазмы могут индуцировать трансформацию и онкогенность, что увеличивает пролиферацию и миграцию клеток и подавляет апоптоз. Отмечено, что грибы рода *Malassezia spp.* ускоряют развитие онкологического заболевания в опытах на мышиных моделях, а их удаление подавляет рост и прогрессирование опухоли. Представители грибов рода *Candida* продуцируют нитрозамины, которые изменяют пролиферацию клеток, секретируют цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин IL-18, которые модулируют иммунный ответ и способствуют адгезии опухолевых клеток к эпителиальным клеткам. Вирус папилломы человека (ВПЧ) экспрессирует онкопротеины Е6 и Е7, которые могут интегрироваться в геном организма человека и запускать амплификацию специфических генов, индуцирующих рак шейки матки [11].

Функции микробиоты

Функции кишечной микробиоты чрезвычайно разнообразны. К ним относятся ферментативная (расщепление белков, жиров, углеводов, деконъюгация желчных кислот и пр.), синтетическая (синтез целого ряда витаминов, гормонов, ферментов, аминокислот, различных противоопухолевых веществ), защитная (синтез бактериоцинов, бактериальный антагонизм, нейтрализация токсических субстратов и др.) и иммунная (прямое и опосредованное участие в механизмах иммунной защиты) функции. Кроме того, микробиота может способствовать онкогенезу или подавлять развитие опухоли с помощью различных молекулярных механизмов. Связь между кишечной микробиотой и раком является многофакторной и двусторонней: проканцерогенной в одних случаях и антиканцерогенной в других. Связанные с онкологическим заболеванием изменения в составе микробиоты могут как возникать в результате заболевания, так и изначально быть индукторами развития опухоли за счет своей проканцерогенной направленности. В ряде случаев изменения в составе микробиоты способствуют прогрессированию заболевания [13].

Канцерогенная функция микробиоты

Определение возможных причин возникновения рака, установление взаимосвязи между микробиотой и развитием онкологических забо-

леваний, выявление терапевтического потенциала микробиоты в лечении рака являются одними из приоритетных задач научных исследований врачей и ученых в онкологии. Считается, что микробиота может оказывать как прямое, посредством выработки токсичных или канцерогенных метаболитов, так и косвенное влияние на развитие рака за счет индукции воспаления или иммуносупрессии. В то же время микробиота может повышать противоопухолевый иммунитет за счет стимуляции селективной активации Т-клеток [14]. Немаловажным для понимания роли микробиоты в онкогенезе является факт разнообразия ее количественного и качественного состава, включая α -разнообразие (видовое разнообразие микроорганизмов в конкретном локусе) и β -разнообразие (индекс видового разнообразия между микроорганизмами различных мест обитания). Доказано, что истощение микробиоты и развитие дисбиоза являются негативными факторами при развитии онкологических заболеваний.

Механизмы инициации онкогенеза

М.-Н. Lee [15] выделил три основных механизма, с помощью которых микроорганизмы могут инициировать рост и развитие онкологических заболеваний, а именно, повреждение ДНК и индукция мутагенеза, запуск онкогенных сигналов, а также нарушение системы иммунного ответа. Например, колибактин, который продуцируют кишечные палочки (*E. coli*), имеющие островки патогенности *pks* (polyketide synthase) в геноме, токсины *Bacteroides fragilis*, супероксид и перекись водорода, вырабатываемые *Enterococcus faecalis*, могут вызывать прямое разрушение молекулы ДНК или ее повреждение [16].

Метаболиты, производимые микроорганизмами, могут обладать генотоксической активностью и оказывать непосредственное влияние на развитие заболевания. Согласно сообщениям J. Liu, Y. Zhang (2022), некоторые бактерии способствуют активации механизма регуляции и поддержания гомеостаза сигнального пути Wnt/ β -catenin, контролирующего пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз клеток. β -катенин является ключевым модулятором пролиферации и выживания опухолевых клеток и участвует в механизмах метастазирования опухолей, усиливая способность клеток к миграции и инвазии [11, 17]. Так, например, *H. pylori* продуцируют белок ассоциированного с цитотоксином гена A (CagA). Механически CagA может проникать в цитоплазму клеток-хозяев и индуцировать рак желудка, активируя проявление провоспалительного эффекта белка β -катенина. *Fusobacterium nucleatum* секретирует адгезин A (FadA), который оказывает влияние на гликопротеин фибронектин, участвующий в осуществлении защитных реакций организма, вызывая aberrantную экспрессию β -катенина и инициацию канце-

рогенеза. Сходным образом энтеротоксигенные *B. fragilis* продуцируют токсин Bft (*B. fragilis* toxin), который стимулирует расщепление E-кадгерина и активирует β -катенин, нарушая межклеточные соединения и индуцируя передачу сигналов β -катенина с помощью металлопротеиназных токсинов [18].

Многочисленные исследования [19–24] проведены для объяснения механизма нарушения системы иммунного ответа при онкологических заболеваниях и его связи с микробиотой. Отмечено, что 50 % метаболитов в плазме человека имеют микробное происхождение. В результате жизнедеятельности микроорганизмов образуются короткоцепочечные жирные кислоты, желчные кислоты, триптофан, инозин, ниацин, витамины группы B и прочие метаболиты, которые задействованы в регуляции реакций иммунной системы. Короткоцепочечные жирные кислоты участвуют в поддержании барьерной функции кишечника, в секреции серотонина и некоторых гормонов, в стимуляции роста клеток иммунной системы T-reg и пр. Инозин может повышать эффективность иммунотерапии, а ниацин ингибировать некоторые виды рака толстой кишки [15]. Кроме того, полученные из микробиоты лиганды Toll-подобных и нуклеотидсвязывающих доменов олигомеризации (TLR) могут воздействовать на локальные клетки кишечника, а также проникать за пределы слизистой оболочки в систему кровообращения, воздействуя на иммунные клетки [20]. Продуцируемый бактериями триптофан оказывает влияние на выработку γ -интерферона (IFN- γ), ключевого цитокина, регулирующего весь комплекс реакций иммунного ответа. M. Schirmer et al. (2016) сообщают о том, что микробные метаболиты ослабляют действие γ -интерферона при ответной реакции на воспаление [25].

Вместе с тем, различные бактериальные метаболиты могут воздействовать на локальные дендритные клетки, которые, в свою очередь, активируют преобразование наивных (не имевших контакта с антигеном) Т-клеток в регуляторные лимфоциты (T-reg) или клетки Т-хелперы (Th), в частности Th17. Например, T-reg может секретировать интерлейкин IL-10 для регуляции местных противовоспалительных цитокинов. Клетки Th17 продуцируют интерлейкин IL-17 для увеличения опосредованной клетками Панета продукции противомикробных пептидов [19]. Необходимо отметить, что M. Bellone et al. (2020) определяют Th17 как связующий фактор между микробиотой и такими заболеваниями, как рак молочной железы, рак яичников, меланома и др. [26]. Кроме того, сообщается, что в результате жизнедеятельности микробиоты возможны нарушение барьерной функции и активация воспаления посредством воздействия бактериальных эндотоксинов. Также может происходить гиперактивация иммунной

системы через провоспалительные цитокины (например, интерлейкин 6 (IL-6)) [27].

Антиканцерогенная функция микробиоты

P. Aadra et al. (2017) сообщают о механизмах антиканцерогенного действия микробиоты. Предположительно, они основаны на производстве опухолесупрессивных метаболитов, таких как бутират, которые функционируют через множество иммунных реакций. Немаловажными факторами защиты являются осуществляемые микробиотой поддержание барьерной функции, прямое воздействие на иммунные клетки для предотвращения воспаления путем изменения подмножеств иммунных клеток (например, способности бутирата индуцировать регуляторные Т-клетки), ослабления реакции иммунных клеток с помощью иммуносупрессивных цитокинов (например, IL-10) и конкурентного исключения патогенных бактерий [27].

Модулирующие эффекты кишечной микробиоты в противоопухолевой терапии

Как известно, состав микробиоты человека, а, следовательно, и ее функциональность зависят от большого количества факторов, что существенно для пациентов, получающих противоопухолевую терапию. На видовой состав микробиоты онкологических больных воздействуют питание, прием антибактериальных препаратов, химио-, иммуно- и лучевая терапия. В свою очередь, микробиота оказывает влияние на проводимое лечение, в частности, может потенцировать противоопухолевый эффект.

Химиотерапия. Выявлено двунаправленное взаимодействие между кишечной микробиотой и цитотоксическими препаратами. Общее влияние химиотерапии отмечено в изменении качественного и количественного состава кишечной микробиоты, развитии дисбиоза, что приводит к активации воспалительных процессов и нарушению барьерной функции, делая организм пациента более уязвимым для патогенов. Химиотерапия вызывает серьезный композиционный и функциональный дисбаланс в микробиоте кишечника [28].

С другой стороны, подтвержденные данные указывают на роль микробиоты в фармакокинетике лекарственных препаратов. Отмечается, что метаболиты, вырабатываемые микробиотой, могут способствовать противоопухолевой активности химиотерапевтических препаратов. Кроме того, определенные виды бактерий (в частности, *Lactobacillus johnsonii* и *Enterococcus hirae*) могут играть незаменимую роль в противоопухолевой химиотерапии, регулируя иммунный ответ [27]. Также установлено, что *Fusobacterium nucleatum* (часто выделяемый при колоректальном раке) способен индуцировать химиорезистентность [29].

Иммунотерапия. Влияние кишечной микробиоты на иммунную систему может быть локаль-

ным и системным, за счет активации иммунных сигналов или индукции дифференцировки клеток иммунной системы. Продemonстрировано, что состав кишечной микробиоты может влиять на реакцию некоторых иммунотерапевтических средств, таких как ингибиторы иммунных контрольных точек. Результаты исследований показали, что активность анти-CTLA связана с *Bacteroides*, в то время как эффект анти-PD-L1 зависит от *Bifidobacterium* [30]. В 2019 г. было показано, что 11 штаммов бактерий (*Parabacteroides* spp., *Alistipes senegalensis*, *Bacteroides* spp., *Eubacterium limosum*, бактерии семейства *Ruminococcaceae*, *Phascolarctobacterium faecium* и *Fusobacterium ulfani*), выделяемых в кишечнике человека, обладают способностью воздействовать на ингибиторы иммунных контрольных точек, индуцируя IFN- γ + CD8⁺ Т-клетки [31].

С другой стороны, иммунотерапия может, в свою очередь, изменить состав микробиоты кишечника. Лечение анти-CTLA-4 способно вызывать снижение количества *Bacteroidales* и *Burkholderiales* и увеличение количества *Clostridiales*, в то время как количество *Bacteroides fragilis* остается относительно неизменным [32, 33]. Аналогичным образом в исследовании с использованием анти-PD-1 для лечения меланомы количество различных штаммов кишечной микробиоты изменялось после терапии: у ответивших на лечение пациентов увеличивалось выделение *Clostridiales/Ruminococcaceae*, а у неответивших – увеличилась частота выделения *Bacteroidales* [19]. Другие методы иммунотерапии, такие как аллогенная трансплантация стволовых клеток (алло-ТГСК), также приводят к изменению количества энтерококков, стрептококков и протеобактерий [34–36].

Высказано предположение, что общие конечные продукты метаболизма различных микробных сообществ могут формировать иммунный ответ у пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек посредством воздействия на гомеостаз Т-клеток или посредством других, еще не открытых механизмов. Эти продукты метаболизма также могут быть потенциальной терапевтической мишенью для модулирования иммунного ответа. Существует мнение, что концентрации короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях могут быть потенциальным биомаркером для выявления пациентов с солидными опухолями, которым может помочь лечение ингибиторами запрограммированной гибели клеток 1 [37].

Лучевая терапия. Снижение целостности кишечного эпителия в результате лучевой терапии приводит к транслокации микробиоты в мезентериальные лимфатические узлы, где, в свою очередь, происходит повышение количества липополисахарида (ЛПС), продуцируемого микробиотой [38]. Развитие мукозита как осложнения лучевой терапии ставит под угрозу противоопухолевое лечение и прогноз пациента [39]. Также имеются сведения

о возможном влиянии кишечной микробиоты на терапевтические эффекты лучевой терапии. Доклиническое исследование показало, что присутствие кишечной микробиоты ответственно за повышенную радиочувствительность эндотелия кишечника [40]. Дальнейшие исследования перспективны для обнаружения механизмов и потенциальной терапевтической модуляции кишечной микробиоты на эффекты ионизирующего излучения [41].

Антибиотикотерапия. Прием антибактериальных препаратов является одним из основных факторов в нарушении состава кишечной микробиоты, развитии дисбиоза. Сообщается, что дисбиоз, вызванный антибиотиками, связан со снижением активности и эффективности противоопухолевой терапии, а также с увеличением токсичности лечения [42]. Однако данные литературы противоречивы относительно действия антибактериальных препаратов при лечении рака. Существуют высказывания о том, что антибиотики могут снизить риск развития рака. Известно, что *Fusobacterium nucleatum* является одним из наиболее распространенных видов бактерий в тканях колоректального рака. S. Bullman et al. (2017) сообщают, что бактерии рода *Fusobacterium* преимущественно связаны с раковыми клетками в метастатических поражениях [43]. Обнаружено, что мышинные ксенотрансплантаты первичных колоректальных аденокарцином человека сохраняют жизнеспособные фузобактерии и связанную с ними микробиоту при последовательных пассажах. Лечение мышей с ксенотрансплантатом рака толстой кишки антибиотиком метронидазолом снижало нагрузку *Fusobacterium*, пролиферацию раковых клеток и общий рост опухоли. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения антимикробных вмешательств в качестве потенциального лечения колоректального рака, ассоциированного с *Fusobacterium* [44]. J. Kim et al. (2021) сообщают, что проведено несколько исследований истощения микробиоты кишечника с помощью перорального введения антибиотиков при различных моделях опухолей на животных [45]. В одном исследовании непрерывное введение коктейля антибиотиков широкого спектра действия, состоящего из ванкомицина, неомицина, метронидазола, ампициллина и амфотерицина В, уменьшало рост опухоли в моделях рака поджелудочной железы, рака толстой кишки и меланомы. Предполагается, что данный эффект связан с увеличением продукции гамма-интерферона (IFN- γ) и интерлейкинов IL17a и IL-10 в Т-клетках [46]. Истощенная ванкомицином кишечная микробиота не только влияет на противоопухолевый иммунный ответ, но и повышает противоопухолевую активность лучевой терапии [47]. В статье N. Pflug et al. (2016) высказано предположение, что антибиотики, обладающие выраженной активностью против грамположительных микроорганизмов,

отрицательно влияют на цитотоксичность циклофосфида и цисплатина [48]. Однако большинство авторов утверждают, что вызванное антибиотиками истощение кишечной микробиоты и дисбиоз увеличивают рост и прогрессирование опухоли [49].

Питание. Известно, что питание влияет на состав микробиоты кишечника. Кишечная микробиота может формироваться диетическими факторами, что приводит к обогащению полезных штаммов микробиоты и выработке короткоцепочечных жирных кислот. Как правило, короткоцепочечные жирные кислоты обладают противовоспалительным и противоопухолевым действием, но есть и исключения. Например, бутират обладает эффектом подавления опухоли [50], в то время как ацетат является метаболитом, который является потенциально онкогенным [51].

C.N. Spencer et al. (2021) обнаружили, что кишечные бактерии модулируют ответ на лечение блокадой иммунных контрольных точек, но отметили, что влияние диеты и добавок на это взаимодействие изучено недостаточно. Пациенты с меланомой, сообщающие о высоком потреблении клетчатки (пребиотиков), лучше реагировали на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек по сравнению с больными, имевшими диету с низким содержанием клетчатки [52]. Благодаря безопасности и общедоступности диета может стать многообещающим клиническим фактором для модуляции кишечной микробиоты с целью улучшения прогноза лечения [51].

Терапевтический эффект микробиоты при иммунотерапии

Особый интерес представляют исследования взаимосвязи качественного, количественного состава микробиоты кишечника при меланоме с наличием ответной реакции организма больного при применении иммуноонкологических препаратов (ИОП). Предполагается, что первичная устойчивость к иммунотерапии может быть связана с аномальным составом микробиоты кишечника. Так, A. Sivan et al. (2015) смоделировали влияние комменсальной микробиоты на спонтанные противоопухолевые иммунные ответы и на терапию против PD-1/PD-L1 путем изучения роста опухолей меланомы B16.SIY на генетически однородных линиях мышей. Исследователи пришли к выводу, что компонентами фекального материала, которые усиливают действие иммуноонкологических препаратов, являются анаэробные бактерии *Bifidobacterium spp.*, в частности *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium teenis* [53].

V. Matson et al. (2018) изучили образцы фекалий пациентов (n=42) с метастатической меланомой, полученные до введения анти-PD-1 терапии, и обнаружили, что *B. longum*, *Collinsella aerofaciens*

и *Enterococcus faecium* были более многочисленны в стуле пациентов, которые ответили на лечение ИОП [54]. A.E. Frankel et al. (2017) оценили влияние микробиоты кишечника человека и ее метаболитов на реакцию ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у 39 пациентов с метастатической меланомой, получавших лечение ипилимумабом, ниволумабом, ипилимумабом в сочетании с ниволумабом или пембролизумабом. Микробиота кишечника пациентов, ответивших на все виды иммунотерапии, включала большое количество бактерий *Bacteroides caccae*. Среди тех, чьи опухоли реагировали на ипилимумаб + ниволумаб, микробиота кишечника была обогащена *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Holdemania filiformis*. У пациентов, ответивших на лечение пембролизумабом, в составе микробиоты выявлены *Dorea formicogenerans* [55].

V. Gopalakrishnan et al. (2018) исследовали микробиом кишечника 112 пациентов с меланомой, проходящих лечение анти-PD-1. У пациентов, у которых опухоли ответили на лечение, было обнаружено обилие бактерий *Clostridiales/Ruminococcaceae/Faecalibacterium*, в то время как у пациентов, не ответивших на иммунотерапию, выявлены *Bacteroidales/Bacteroides thetaiotaomicron/Escherichia coli/Anaerotruncus* [19].

B. Routy et al. (2017) изучили данные пациентов (n=140) с распространенным немелкоклеточным раком легкого, с почечно-клеточным (n=67) и уротелиальным раком (n=42). У 69 пациентов, принимавших антибиотики до или вскоре после начала анти-PD-1 терапии, были более короткая выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Авторы отметили, что микробиота кишечника пациентов, которые ответили на анти-PD-1 терапию, была обогащена *Akkermansia muciniphila* [56]. Кроме того, D.J. Pinato et al. (2019) показали в проспективном исследовании, что предшествующая терапия антибиотиками широкого спектра действия была связана с худшим ответом на лечение ИОП у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, меланомой и другими типами опухолей [57].

N. Chaput et al. (2017) сообщили о проведенных исследованиях для выявления роли бактериальных таксонов на безрецидивную выживаемость после иммунотерапии у больных меланомой. Пациенты с высокой численностью *Faecalibacterium* имели значительно более длительную безрецидивную выживаемость по сравнению с пациентами с низкой численностью (p=0,03). У пациентов с высокой численностью *Bacteroidales* безрецидивная выживаемость была короче по сравнению с пациентами с низкой численностью (p=0,05) [58].

Высказано мнение, что предиктором ответа на терапию анти-PD-1 являются уровень разнообразия состава микробиоты кишечника и обилие

Faecalibacterium или *Bacteroidales* в фекальной микробиоте. Обобщенные данные экспериментов, свидетельствующие о влиянии микробиоты на ответ при применении иммуноонкологических препаратов, представлены в таблице.

Более того, M. Robinson et al. [60] в 2021 г. заявили, что выявлена стабильная бактериальная сигнатура, определенный состав которой позволяет с точностью до 93 % получить в ходе лечения ответ пациента на иммунотерапию. Сообщается, что консорциум, состоящий из этих видов бактерий, обладает высокой противоопухолевой эффективностью, которая была проверена на чистой, сингенной линии мышей. Это позволяет предположить, что наличие в кишечнике данных видов бактерий является предиктором ответа пациентов на иммунотерапию и подтверждает большой терапевтический потенциал данной бактериальной сигнатуры для использования в сочетании с иммунотерапией.

S. Kalaora et al. (2021) приводят данные исследований о влиянии внутриопухолевых бактерий на иммунный ответ больных меланомой при применении ИОП. При секвенировании гена 16S рРНК 17 образцов меланомы, полученных от 9 пациентов, идентифицирован 41 вид бактерий. Изучение микробного филогенетического дерева выявило большое сходство в составе бактерий, обнаруженных в различных метастазах от одного и того же пациента и среди образцов от разных пациентов, что указывает на существование видов бактерий, общих для меланомы [10].

D. Nejman et al. (2020) провели исследования с целью установления корреляции внутриопухолевой микробной ассоциации с ответом на иммунотерапию, где сравнили микробный состав опухоли у пациентов с диагнозом метастатическая меланوما, которые ответили на иммунотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек (n=29), с пациентами, которые не ответили на аналогичное лечение (n=48). Значительной разницы в составе бактерий у ответивших и не ответивших на иммунотерапию пациентов выявлено не было, однако обнаружено, что в опухолях ответивших на лечение пациентов определены бактериальные таксоны, содержащие большое количество бактерий рода *Clostridium*, тогда как *Gardnerella vaginalis* были более многочисленны в опухолях не ответивших [9].

B. Peters et al. (2019) была выявлена связь между общим разнообразием состава микробиоты кишечника и выживаемостью без прогрессирования (ВБП) больных меланомой, получавших иммуноонкологические препараты. Отмечено, что высокое разнообразие микробиоты кишечника связано с более длительной ВБП. Кроме того, определены микробные таксоны и функциональные метаболические пути, которые способствуют увеличению сроков безрецидивной выживаемости. В частности, роды *Faecalibacterium* и *Parabacteroides*,

вид *Faecalibacterium prausnitzii* связаны с более длительной выживаемостью без прогрессирования, тогда как роды *Bacteroides* и *Bilophila*, виды *Bacteroides ovatus*, *Blautia producta* и *Ruminococcus gnavus* связаны с более короткой ВБП. При метатранскриптомном секвенировании получены данные, позволяющие оценить метагеномные функции бактерий, связанных с выживаемостью без прогрессирования, которые коррелировали с метатранскриптомной экспрессией. В целом, показаны механизмы влияния бактериальных модуляторов ответа на иммунотерапию, включающие биосинтез аминокислот (в частности, L-изолейцина) при более продолжительной ВБП и пути деградации сахара (L-рамнозы), биосинтез гуанозиновых нуклеотидов и витаминов группы В, снижающие сроки безрецидивной выживаемости [61]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что из-за критической взаимосвязи между микробиотой и иммунной регуляцией модулирование микробиоты кишечника может влиять на ответ при иммунотерапии [19].

Использование потенциала микробиоты в сопроводительной терапии онкологических пациентов

Динамический характер микробиоты делает ее привлекательной мишенью для терапевтической коррекции при ряде состояний, поскольку введение или уничтожение определенных микроорганизмов может существенно изменить как местный, так и системный иммунитет [51]. Кишечную микробиоту можно рассматривать как вариант адьювантной терапии при лечении различных видов рака или как маркер для прогнозирования ответа на лечение [45]. Доступно несколько терапевтических методов для изменения состава и активности кишечной микробиоты, таких как введение пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков, постбиотиков и трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ).

Предоперационное введение пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков эффективно ослабляет послеоперационную инфекцию, уменьшая воспаление, заболеваемость и длительность госпитализации. Это достигается за счет модулирования состава микробиоты и улучшения кишечного барьера [62–65]. Появляются данные, свидетельствующие о том, что введение определенных штаммов бактерий, таких как *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacteriales*, связано с лучшей противоопухолевой эффективностью. Клинические испытания показывают, что применение пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* и *Bifidobacteria*, у онкологических пациентов эффективно снижало экспрессию многих провоспалительных цитокинов [66].

Кроме того, доказано, что использование пробиотических стратегий питания эффективно против побочных эффектов, вызванных лучевой терапией, за счет усиления иммунного ответа,

включая введение пробиотика Bifiso и других против вызванного химиолучевой терапией орального мукозита [39]. А.Д. Веснина и соавт. (2021) опубликовали сообщение о получении пробиотического консорциума, состоящего из бактерий, выделенных из ЖКТ здорового человека, с дальнейшей перспективой его применения в противоопухолевой терапии в виде биологически активной добавки (БАД) в специализированных продуктах питания. Результатами исследования является формирование консорциумов из выделенных и идентифицированных бактерий: № 1 – *B. bifidum*, *B. breve*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*; № 2 – *B. bifidum*, *B. breve*, *L. plantarum*, *L. fermentum*; № 3 – *B. breve*, *L. fermentum*, *S. salivarius*; № 4 – *B. breve*, *L. fermentum*, *S. thermophiles*, проявляющих пробиотические свойства. Выделенные штаммы, как и консорциумы на их основе, обладали антимикробной, антиоксидантной активностью, проявляли противоопухолевое действие, устойчивость к антибиотикам, желчи и кислой среде, благодаря чему их можно использовать в качестве пробиотических средств в виде БАД и специализированных молочнокислых продуктов для профилактики канцерогенеза [67].

Интересным и перспективным методом модуляции видового состава микроорганизмов является трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ). Первые сведения о ее применении появились в IV веке н.э. в Китае. В настоящее время первоначально трансплантацию фекальной микробиоты рассматривали в контексте лечения *Clostridium difficile*-ассоциированных инфекций, и лишь в 2012 г. были опубликованы данные об успешном лечении *Clostridium difficile*-инфекции у пациента с острым лимфобластным лейкозом посредством трансплантации фекальной микробиоты [68].

L. Derosa et al. [69] представили сведения о подтверждении концепции, что трансплантация фекальной микробиоты приносит клиническую пользу пациентам с метастатической меланомой, в первую очередь резистентным к блокаде иммунных контрольных точек. В 2021 г. сообщено о первых клинических испытаниях ТФМ на людях и о существующих убедительных доказательствах способности фекальной микробиоты влиять на иммунотерапевтический ответ у онкологических больных. Девять различных доноров с диагнозом метастатическая меланома в период частичной или полной ремиссии сдали свой стул для трансплантации фекальной микробиоты 26 пациентам с диссеминированной меланомой, резистентной к блокаде PD-1. Фекальный продукт разных доноров успешно прижился у реципиентов и перепрограммировал местные иммунные реакции. Было восстановлено иммунное наблюдение за опухолью, отмечены изменения метаболического, иммунного и воспалительного тонуса у девяти пациентов. ТФМ может усиливать противоопухолевые эффекты, может восстанавливать нарушенный облуче-

Таблица/Table

Обобщенные данные экспериментов, свидетельствующие о влиянии кишечной микробиоты на ответ при применении иммуноонкологических препаратов [59]

Summary of experiments providing evidence of microbiota's influence on immunooncology drug response [59]

Бактерии/Bacteria	Модель/Model	Методы/Methods	Главные находки/Main findings
<i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium Teenis</i>	Мышь/Mouse	Трансплантация кала, анализ микробной ДНК, введение бактерий, сортировка клеток, профилирование экспрессии генов/ Fecal transplantation, microbial DNA analysis, bacterial administration, cell sorting, gene expression profiling	Некоторые виды <i>Bifidobacterium</i> повышали эффективность анти-PD-L1-терапии <i>in vivo</i> / Some <i>Bifidobacterium</i> species enhanced the efficacy of anti-PD-L1 therapy <i>in vivo</i> .
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Holdemanella filiformis</i> , <i>Dorea formicogenerans</i>	Человек/Human	Метагеномное шотган секвенирование (shotgun sequencing), метаболомное профилирование кишечника/ Metagenomic shotgun sequencing, gut metabolomic profiling	Пациенты с меланомой, которые ответили на ниволумаб (анти-тело к PD-1), были обогащены <i>F. prausnitzii</i> , <i>B. thetaiotaomicron</i> и <i>H. filiformis</i> / Melanoma patients who responded to nivolumab (PD-1 antibody) were enriched with <i>F. prausnitzii</i> , <i>B. thetaiotaomicron</i> and <i>H. filiformis</i> .
<i>Clostridiales</i>	Человек/Human	16S секвенирование генов рРНК, полногеномное шотган секвенирование (shotgun sequencing), иммуногистохимия, проточная цитометрия, анализ цитокинов, профилирование экспрессии генов/ 16S rRNA gene sequencing, whole genome shotgun sequencing, immunohistochemistry, flow cytometry, cytokines assay, gene expression profiling	Пациенты с меланомой, которые ответили на анти-PD-1 терапию, имели более высокое разнообразие бактерий и более высокую численность <i>Clostridiales</i> /Melanoma patients who responded to anti-PD-1 therapy had a higher diversity of bacteria and a higher abundance of <i>Clostridiales</i>
<i>Ruminococcaceae</i>	Мышь, человек/Mouse, human	16S секвенирование генов рРНК, шотган секвенирование (shotgun sequencing), иммуногистохимия, проточная цитометрия, анализ цитокинов, профилирование экспрессии генов, трансплантация фекальной микробиоты/ 16 S rRNA gene sequencing, whole genome shotgun sequencing, immunohistochemistry, flow cytometry, cytokines assay, gene expression profiling, fecal microbiota transplantation	Пациенты с меланомой, которые ответили на анти-PD-1 терапию, имели более высокое разнообразие бактерий и более высокую численность <i>Ruminococcaceae</i> . У безмикробных мышей, которым трансплантировали образцы стула пациентов, которые ответили на терапию анти-PD-1 и анти-PD-L1, значительно уменьшился рост опухоли и улучшился ответ на терапию анти-PD-1 и анти-PD-L1 в сочетании с более высокой плотностью CD8+ Т-клеток в опухоли/ Melanoma patients who responded to anti-PD-1 therapy had a higher diversity of bacteria and a higher abundance of <i>Ruminococcaceae</i> . Germ-free mice transplanted with stool samples from patients who had responded to anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy had significantly reduced tumor growth and improved responses to anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy coupled with higher density of CD8+T cells in tumor.

<i>Akkermansia muciniphila</i>	Мышь, человек/ Mouse, human	Метагеномное шотган секвенирование (shotgun sequencing), трансплантация фекальной микробиоты, иммуногистохимия, проточная цитометрия, анализ цитокинов/Metagenomic shotgun sequencing, fecal microbiota transplantation, immunohistochemistry, flow cytometry, cytokines assay	У 27 % онкологических больных, принимавших антибиотики до или вскоре после начала блокады PD-1, была более короткая выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость. Бактерии <i>A. muciniphila</i> были обнаружены у тех пациентов, которые ответили на терапию анти-PD-1. <i>A. muciniphila</i> сама по себе была способна восстанавливать противоопухолевый эффект блокады PD-1, ингибируемой антибиотиками/ 27 % of cancer patients who took antibiotics before or soon after starting the PD-1 blockade therapy had shorter progression-free survival and overall survival. <i>A. muciniphila</i> was found enriched in those patients who responded to anti-PD-1 therapy. <i>A. muciniphila</i> alone was able to restore the antitumor effects of PD-1 blockade that was inhibited by antibiotics
<i>B. longum</i> , <i>Collinsella aerofaciens</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	Мышь, человек/ Mouse, human	16S секвенирование гена рРНК, метабеномное шотган секвенирование (shotgun sequencing), видоспецифичная количественная ПЦР, иммуногистохимия, фекальная трансплантация/ 16 S rRNA gene sequencing, metagenomic shotgun sequencing, species-specific quantitative PCR, immunohistochemistry, fecal transplantation	У пациентов с меланомой, которые ответили на анти-PD-1 терапию, было больше <i>B. longum</i>, <i>C. aerofaciens</i> и <i>E. faecium</i>. Предполагается, что трансплантация фекальной микробиоты от ответивших пациентов может повлиять на усиление контроля над опухолью, Т-клеточного ответа и повышение эффективности анти-PD-L1-терапии/ Melanoma patients who responded to anti-PD-1 therapy had a higher abundance of <i>B. longum</i>, <i>C. aerofaciens</i>, and <i>E. faecium</i>. Germ-free mice transplanted with fecal material from responding patients could lead to improved tumor control, augmented T-cell responses, and greater efficacy of anti-PD-L1 therapy

нием состав микробиоты кишечника, улучшать функцию желудочно-кишечного тракта и целостность эпителия без ускорения роста опухоли, что предполагает защитную роль и снижение побочных эффектов, связанных с лучевой терапией [70, 71]. На текущем этапе использование метода ТФМ ограничено методологией, потенциальными побочными эффектами, недостаточными клиническими данными и этическими проблемами. В научной литературе сообщается о наличии нежелательных побочных явлений при трансплантации кишечной микробиоты, включая инфекцию, аспирацию и смертельный исход.

Заключение

За сравнительно небольшой период современных исследований микробиоты выявлено, что качественный и количественный состав микроорганизмов человека оказывает влияние на возникновение онкологического заболевания и его развитие. Доказано существование микробиоты не только в локусах человеческого организма, которые ранее признавались стерильными, но и внутри опухолевой ткани. Определено, что микробиота кишки оказывает функциональное влияние как в пределах желудочно-кишечного тракта, так и в различных отдаленных участках организма человека. Сформированы представления о бактериальных консорциумах, которые могут указывать на возможность наличия онкологического заболевания, определены

ассоциации микроорганизмов, являющиеся предикторами ответа проводимой иммунотерапии, что предполагает их использование в качестве биологических маркеров эффективности лечения. Открыта взаимосвязь между разнообразием видового состава микроорганизмов и результатами лечения при различных видах противоопухолевой терапии. Подчеркнута роль микробиологических (пробиотических, пребиотических, симбиотических и постбиотических) препаратов в сопроводительной терапии с целью улучшения прогноза лечения. Активно изучаются возможности трансплантации фекальной микробиоты в отношении онкологических больных. Совершенствуются молекулярно-генетические методы изучения состава и функций микробиоты, что определяет дальнейшие перспективы в инновационных разработках в области медицины, в частности онкологической направленности. Однако большинство вопросов о механизмах влияния микробиоты на онкогенез остаются открытыми. Пока не ясно, какой видовой состав микробиоты при различных формах рака необходим для стимуляции иммунного ответа при противоопухолевом лечении. Результаты исследований, полученные на мышиных моделях, нуждаются в клинических испытаниях. Несомненно, требуются дальнейшие разнонаправленные и многофакторные исследования в определении возможностей эффективного использования микробиоты в онкологической практике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. de Martel C., Ferlay J., Franceschi S., Vignat J., Bray F., Forman D., Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012; 13(6): 607–15. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
3. Хланта Д.А., Гене Г.П. Взаимодействие вируса Эпштейна–Барр и вируса папилломы человека в канцерогенезе шейки матки. Возможности профилактики. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 59–64. [Hlanta D.A., Gens G.P. Interaction of Epstein–Barr virus and human papillomavirus in cervical carcinogenesis. Prevention opportunities. *Doctor.ru.* 2022; 21(1): 59–64. (in Russian)]. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-59-64.
4. Tsilimigras M.C., Fodor A., Jobin C. Carcinogenesis and therapeutics: the microbiota perspective. *Nat Microbiol.* 2017; 2. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.8.
5. Багирова Н.С., Петухов И.Н., Дмитриев Н.В., Григорьевская З.В. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы. Злокачественные опухоли 2018; 8(3s1): 56–69. [Bagirova N.S., Petukhov I.N., Dmitriev N.V., Grigorievskaya Z.V. Microbiome and cancer: is there a connection? Literature review. *Malignant Tumors.* 2018; 8(3s1): 56–69. (in Russian)].
6. Микробиота. Под ред. Е.Л. Никонова, Е.Н. Поповой. М., 2019. 256 с. [Microbiota. Ed. by E.L. Nikonov, E.N. Popova. Moscow, 2019. 256 p. (in Russian)].
7. Сухина М.А., Лягина И.А., Сафин А.Л., Фролов С.А., Кашиников В.Н. Роль кишечной микробиоты в колоректальном канцерогенезе (обзор литературы). Колопроктология. 2021; 20(1): 68–76. [Sukhina M.A., Lyagina I.A., Safin A.L., Frolov S.A., Kashnikov V.N. Role of intestinal microbiota in colorectal carcinogenesis (review). *Coloproctology.* 2021; 20(1): 68–76. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-68-76.
8. Карасев И.А., Малихова О.А., Давыдкина Т.С. Роль кишечной микробиоты в патогенезе колоректального рака. Обзор литературных данных. Злокачественные опухоли. 2020; 3s1: 60–62. [Karasev I.A., Malikhova O.A., Davydina T.S. The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer. Review of literature data. *Malignant Tumors.* 2020; 3s1: 60–62. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-60-62.
9. Nejman D., Livyatan 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 L., Gopalakrishnan V., Dadoth T., Levin-Zaidman S., Aynet 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.
10. Kalaora S., Nagler A., Nejman D., Alon M., Barbolin C., Barnea E., Ketelaars S.L.C., Cheng K., Vervier K., Shental N., Bussi Y., Rotkopf R., Levy R., Benedek G., Trabish S., Dadoth T., Levin-Zaidman S., Geller L.T., Wang K., Greenberg P., Yagel G., Peri A., Fuks G., Bhardwaj N., Reuben A., Hermida L., Johnson S.B., Galloway-Peña J.R., Shropshire W.C., Bernatchez C., Haymaker C., Arora R., Roitman L., Eilam R., Weinberger A., Lotan-Pompan M., Lotem M., Admon A., Levin Y., Lawley T.D., Adams D.J., Levesque M.P., Besser M.J., Schachter J., Golani O., Segal E., Geva-Zatorsky N., Ruppin E., Kvistborg P., Peterson S.N., Wargo J.A., Straussman R., Samuels Y. Identification of bacteria-derived HLA-bound peptides in melanoma. *Nature.* 2021; 592(7852): 138–43. doi: 10.1038/s41586-021-03368-8.
11. Liu J., Zhang Y. Intratumor microbiome in cancer progression: current developments, challenges and future trends. *Biomark Res.* 2022; 10(1): 37. doi: 10.1186/s40364-022-00381-5.
12. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Терещенко И.В. Микробиота как часть микробиоты: особенности методов изучения на современном этапе. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 22(11): 3–8. [Bagirova N.S., Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Tereshchenko I.V. Microbiota as part microbiota: features methods of studying at present. *Problems of Biological, Medical*

and Pharmaceutical Chemistry. 2019; 22(11): 3–8. (in Russian)]. doi: 10.29296/25877313-2019-11-01.

13. Bhatt A.P., Redinbo M.R., Bultman S.J. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(4): 326–44. doi:10.3322/caac.21398.

14. Morkūnas E., Skieciavičienė J., Kupčinskis J. The impact of modulating the gastrointestinal microbiota in cancer patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020; 48–49. doi: 10.1016/j.bpg.2020.101700.

15. Lee M.H. Harness the functions of gut microbiome in tumorigenesis for cancer treatment. *Cancer Commun (Lond).* 2021; 41(10): 937–67. doi: 10.1002/cac2.12200.

16. Dai Z., Zhang J., Wu Q., Chen J., Liu J., Wang L., Chen C., Xu J., Zhang H., Shi C., Li Z., Fang H., Lin C., Tang D., Wang D. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2019; 145(8): 2032–41. doi: 10.1002/ijc.32017.

17. Исаева А.В., Зима А.П., Шабалова И.П., Рязанцева Н.В., Васильева О.А., Касоян К.Т., Саприна Т.В., Латыпова В.Н., Березкина И.С., Новицкий В.В. β-Катенин: структура, функции и роль в опухолевой трансформации эпителиальных клеток. *Вестник РАМН.* 2015; 70(4): 475–83. [Isaeva A.V., Zima A.P., Shabalova I.P., Ryazantseva N.V., Vasilyeva O.A., Kasoyan K.T., Saprina T.V., Latypova V.N., Berezkina I.S., Novitsky V.V. β-Catenin: structure, functions and role in tumor transformation of epithelial cells. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 70(4): 475–83. (in Russian)]. doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1415.

18. Wu S., Rhee K.J., Zhang M., Franco A., Sears C.L. Bacteroides fragilis toxin stimulates intestinal epithelial cell shedding and gamma-secretase-dependent E-cadherin cleavage. *J Cell Sci.* 2007; 120(Pt 11): 1944–52. doi: 10.1242/jcs.03455. Erratum in: *J Cell Sci.* 2007; 120(Pt 20): 3713.

19. Gopalakrishnan V., Helmink B.A., Spencer C.N., Reuben A., Wargo J.A. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell.* 2018; 33(4): 570–80. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.015.

20. Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity.* 2017; 46(4): 562–76. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.

21. Michaudel C., Sokol H. The Gut Microbiota at the Service of Immunometabolism. *Cell Metab.* 2020; 32(4): 514–23. doi: 10.1016/j.cmet.2020.09.004.

22. Schulthess J., Pandey S., Capitani M., Rue-Albrecht K.C., Arnold I., Franchini F., Chomka A., Ilott N.E., Johnston D.G.W., Pires E., McCullagh J., Sansom S.N., Arancibia-Carcamo C.V., Uhlig H.H., Powrie F. The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages. *Immunity.* 2019; 50(2): 432–45. doi: 10.1016/j.immuni.2018.12.018.

23. He Y., Fu L., Li Y., Wang W., Gong M., Zhang J., Dong X., Huang J., Wang Q., Mackay C.R., Fu Y.X., Chen Y., Guo X. Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8+ T cell immunity. *Cell Metab.* 2021; 33(5): 988–1000. doi: 10.1016/j.cmet.2021.03.002.

24. Gao J., Xu K., Liu H., Liu G., Bai M., Peng C., Li T., Yin Y. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 13. doi: 10.3389/fcimb.2018.00013.

25. Schirmer M., Smeekens S.P., Vlamakis H., Jaeger M., Oosting M., Franzosa E.A., Ter Horst R., Jansen T., Jacobs L., Bonder M.J., Kurilshikov A., Fu J., Joosten L.A.B., Zhernakova A., Huttenhower C., Wijmenga C., Netea M.G., Xavier R.J. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell.* 2016; 167(4): 1125–36. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.020. Erratum in: *Cell.* 2016; 167(7): 1897. Erratum in: *Cell.* 2016; 167(7): 1897.

26. Bellone M., Brevi A., Huber S. Microbiota-Propelled T Helper 17 Cells in Inflammatory Diseases and Cancer. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2020; 84(2). doi: 10.1128/MMBR.00064-19.

27. Bhatt A.P., Redinbo M.R., Bultman S.J. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(4): 326–44. doi: 10.3322/caac.21398.

28. Deleemans J.M., Chleilat F., Reimer R.A., Henning J.W., Baydoun M., Pedalua K.A., McLennan A., Carlson L.E. The chemo-gut study: investigating the long-term effects of chemotherapy on gut microbiota, metabolic, immune, psychological and cognitive parameters in young adult Cancer survivors; study protocol. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 1243. doi: 10.1186/s12885-019-6473-8.

29. Yu T., Guo F., Yu Y., Sun T., Ma D., Han J., Qian Y., Kryczek I., Sun D., Nagarsheth N., Chen Y., Chen H., Hong J., Zou W., Fang J.Y. Fusobacterium nucleatum Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell.* 2017; 170(3): 548–63. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.008.

30. Longhi G., van Sinderen D., Ventura M., Turroni F. Microbiota and Cancer: The Emerging Beneficial Role of Bifidobacteria in Cancer Immunotherapy. *Front Microbiol.* 2020; 11. doi: 10.3389/fmicb.2020.575072.

31. Khan M.A.W., Ologun G., Arora R., McQuade J.L., Wargo J.A. Gut Microbiome Modulates Response to Cancer Immunotherapy. *Dig Dis Sci.* 2020; 65(3): 885–96. doi: 10.1007/s10620-020-06111-x.

32. Vétizou M., Pitt J.M., Daillère R., Lepage P., Waldschmitt N., Flament C., Rusakiewicz S., Routy B., Roberti M.P., Duong C.P., Poirier-Colame V., Roux A., Becharef S., Formenti S., Golden E., Cording S., Eberl G., Schlitzer A., Ginhoux F., Mani S., Yamazaki T., Jacquelot N., Enot D.P., Bérard M., Nigou J., Opolon P., Eggermont A., Woerther P.L., Chachaty E., Chaput N., Robert C., Mateus C., Kroemer G., Raoult D., Boneca I.G., Carbonnel F., Chamaillard M., Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* 2015; 350(6264): 1079–84. doi: 10.1126/science.1232919.

33. Roy S., Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17(5): 271–85. doi: 10.1038/nrc.2017.13.

34. Rashidi A., Kaiser T., Graiziger C., Holtan S.G., Rehman T.U., Weisdorf D.J., Dunne G.M., Khoruts A., Staley C. Gut dysbiosis during antileukemia chemotherapy versus allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Cancer.* 2020; 126(7): 1434–47. doi: 10.1002/cncr.32641.

35. Buchta Rosean C., Feng T.Y., Azar F.N., Rutkowski M.R. Impact of the microbiome on cancer progression and response to anti-cancer therapies. *Adv Cancer Res.* 2019; 143: 255–94. doi: 10.1016/bs.acr.2019.03.005.

36. Nguyen C.L., Docampo M.D., van den Brink M.R., Markey K.A. The role of the intestinal microbiota in allogeneic HCT: clinical associations and preclinical mechanisms. *Curr Opin Genet Dev.* 2021; 66: 25–35. doi: 10.1016/j.gde.2020.11.007.

37. Nomura M., Nagatomo R., Doi K., Shimizu J., Baba K., Saito T., Matsumoto S., Inoue K., Muto M. Association of Short-Chain Fatty Acids in the Gut Microbiome With Clinical Response to Treatment With Nivolumab or Pembrolizumab in Patients With Solid Cancer Tumors. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(4). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2895.

38. Nelson M.H., Diven M.A., Huff L.W., Paulos C.M. Harnessing the Microbiome to Enhance Cancer Immunotherapy. *J Immunol Res.* 2015. doi: 10.1155/2015/368736.

39. Jiang C., Wang H., Xia C., Dong Q., Chen E., Qiu Y., Su Y., Xie H., Zeng L., Kuang J., Ao F., Gong X., Li J., Chen T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2019; 125(7): 1081–90. doi: 10.1002/cncr.31907.

40. Bartsch B., Then C.K., Harriss E., Kartsonaki C., Kiltie A.E. The role of dietary supplements, including biotics, glutamine, polyunsaturated fatty acids and polyphenols, in reducing gastrointestinal side effects in patients undergoing pelvic radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2021; 29: 11–19. doi: 10.1016/j.ctro.2021.04.006.

41. Li W., Deng X., Chen T. Exploring the Modulatory Effects of Gut Microbiota in Anti-Cancer Therapy. *Front Oncol.* 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.644454.

42. 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.

43. Bullman S., Pedamallu C.S., Sicinska E., Clancy T.E., Zhang X., Cai D., Neuberg D., Huang K., Guevara F., Nelson T., Chipashvili O., Hagan T., Walker M., Ramachandran A., Diosdado B., Serna G., Mulet N., Landolfi S., Ramon Y Cajal S., Fasani R., Aguirre A.J., Ng K., Elze E., Ogino S., Tabernero J., Fuchs C.S., Hahn W.C., Nucciolo P., Meyerson M. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science.* 2017; 358(6369): 1443–8. doi: 10.1126/science.1245240.

44. Johnson C.H., Dejea C.M., Edler D., Hoang L.T., Santidrian A.F., Felding B.H., Ivanisevic J., Cho K., Wick E.C., Hechenbleikner E.M., Uritboonthai W., Goetz L., Casero R.A. Jr., Pardoll D.M., White J.R., Patti G.J., Sears C.L., Siuzdak G. Metabolism links bacterial biofilms and colon carcinogenesis. *Cell Metab.* 2015; 21(6): 891–7. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.011.

45. Kim J., Lee H.K. The Role of Gut Microbiota in Modulating Tumor Growth and Anticancer Agent Efficacy. *Mol Cells.* 2021; 44(5): 356–62. doi: 10.14348/molcells.2021.0032.

46. Sethi V., Kurtom S., Tarique M., Lavania S., Malchiodi Z., Hellmund L., Zhang L., Sharma U., Giri B., Garg B., Ferrantella A., Vickers S.M., Banerjee S., Dawra R., Roy S., Ramakrishnan S., Saluja A., Dudeja V. Gut Microbiota Promotes Tumor Growth in Mice by Modulating Immune Response. *Gastroenterology.* 2018; 155(1): 33–7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.001.

47. Uribe-Herranz M., Rafail S., Beghi S., Gil-de-Gómez L., Verginadis I., Bittinger K., Pustynnikov S., Pierini S., Perales-Linares R., Blair I.A., Mesaros C.A., Snyder N.W., Bushman F., Koumenis C., Facciabene A. Gut microbiota modulate dendritic cell antigen presentation and radiotherapy-induced antitumor immune response. *J Clin Invest.* 2020; 130(1): 466–79. doi: 10.1172/JCI124332.

48. Pflug N., Kluth S., Vehreschild J.J., Bahlo J., Tacke D., Biehler L., Eichhorst B., Fischer K., Cramer P., Fink A.M., von Bergwelt-Baildon M.,

- Stilgenbauer S., Hallek M., Cornely O.A., Vehreschild M.J. Efficacy of antineoplastic treatment is associated with the use of antibiotics that modulate intestinal microbiota. *Oncoimmunology*. 2016; 5(6). doi: 10.1080/2162402X.2016.1150399.
49. Laborada-Illanes A., Sanchez-Alcoholado L., Dominguez-Recio M.E., Jimenez-Rodriguez B., Lavado R., Comino-Méndez I., Alba E., Queipo-Ortuño M.I. Breast and Gut Microbiota Action Mechanisms in Breast Cancer Pathogenesis and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(9): 2465. doi: 10.3390/cancers12092465.
50. Zitvogel L., Daillère R., Roberti M.P., Routy B., Kroemer G. Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nat Rev Microbiol*. 2017; 15(8): 465–78. doi: 10.1038/nrmicro.2017.44.
51. Li B., Gong T., Hao Y., Zhou X., Cheng L. Mining the Gut Microbiota for Microbial-Based Therapeutic Strategies in Cancer Immunotherapy. *Front. Oncol*. 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.721249.
52. Spencer C.N., McQuade J.L., Gopalakrishnan V., McCulloch J.A., Velizou M., Cogdill A.P., Khan M.A.W., Zhang X., White M.G., Peterson C.B., Wong M.C., Morad G., Rodgers T., Badger J.H., Helmink B.A., Andrews M.C., Rodrigues R.R., Morgun A., Kim Y.S., Roszik J., Hoffman K.L., Zheng J., Zhou Y., Medik Y.B., Kahn L.M., Johnson S., Hudgens C.W., Wani K., Gaudreau P.O., Harris A.L., Jamal M.A., Baruch E.N., Perez-Guillar E., Day C.P., Merlino G., Pazdrak B., Lochmann B.S., Szczepaniak-Sloane R.A., Arora R., Anderson J., Zobniw C.M., Posada E., Sirmans E., Simon J., Haydu L.E., Burton E.M., Wang L., Dang M., Clise-Dwyer K., Schneider S., Chapman T., Anang N.A.S., Duncan S., Tokar J., Malke J.C., Glitz I.C., Amaria R.N., Tawbi H.A., Diab A., Wong M.K., Patel S.P., Woodman S.E., Davies M.A., Ross M.I., Gershenwald J.E., Lee J.E., Hwu P., Jensen V., Samuels Y., Straussman R., Ajami N.J., Nelson K.C., Nezi L., Petrosino J.F., Futreal P.A., Lazar A.J., Hu J., Jenq R.R., Tetzlaff M.T., Yan Y., Garrett W.S., Huttenhower C., Sharma P., Wato-wich S.S., Allison J.P., Cohen L., Trinchieri G., Daniel C.R., Wargo J.A. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science*. 2021; 374(6575): 1632–40. doi: 10.1126/science.aaz7015.
53. Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J.B., Aquino-Michaels K., Earley Z.M., Benyamin F.W., Lei Y.M., Jabri B., Alegre M.L., Chang E.B., Gajewski T.F. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015; 350(6264): 1084–9. doi: 10.1126/science.aac4255.
54. Matson V., Fessler J., Bao R., Chongsuwan T., Zha Y., Alegre M.L., Luke J.J., Gajewski T.F. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 2018; 359(6371): 104–8. doi: 10.1126/science.aao3290.
55. Frankel A.E., Coughlin L.A., Kim J., Froehlich T.W., Xie Y., Frenkel E.P., Koh A.Y. Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Checkpoint Therapy Efficacy in Melanoma Patients. *Neoplasia*. 2017; 19(10): 848–55. doi: 10.1016/j.neo.2017.08.004.
56. 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., Mondragon L., Nactel C., Qu B., Ferrere G., Clémenson C., Mezquita L., Masip J.R., Nallet C., Brosseau S., Kaderbhai C., Richard C., Rizvi H., Levenez F., Galleron N., Quinquis B., Pons N., Ryffel B., Minard-Colin V., Gonin P., Soria J.C., Deutsch E., Loriot Y., Ghiringhelli F., Zalcman G., Goldwasser F., Escudier B., Hellmann M.D., Eggermont A., Raoult D., Albige 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.
57. Pinato D.J., Howlett S., Ottaviani D., Urus H., Patel A., Mineo T., Brock C., Power D., Hatcher O., Falconer A., Ingle M., Brown A., Gujral D., Partridge S., Sarwar N., Gonzalez M., Bendle M., Lewanski C., Newsom-Davis T., Allara E., Bower M. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019; 5(12): 1774–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2785. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2020; 6(2): 302.
58. Chaput N., Lepage P., Coutzac C., Soularue E., Le Roux K., Monot C., Boselli L., Routier E., Cassard L., Collins M., Vaysse T., Marthey L., Eggermont A., Asvatourian V., Lanoy E., Mateus C., Robert C., Carbonnel F. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017; 28(6): 1368–79. doi: 10.1093/annonc/mdx108. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019; 30(12): 2012.
59. Abhyankar D., McKee K.T. Jr., Vukojevic P. Gut Microbiota and Response to Immunotherapeutic Drugs in Oncology: More Questions Than Answers. *Clin Med Insights Oncol*. 2020; 14. doi: 10.1177/1179554920933868.
60. Robinson M., Vervier K., Popple A., Harris S., Hudson R., Adams D., Rabbie R., Milne D., Booth C., Welsh S.J., Bruce D., Corrie P.G., Lawley T. Using precision microbiome profiling to develop a biomarker for immune checkpoint inhibitor response and a novel therapeutic. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15s). https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e21546.
61. Peters B.A., Wilson M., Moran U., Pavlick A., Izsak A., Wechter T., Weber J.S., Osman I., Ahn J. Relating the gut metagenome and metatranscriptome to immunotherapy responses in melanoma patients. *Genome Med*. 2019; 11(1): 61. doi: 10.1186/s13073-019-0672-4.
62. Hendler R., Zhang Y. Probiotics in the Treatment of Colorectal Cancer. *Medicines (Basel)*. 2018; 5(3): 101. doi: 10.3390/medicines5030101.
63. Górski A., Przysupski D., Niemczura M.J., Kulbacka J. Probiotic Bacteria: A Promising Tool in Cancer Prevention and Therapy. *Curr Microbiol*. 2019; 76(8): 939–49. doi: 10.1007/s00284-019-01679-8.
64. Kinross J.M., Markar S., Karthikesalingam A., Chow A., Penney N., Silk D., Darzi A. A meta-analysis of probiotic and synbiotic use in elective surgery: does nutrition modulation of the gut microbiome improve clinical outcome? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37(2): 243–53. doi: 10.1177/0148607112452306.
65. Polakowski C.B., Kato M., Preti V.B., Schieferdecker M.E.M., Ligoicki Campos A.C. Impact of the preoperative use of synbiotics in colorectal cancer patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition*. 2019; 58: 40–6. doi: 10.1016/j.nut.2018.06.004.
66. Zaharuddin L., Mokhtar N.M., Muhammad Nawawi K.N., Raja Ali R.A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19(1): 131. doi: 10.1186/s12876-019-1047-4.
67. Веснина А.Д., Просяков А.Ю., Козлова О.В., Курбанова М.Г., Козленко Е.А., Голубцова Ю.В. Разработка пробиотического консорциума для людей с онкологическими заболеваниями. *Вестник ВГУИТ*. 2021; 83(1): 219–32. [Vesnina A.D., Prosekov A.Yu., Kozlova O.V., Kurbanova M.G., Kozlenko E.A., Golubtsova Yu.V. Development of a probiotic consortium for people with cancer. *Vestnik VGUIT*. 2021; 83(1): 219–32. (in Russian)]. doi:10.20914/2310-1202-2021-1-219-232.
68. Neemann K., Eichele D.D., Smith P.W., Bociek R., Akhtari M., Freifeld A. Fecal microbiota transplantation for fulminant Clostridium difficile infection in an allogeneic stem cell transplant patient. *Transpl Infect Dis*. 2012; 14(6): 161–5. doi: 10.1111/tid.12017.
69. Derosa L., Zitvogel L. Fecal microbiota transplantation: can it circumvent resistance to PD-1 blockade in melanoma? *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6(1): 178. doi: 10.1038/s41392-021-00585-5.
70. Baruch E.N., Youngster I., Ben-Betzalel G., Ortenberg R., Lahat A., Katz L., Adler K., Dick-Necula D., Raskin S., Bloch N., Rotin D., Anafi L., Avivi C., Melnichenko J., Steinberg-Silman Y., Mamtani R., Harati H., Asher N., Shapira-Frommer R., Brosh-Nissimov T., Eshet Y., Ben-Simon S., Ziv O., Khan M.A.W., Amit M., Ajami N.J., Barshack I., Schachter J., Wargo J.A., Koren O., Markel G., Boursi B. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*. 2021; 371(6529): 602–9. doi: 10.1126/science.abb5920.
71. Davar D., Dzutssev A.K., McCulloch J.A., Rodrigues R.R., Chauvin J.M., Morrison R.M., Deblasio R.N., Menna C., Ding Q., Pagliano O., Zidi B., Zhang S., Badger J.H., Velizou M., Cole A.M., Fernandes M.R., Prescott S., Costa R.G.F., Balaji A.K., Morgun A., Vujkovic-Cvijin I., Wang H., Borhani A.A., Schwartz M.B., Dubner H.M., Ernst S.J., Rose A., Najjar Y.G., Belkaid Y., Kirkwood J.M., Trinchieri G., Zarour H.M. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science*. 2021; 371(6529): 595–602. doi: 10.1126/science.abb3363.

Поступила/Received 10.10.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 16.01.2023

Принята к публикации/Accepted 06.02.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования врачей, заведующая лабораторией микробиологической, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4416-5191. Author ID (Scopus): 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования врачей, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1265-2875. Author ID (Scopus): 6701329760. Researcher ID (WOS): B-3999-2019. ORCID: 0000-0003-3077-0447.

Багирова Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3189-8188. Author ID (Scopus): 6603332319. Researcher ID (WOS): AAJ-4392-2021. ORCID: 0000-0003-1405-3536.

Агинова Виктория Викторовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: v.aginova@ronc.ru. SPIN-код: 5080-0807. Author ID (Scopus): 57200537400. Researcher ID (WOS): AAE-9570-2022. ORCID: 0000-0003-1787-2676.

Кононец Павел Вячеславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры последипломного образования врачей, директор НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9884-6940. Author ID (Scopus): 15819232900. Researcher ID (WOS): AAK-8213-2021. ORCID: 0000-0003-4744-6141.

ВКЛАД АВТОРОВ

Григорьевская Злата Валерьевна: разработка дизайна исследования, написание статьи.

Петухова Ирина Николаевна: внесение принципиальных замечаний, перевод на английский язык.

Багирова Наталия Сергеевна: внесение принципиальных замечаний.

Агинова Виктория Викторовна: обзор публикаций по теме, перевод на английский язык.

Кононец Павел Вячеславович: разработка дизайна исследований, внесение принципиальных замечаний.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Zlata V. Grigorievskaya, MD, Professor of the Department of Postgraduate Education of Physicians, Head of the Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995.

Irina N. Petukhova, MD, Professor of the Department of Postgraduate Education of Physicians, Leading Researcher of the Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701329760. Researcher ID (WOS): B-3999-2019. ORCID: 0000-0003-3077-0447.

Natalia S. Bagirova, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6603332319. Researcher ID (WOS): AAJ-4392-2021. ORCID: 0000-0003-1405-3536.

Victoria V. Aginova, PhD, Senior Researcher of the Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: v.aginova@ronc.ru. Author ID (Scopus): 57200537400. Researcher ID (WOS): AAE-9570-2022. ORCID: 0000-0003-1787-2676.

Pavel V. Kononets, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Postgraduate Education of Doctors, Director of the NII KO named after N.N. Trapeznikova, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 15819232900. Researcher ID (WOS): AAK-8213-2021. ORCID: 0000-0003-4744-6141.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zlata V. Grigorievskaya: research design development, article writing.

Irina N. Petukhova: introduction of fundamental remarks, translation into English.

Natalia S. Bagirova: introduction of fundamental comments.

Victoria V. Aginova: review of publications on the topic, translation into English.

Pavel V. Kononets: development of research design, introduction of fundamental comments.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.