

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-4-8-22>

Механистические и эпидемиологические данные о роли микробиоты и вирома в канцерогенезе

М.Г. Якубовская^{1,2}, Т.И. Фетисов^{1,2}, Л.Г. Соленова¹, Н.И. Рыжова¹, А.В. Лохонина², И.А. Антонова¹, Г.А. Белицкий¹, К.И. Кирсанов^{1,2}, В.В. Агинова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Марианна Геннадиевна Якубовская myakubovskaya@mail.ru, Виктория Викторовна Агинова v.aginova@ronc.ru

Развитие молекулярных и генетических технологий позволило на молекулярном уровне продемонстрировать ко-эволюционные принципы взаимодействия микробиоты, вирома и организма-хозяина, а также роль микроорганизмов и вирусов в поддержании физиологического гомеостаза и развитии различных заболеваний, включая злокачественные новообразования. Представленный обзор посвящен анализу и обобщению современных данных о микроорганизмах и вирусах, населяющих человеческий организм, а также их роли в процессах инициации, промоции и прогрессии канцерогенеза. В статье приведена информация об известных онкогенных вирусах и микроорганизмах с учетом современной классификации канцерогенных агентов Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer). Рассмотрены механистические данные о проканцерогенном воздействии микробиоты и вирома в соответствии с современной концепцией ключевых характеристик канцерогенного агента. Особое внимание уделено анализу данных о влиянии микробиоты и вирома на иммунитет организма-хозяина, включая первые результаты иммунотерапии токсинном Коли сарком мягких тканей и остеосарком, а также о воздействии отдельных видов микроорганизмов на формирование профиля зрелых иммунокомпетентных клеток организма-хозяина. Кроме того, представлены сведения о влиянии внутриопухолевой и внутриклеточной микробиоты на микроокружение опухолевых клеток и клеточный сигналинг, в том числе в солидных опухолях, не имеющих контакта с внешней средой. Приведенные данные важны в плане использования концепции холобиота, т. е. взаимозависимого существования организма человека, микроорганизмов и вирусов, для совершенствования профилактики и терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: микробиота, вирус, дисбиоз, злокачественное новообразование, канцерогенная опасность, ключевая характеристика канцерогенного агента, противоопухолевый иммунитет, микроокружение опухоли

Для цитирования: Якубовская М.Г., Фетисов Т.И., Соленова Л.Г. и др. Механистические и эпидемиологические данные о роли микробиоты и вирома в канцерогенезе. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(4):8–22.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-4-8-22>

Mechanistic and epidemiological evidence on the relationship between microbiota, virome and carcinogenesis

M.G. Yakubovskaya^{1,2}, T.I. Fetisov^{1,2}, L.G. Solenova¹, N.I. Ryzhova¹, A.V. Lokhonina², I.A. Antonova¹, G.A. Belitsky¹, K.I. Kirsanov^{1,2}, V.V. Aginova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Marianna Gennadievna Yakubovskaya myakubovskaya@mail.ru, Viktoriya Viktorovna Aginova v.aginova@ronc.ru

Recent development of molecular and genetic technologies has demonstrated at the molecular level the co-evolutionary principles of interaction between microbiota, virome and the host organism, as well as the role of microorganisms and viruses both in maintaining physiological homeostasis and in the development of various diseases, including malignant neoplasms. The presented review is devoted to the analysis and generalization of modern data on microorganisms and viruses inhabiting the human body, their role in the processes of initiation, promotion and progression of carcinogenesis. The review provides information on known oncogenic viruses and microorganisms according to the modern classification of carcinogenic agents of the International Agency for Research on Cancer. Mechanistic

data on the procarcinogenic effect of microbiota and virome are considered in accordance with the modern concept of key characteristics of a carcinogenic agent. Particular attention is paid to the analysis of data on the influence of microbiota and virome on the immunity of the host organism, including both the first results of immunotherapy with Coley toxin of soft tissue sarcomas and osteosarcomas, and data on the influence of individual types of microorganisms on the formation of the immunocompetent cell profile of the host organism. In addition, the influence of intratumor and intracellular microbiota, respectively, on the microenvironment of tumor cells and cellular signaling, including in solid tumors that have no contact with the external environment are also discussed. The data presented are important in terms of the holobiota concept, showing the interdependent existence of the human body, microorganisms and viruses, to improve the prevention and therapy of malignant neoplasms.

Keywords: microbiota, virome, dysbiosis, malignant neoplasm, carcinogenic hazard, key characteristic of a carcinogenic agent, antitumor immunity, tumor microenvironment

For citation: Yakubovskaya M.G., Fetisov T.I., Solenova L.G. et al. Mechanistic and epidemiological evidence on the relationship between microbiota, virome and carcinogenesis. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2024;11(4):8–22. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-4-8-22>

ВВЕДЕНИЕ

Современные исследования роли микробиоты и вирома человека в канцерогенезе неразрывно связаны с изменениями, произошедшими в последние десятилетия в микробиологии и иммунологии. Микроорганизмы, впервые описанные Антони ван Левенгуком после определения Робертом Кохом трех обязательных условий, доказывающих инфекционную природу заболевания, ученые изучали с использованием чистых культур [1]. В конце XX века стало очевидным, что поведение микроорганизмов в чистых культурах не соответствует закономерностям их существования в виде компонентов динамичных сообществ микроорганизмов и вирусов, находящихся под влиянием факторов микроокружения определенных ниш организма-хозяина [2].

За последние три десятилетия произошла революция в понимании взаимодействия организма-хозяина, микроорганизмов и вирусов, что привело к формированию концепции холобионта, согласно которой организм человека рассматривается в совокупности со своими симбионтами, т. е. сосуществующими с ним живыми микроорганизмами и вирусами. Основанием для этого стала смена двух парадигм: по функционированию системы распознавания «свой – чужой» и по многообразию/обилию микроорганизмов и вирусов, заселяющих различные ниши организма человека. Так, были открыты молекулярные механизмы функционирования иммунитета с помощью образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRR) [3, 4]. Концепция взаимодействия физиологически активных веществ со специфическими рецепторами была сформулирована Паулем Эрлихом; в настоящее время известны более 400 PRR для различных молекулярных структур [5, 6].

Менее чем через 10 лет после открытия Toll-рецепторов благодаря внедрению технологий метагеномного анализа и секвенирования продуктов амплификации 16S/18S/ITS, а также полногеномного секвенирования получена детальная информация о геномах микроорганизмов и вирусов в различных нишах

организма-хозяина, так называемом микробиоме человека. Следует отметить, что микробиологи однозначно не относят к микробиоте вирусы. Некоторые исследователи включают их в состав микробиома [1]. На основании анализа микробиомов сделан вывод, что большую часть микробиоты человека составляют бактерии, которые представлены более чем 3000 видов. Общая численность бактерий приблизительно соответствует количеству клеток взрослого организма человека и составляет от 10^{13} до 10^{14} КОЕ [7]. Большая часть микробиоты (97 %) представлена бактериями, населяющими толстую кишку, 2–3 % – бактериями, населяющими другие области организма человека (другие отделы желудочно-кишечного тракта, кожу, органы дыхательной и мочеполовой систем), и, наконец, от 0,1 до 1 % – простейшими, микроскопическими грибами и археями [7, 8]. Данные метагеномных анализов демонстрируют, что только в кишечнике насчитывается более 54 тыс. видов вирусов, 10–25% из которых – это эукариотические вирусы; остальную часть составляют вирусы бактерий, т. е. бактериофаги [7, 9].

Организм человека является средой обитания и источником пищи для микроорганизмов, которые могут по-разному участвовать в процессах метаболизма организма-хозяина, не только влияя на поступление пищевых компонентов, уровень активности врожденного и формирование приобретенного иммунитета, но и продуцируя биологически активные и токсические соединения, изменяющие характеристики клеток организма-хозяина и определяющие распространение патогенных микроорганизмов. Большинство представителей микробиоты здорового человека следует отнести к мутуалистам, приносящим очевидную пользу организму-хозяина в поддержании гомеостаза, и комменсалам, которые лишь используют организм-хозяина как среду обитания и источник питательных веществ, не оказывая на него какого-либо влияния [1]. В организме здорового человека может присутствовать небольшая доля условно-патогенных микроорганизмов, т. е. проявляющих свое патогенное действие лишь при

определенных условиях [10]. В то же время между отдельными микроорганизмами и вирусами, заселяющими организм человека, могут существовать всевозможные виды симбиоза [1].

Более 90 % бактерий микробиоты относятся к 2 основным типам — *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Менее представлены в микробиоте типы *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. Пропорции каждого из этих типов бактерий у большинства людей весьма схожи, однако видовой состав микробиоты индивидуален и зависит от возраста, пола, диеты, образа жизни, наличия заболеваний и пр. [8, 11]. Обеднение видовой состава микробиоты, уменьшение количества факультативно-анаэробных, аэротолерантных и облигатных анаэробных микроорганизмов, появление или увеличение количества условно-патогенных штаммов получило название дисбиоза. К настоящему времени получены эпидемиологические данные об ассоциации дисбиоза с патогенезом различных заболеваний. Объем научной литературы, посвященной взаимосвязи особенностей микробиоты человека с риском развития злокачественных новообразований (ЗНО), весьма обширен и в последние годы неуклонно увеличивается. Идентифицированы специфические виды бактерий и вирусов, присутствие которых в организме человека выявлено при раке желудка, легкого, поджелудочной железы, полости рта, лимфомах различной этиологии, колоректальном раке, гепатоцеллюлярной карциноме [12–14]. Интересны результаты метагеномного анализа образцов опухолевой ткани, не имеющих прямого контакта с внешней средой. Бактериальная ДНК была обнаружена в остеосаркомах и саркомах мягких тканей, а также метастазах во внутренние органы меланомы, аденокарциномы молочной и поджелудочной желез [15].

Целью представленного обзора является анализ большого количества опубликованных данных современных эпидемиологических и экспериментальных исследований, посвященных анализу влияния микробиоты и вирусов на процессы канцерогенеза.

КАНЦЕРОГЕНООПАСНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ И ВИРУСЫ ЧЕЛОВЕКА

Международное агентство по изучению рака (МАИР) (International Agency for Research on Cancer, IARC) разработало унифицированный подход для определения канцерогеноопасных агентов на основании эпидемиологических исследований, экспериментов на животных и механистических данных, полученных в разных экспериментальных системах *in vitro*. В 2018 г. МАИР сформулировало новую концепцию ключевых характеристик канцерогенного агента, на основании которой в настоящее время проводится более системная оценка механистических данных по проканцерогенному эффекту рассматриваемого агента [16]. Согласно этой концепции определены 10 наиболее важных характеристик агента, которые соответствуют его генотоксическому или промотирующему действию. Три из

них непосредственно связаны с потенциальной способностью вызывать повреждения структуры ДНК. В их числе: электрофильность и способность образовывать электрофильные метаболиты; генотоксичность — способность вызывать повреждение ДНК в виде разрывов, модификаций оснований, аддуктов, межнитевых сшивок, одно- и двухпочечных разрывов; способность повышать уровень активных форм кислорода, что сопровождается опосредованным генотоксическим эффектом. Еще 7 характеристик потенциального канцерогенного агента непосредственно не ассоциированы с повреждением структуры ДНК и связаны со способностями изменять функционирование системы эпигенетической регуляции транскрипции, подавлять процессы репарации ДНК, индуцировать хроническое воспаление, вызывать иммунодефицитные состояния, взаимодействовать с рецепторами клетки, приводить к иммортализации клеток, активировать пролиферацию и ингибировать клеточную гибель. При этом получение новых механистических данных необходимо, чтобы не только выявить проканцерогенное действие агента, но и определить наиболее актуальные эпидемиологические исследования по оценке канцерогенной опасности, в том числе возможных онкогенных компонентов микробиоты и виroma.

На основании данных эпидемиологических исследований, продемонстрировавших повышение заболеваемости ЗНО при инфицировании вирусом или микроорганизмом, МАИР отнесло к группе агентов высокой канцерогенной опасности (группа 1) 7 эукариотических вирусов и 1 бактерию (табл. 1).

В 2018 г. число случаев ЗНО в мире, однозначно сопряженных с действием биологических агентов, составило 2,2 млн [34]. Среди канцерогеноопасных биологических агентов безусловным лидером по распространенности в популяции человека является бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), с инфицированием которой связывают повышенный риск развития рака желудка и ряда других ЗНО. По расчетам эпидемиологов, ежегодно инфицированием *H. pylori* обусловлено 810 тыс. случаев рака желудка [17, 18].

Этиологическим фактором высокого риска возникновения рака шейки матки являются представители многочисленной группы вирусов папилломы человека (HPV) (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66-го типов), из которых наибольший канцерогенный эффект оказывают 16-й и 18-й типы. Около 690 тыс. случаев рака шейки матки связывают с инфицированием этими типами HPV [17, 18].

Инфицирование вирусами гепатитов В (HBV) и С (HCV) способствует развитию гепатокарцином. По данным эпидемиологов, ежегодно регистрируют 360 тыс. случаев этого заболевания, ассоциированных с HBV, и 160 тыс. случаев, ассоциированных с HCV [17, 19].

Инфицирование вирусом Эпштейна–Барр способствует развитию рака носоглотки, желудка,

Таблица 1. Микроорганизмы, потенциально входящие в микробиоту человека (по классификации канцерогенов Международного агентства по изучению рака (МАИР) (International Agency for Research on Cancer))

Table 1. Microorganisms, potentially contained in human microbiota (by International Agency for Research on Cancer (IARC) carcinogen classification)

Микроорганизм Microorganism	Индуцируемые злокачественные новообразования (по данным МАИР) Induced cancers (IARC data)	Проканцерогенный эффект Procarcinogenic effect	Новые данные о канцерогенности микроорганизма/вируса New data on carcinogenicity of microorganism/virus	Источник Reference
Группа 1 – доказанная канцерогенность для человека Group 1. Carcinogenic for human				
Вирус Эпштейна–Барр (EBV) Epstein–Barr virus (EBV)	Лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома Burkitt lymphoma, nasopharyngeal carcinoma, Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma	Индукция пролиферации, генетической нестабильности, миграция клеток, ингибирование апоптоза Induction of proliferation, genomic instability, cell migration, inhibition of apoptosis	Вызывает рак желудка, слюнных желез, ассоциированные с синдромом приобретенного иммунного дефицита, лимфомы и лейомиосаркомы при иммунодефицитах Causes gastric cancer, salivary gland carcinoma, associated with acquired immune deficiency syndrome lymphomas, and leiomyosarcomas under immunosuppression	[20]
Вирус гепатита В Hepatitis B virus	Гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома, неходжкинская лимфома Hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and non-Hodgkin lymphoma	Индукция воспаления, генетической нестабильности, миграция клеток, влияние на клеточный сигналинг Induction of inflammation, genomic instability, cell migration, influence on cell signaling	Способствует развитию холангиокарцином, неходжкинских лимфом Promotes the development of cholangiocarcinomas, non-Hodgkin lymphomas	[21, 22]
Вирус гепатита С Hepatitis C virus	Гепатоцеллюлярная карцинома, лимфомы и холангиокарцинома Hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and lymphomas	Индукция воспаления, генетической нестабильности, миграция клеток, влияние на клеточный сигналинг Induction of inflammation, genomic instability, cell migration, influence on cell signaling	Вызывает холангиокарциномы, неходжкинские лимфомы Causes cholangiocarcinomas, Non-Hodgkin lymphomas	[21, 22]
Герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши Kaposi sarcoma-associated herpesvirus	Саркома Капоши, первичная выпотная лимфома, мультицентрическая болезнь Кастлемана и множественная миелома Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, multicentric Castleman disease, and multiple myeloma	Индукция пролиферации, генетической нестабильности, миграция клеток, ингибирование апоптоза Induction of proliferation, genomic instability, cell migration, inhibition of apoptosis	Способствует развитию неходжкинских лимфом у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита Promotes the development of Non-Hodgkin lymphomas presenting in acquired immune deficiency syndrome patients	[23]
Вирус иммунодефицита человека 1 Human immunodeficiency virus 1	Саркома Капоши, лимфома Беркитта, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, рак шейки матки Kaposi sarcoma, Burkitt lymphoma, diffuse large B cell lymphoma, cervical cancer	Подавление иммунитета Immunosuppression	Вызывает неходжкинские лимфомы, рак легкого, анальный, колоректальный рак, гепатокарциному, лимфому Ходжкина Causes non-Hodgkin lymphomas, lung, anal, colorectal, liver carcinomas, Hodgkin lymphoma	[24]

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Микроорганизм Microorganism	Индуцируемые злокачественные новообразования (по данным МАИР) Induced cancers (IARC data)	Проканцерогенный эффект Procarcinogenic effect	Новые данные о канцерогенности микроорганизма/вируса New data on carcinogenicity of microorganism/virus	Источник Reference
Вирус папилломы человека (HPV) 16-го типа Human papillomavirus (HPV) type 16	Рак шейки матки, влагалища, рак вульвы, мочевого пузыря, карцинома полового члена, анальная карцинома Cervical cancer, vaginal cancer, vulvar cancer, bladder cancer, penile carcinoma, anal carcinoma	Иммортализация, индукция геномной нестабильности, ингибирование репарации ДНК, апоптоза Immortalisation, induction of genomic instability, inhibition of DNA repair, apoptosis	Способствует развитию рака ротоглотки (плоскоклеточной карциномы головы и шеи) Promote oropharyngeal cancer (squamous cell carcinoma of the head and neck)	[25]
HPV 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типов HPV types 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Рак шейки матки Cervical cancer	Иммортализация, индукция геномной нестабильности, ингибирование репарации ДНК, апоптоза Immortalisation, induction of genomic instability, inhibition of DNA repair, apoptosis	Способствует развитию рака ротоглотки (плоскоклеточной карциномы головы и шеи) Promote oropharyngeal cancer (squamous cell carcinoma of the head and neck)	[26]
Т-клеточный лимфотропный вирус человека Human T-cell lymphotropic virus type 1	Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых Adult T-cell leukemia/lymphoma	Иммортализация и трансформация Т-клеток Immortalisation and transformation of T cells	—	—
<i>Helicobacter pylori</i>	Аденокарцинома и MALT-лимфома (из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой желудка) Adenocarcinoma and gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma	Индукция воспаления, генетической нестабильности, окислительного стресса, нарушение регуляции клеточного цикла, эпигенетической регуляции транскрипции Induction of inflammation, genetic instability, oxidative stress, cell cycle dysregulation, epigenetic regulation of transcription	Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> ассоциирована со снижением риска развития аденокарциномы пищевода <i>Helicobacter pylori</i> infection is associated with reduced risk of esophageal adenocarcinoma	[27]
Группа 2A – вероятная канцерогенность для человека Group 2A – probable carcinogens for human				
Малярийный плазмодий <i>Plasmodium falciparum</i> (Malaria)	Лимфома Беркитта, ассоциированная с EBV Burkitt lymphoma associated with EBV	Пролиферация В-клеток, ингибирование апоптоза, реактивация латентного EBV, увеличение активности АИД, вызванные малярийными антигенами B cell proliferation, inhibition of apoptosis, reactivation of latent EBV, increase in AID activity caused by malaria antigens	Ассоциация показана для лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом. Сочетанная инфекция с вирусом иммунодефицита человека или хроническим гепатитом В и С не влияет на частоту развития злокачественных новообразований Association was shown for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Co-infection with human immunodeficiency virus or chronic hepatitis B and C does not influence on cancer frequency	[28]

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Микроорганизм Microorganism	Индукцируемые злокачественные новообразования (по данным МАИР) Induced cancers (IARC data)	Проканцерогенный эффект Procarcinogenic effect	Новые данные о канцерогенности микроорганизма/вируса New data on carcinogenicity of microorganism/virus	Источник Reference
HPV 68-го типа HPV type 68	Рак шейки матки Cervical cancer	Иммортализация, индукция геномной нестабильности, ингибирование репарации ДНК, апоптоза Immortalisation, induction of genomic instability, inhibition of DNA repair, apoptosis	Вызывает плоскоклеточную карциному головы и шеи Causes head and neck squamous cell carcinoma	[29]
Полиомавирус клеток Меркеля Merkel cell polyomavirus	Карцинома из клеток Меркеля Merkel cell carcinoma	Экспрессия малых и больших Т-антигенов, обладающих проканцерогенными свойствами Expression of the small and large T-antigens, which have oncogenic properties	Присутствие полиомавируса Меркеля показано при различных видах рака, не относящихся к карциноме из клеток Меркеля Presence of the virus was shown in various non-Merkel cell carcinoma cancers	[30]
Группа 2B – возможная канцерогенность для человека Group 2B – possible carcinogens for human				
Вирус иммунодефицита человека 2-го типа Human immunodeficiency virus type 2	Саркома Капоши и неходжкинские лимфомы Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma	Развитие иммунодефицитного состояния Appearance of immune deficiency	Показана устойчивость вируса к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы Human immunodeficiency virus type 2 is resistant to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and some protease inhibitors	[31]
HPV 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82-го типов HPV types 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Рак эндометрия Cervix cancer	Деградация p53 из-за действия вирусного белка E6, индукция перехода G1 → S, снижение экспрессии ингибиторов циклинов. P53 degradation by viral E6, induction of G1-S transition, decrease of cyclin inhibitors	При плоскоклеточном раке носовых пазух идентифицирован новый вариант HPV – 82-го типа. A new variant of the HPV – type 82 – in laryngeal squamous cell carcinoma	[32]
HPV 30, 34, 69, 85, 97-го типов HPV types 30, 34, 69, 85, 97	–	Высокая гомологичность HPV группы 1 Phylogenetic similarity to HPV of Group 1	–	–
HPV 5-го и 8-го типов HPV types 5 and 8	Немеланомные опухоли кожи – агрессивная HPV-ассоциированная плоскоклеточная карцинома, возникающая у пациентов с верруциформной эпидермодисплазией Non-melanoma HPV-associated cutaneous malignancies – Aggressive squamous cell carcinoma in patients with epidermodysplasia verruciformis	Деградация p53 из-за действия вирусного белка E6, индукция перехода G1 → S, снижение экспрессии ингибиторов циклинов. P53 degradation by viral E6, induction of G1-S transition, decrease of cyclin inhibitors	Белок E6 HPV 5-го и 8-го типов сенситизирует клетки к действию ультрафиолетового облучения путем влияния на репарацию двухцепочечных разрывов ДНК HPV 5 and 8 types E6 protein sensitizes the cells to UVB exposure by disrupting the DNA double-strand break repair mechanisms	[33]

Окончание табл. 1
End of table 1

Микроорганизм Microorganism	Индуклируемые злокачественные новообразования (по данным МАИР) Induced cancers (IARC data)	Проканцерогенный эффект Procarcinogenic effect	Новые данные о канцерогенности микроорганизма/вируса New data carcinogenicity microorganism/virus	Источник Reference
Полиомавирус JC Polyomavirus JC	В латентном периоде выявляется в лимфоидной и почечной тканях It persists quiescently in lymphoid and renal tissues during latency	Влияние на p53, β-катенин, IRS, Rb, трансформирующий фактор роста β-1 (TGF-β1), фосфоинзитид-3-киназу (PI3K), Akt and AMPK It targets p53, β-catenin, IRS, Rb, transforming growth factor beta 1 (TGF-β1), phosphoinositide 3-kinases (PI3K), Akt and AMPK signal pathways in cancer cells	Предложена вовлеченность полиомавируса JC в патогенез опухолей мозга человека Polyomavirus JC is proposed to be involved in pathogenesis of human brain tumors	[34]
Вирус ВК Virus BK	Противоречивые эпидемиологические данные относительно людей. Фибросаркомы на сайте введения вируса у животных Conflicting epidemiological data on humans. Fibrosarcomas at the site of virus administration in animals	Модулирование T-аг вируса клеточного сигналинга Modulation of T-ag cell signaling virus	T-аг вируса выявлен при раке и гиперплазии предстательной железы, раке мочевого пузыря T-ag virus has been detected in genome detection in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia tissue	[35, 36]

лимфом Ходжкина, Беркитта, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы назального типа (240 тыс. случаев в год) [37].

Вирус герпеса человека (HHV) 8-го типа является этиологическим фактором, способствующим развитию множественного геморрагического саркоматоза, описанного впервые венгерским врачом Морисом Капоши, в связи с чем он также известен как герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши. Инфицирование этим вирусом вызывает появление ангиосарком, поражающих кожу, слизистую оболочку ротовой полости, лимфатические узлы и внутренние органы. Ежегодно регистрируют 34 тыс. случаев ЗНО, связанных с HHV 8-го типа [38].

Инфицирование вирусом иммунодефицита человека (HIV) ослабляет иммунную систему и снижает способность организма бороться с вирусными инфекциями, в том числе канцерогенноопасными [39]. Люди, инфицированные HIV, имеют значительно более высокий риск развития некоторых видов ЗНО по сравнению с людьми того же возраста, у которых его нет. Три из этих видов злокачественных опухолей известны как ЗНО, определяющие синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). К ним относятся саркома Капоши, агрессивная В-клеточная неходжкинская лимфома и рак шейки матки. Наличие любого из этих видов рака у человека, инфицированного HIV, свидетельствует о диагнозе СПИД. По сравнению с населением в целом у пациентов, инфицированных HIV, в настоящее время примерно в 500 раз чаще диагностируют саркому Капоши, в 12 раз — неходжкинские лимфомы, а среди женщин в 3 раза чаще — рак шейки матки. По оценкам эпидемиологов, ежегодно регистрируют около 95 тыс. случаев ЗНО, ассоциированных с HIV [39, 40].

T-лимфотропный вирус человека 1-го типа, или вирус T-клеточного лейкоза человека 1-го типа, — первый вирус человека, онкогенность которого была доказана. Его наличие ассоциировано с T-клеточным лейкозом и T-клеточной лимфомой. Считается, что 10 млн людей инфицированы данным вирусом; ежегодно регистрируют 3600 случаев T-клеточного лейкоза человека, связанного с T-лимфотропным вирусом человека 1-го типа [34, 40].

К группе вероятных канцерогенных агентов (группе 2A) отнесены малярийный плазмодий (*Plasmodium falciparum*), HPV 68-го типа и полиомавирус клеток Меркеля, в отношении которых отсутствуют эпидемиологические данные, однозначно подтверждающие ассоциацию инфицирования данным агентом и ЗНО. Однако установлена связь наличия в организме *Plasmodium falciparum* с эндемической лимфомой Беркитта. Также при инфицировании *Plasmodium falciparum* выявлены активация вируса Эпштейна–Барр и увеличение численности популяции В-клеток, в связи с чем данный микроорганизм, относящийся к царству

простейших, отнесен к вероятным канцерогенным агентам [36].

Эпидемиологические данные о канцерогенной опасности HPV 68-го типа менее убедительны, чем типов HPV, отнесенных к группе 1, однако их все же следует рассматривать как «ограниченные». Кроме того, механистические данные о влиянии HPV 68-го типа на клетки эпителия свидетельствуют о проканцерогенном действии данного типа вируса.

Ассоциация полиомавируса клеток Меркеля (MCV) с развитием ЗНО оценена эпидемиологами лишь в нескольких исследованиях «случай – контроль», что позволяет считать полученные данные ограниченными. В то же время интегрированный геном этого вируса обнаружен в большинстве карцином Меркеля. Механистические данные свидетельствуют о том, что инфицирование клеток этим вирусом сопровождается изменением клеточного сигналинга проканцерогенной направленности. Ограниченные эпидемиологические сведения в совокупности с убедительными результатами механистических исследований позволили отнести MCV к группе вероятных канцерогенных агентов (группе 2А) [36].

К группе возможных канцерогенных агентов (группе 2Б) отнесены 3 подгруппы HPV, HIV 2-го типа и полиомавирусы человека 1-го (вирус ВК, ВКV) и 2-го (вирус JC, JCV) типов. Возможными канцерогенными агентами признаны HPV 26, 53, 66, 67, 70, 73 и 82-го типов, поскольку получены очень ограниченные или неадекватные эпидемиологические и некоторые механистические данные об их проканцерогенном эффекте, выражающемся в повышении уровня деградации p53, индукции перехода G1 → S и подавлении экспрессии ингибиторов циклинов. HPV 30, 34, 69, 85 и 97-го типов отнесены к группе 2Б из-за высокого уровня гомологии с HPV групп 1 и 2А, и, наконец, HPV 5 и 8-го типов включены в группу возможных канцерогенов, поскольку они преимущественно обнаружены в опухолях пациентов с верруциформной эпидермодисплазией.

Эпидемиологические данные о канцерогенном эффекте HIV 2-го типа признаны неадекватными; индукция иммуносупрессии этим вирусом происходит существенно менее активно по сравнению с HIV 1-го типа. В то же время наблюдаемая при инфицировании HIV 2-го типа иммуносупрессия позволяет отнести этот вирус к возможным канцерогенным агентам [40].

Вирус ВК отнесен к группе 2Б, так как эпидемиологические данные о его вовлеченности в канцерогенез весьма противоречивы. Однако результаты экспериментов на животных свидетельствуют о его потенциальной канцерогенности.

В ходе эпидемиологических исследований ассоциации инфицированности JCV с каким-либо типом опухолей выявлено не было, однако канцерогенный эффект этой вирусной инфекции убедительно продемонстрирован в экспериментах на животных, что позволило включить его в группу 2Б [40].

После опубликования в 2012 г. монографии МАИР по канцерогенной опасности биологических агентов получены новые данные как о видах индуцируемых этими агентами ЗНО, так и о механизмах их действия (см. табл. 1).

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МИКРОБИОТЫ НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ

В последние годы опубликованы механистические данные, полученные с помощью различных модельных систем, свидетельствующие о потенциальном проканцерогенном действии дисбиоза, опосредующего увеличение доли определенных условно-патогенных микроорганизмов и снижение количества микроорганизмов, способствующих нормальному пищеварению, активации врожденного и формированию приобретенного иммунитета, продуцирующих витамины, антиоксидантные и противовоспалительные соединения [41]. Наиболее распространенные механизмы, посредством которых отдельные представители микробиоты могут влиять на канцерогенез, представлены ниже.

Продукция генотоксического агента. *E. coli* и другие энтеробактерии продуцируют колибактин, представляющий собой гибрид полипептида и нерибосомального пептида. Под действием колибактина происходит образование межнитевых сшивок и двухцепочечных разрывов ДНК, что приводит к хромосомной нестабильности [42]. Еще одними генотоксичными агентами, продуцируемыми грамотрицательными бактериями γ - и ϵ -классов типа *Proteobacteria*, являются цитолетальные растягивающие токсины, представляющие собой гетеротримеры, в которых белковые субъединицы CdtA и CdtC выполняют связывающую функцию, а CdtB гомологичен ДНКазе I млекопитающих и, соответственно, обладает ДНК-азной активностью [43]. Цитолетальные растягивающие токсины вызывают хромосомную нестабильность, а в высоких концентрациях – остановку клеточного цикла в фазах G2/M и гибель клеток. Впоследствии это приводит к нарушению барьерной функции эпителия кишечника и развитию колита.

Индукция активных форм кислорода. Активные формы кислорода (АФК) представляют собой короткоживущие электрофильные радикалы (супероксид, O_2^-) и нерадикальные пероксидные формы (H_2O_2) неполного восстановления кислорода. Они необходимы для уничтожения микроорганизмов, попавших в фагоцитирующие клетки организма человека [44]. В нефагоцитарных клетках АФК представляют собой побочные продукты аэробного дыхания, вызывающие повреждение жизненно важных макромолекул клеток, в том числе ДНК. Редокс-чувствительный сигнальный путь Keap1/Nrf2/ARE обеспечивает механизм регуляции уровня АФК путем транскрипционно регулируемого синтеза супероксиддисмутазы, многочисленных каталаз и других богатых цистеином белков и пептидов, снижающих уровень АФК.

Бактерии, обладающие повышенными адгезией или способностью проникать в слизистые оболочки верхних дыхательных путей, мочеполовой и пищеварительной систем, глазных век и слуховых проходов, могут взаимодействовать с клеточными рецепторами, в частности с Toll-подобными рецепторами (TLR) и формилпептидными рецепторами (FPR), непосредственно регулируя уровень АФК в фагоцитах и эпителии. Например, *H. pylori* индуцирует значительное повышение уровня АФК, как активируя фагоцитоз нейтрофилами, высвобождающими АФК, так и продуцируя токсин SagA, который изменяет клеточный сигналинг и наряду с индукцией эпителиально-мезенхимального перехода активирует продукцию АФК в клетках эпителия организма-хозяина.

Индукция хронического воспаления. Этот механизм проканцерогенного эффекта микробиоты обусловлен продукцией токсинов и цитокинов, запускающих провоспалительный сигналинг. Примером провоспалительных токсинов является термостабильный компонент наружной части клеточной мембраны всех грамотрицательных микроорганизмов, обеспечивающий структурную целостность бактериальной клетки, защищающий мембрану от агрессивных воздействий окружающей среды. Этот эндотоксин распознается TLR4, что приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL) 18 и 6, фактора некроза опухоли (TNF), интерферона (IFN), IL-33 и ряда других, а также к активации основного компонента провоспалительного сигналинга – транскрипционно-ядерного фактора κB (NF-κB).

Влияние на сигнальные пути клеток организма-хозяина. Кроме уже описанного влияния на клеточный сигналинг путем активации TLR4, микроорганизмы могут вызывать активацию пролиферации, ингибирование апоптоза и повышение миграционной активности эпителиоцитов, воздействуя на комплекс E-кадгерина и β-катенина. Так, *Bacteroides fragilis* продуцируют токсин Bft, который вызывает расщепление E-кадгерина и, нарушая межклеточные контакты эпителиоцитов организма-хозяина, активирует β-катенин. Таким путем запускается сигнальный путь WNT/β-катенин. Это приводит к повышению пролиферативной активности клеток организма-хозяина и подавлению в них апоптоза. *Fusobacterium nucleatum* продуцируют FadA, который, взаимодействуя с E-кадгеринном, находящимся в комплексе с β-катенином, способствует его фосфорилированию и интернализации, что вызывает высвобождение β-катенина, транслицирующегося в ядро и активирующего экспрессию провоспалительных генов (таких как NF-κB) и онкогенов (таких как *Myc* и *Cyclin D1*) [45]. Кроме того, разрушение комплекса E-кадгерина и β-катенина приводит к повышению миграционной активности эпителиоцитов и способствует эпителиально-мезенхимальному переходу.

Снижение продукции короткоцепочных жирных кислот. Снижение продукции этих кислот, прежде всего

масляной кислоты, также является возможным проканцерогенным эффектом микробиоты. Короткоцепочные жирные кислоты оказывают антиканцерогенное действие путем защитного эффекта в отношении межклеточных контактов и комплекса E-кадгерина и β-катенина. Кроме того, масляная кислота является ингибитором гистоновых деацетилаз; снижение ее продукции приводит к активации клеточной пролиферации и подавлению апоптоза [46, 47].

Доставка биологически активных соединений, продуцируемых микроорганизмами, в клетки организма-хозяина может осуществляться диффузно, за счет распространения с помощью микровезикул, а также при проникновении микроорганизмов и вирусов непосредственно в ткани, кровеносные и лимфатические сосуды организма-хозяина в случае повреждения целостности эпителиального слоя. Особую роль в доставке биологически активных соединений играют экстрацеллюлярные везикулы (ЭВ), продуцируемые микроорганизмом. Они могут проходить через слой муцина и проникать в клетки эпителия путем эндоцитоза при диаметре 20–100 нм и микропиноцитоза при диаметре 90–450 нм, перенося концентрированные смеси ДНК, РНК, белков, пептидогликанов, липидов и других биологически активных молекул, которые взаимодействуют с PRR клетки, активирующими определенные сигнальные пути [48, 49].

Помимо слоя муцина контакту кишечного содержимого с клетками подслизистой препятствует механический барьер кишечного эпителия, прочно скрепленного белками плотных контактов. Экстрацеллюлярные везикулы патогенных бактерий ослабляют их и делают возможным проникновение патогенных микроорганизмов в подслизистую и кровеносное русло. Перенос факторы адгезии, в частности, секретирываемые *Bifidobacterium longum*, ЭВ способствуют образованию колоний бактерий различных видов, а в случае переноса ингибиторов – их диссеминации. Таким образом, в бактериальном сообществе ЭВ кишечной микробиоты играют большую роль в регуляции ее баланса.

Молекулярные механизмы участия эукариотических и бактериальных вирусов в канцерогенезе. Основными механизмами проканцерогенного действия эукариотических и бактериальных вирусов являются:

- нарушение целостности генома клеток организма-хозяина. Вирусная интеграция требует появления двухцепочечных разрывов в геномной ДНК, соответственно, структурные изменения происходят в результате интеграционного события. Кроме того, хроническая вирусная инфекция может привести к иммунным реакциям, которые также вызывают нестабильность генома из-за повышения уровня АФК [50];
- преодоление репликативного старения. Ретровирусы содержат обратную транскриптазу, что способствует удлинению теломер и иммортализации

клеток, а ДНК-вирусы, экспрессируя белки E6 и E7, влияют на активность теломеразы [50];

- влияние на клеточный сигналинг. Вирусные белки (например, большой и малый Т-антигены полиомавирусов, белки папилломавирусов E6 и E7) ускоряют прохождение клеточного цикла, ингибируют белки-супрессоры опухолевого роста p53 и RB, приводя к увеличению пролиферативной активности и ингибированию апоптоза [51];
- индукция хронического воспаления. Хроническая вирусная инфекция приводит к воспалению путем активации NF-κB, MAPK и STAT3. Секретия цитокинов инфицированной клеткой и окружающими тканями при воспалении вызывает активацию IL-1β, TNF-α и IL-6, что приводит к промоции опухолевого роста [52];
- бактериофаги, инфицирующие бактериальные клетки, могут существенным образом влиять на состав микробиоты, особенно если репликация вируса сопровождается лизисом бактериальных клеток, что, в свою очередь, способствует развитию воспаления [8]. Кроме того, бактериальные вирусы благоприятствуют горизонтальному переносу генетической информации, что потенциально влияет на вирулентность и патогенность микроорганизмов.

ЗАВИСИМОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ОТ МИКРОБИОТЫ И ВИРОМА

Основоположником иммунотерапии рака принято считать Вильяма Брэдли Коли, который в 1880 г. в ходе анализа историй болезни пациентов с ЗНО нашел информацию о полной регрессии опухоли у больного с саркомой мягких тканей после развития инфекционного заболевания, вызванного *Streptococcus pyogenes*, — рожистого воспаления кожи и подкожной клетчатки. Интересно, что и 7 лет спустя у этого пациента отсутствовали какие-либо проявления ЗНО. В.Б. Коли нашел описание более 40 аналогичных случаев в опубликованных медицинских исследованиях и разработал схему лечения на основе введения в организм онкологического больного токсина убитых нагреванием стрептококковых микроорганизмов (в сочетании с *Serratia marcescens*). Этот токсин был использован в лечении почти 1000 пациентов с остеосаркомами и саркомами мягких тканей; в 50 % случаев наблюдался противоопухолевый эффект [53].

К настоящему времени продемонстрировано, что микробиота может активировать врожденный и формировать приобретенный иммунитет. Отчасти это объясняет как положительные, так и отрицательные результаты использования токсина Коли. Данные, полученные в ходе экспериментов на гнотобиотических животных, подтвердили, что отсутствие кишечной микробиоты у стерильных мышей приводит к иммунной дисфункции, включая дефекты лимфоидной ткани,

уменьшение размеров пейеровых бляшек, количества интраэпителиальных лимфоцитов в кишечнике, недостаточный гуморальный иммунитет слизистой оболочки и снижение секреции иммуноглобулинов и цитокинов, аномальное количество отдельных популяций иммунных клеток [54, 55]. Интересным примером такого влияния является эксперимент И.И. Иванова, проведенный на гнотобиотических мышях, в ходе которого продемонстрирован факт специфического воздействия сегментированных нитчатых (филаментных) бактерий (*Segmented filamentous*) на формирование популяции Т-хелперов Th17 в эпителии и собственной пластинке слизистой оболочки кишечника [56]. При отсутствии в микробиоте данного вида бактерий выявить Th17 в эпителии и собственной пластинке слизистой кишечника мышей не удавалось.

Иммуномодулирующее действие *Lactobacillus casei* BL23 у мышей C57BL6 приводило к снижению индуцированных азоксиметаном опухолей кишечника [57]. В присутствии данного бактериального штамма наблюдалось снижение уровня цитокина IL-22, а также повышение уровней экспрессии IL-17A, РНК-каспазы 7, каспазы 9 и Bcl. При этом этот штамм BL23 влияет на формирование популяций Th1, Th22, Th17, натуральных киллеров, нейтрофилов и макрофагов.

Кроме того, некоторые бактериальные штаммы могут оказывать непосредственное противоопухолевое действие. Так, в экспериментах *in vitro* фильтрованный супернатант среды культивирования от двух штаммов *S. thermophiles* — M17PTZA496 и TH982 — оказывал цитотоксическое действие на клетки аденокарциномы человека HT-29 [58].

Качественный и количественный состав виroma также важен для активации врожденного и формирования приобретенного иммунитета. Считается, что лишь около 1 % эукариотических вирусов можно отнести к патогенным или условно-патогенным, основная же часть виroma представлена непатогенными вирусами, присутствие которых оказывает положительное влияние на состояние иммунитета организма-хозяина и гомеостаз слизистой кишечника [59, 60]. Примером такого влияния является эффект кишечного мышинового норовируса, наличие которого модулирует интерфероновый сигналинг 1-го типа [61]. Бактериофаги представляют собой ключевые модуляторы бактериальных взаимодействий и экосистем в микробиомах. Хотя бактериофаги не заражают клетки человека, они имеют существенное сходство с эукариотическими вирусами, могут влиять на физиологию тканей хозяина и активировать противовирусные иммунные программы [62].

Влияние микробиоты и вирусов на иммунитет организма-хозяина, как уже было отмечено ранее, принято связывать с присутствием разнообразной популяции микроорганизмов, обеспечивающих иммунную стимуляцию в основном через PRR [6, 63]. Эпителиальные клетки кожи, слизистых желудочно-кишечного

тракта, дыхательной и мочеполовой систем, а также все клетки организма-хозяина, связанные с врожденным и приобретенным иммунитетом, снабжены обширным репертуаром PRR, которые регулируют сигнальные пути клеток, определяя их фенотипы в ответ на появление антигена, представляющего собой конкретный молекулярный образ. В соответствии с современными представлениями такие молекулярные образы получили названия микроб-/патоген-ассоциированные, или опасность-ассоциированные образы. Образраспознающие рецепторы могут быть перспективными мишенями для эффективной иммунотерапии рака, активируя или ингибируя их, что является в настоящее время предметом исследований. Кроме того, идентификация эффекторных звеньев сигналинга для PRR позволяет по-новому подойти к проведению комбинированной химиотерапии путем влияния на активируемые этими рецепторами мишени. Подтверждением перспективности данного подхода служат результаты проводимых с конца XX века клинических исследований по использованию в терапии опухолей IL-2 [64, 65]. Применение данного цитокина привело к полной регрессии опухоли у ряда пациентов, страдающих раком почки и меланомой [66].

На сегодняшний день в США одобрены для использования в терапии онкологических больных 3 агониста TLR, относящихся к PRR. Наиболее перспективным из них является агонист TLR7 имиквимод (алдара). Этот препарат активирует TLR7, запуская NF-κB-опосредованную продукцию цитокинов IL-1, -6, -12 и TNF-α, в результате чего повышается противоопухолевая цитотоксичность CD8⁺-Т-лимфоцитов [67].

В организме человека есть система регуляции иммунного ответа, препятствующая запуску аутоиммунных процессов, так называемая система иммунных контрольных точек. Опухолевые клетки могут использовать такие контрольные точки для предотвращения активации опухоль-специфических лимфоцитов, таким образом приобретая устойчивость к действию иммунной системы благодаря передаче ингибирующего сигнала через рецепторы CTLA-4 и рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) [68]. В нескольких исследованиях представлены данные о влиянии микробиоты кишечника на эффективность иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек при меланоме, немелкоклеточном раке легкого, почечно-клеточном раке, гепатоцеллюлярной карциноме и других солидных опухолях.

ВНУТРИОПУХОЛЕВАЯ МИКРОБИОТА КАК ФАКТОР МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ

Сложная связь между раком и его микроокружением уже давно является предметом пристального изучения. В последнее время оно вышло за рамки традиционного фокуса на опухолевые клетки в их непосредственном окружении. Также стали исследовать и менее заметный, но потенциально важный компонент — внутриопухолевую микробиоту [69]. Гипоксическая

и богатая питательными веществами микросреда опухоли в сочетании с подавлением иммунитета создает благоприятные условия для микробной колонизации [70]. Традиционное опухолевое микроокружение представляет собой экосистему, состоящую из разнообразных опухолевых, стромальных и многочисленных иммунных клеток, расположенных в сети нерегулярных сосудов и коллагена. Учет внутриопухолевых микроорганизмов при рассмотрении микроокружения опухоли представляет собой значительный прогресс в понимании биологии ЗНО. Это подчеркивает большую роль в патогенезе ЗНО микробных сообществ, влияющих на промоцию и прогрессию опухоли, включая метастазирование, а также на эффективность противоопухолевого лечения [69]. Выявлено, что каждый тип опухоли имеет особый состав микробиоты. Бактерии, обнаруженные в образцах опухолей, в основном имеют внутриклеточную локализацию, причем они выявлены как в опухолевых, так и в иммунных клетках. Типы ЗНО различаются по доле опухолей, положительных по бактериальной ДНК. Так, при меланоме бактериальная инфекция обнаружена у 14,3 % пациентов, а при опухолях молочной, поджелудочной желез и остеосаркомах наличие внутриопухолевой микробиоты зафиксировано более чем в 60 % случаев. При этом очень важно выявить бактериальную ДНК в солидных опухолях, не имеющих прямой связи с внешней средой, таких как мультиформная глиобластома, остеосаркома и саркома мягких тканей [15, 71].

Внутриопухолевая микоплазменная инфекция описана при карциноме толстой кишки, раке желудка, пищевода, легкого, молочной, предстательной, поджелудочной желез, яичников, шейки матки, почек и глиоме. Микоплазмы могут активировать пролиферацию и миграцию клеток, а также подавлять апоптоз, способствуя промоции и прогрессии опухоли.

Существует корреляция между кишечной и внутриопухолевой микробиотами. Микроорганизмы могут попадать в опухоли различными путями, например, через крово- и лимфообращение и протоки пищеварительной системы посредством преодоления слизистого барьера, который разрушается при развитии опухоли, а также из соседних нормальных тканей. Однако последний путь вызывает споры, для его доказательства требуются дополнительные исследования [72]. Еще одним источником внутриопухолевых микроорганизмов может быть оральная микробиота [73].

Схожи и механизмы проканцерогенного действия кишечной и внутриопухолевой микробиот. К ним относят повышенное образование АФК, повреждение ДНК, изменение активности сигнальных путей, в частности Wnt, а также инициацию воспаления и подавление иммунного ответа [72].

Установлено, что некоторые микроорганизмы могут способствовать пролиферации Treg-клеток, супрессорных клеток миелоидного происхождения и опухолевых клеток [74].

Помимо влияния на рост опухоли внутриопухолевая микробиота способна вызывать развитие метастазирования. Выявлены внутриопухолевые бактериальные консорциумы, которые могут быть маркерами локальных и отдаленных метастазов. Сообщается, что повышенное содержание внутриопухолевых бактерий семейства *Neisseriaceae* ускоряет метастазирование в лимфатические узлы при плоскоклеточной карциноме миндалин ротоглотки [75]. Присутствие в опухоли определенных микроорганизмов, таких как бактерии родов *Brevundimonas* и *Staphylococcus*, связано с развитием отдаленных метастазов при раке молочной железы [76]. При изучении микробиоты сарком мягких тканей обнаружено, что наличие HHV 6-го типа в опухолевых клетках ассоциировано с инфильтрацией опухоли НК-клетками (НК – естественные киллеры), что, по мнению авторов, обуславливает положительный прогноз в виде длительной выживаемости без отдаленных метастазов [71]. *F. nucleatum* участвует в регуляции процессов гибели клеток, таких как апоптоз и аутофагия, оказывающих влияние на метастазирование и развитие ЗНО [77, 78]. В последние годы опубликованы данные о воздействии внутриопухолевых бактерий на чувствительность к определенным химиопрепаратам. По мнению исследователей, внутриопухолевая продукция различными штаммами бактерий семейства *Streptomyces* антибиотика доксорубицина может привести к снижению эффективности химиотерапии этим препаратом. В настоящее время такие штаммы бактерий обнаружены в саркомах мягких тканей [79].

Отмечено, что внутриопухолевая микробиота может регулировать иммунные реакции организма-хозяина подобно микробиоте кишечника. Основными сигнальными путями, участвующими в иммунном ответе внутриопухолевой микробиоты, являются:

- активация сигнального пути TLR;
- активация пути NF-κB через пути β-катенина и TLR, что создает провоспалительную микросреду внутри опухоли и играет решающую роль в сложном влиянии микробов на развитие опухоли;
- активация генов INF (STING) – цитоплазматического ДНК-чувствительного белка, активируемого циклическими динуклеотидами, что приводит к экспрессии INF-β и провоспалительных генов;
- передача АФК. Микроорганизмы вызывают увеличение АФК, повреждение ДНК, снижение уровня NAD и последующее старение макрофагов M1, тем самым влияя на их функции и поведение;
- активация сигнального пути β-катенина. Такие микроорганизмы, как *H. pylori*, *S. typhi*, *F. nucleatum* и *B. fragilis*, активируют сигнальный путь β-катенина через прямые или опосредованные E-кадгерином механизмы [70].

Кроме того, внутриопухолевая микробиота может стимулировать врожденный и адаптивный иммунитет,

тем самым усиливая противоопухолевый иммунный ответ организма, что создает возможность использования ее в схемах лечения ЗНО. Для усиления противоопухолевого действия микробиоты можно применять методы целенаправленной инженерии. Путем модификации штамма бактерий рода *Salmonella*, приводящей к повышению уровня экспрессии Fas в опухолевых клетках, происходит активация апоптоза [80]. Эти инновационные подходы демонстрируют потенциал использования внутриопухолевой микробиоты для совершенствования противоопухолевых терапевтических средств.

Внутриопухолевая микробиота способна влиять на иммуногенную микросреду, что может повышать чувствительность опухоли к ингибиторам иммунных контрольных точек. Проводится работа по созданию генетически модифицированных микроорганизмов, предназначенных для производства антител против PD-1, что является революционным подходом в иммунотерапии рака, обеспечивая устойчивое, локализованное и целенаправленное лечение путем активации Т-клеток и нарушения тактики уклонения от иммунного ответа в микросреде опухоли [81]. Наряду с этим представляет интерес использование онколитических вирусов в противоопухолевой терапии. Сообщается, что комбинированная терапия *Talimogene laherparepvec* онколитическим вирусом герпеса с пембролизумабом – ингибитором иммунных контрольных точек PD-1 – позволяет достичь объективного ответа на иммунотерапию у 62 % пациентов с меланомой поздних стадий [82].

Таким образом, в будущем схемы и методы лечения ЗНО могут сочетать терапевтические и генетические подходы, направленные на формирование заданного состава микробиоты и инициацию ее специфических функций с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные представления о человеческом организме как о гнотобиоте, т. е. как о системе, состоящей из практически равного количества соматических и бактериальных клеток, содержащих различные вирусы, и реагирующей как единое целое, требуют пересмотра традиционного понимания патогенеза различных заболеваний, в том числе онкологических. Представленные в обзоре данные иллюстрируют участие микробиома и вирусов в инициации и промоции ЗНО, что имеет большое значение при разработке программ мероприятий по профилактике рака. В то же время сведения о влиянии микробиоты и вирусов на прогрессию злокачественных опухолей позволяют разрабатывать новые подходы к совершенствованию противоопухолевой терапии, определению прогноза заболевания и предсказанию эффективности терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Berg G., Rybakova D., Fischer D. et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 2020;30(8):103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0
- Bassler B.L. Small talk: cell-to-cell communication in bacteria. *Cell* 2002;109(4):421–4. DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00749-3
- Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. Jr. A human homologue of the *Drosophila Toll* protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997;388(6640):394–7. DOI: 10.1038/41131
- Thaiss C.A., Zmora N., Levy M., Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature* 2016;535(7610):65–74. DOI: 10.1038/nature18847
- Silverstein A.M. Paul Ehrlich's passion: the origins of his receptor immunology. *Cell Immunol* 1999;194(2):213–21. DOI: 10.1006/cimm.1999.1505
- Amarante-Mendes G.P., Adjemian S., Branco L.M. et al. Pattern recognition receptors and the host cell death molecular machinery. *Front Immunol* 2018;9:2379. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02379
- Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016;14(8):e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533
- Sepich-Poore G.D., Zitvogel L., Straussman R. et al. The microbiome and human cancer. *Science* 2021;371(6536):eabc4552. DOI: 10.1126/science.abc4552
- Liang G., Bushman F.D. The human virome: assembly composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2021;19(8):514–27. DOI: 10.1038/s41579-021-00536-5
- 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):131–44. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-131-144
- Belyavskaya V.A., Cherdynitseva N.V., Kzhyshkovska J.G., Litvyakov N.V. Microbiome, immune system and cancer: three sides of the one medal. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2022;21(6):131–44. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-131-144
- Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология* 2020;9(2):42–55. DOI: 10.17116/dokgastro2020902142
- Kaybysheva V.O., Zharova M.E., Filimendikova K.Yu. et al. Human microbiome: age-related changes and functions. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology* 2020;9(2):42–55. (In Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro2020902142
- Mima K., Ogino S., Nakagawa S. et al. The role of intestinal bacteria in the development and progression of gastrointestinal tract neoplasms. *Surg Oncol* 2017;26(4):368. DOI: 10.1016/j.suronc.2017.07.011
- Chen J., Domingue J.C., Sears C.L. Microbiota dysbiosis in select human cancers: evidence of association and causality. *Semin Immunol* 2017;32:25–34. DOI: 10.1016/j.smim.2017.08.001
- Zitvogel L., Pietrocchi F., Kroemer G. Nutrition, inflammation and cancer. *Nat Immunol* 2017;18(8):843–50. DOI: 10.1038/ni.3754
- Nejman D., Livyatan I., Fuks G. et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science* 2020;368(6494):973–80. DOI: 10.1126/science.aay9189
- Samet J.M., Chiu W.A., Cogliano V. et al. The IARC monographs: updated procedures for modern and transparent evidence synthesis in cancer hazard identification. *J Natl Cancer Inst* 2019;112(1):30–7. DOI: 10.1093/jnci/djz169
- De Martel C., Georges D., Bray F. et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):e180–90. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
- Biological agents. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC, 2012. Vol. 100B. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Biological-Agents-2012>.
- Malaria and some polyomaviruses (SV40, BK, JC, and Merkel cell viruses). IARC monographs on the working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC, 2012. Vol. 104. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Malaria-And-Some-Polyomaviruses-SV40-BK-JC-And-Merkel-Cell-Viruses-2013>.
- Shannon-Lowe C., Rickinson A. The global landscape of EBV-associated tumors. *Front Oncol* 2019;9:713. DOI: 10.3389/fonc.2019.00713
- Wang Y., Yuan Y., Gu D. Hepatitis B and C virus Infections and the risk of biliary tract cancers: a meta-analysis of observational studies. *Infect Agent Cancer* 2022;17(1):45. DOI: 10.1186/s13027-022-00457-9
- Zhang W., Du F., Wang L. et al. Hepatitis virus-associated non-hodgkin lymphoma: pathogenesis and treatment strategies. *J Clin Transl Hepatol* 2023;11(5):1256–66. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00079S
- Labo N., Whitby D. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: epidemiology and clinical features of related cancer. In: *Viruses and human cancer*. Ed. by S.D. Hudnall. NY: Springer, 2014. Pp. 323–340.
- Silverberg M.J., Lau B., Achenbach C.J. et al. Cumulative incidence of cancer among HIV-infected individuals in North America. *Ann Intern Med* 2015;163(7):507–18. DOI: 10.7326/M14-2768
- Taberna M., Mena M., Pavón M.A. et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017;28(10):2386–98. DOI: 10.1093/annonc/mdx304
- Van Dyne E.A., Henley S.J., Saraiya M. et al. Trends in human papillomavirus-associated cancers – United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(33):918–24. DOI: 10.15585/mmwr.mm6733a2
- Whiteman D.C., Parma P., Fahey P. et al. Association of *Helicobacter Pylori* infection with reduced risk for esophageal cancer is independent of environmental and genetic modifiers. *Gastroenterology* 2010;139(1):73–83. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.009
- Wyss K., Granath F., Wängdahl A. et al. Malaria and risk of lymphoid neoplasms and other cancer: a nationwide population-based cohort study. *BMC Med* 2020;18:296. DOI: 10.1186/s12916-020-01759-8
- Tan L.S.Y., Fredrik P., Ker L. et al. High-risk HPV genotypes and P16INK4a expression in a cohort of head and neck squamous cell carcinoma patients in singapore. *Oncotarget* 2016;7(52):86730–9. DOI: 10.18632/oncotarget.13502
- Dimitraki M.G., Sourvinos G. Merkel cell polyomavirus (MCPyV) and cancers: emergency bell or false alarm? *Cancers (Basel)* 2022;14(22):5548. DOI: 10.3390/cancers14225548
- Ceccarelli G., Giovanetti M., Sagnelli C. et al. Human immunodeficiency virus type 2: the neglected threat. *Pathogens* 2021;10(11):1377. DOI: 10.3390/pathogens10111377
- Si-Mohamed A., Badoual C., Hans S. et al. An unusual human papillomavirus type 82 detection in laryngeal squamous cell carcinoma: case report and review of literature. *J Clin Virol* 2012;54(2):190–3. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.02.024
- Wallace J., Gonzalez H., Rajan R. et al. Anti-HIV drugs cause mitochondrial dysfunction in monocyte-derived macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 2022;66(4):e0194121. DOI: 10.1128/aac.01941-21

34. Passerini S., Prezioso C., Prota A. et al. Detection of human neurotropic JCPyV DNA sequence in pediatric anaplastic xanthoastrocytoma. *J Neurovirol* 2023;29(2):232–6. DOI: 10.1007/s13365-023-01129-z
35. Tavassoli N., Vojdani A., Salimi-Namin S. et al. Human BKV large T genome detection in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia tissue samples by nested PCR: a case-control study. *Mol Biol Res Commun* 2023;12(4):149–54. DOI: 10.22099/mbrc.2023.47537.1836
36. Starrett G.J., Buck C.B. BK Polyomavirus is a cause of bladder cancer. *Curr Opin Virol* 2019;39:8–15. DOI: 10.1016/j.coviro.2019.06.009
37. Wong Y., Meehan M.T., Burrows S.R. et al. Estimating the global burden of Epstein–Barr virus-related cancers. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;148(1):31–46. DOI: 10.1007/s00432-021-03824-y
38. Ibrahim Khalil A., Franceschi S., de Martel C. et al. Burden of Kaposi sarcoma according to HIV status: a systematic review and global analysis. *Int J Cancer* 2022;150(12):1948–57. DOI: 10.1002/ijc.33951
39. Hernández-Ramírez R.U., Shiels M.S., Dubrow R., Engels E.A. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV* 2017;4(11):e495–504. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30125-X
40. Human immunodeficiency viruses and human T-cell lymphotropic viruses. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC, 2012. Vol. 67. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Human-Immunodeficiency-Viruses-And-Human-T-Cell-Lymphotropic-Viruses-1996>.
41. Mirzaei R., Afaghi A., Babakhani S. et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in cancer development and prevention. *Biomed Pharmacother* 2021;139:111619. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111619
42. Nougayrède J.-P., Homburg S., Taieb F. et al. *Escherichia Coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science* 2006;313(5788):848–51. DOI: 10.1126/science.1127059
43. Hartl K., Sigal M. Microbe-driven genotoxicity in gastrointestinal carcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2020;21(20):7439. DOI: 10.3390/ijms21207439
44. Jones R.M., Mercante J.W., Neish A.S. Reactive oxygen production induced by the gut microbiota: pharmacotherapeutic implications. *Curr Med Chem* 2012;19(10):1519–29. DOI: 10.2174/092986712799828283
45. Tian X., Liu Z., Niu B. et al. E-cadherin/β-catenin complex and the epithelial barrier. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:567305. DOI: 10.1155/2011/567305
46. Stein R.A., Riber L. Epigenetic effects of short-chain fatty acids from the large intestine on host cells. *MicroLife* 2023;4. DOI: 10.1093/femsml/uqad032
47. Dzutsev A., Badger J.H., Perez-Chanona E. et al. Microbes and cancer. *Annu Rev Immunol* 2017;35(1):199–228. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052133
48. Turner L., Bitto N.J., Steer D.L. et al. *Helicobacter pylori* outer membrane vesicle size determines their mechanisms of host cell entry and protein content. *Front Immunol* 2018;9:1466. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01466
49. Shi Y., Meng L., Zhang C. Extracellular vesicles of *Lactocaseibacillus paracasei* PC-H1 induce colorectal cancer cells apoptosis via PDK1/AKT/Bcl-2 signaling pathway. *Microbiol Res* 2021;255:126921. DOI: 10.1016/j.micres.2021.126921
50. Pistello M., Antonelli G. Integration of the viral genome into the host cell genome: a double-edged sword. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(4):296–8. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.022
51. Spurgeon M.E., Liem A., Buehler D. et al. The Merkel cell polyomavirus T antigens function as tumor promoters in murine skin. *Cancers (Basel)* 2021;13(2):222. DOI: 10.3390/cancers13020222
52. Read S.A., Douglas M.W. Virus induced inflammation and cancer development. *Cancer Lett* 2014;345(2):174–81. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.07.030
53. Nauts H.C., McLaren J.R. Coley toxins – the first century. *Adv Exp Med Biol* 1990;267:483–500. DOI: 10.1007/978-1-4684-5766-7_52
54. Aghamajidi A., Maleki Vareki S. The effect of the gut microbiota on systemic and anti-tumor immunity and response to systemic therapy against cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14(15):3563. DOI: 10.3390/cancers14153563
55. Wang M., Yang G., Tian Y. et al. The role of the gut microbiota in gastric cancer: the immunoregulation and immunotherapy. *Front Immunol* 2023;14:1183331. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1183331
56. Ivanov I.I. Microbe hunting hits home. *Cell Host Microbe* 2017;21(3):282–5. DOI: 10.1016/j.chom.2017.02.010
57. Jacouton E., Chain F., Sokol H. et al. Probiotic strain *Lactobacillus casei* BL23 prevents colitis-associated colorectal cancer. *Front Immunol* 2017;8:1553. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01553
58. Tarrah A., de Castilhos J., Rossi R.C. et al. *In vitro* probiotic potential and anti-cancer activity of newly isolated folate-producing *Streptococcus thermophilus* strains. *Front Microbiol* 2018;9:2214. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02214
59. Buret A.G., Motta J.P., Allain T. et al. Pathobiont release from dysbiotic gut microbiota biofilms in intestinal inflammatory diseases: a role for iron? *J Biomed Sci* 2019;26(1):1. DOI: 10.1186/s12929-018-0495-4
60. Bordon Y. Microbiota: a viral understudy for commensal bacteria. *Nat Rev Immunol* 2015;15(1):4. DOI: 10.1038/nri3788
61. Kernbauer E., Ding Y., Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature* 2014;516(7529):94–8. DOI: 10.1038/nature13960
62. Champagne-Jorgensen K., Luong T., Darby T., Roach D.R. Immunogenicity of bacteriophages. *Trends Microbiol* 2023;31(10):1058–71. DOI: 10.1016/j.tim.2023.04.008
63. O’Neill L.A., Golenbock D., Bowie A.G. The history of Toll-like receptors – redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13(6):453–60. DOI: 10.1038/nri3446
64. Jiang T., Zhou C., Ren S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology* 2016;5(6):e1163462. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1163462
65. Considine B., Hurwitz M.E. Current status and future directions of immunotherapy in renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2019;21(4):34. DOI: 10.1007/s11912-019-0779-1
66. Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L. et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994;30:271(12):907–13.
67. Smith M., Garcia-Martínez E., Pitter M.R. et al. Trial watch: Toll-like receptor agonists in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology* 2018;7(12):e1526250. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1526250
68. Wu Z., Zhang S., Li L. et al. The gut microbiota modulates responses to anti-PD-1 and chemotherapy combination therapy and related adverse events in patients with advanced solid tumors. *Front Oncol* 2022;12:887383. DOI: 10.3389/fonc.2022.887383
69. Che S., Yan Z., Feng Y., Zhao H. Unveiling the intratumoral microbiota within cancer landscapes. *iScience* 2024;27(6):109893. DOI: 10.1016/j.isci.2024.109893
70. Zhang L., Yu L. The role of the microscopic world: exploring the role and potential of intratumoral microbiota in cancer immunotherapy. *Medicine (Baltimore)* 2024;103(20):e38078. DOI: 10.1097/MD.00000000000038078
71. Perry L.M., Cruz S.M., Kleber K.T. et al. Human soft tissue sarcomas harbor an intratumoral viral microbiome which is linked with natural killer cell infiltrate and prognosis. *J Immunother Cancer* 2023;11(1):e004285. DOI: 10.1136/jitc-2021-004285
72. Yang L., Li A., Wang Y., Zhang Y. Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):35. DOI: 10.1038/s41392-022-01304-4
73. Wu J., Zhang P., Mei W., Zeng C. Intratumoral microbiota: implications for cancer onset, progression, and therapy. *Front Immunol* 2024;14:1301506. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1301506
74. Xu J., Cheng M., Liu J. et al. Research progress on the impact of intratumoral microbiota on the immune microenvironment

- of malignant tumors and its role in immunotherapy. *Front Immunol* 2024;15:1389446. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1389446
75. Rajasekaran K., Carey R.M., Lin X. et al. The microbiome of HPV-positive tonsil squamous cell carcinoma and neck metastasis. *Oral Oncol* 2021;117:105305. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.105305
76. Chiba A., Bawaneh A., Velazquez C. et al. Neoadjuvant chemotherapy shifts breast tumor microbiota populations to regulate drug responsiveness and the development of metastasis. *Mol Cancer Res* 2020;18(1):130–9. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0451
77. Chen G., Gao C., Jiang S. et al. *Fusobacterium nucleatum* outer membrane vesicles activate autophagy to promote oral cancer metastasis. *J Adv Res* 2024;56:167–79. DOI: 10.1016/j.jare.2023.04.002
78. Li L., Chandra V., McAllister F. Tumor-resident microbes: the new kids on the microenvironment block. *Trends Cancer* 2024;10(4):347–55. DOI: 10.1016/j.trecan.2023.12.002
79. Tiraboschi L., Braga D., Melacarne A. et al. Unveiling the impact of intratumoral microbiota in the treatment efficacy of soft tissue sarcoma. *Cancer Res* 2024;84(6):1277. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2024-1277
80. Camacho E.M., Mesa-Pereira B., Medina C. et al. Engineering *Salmonella* as intracellular factory for effective killing of tumour cells. *Sci Rep* 2016;28(6):30591. DOI: 10.1038/srep30591
81. Groot A.J., Mengesha A., van der Wall E. et al. Functional antibodies produced by oncolytic clostridia. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;364(4):985–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.10.126
82. Ribas A., Dummer R., Puzanov I. et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and Improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell* 2017;170(6):1109–19.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.027

Вклад авторов

М.Г. Якубовская: определение структуры обзора, обобщение механистических данных, написание текста статьи;
 Т.И. Фетисов: обзор данных о роли микробиоты в патогенезе сарком мягких тканей, в том числе внутриопухолевой микробиоты;
 Л.Г. Соленова: анализ эпидемиологических данных о роли микробиоты и вирома в канцерогенезе, написание текста статьи;
 Н.И. Рыжова: анализ механистических данных о роли микробиоты и вирома в канцерогенезе, написание текста статьи;
 А.В. Лохонина: анализ данных о влиянии микробиоты и вирома на противоопухолевый иммунитет и микроокружение опухоли, написание текста статьи;
 И.А. Антонова: работа с базами данных, выбор наиболее значимых публикаций, подготовка списка литературы;
 Г.А. Белицкий: проведение системного анализа, обобщение данных, редактирование;
 К.И. Кирсанов: обобщение механистических данных о механизмах канцерогенного воздействия, редактирование;
 В.В. Агинова: подготовка материала о влиянии микробиоты на микроокружение опухоли.

Authors' contributions

M.G. Yakubovskaya: definition of the review structure, generalization of mechanistic data, article writing;
 T.I. Fetisov: review of data on the role of microbiota in the pathogenesis of soft tissue sarcoma, including intracellular microbiota;
 L.G. Solenova: analysis of epidemiological data on the role of microbiota and viroma in carcinogenesis, article writing;
 N.I. Ryzhova: analysis of mechanistic data on the role of microbiota and virome in carcinogenesis, article writing;
 A.V. Lokhonina: analysis of data on the effect of microbiota and viroma on antitumor immunity and tumor microenvironment, article writing;
 I.A. Antonova: working with data bases, selecting the most significant publications, preparing a list of references;
 G.A. Belitsky: conducting system analysis, summarizing data, editing;
 K.I. Kirsanov: generalization of mechanistic data on the mechanisms of carcinogenic effects, editing;
 V.V. Aginova: preparation of material on the effect of microbiota on the tumor microenvironment.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Г. Якубовская / M.G. Yakubovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>
 Т.И. Фетисов / T.I. Fetisov: <https://orcid.org/0000-0002-5082-9883>
 Л.Г. Соленова / L.G. Solenova: <https://orcid.org/0000-0002-4443-8376>
 Н.И. Рыжова / N.I. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0002-4224-6303>
 А.В. Лохонина / A.V. Lokhonina: <https://orcid.org/0000-0001-8077-2307>
 И.А. Антонова / I.A. Antonova: <https://orcid.org/0009-0004-3482-8954>
 Г.А. Белицкий / G.A. Belitsky: <https://orcid.org/0000-0002-3167-7204>
 К.И. Кирсанов / K.I. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0002-8599-6833>
 В.В. Агинова / V.V. Aginova: <https://orcid.org/0000-0003-1787-2676>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-65-00003).
Funding. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 23-65-00003).

Статья поступила: 08.12.2023. **Принята к публикации:** 01.11.2024. **Опубликована онлайн:** 11.12.2024.
Article submitted: 08.12.2023. **Accepted for publication:** 01.11.2024. **Published online:** 11.12.2024.