

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-4-10-21>

Микробиота в диагностике, терапии и профилактике рака

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

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

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

Контакты: Лия Геннадьевна Соленова lsolenova@mail.ru

Введение. Углубленное изучение участия микробиоты в патогенезе опухолей открыло новые возможности для разработки альтернативных подходов к диагностике, терапии и профилактике злокачественных новообразований.

Цель исследования – обобщить данные практического использования особенностей профиля микробиоты в качестве маркера канцерогенеза и диагностики, а также рассмотреть ее участие в комбинированном лечении и профилактике рака.

Материалы и методы. Проведен поиск литературы по базам данных NCBI MedLine (PubMed), Scopus, Web of Science с использованием ключевых слов, определяющих цель исследования. Анализировали результаты оригинальных исследований, метаанализов, рандомизированных контролируемых клинических исследований, рассматривали традиционные, систематические и зонтичные обзоры, опубликованные в последние годы.

Результаты. Качественные и количественные изменения состава микробиоты, связанные с патогенезом онкологических заболеваний, дают возможность их использования в качестве маркеров для определения риска злокачественных новообразований и прогноза широкого спектра опухолей. Механизмы, определяющие использование микробиоты в противоопухолевой терапии, разнообразны. Действие на иммунную систему является наиболее значимым. Большой интерес представляют искусственно создаваемые гибридные наночастицы, покрытые мембраной бактериальных везикул и опухолевых клеток для активации специфического противоопухолевого иммунитета. Для профилактики рака фундаментальное обоснование получило использование про-, пре- и синбиотиков, открытых И.И. Мечниковым.

Заключение. Комплекс научных геномных и эпигенетических данных, полученных в механистических и эпидемиологических исследованиях, посвященных роли микробиоты в патогенезе опухолей, в настоящее время оценивается как наиболее значимый результат, обосновывающий ее практическое применение в качестве компонента диагностики, терапии и профилактики рака.

Ключевые слова: микробиота, злокачественные новообразования, диагностика, противоопухолевая терапия, профилактика

Для цитирования: Соленова Л.Г., Рыжова Н.И., Белицкий Г.А. и др. Микробиота в диагностике, терапии и профилактике рака. Российский биотерапевтический журнал 2024;23(4):10–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-4-10-21>

Microbiota in cancer diagnosis, therapy and prevention

Liya G. Solenova¹, Natalia I. Ryzhova¹, Gennady A. Belitsky¹, Irina A. Antonova¹, Kirill I. Kirsanov^{1,2}, Marianna G. Yakubovskaya^{1,2}

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

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

Contacts: Liya Gennadievna Solenova lsolenova@mail.ru

Background. An in-depth study of the participation of the microbiota in the pathogenesis of tumors has opened up new opportunities for the development of alternative approaches to the diagnosis, therapy and prevention of malignant neoplasms.

Aim. To summarize the data on the practical use of microbiota profile features as a marker of carcinogenesis and diagnosis, as well as to consider its participation in the combined treatment and prevention of cancer.

Materials and methods. A literature search was carried out in the databases NCBI MedLine (PubMed), Scopus, Web of Science using keywords that determine the purpose of the study. Results from original studies, meta-analyses, randomized controlled clinical trials, and traditional, systematic, and umbrella reviews published in recent years were analysed.

Results. Qualitative and quantitative changes in the composition of the microbiota associated with the pathogenesis of oncological diseases make it possible to use them as markers for determining the risk of developing malignant neoplasms and predicting a wide range of tumors. The mechanisms that determine the use of the microbiota in anticancer therapy are diverse. The effect on the immune system is the most significant. Of great interest are artificially created hybrid nanoparticles covered with a membrane of bacterial vesicles and tumor cells to activate specific antitumor immunity. In terms of cancer prevention, the use of probiotics, prebiotics and synbiotics discovered by I.I. Mechnikov was fundamentally substantiated.

Conclusion. The complex of scientific genomic and epigenetic data obtained in mechanistic and epidemiological studies on the role of the microbiota in the pathogenesis of tumors is currently evaluated as the most significant result justifying its practical application as a component of cancer diagnosis, therapy and prevention.

Keywords: microbiota, malignant neoplasms, diagnostics, antitumor therapy, prevention

For citation: Solenova L.G., Ryzhova N.I., Belitsky G.A. et al. Microbiota in cancer diagnosis, therapy and prevention. *Rossiiskij bioterapevticeskij zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2024;23(4):10–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-4-10-21>

Введение

Эмпирические попытки связать канцерогенез с микроорганизмами и использовать эту связь для лечения онкологических заболеваний предпринимались многократно. В 1868 г., еще до признания великих открытий Роберта Коха, Вильгельм Буш, а позднее в 1882 г. Фридрих Фелайзен сообщили о регрессии нагнаивающихся опухолей, инфицированных *Streptococcus pyogenes*, вызывающем рожистое воспаление [1, 2]. Ранний и успешный опыт бактериотерапии путем введения живых или инактивированных возбудителей рожистого воспаления, по-видимому, гемолитических стрептококков, опубликован в работах Вильяма Коули, который начиная с 1891 г. в течение 40 лет пролечил более 1000 больных с неоперабельными опухолями. Наилучшие паллиативные эффекты были получены при лечении сарком костей и мягких тканей. Из 140 больных с неоперабельными саркомами при использовании токсинов *Erysipelas* и *Bacillus prodigiosus* у 24 больных наблюдалась частичная или полная регрессия опухолей, у 16 больных она была полной. Период выживаемости в 8 случаях был от 3 до 6 лет, 9 пациентов прожили менее 3 лет, 4 больных — 9 мес, 3 умерли в течение 7 мес [3].

Это были первые опыты иммунотерапии опухолей, но широкого распространения они не получили ввиду несовершенства микробиологических методик и тяжелых токсических осложнений. В дальнейшем, в эпоху открытия возбудителей инфекционных заболеваний, предпринимались многочисленные попытки высеять «раковый микроб», но ввиду безуспешности этот вопрос был надолго закрыт.

В настоящее время на основе молекулярно-генетических данных о механизмах канцерогенеза и идеи

метаболического взаимодействия организма с микробиотой возобновился интерес к пониманию роли микробного фактора в физио- и патологии человеческого организма, в том числе в этиологии и патогенезе злокачественного роста. Известно, что микробное сообщество (бактерии, вирусы и грибы), обитающее как вне опухоли, так и внутри нее, обладает иммуномодулирующим действием, способным через влияние на врожденный и адаптивный иммунитет ингибировать или стимулировать злокачественный рост. Это создает новые направления для терапии и профилактики онкологических заболеваний. В то же время изучение этого вопроса сложно, поскольку в случае терапевтических воздействий необходимо учитывать не только наличие ассоциированных с опухолью микробных популяций, но и их взаимодействие с микробиотой тканей, окружающих опухоль, а также с микроорганизмами дыхательной, желудочно-кишечной, половой систем, распространяющимися по организму свои метаболиты. Кроме того, эффекты микробиоты реципрокно зависят от взаимодействия с иммунными клетками организма и множеством активных молекул клеточного обмена. Для исследования этих вопросов разработаны методики, позволяющие не только количественно оценивать микробиом, но и охарактеризовать его функциональную активность [4].

Секвенирование универсального микробного гена *16S* рибосомных РНК (рРНК) дает количественную оценку состава микробных сообществ и в ряде случаев идентификацию отдельных штаммов. Более точно это позволяют методы длинных прочтений, такие как Oxford Nanopore MinION и PacBio, которые обнаруживают присутствие даже малочисленных

членов микробного сообщества. Shotgun — метагеномика, секвенирующая одновременно множество образцов [5].

Метатранскриптомный анализ или мРНК могут показать, какие организмы активны и какие микробные гены экспрессировались на момент исследования, а методы протеомики определяют, какие при этом синтезировались белки. Метаболомика, определяющая все метаболиты образца, независимо от их происхождения (хозяина или микроба), используется для изучения взаимного влияния микробиоты и хозяина. Все эти инструменты дают представление о совокупном метаболизме голобионта, т.е. суперорганизма, состоящего из хозяина и симбиотических микроорганизмов, и предоставляют новые возможности не только для экспериментальных и диагностических исследований, но и для направления терапевтических воздействий [4].

Цель обзора — обобщить данные практического использования особенностей профиля микробиоты в качестве маркера канцерогенеза и диагностики, а также рассмотреть ее участие в комбинированном лечении и профилактике рака.

Особенности профиля микробиоты — маркер канцерогенеза

Качественные и количественные изменения состава микробиоты при патологических состояниях логично привели к обоснованию возможности их использования в качестве маркеров опухолевого процесса в организме человека для определения риска, ранней диагностики онкологических заболеваний, клинического применения и прогноза широкого спектра опухолей [6, 7]. Особенно важно то, что их практическое применение носит неинвазивный характер. В этом отношении, например, микробиота ротовой полости представляет собой легкодоступный биомаркер риска заболевания, охватывающий биологические, поведенческие и экологические факторы [8]. Использование ее для ранней диагностики представляется перспективным, в первую очередь, при опухолях полости рта, поскольку в случае их распространенных и запущенных форм даже применение современных комбинированных методов лечения не оказывает существенного влияния на 5-летнюю выживаемость больных [9]. В таком качестве панель биомаркеров микробиома полости рта и цитокинов в слюне пациентов перспективна для более эффективного скрининга и раннего выявления рака этой локализации [10].

Ось микробиома полости рта и кишечника, играющая существенную роль в регулировании патогенеза различных заболеваний, в первую очередь в системе желудочно-кишечного тракта, включая возникновение злокачественных новообразований (ЗНО), по-

зволяет рассматривать изменения микробиоты в этих органах в качестве клинического биомаркера диагностики и прогноза опухолей [11–13]. Так, в работах японских авторов продемонстрирована роль *Fusobacterium nucleatum*, обитающей в основном в полости рта, как прогностического биомаркера при развитии рака пищевода и ее связь с клиническими исходами. Ее присутствие в опухолях показало более низкую выживаемость пациентов (относительный риск 2,01, 95 % доверительный интервал 1,22–3,23; $p = 0,0068$) [14].

Весьма вероятное участие дисбиоза оральной микробиоты в генезе колоректального рака (КРР) иллюстрирует исследование мазков из полости рта с последующим секвенированием 16S рРНК у 161 пациента с КРР, 34 пациентов с аденомой прямой кишки и 58 здоровых лиц, которое выявило значительные различия по составу и разнообразию микроорганизмов между этими группами. Это не только предполагает потенциальную связь между дисбиозом микробиома полости рта и КРР, но и обосновывает возможность использования микробиоты полости рта для прогнозирования рисков развития аденомы прямой кишки и КРР [15].

Метаболом кишечника (совокупность метаболитов — малых молекул с молекулярной массой менее 1 кДа) служит химическим посредником между хозяином и кишечной микробиотой. В американском исследовании микробиома и метаболома в совокупности с характеристикой профиля микробиоты кишечника выявлена значимость кишечных метаболитов и особенности их взаимодействия с кишечными микроорганизмами на ранних стадиях патогенеза КРР. Обнаружено несколько химических сигнатур колоректальной аденомы, которые были связаны с некоторыми кишечными микробами и потенциально указывали на трансформацию аденомы в КРР, что делает перспективным их использование в ранней диагностике и эффективной профилактике КРР. В частности, содержание в образцах кала биоактивных липидов, включая полиненасыщенные жирные кислоты, вторичные желчные кислоты и сфинголипиды, было повышено у пациентов с аденомой по сравнению с контрольной группой. У пациентов с КРР большинство этих метаболитов демонстрировало направленные изменения, что позволяет предположить, что они могут представлять раннее проявление канцерогенеза [16].

Перспективным направлением использования состава микробиоты для ранней диагностики доброкачественных и ЗНО органов пищеварения является анализ кала [17]. Многочисленные данные, иллюстрирующие вероятное участие микробиоты кишечника в патогенезе опухолей отдаленных органов, предполагают использование характеристики ее

количественного и качественного состава для оценки патологии этих органов. У китайских пациентов выявлены существенные различия в составе фекальной микробиоты при раке пищевода, желудка, толстой и прямой кишки в сравнении со здоровыми лицами. У больных с этими опухолями ($n = 130$) существенно ниже было содержание *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium clostridioforme* и *Bifidobacterium adolescentis* и значимо выше — содержание *Bacteroides fragilis*, *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium hathewayi* и *Alistipes finegoldii*, чем у здоровых лиц ($n = 147$), при значимых функциональных различиях метаболизма и клеточной биологии этих микроорганизмов ($p < 0,05$) [18].

На основе секвенирования 419 образцов кала больных гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), циррозом печени и здоровых лиц, проживавших в разных географических районах Китая, был охарактеризован микробиом кишечника обследованных лиц, идентифицированы микробные маркеры и построен их классификатор. Микробное разнообразие в фекалиях и изменение состава микробиоты нарастало с тяжестью патологии. Характерным было уменьшение числа бактериальных родов, продуцирующих бутират, и увеличение продуцентов липополисахаридов. Идентифицировано 30 возможных микробных маркеров, характеризующих разную патологию печени и степень ее тяжести, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных неинвазивных инструментов для ранней диагностики ГЦК [19].

В патогенезе рака желчевыводящих путей и желчного пузыря также показано воздействие микробов, в том числе микробиома желудочно-кишечного тракта посредством реципрочно связанной оси «кишечник — печень». По механизму этой оси бактериальная флора кишечника влияет на состав жирных кислот, которые, в свою очередь, регулируют ее популяцию. Желчные кислоты влияют на канцерогенез в печени посредством воздействия на содержание в ее ткани противоопухолевых Т-киллеров, накопление которых стимулируется первичными желчными кислотами и ингибируется вторичными. Образующиеся в печени первичные желчные кислоты — холевая и хенодезоксихолевая — поступают в кишечник в виде неактивных комплексов с глицином или таурином. Их деконъюгация с высвобождением первичных желчных кислот зависит от обитающих в кишечнике бактерий родов *Clostridium*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, которые экспрессируют гидролазы. В связи с этим изменение количества и состава данных микроорганизмов существенно влияет на гепатоканцерогенез. Для первичных опухолей рака печени (внутрипеченочной холангиокарциномы и ГЦК), часто выявляемых на поздней стадии и характеризующихся плохим прогнозом, рассматривается сходный

с обнаружением ГЦК подход, основанный на выявлении связи между относительным обилием определенных микробов, который может быть использован для ранней диагностики, прогноза и, возможно, терапии [20, 21].

Китайское исследование 87 пациентов с раком легкого (РЛ) и 34 здоровых лиц показало возможность использования различий микробиоты кишечника для диагностики опухолей данной локализации. Контрольная группа имела более высокое содержание бактериального типа *Actinobacteria* и рода *Bifidobacterium*, в то время как у пациентов с РЛ наблюдался повышенный уровень *Enterococcus* [22].

В другом исследовании модель, созданная на основе сопоставления сигнатур микробиоты кишечника при РЛ на ранних стадиях заболевания ($n = 42$) и здоровых лиц ($n = 65$), позволила с высокой точностью (92,4 %) идентифицировать больных. Она включала 13 таксономических единиц — биомаркеров. Ее предсказательная точность была проверена в другой группе (34 больных РЛ и 40 здоровых лиц), где точность составила 67,7 %, что, по мнению авторов, делает ее перспективной для выявления РЛ на ранних стадиях [23]. Сопоставление микробиоты кала и метаболитов сыворотки, взятых у больных РЛ и здоровых лиц, показало, что некоторые метаболиты (глицерофосфолипиды и имидазопиримидины), ассоциированные с определенными видами кишечных микроорганизмов, также могут быть возможными диагностическими биомаркерами РЛ [24].

Число микроорганизмов, предположительно участвующих в генезе ЗНО различных локализаций, не исчерпывается приведенными ранее примерами. Важно, что их количественное соотношение в микробиоте также может быть специфическим индикатором патологического процесса. В то же время прослеживается активное участие в патогенезе многих опухолей *Helicobacter pylori* и *F. nucleatum*, которые на данный момент могут рассматриваться как наиболее вероятные маркеры повышенного онкологического риска ряда локализаций. Обоснованно можно предполагать, что с прогрессом в области метагеномных исследований их количество будет расти.

Микробиота в противоопухолевой терапии

Наряду с тем, что микробиота вносит существенный вклад в канцерогенез различных органов, ее участие в противоопухолевой терапии рассматривается как новый и перспективный подход [25]. Иммунная система играет ключевую роль в ингибировании опухолевого процесса. В последнее время иммунотерапия широко используется в качестве метода лечения пациентов с различными видами рака. Набирает популярность блокада иммунных контрольных точек (ИКТ), которые служат в клеточном иммунитете

распознаванию «свой—чужой» и предотвращают ауто-иммунные реакции. Для этого на поверхности нормальных клеток находятся ИКТ-лиганды, при контакте с которыми отключается цитотоксическое действие иммунных клеток. Блокирование этих точек на поверхности опухолевых клеток делает их уязвимыми для иммунной атаки. В частности, клиническое применение получила блокада PD-L1 — лиганда транс-мембранного белка клеточной гибели (programmed cell death protein 1 — PD-1). Микроорганизмы способны инициировать и активировать гуморальные и адаптивные иммунные реакции, модулируя противоопухолевый иммунитет хозяина и тем самым влияя на эффективность ингибитора ИКТ [26, 27].

Все больше данных свидетельствует о том, что микробиом кишечника может способствовать позитивным результатам лечения: повышать эффективность терапии (в частности, преодолевать резистентность к анти-PD-1), снижать тяжесть побочных эффектов посредством нормализации микробиоты кишечника, например пересадкой фекальной микробиоты [28], пробиотической терапией [29, 30].

Успешность иммунотерапии на основе анти-PD-1 оказалась зависимой от состава микробиома как у пациентов с метастатической меланомой, так и в хронических опытах на мышах. Обнаружена значимая связь между комменсальным микробным составом и клиническим ответом. Бактериальные виды, более распространенные у пациентов с положительным эффектом лечения, включали *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens* и *Enterococcus faecium*. Введение мышам фекального материала этих пациентов усиливало активность Т-клеток и эффективность иммунотерапии анти-PD-L1. То же самое наблюдали и при лечении солидных опухолей различного гистогенеза [26, 27, 31].

Во время химиотерапии (ХТ) микробиота претерпевает изменения, поэтому целесообразен динамический мониторинг микробиоты кишечника для раннего выявления наступающей резистентности к ХТ или ее токсичности. Мониторинг позволяет проводить своевременную корректировку курса лечения или восстановление состава микробиома путем использования пробиотических препаратов с целью предотвращения дисбактериоза. В этом отношении исследования микробиома определяют новое направление улучшения ответа на системную терапию, которое активно разрабатывается, например, для терапии рака поджелудочной железы (РПЖ), отличающегося низкой выживаемостью пациентов и резистентностью к ХТ.

В рамках этого направления изучаются возможности ингибирования *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides*. Данный микроорганизм широко распространен в природе, отнесен к группе возбудителей

особо опасных инфекционных болезней, в частности контагиозной плевропневмонии крупного рогатого скота, патогенна для человека [32]. Как выяснилось, эта микоплазма является одним из факторов, которые играют существенную роль в развитии резистентности клеток РПЖ к гемцитабину (2'-дезоксиде-2',2'-дифторцитидину) — препарату 1-й линии лечения РПЖ. Противоопухолевое действие гемцитабина оказывают 2 его метаболита: ди- и трифосфатные нуклеозиды. Показано, что микоплазма синтезирует ферменты, метаболизирующие нуклеозиды, в частности цитидиндезаминазы, препятствующие активации гемцитабина. Указанный процесс потенцирует и другой фермент микоплазмы — пиримидиннуклеозидфосфорилаза. В связи с этим с целью восстановления чувствительности клеток РПЖ к гемцитабину разрабатываются методы подавления антибиотиками роста микоплазмы и использования ингибиторов дезаминирующих и дефосфорилирующих ферментов [33]. Существенно то, что модуляция микробиома усиливает противоопухолевый иммунный ответ и обеспечивает более успешную иммунотерапию РПЖ [34, 35].

Важным источником информации, необходимой для улучшения результатов комбинированного лечения, является метатранскриптомика. У пациентов с меланомой, проходящих иммунотерапию, фекальная микробиота была охарактеризована до лечения с использованием гена 16S рРНК и подходов шотган-метагеномики ($n = 27$). Изучение ассоциации таксонов и метагеномных путей с выживаемостью без прогрессирования (ВБП) опухоли показало, что обилие *Bacteroides ovatus*, *B. dorei*, *B. massiliensis*, *Ruminococcus gnavus* и *Blautia producta* было связано с более низкой ВБП, напротив, обилие фекальных бактерий *F. prausnitzii*, *Coprococcus eutactus*, *Prevotella stercorea*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus anginosus* и бактерии *Lachnospiraceae* 3146FAA — с более продолжительной ВБП. В аналогичных исследованиях преобладание в кишечной флоре *Faecalibacterium* наряду с положительным эффектом анти-PD-1 иммунотерапии сочеталось с повышенным содержанием Т-киллеров и эффекторных CD4⁺ Т-клеток в периферической крови и опухоли. При этом был четко выражен благоприятный цитокиновый ответ и понижено содержание ингибиторов клеточного иммунитета, Т-супрессоров и миелоидных супрессорных клеток. Преобладание *Bacteroidales* коррелировало с обратным эффектом [36].

Использование сигнатуры фекального микробиома в диагностических или терапевтических целях продемонстрировал и метаанализ 4 работ, посвященных иммунотерапии метастазирующей меланомы. У пациентов, отвечавших на иммунотерапию ИКТ, в сигнатуре фекального микробиома которых преобладали таксоны *Faecalibacterium*, также наблюдалось чрезвычайно высокое содержание *Barnesiella*

intestinihominis и компонентов метаболизма витамина B [37]. При терапии антибиотиками, подавляющими кишечные бактерии и ухудшающими эффективность блокаторов ИКТ, пересадка фекальной микробиоты или добавление пробиотиков могут содействовать восстановлению бактериального баланса в кишечнике [38].

Имеющиеся данные позволяют идентифицировать транскрипционно выраженные метагеномные пути, которые способствуют направленному поиску микробных терапевтических мишеней для улучшения результатов иммунотерапии [39].

Эффективным средством, влияющим на различные виды обмена, клеточный цикл и пути апоптоза, являются бактериальные токсины [40]. Так как их действие неспецифично, создаются химерные токсины — рекомбинантные производные бактериальных токсинов в сочетании со специфичными для определенного типа опухолей моноклональными антителами. Это позволяет препарату избирательно связываться с поверхностными рецепторами опухолевой клетки, а бактериальному токсину, например дифтерийному, подавлять трансляцию белка [41]. Химерный противораковый токсин шигеллы, соединенный с моноклональным антителом, вызывает апоптоз опухолевой клетки эндотелиального генеза путем подавления экспрессии антиапоптотического белка Mcl-1, являющегося членом семейства Bcl-2 [42, 43].

Механизмы, посредством которых микробиота может влиять на терапевтический эффект, разнообразны. Помимо указанных они включают: стимулирование воспаления, сопровождающееся выработкой провоспалительных цитокинов; конкуренцию микроорганизмов за питательные вещества при их проникновении в солидную опухоль; секрецию бактериями бактериоцинов, проявляющих противоопухолевую активность и способных действовать как синергические агенты по отношению к противоопухолевым препаратам [44].

Показано, что представители интратуморальной микробиоты различаются по чувствительности к действию противоопухолевых препаратов, в частности, фторпиримидинов. Высокой чувствительностью к ним обладает *F. nucleatum*; а *B. fragilis*, *B. breve* и *P. micra* — резистентны. Клетки *Escherichia coli* не только резистентны к 5-фторурацилу, но также инактивируют его, ослабляя локальную эффективность антиметаболита, который является препаратом 1-й линии при лечении КРР. Эти результаты подтверждают преимущества учета ассоциированной с опухолью микробиоты при разделении пациентов по уровню резистентности к 5-фторурацилу, особенно в условиях неоадьювантной ХТ перед резекцией опухоли. Очевидно, что в протоколах ХТ необходимо учитывать состав микробиоты на основе микробиологического профилирования биоптатов КРР [45].

Весьма перспективно использование так называемых бактериальных нановезикул (БНВ), представляющих собой внеклеточные образования, продуцируемые бактериями, в качестве носителей противоопухолевых агентов в терапии опухолей. Эти образования секретируются мембранами как комменсальных бактерий и пробиотиков, так и патогенных. Они имеют диаметр 20–400 нм и покрыты мембраной, состоящей из липидного бислоя, внутри которого могут находиться нуклеиновые кислоты, белки и другие активные молекулы. В клетки хозяина БНВ размером 20–100 нм проникают преимущественно путем эндоцитоза, а БНВ размером 90–450 нм — макропиноцитоза [46, 47].

При нормальном состоянии кишечника прямые контакты клеток микробиоты и хозяина невозможны, поскольку муцин 2, секретируемый бокаловидными клетками, образует двойной слой слизи, компактная часть которого содержит антимикробные компоненты, секретируемые эпителиальными и иммунными клетками [48, 49]. Помимо слоя муцина, контакту кишечного содержимого с клетками подслизистой препятствует механический барьер кишечного эпителия, прочно скрепленного белками плотных контактов. БНВ патогенных бактерий ослабляют их и делают возможным проникновение патогенов в подслизистую, где они, изменяя активность нейтрофилов, дендритных клеток и макрофагов, определяют тяжесть инфекции. Механизм этого процесса состоит в том, что после эндоцитоза везикул грамотрицательных бактерий эпителиальными клетками кишечника образовавшиеся ранее эндосомальные мембраны разрушаются каспазами, и в цитозоль попадают бактериальные липополисахариды. Активируемая ими каспаза-5 фосфорилирует киназу Lyn, что способствует транслокации в ядро транскрипционного фактора Snail/Slug, регулирующего эпителиально-мезенхимальный переход, снижению экспрессии E-кадгерина и нарушению кишечного барьера. Кроме липополисахаридов, везикулы некоторых патогенных бактерий содержат протеингидролазы, непосредственно расщепляющие белки плотных контактов. БНВ *Clostridium difficile* стимулируют в эпителиальных клетках кишечника экспрессию провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (IL) 1 β , 6, 8 и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 [50].

Так, БНВ *F. nucleatum* — бактерии, связанной с возникновением колита и КРР, способствуют поляризации макрофагов по типу M1 и индуцируют в кишечном эпителии некроптоз через путь «протеинкиназа 1 — каспаза 3». В мононуклеарах периферической крови они повышают уровень провоспалительных факторов некроза опухолей α и интерферона γ , ингибируют противовоспалительный IL-10 и также стимулируют поляризацию макрофагов по типу M1. В экспериментах *in vivo* они делают летальным течение

колита, вызываемого у мышей сульфатом натрия. Аналогичными свойствами обладают БНВ *Clostridium difficile*, *E. coli* BL21 и некоторых др. [51].

Альтернативный механизм предполагает проникновение в кишечный эпителий БНВ в зависимости от диаметра, как уже указывалось, путем эндо- или макропиноцитоза. Большинство сигнальных молекул БНВ представляют собой структуры, тропные к Толл-подобным рецепторам соматических клеток. Неоднозначная роль БНВ выявлена и в отношении предраковых заболеваний кишечника, каковыми являются неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, которые сопровождаются и поддерживаются дисбалансом кишечной микрофлоры [52, 53].

В бактериальном сообществе БНВ кишечной микрофлоры играют важную роль в регуляции ее баланса. Перенос факторы адгезии, секретируемые, например, *Bifidobacterium longum*, они способствуют образованию колоний бактерий различных видов, а в случае переноса ингибиторов — диссеминации бактериальной флоры данного вида. В связи с этим БНВ предполагается использовать для лечения предраковых состояний, в качестве стимуляторов колонизации пробиотиков или ингибиторов колонизации патогенов. БНВ некоторых комменсалов и пробиотиков укрепляют кишечный барьер и предотвращают предраковые воспалительные процессы. В частности, везикулы молочнокислой бактерии *Pediococcus pentosaceus*, обладающие мощной противовоспалительной активностью, способствуют поляризации макрофагов в направлении M2. Такой же эффект по иным механизмам оказывают пробиотики *E. coli* Nissle 1917 EV, *L. paracasei* и *L. reuteri* BBC3, которые подавляют экспрессию провоспалительных фактора некроза опухоли α , IL-1 β , 6, 8 и 17 и стимулируют противовоспалительные IL-10 и трансформирующий фактор роста β [54].

Показано, что БНВ некоторых бактерий обладают прямым противоопухолевым действием, вызывая апоптоз в опухолевых клетках, а везикулы *L. paracasei* и *Salmonella typhimurium* подавляют их пролиферацию, миграцию и инвазивную способность *in vivo* и *in vitro*, индуцируя апоптоз через сигнальный путь PDK1/AKT/Bcl-2 [55].

Следует сказать еще об одном направлении использования БНВ, привлекающем в настоящее время внимание исследователей, а именно о разработке композитных биопленок, которые могут сочетать свойства различных типов клеточных мембран для формирования многофункциональных систем эффективной адресной доставки в опухоль лекарств. Большой интерес представляют искусственно создаваемые гибридные мембраны из оболочек везикул бактерий и соматических клеток. Так, сочетание БНВ с наружной мембраной клеток опухоли позволило

создать везикулу, которая, кроме лекарственной нагрузки, вызывала отторжение опухоли после поглощения клетками меланомы. Гибридная мембрана несет бактериальные антигены, которые находятся на поверхности опухолевой клетки, поглотившей везикулу. На нее реагируют иммунные клетки, а включенный в гибридную оболочку химиопрепарат оказывает свое цитотоксическое действие [56–58]. Такие комплексы, покрытые композитной оболочкой, состоящей из смеси белков везикул внешней мембраны *Salmonella* или *E. coli* и соматических клеток (эритроцитов или опухолевых), гораздо дольше циркулируют в кровяном русле, поскольку имитируют собственные клетки организма. Белковые оболочки бактерий несут в опухоль адгезивные белки, антигены или специфические молекулы, которые в случае появления на поверхности опухолевой клетки могут повышать ее иммуногенность. В форме комплексов они малодоступны метаболизирующим ферментам, а за счет использования мембран опухолевых клеток обладают таргетной доставкой в опухоль. Они более эффективны и менее токсичны для иммунных и других нормальных клеток [59]. Очевидно, что БНВ являются перспективным объектом исследования и использования в терапии опухолей.

Противоопухолевые вакцины, полученные путем слияния мембраны опухолевых клеток с цитоплазматической мембраной *E. coli*, т. е. сконструированные на основе эукариотических-прокариотических систем, также оказались эффективными в экспериментах *in vivo* на многих видах опухолей. Фрагмент бактериальной мембраны быстро распознавался иммунной системой, что инициировало Т-клетки, вызывало опухолеспецифический иммунный ответ, приводило к лизису опухоли и предотвращало рецидив [60]. Все это открывает новые возможности для развития инновационных технологий доставки лекарств в опухоль и улучшения терапевтического эффекта.

Следует отметить также и проблемы, препятствующие широкому применению бактериальной терапии опухолей. Одна из них заключается в трудности подбора оптимальной дозы бактериального препарата. Слишком высокая может вызвать тяжелое инфекционное заболевание, а слишком низкая не будет эффективна. Другая проблема состоит в том, что этот вид лечения чаще всего не приводит к полному лизису опухоли и его приходится комбинировать с ХТ, что значительно усложняет процесс. Серьезной проблемой видится и невозможность воздействия бактерий на мелкие метастазы, не имеющие гипоксической области и центрилобулярного некроза, к которым они тропны как к питательному субстрату. Еще одна трудность связана с частым мутированием бактерий, включая генно-модифицированные штаммы, несущие

опухолевые супрессоры или противоопухолевые токсины. В этом случае любая мутация или эпигенетическое нарушение экспрессии противоопухолевого агента может обернуться серьезными осложнениями, в том числе стимуляцией роста и метастазирования опухоли [61]. Несмотря на все это, микробному фактору отводится существенная роль в современных терапевтических подходах, называемых персонализированной медициной, в которой он, по-видимому, является одним из наиболее интересных аспектов будущих исследований и рассматривается как важная составляющая терапии онкологических заболеваний [62].

Микробиота и профилактика рака

Изменять состав микробиоты кишечника, регулирующий метаболический и иммунный статус организма, могут определенные диетические схемы (например, животная, вегетарианская или средиземноморская диеты), отличающиеся содержанием белка, витаминов и глюкозы и влияющие в итоге на индекс массы тела, который коррелирует с заболеваемостью и прогнозом опухолей различной локализации. Это приводит к идее использования микробиоты не только в лечении, но и профилактике рака [38, 63, 64]. В набор средств воздействия на микробиоту человека могут входить микробные добавки, такие как пробиотики (живые полезные бактерии, которые могут восстановить дисбиотическую микробиоту), пребиотики (пищевые волокна, не перевариваемые пищевыми ферментами организма человека, но перерабатываемые полезной микрофлорой кишечника), синбиотики (содержат комбинацию из про- и пребиотиков), антибиотики. Изменение состава микробиоты кишечника с помощью этих добавок может быть важным вспомогательным средством лечения ожирения, являющегося значимым фактором риска ряда ЗНО. Изменяя состав и/или метаболическую активность микробиоты кишечника, микробные добавки могут модулировать экспрессию генов и метаболизм хозяина и тем самым положительно влиять на состояние жировой ткани человека и препятствовать метаболическим нарушениям [65]. В ходе клинических испытаний пробиотики показали улучшение качества жизни, снижение токсичности, связанной с терапией, и послеоперационных осложнений у пациентов с раком толстой кишки [66] и другими локализациями [67]. Метаанализ 24 популяционных исследований показал снижение риска рака молочной железы на 12 % при потреблении пищевых волокон. Профилактический эффект был наиболее выражен у женщин, находящихся в постменопаузе [68].

Среди метаболитов, продуцируемых микробиотой и выполняющих основные функции для установления симбиотических взаимоотношений с организмом

человека, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) играют основную роль в регуляции физиологии толстой кишки и изменении кишечной среды. Недавние исследования показали, что КЦЖК не только влияют на передачу сигнала в кишечнике, но, циркулируя в крови, достигают тканей и органов за его пределами. Результаты текущих исследований подтверждают роль КЦЖК как ключевых медиаторов канцерогенеза толстой кишки. Бутират является одной из наиболее важных КЦЖК, ингибирующих рост опухоли *in vitro* и способствующих апоптозу. Показана связь между диетами с высоким содержанием клетчатки, которой питаются бактерии, продуцирующие бутират, и снижением риска развития КРР [63, 64, 69].

Фрукто- и галактоолигосахариды — две важные группы пребиотиков, благотворно влияющих на здоровье человека, которые можно производить в промышленном масштабе. Преимущества производства и хранения по сравнению с пробиотиками делают их перспективными кандидатами для улучшения состояния здоровья человека в качестве замены или в сочетании с пробиотиками [70].

Поскольку последние достижения молекулярной биологии дают более широкое понимание функций микробиоты и определяют ее отличительные особенности при здоровых и болезненных состояниях, программы скрининга, включающие исследование микробиоты, могут быть полезны для выявления лиц, находящихся в группах онкологического риска, и для разработки адекватных подходов к профилактике в соответствии с индивидуальным уровнем риска [71].

Из данных о влиянии микробиоты полости рта на риск различных локализаций опухолей вытекает практический вывод, важный для профилактики рака, — необходимость соблюдения гигиены полости рта, снижающей возможность размножения большого числа микроорганизмов и уменьшающей их разнообразие. В этом случае инструментом профилактики рака выступает такая простая гигиеническая процедура, как чистка зубов, а также контроль их состояния и своевременное лечение [72].

Периодонтит и воспалительные заболевания кишечника — сложные хронические заболевания, основными из которых являются болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, характеризующиеся aberrантным иммунным ответом хозяина и нарушением регуляции микробиоты. При наличии дисбиоза в полости рта и кишечнике их связь повышает онкологический риск. В то же время имеющиеся данные о влиянии лечения заболеваний пародонта на течение воспалительных заболеваний кишечника, которые снижают системную иммунную активацию, подчеркивают важность распознавания и лечения

обоих состояний для профилактики перехода их в канцерогенез [73].

Среди факторов, связывающих онкологическую заболеваемость с микробиомом, заслуживает внимания вопрос о роли центральной нервной системы, которая участвует в поддержании гомеостаза пищеварительного тракта. Заболевания нервной системы, стресс или негативные эмоции приводят к рефлекторному ослаблению перистальтики кишечника, неполному перевариванию пищи и накоплению продуктов бактериального метаболизма, вызывающих дисбиоз. В результате этого нарушается барьерная функция слизистой оболочки, и патогенные виды бактерий проникают в подслизистый слой, вызывая воспаление. Поступление в кровоток токсических продуктов дисбиоза, в свою очередь, отражается на состоянии нервной системы, вызывая, в частности, хроническую усталость, депрессию и различные психосоматические заболевания. Возникает порочный круг, поддерживающий хроническое воспаление и аутоиммунные реакции, характерные для таких предраковых заболеваний, как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит [74, 75].

Таким образом, в контексте современных знаний о микробиоме и его участии в канцерогенезе давно известный тезис о необходимости лечения хронических фоновых и предопухолевых заболеваний в целях профилактики рака получил не только дополнительный стимул, но и научные обоснования для разра-

ботки новых комплексных подходов к его практической реализации.

Заключение

Многочисленные микробиологические, генетические и эпидемиологические исследования с использованием омиксных технологий существенно расширили знания о влиянии различных микроорганизмов на канцерогенез, показав их противоположные роли в этом процессе. Например, прослеживается активное участие в патогенезе многих опухолей *H. pylori* и *F. nucleatum*, которые на данный момент могут рассматриваться как наиболее вероятные маркеры повышенного онкологического риска ряда локализаций, с одной стороны. С другой стороны, модуляция микробиотой противоопухолевого иммунитета человека, применение химерных бактериальных токсинов и БНВ открывают возможные пути их использования в лечении рака. Оценку особенностей микробиоты в качестве маркеров опухолевого процесса для определения риска и прогноза широкого спектра опухолей, ранней диагностики онкологических заболеваний, проведенную с помощью молекулярных, геномных и эпидемиологических исследований, можно рассматривать как наиболее значимый результат для практического применения. В свете современных представлений о роли микробиоты в канцерогенезе представляется важным активное воздействие на нее в виде про-, пре- и синбиотиков для профилактики рака.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Busch W. Aus der Sitzung der medicinischen Section vom 13 November 1867. Berlin Klin Wochenschr. 1868;5:137. (Ger).
2. Feleisen F. Ueber die Züchtung der Erysipelkokken auf künstlichem Nährboden und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. Dtsch Med Wochenschr 1882;8:553–4. (In Germ.).
3. Coley W.B. The treatment of malignant inoperable tumors with the mixed toxins of erysipelas and *Bacillus prodigiosus*. Brussels: M Weissenbruch, 1914. URL: https://archive.org/details/McGillLibrary-osl_treatment-tumors_C69588t1914-17842/page/n3/mode/2up
4. Yen S., Johnson J.S. Metagenomics: a path to understanding the gut microbiome. Mamm Genome 2021;32(4):282–96. DOI: 10.1007/s00335-021-09889-x
5. Wensel C.R., Pluznick J.L., Salzberg S.L., Sears C.L. Next-generation sequencing: insights to advance clinical investigations of the microbiome. J Clin Invest 2022;132(7):e154944. DOI: 10.1172/JCI154944
6. Shirazi M.S.R., Al-Alo K.Z.K., Al-Yasiri M.H. et al. Microbiome dysbiosis and predominant bacterial species as human cancer biomarkers. J Gastrointest Cancer 2020;51(3):725–8. DOI: 10.1007/s12029-019-00311-z
7. Dan W., Peng L., Yan B. et al. Human microbiota in esophageal adenocarcinoma: pathogenesis, diagnosis, prognosis and therapeutic implications. Front Microbiol 2022;12:791274. DOI: 10.3389/fmicb.2021.791274
8. Zhang X., Hoffman K.L., Wei P. et al. Baseline oral microbiome and all-cancer incidence in a cohort of nonsmoking Mexican American women. Cancer Prev Res (Phila) 2021;14(3):383–92. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0405
9. Su S.C., Chang L.C., Huang H.D. et al. Oral microbial dysbiosis and its performance in predicting oral cancer. Carcinogenesis 2021;42(1):127–35. DOI: 10.1093/carcin/bgaa062
10. Rai A.K., Panda M., Das A.K. et al. Dysbiosis of salivary microbiome and cytokines influence oral squamous cell carcinoma through inflammation. Arch Microbiol 2021;203(1):137–52. DOI: 10.1007/s00203-020-02011-w
11. Park S.Y., Hwang B.O., Lim M. et al. Oral-gut microbiome axis in gastrointestinal disease and cancer. Cancers (Basel) 2021;13(9):2124. DOI: 10.3390/cancers13092124
12. Sun J., Tang Q., Yu S. et al. Role of the oral microbiota in cancer evolution and progression. Cancer Med 2020;9(17):6306–21. DOI: 10.1002/cam4.3206
13. Stasiewicz M., Kwaśniewski M., Karpiński T.M. Microbial associations with pancreatic cancer: a new frontier in biomarkers. Cancers (Basel) 2021;13(15):3784. DOI: 10.3390/cancers13153784

14. Yamamura K., Baba Y., Nakagawa S. et al. Human microbiome *Fusobacterium nucleatum* in esophageal cancer tissue is associated with prognosis. Clin Cancer Res 2016;22(22):5574–81. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1786
15. Zhang S., Kong C., Yang Y. et al. Human oral microbiome dysbiosis as a novel non-invasive biomarker in detection of colorectal cancer. Theranostics 2020;10(25):11595–606. DOI: 10.7150/thno.49515
16. Kim M., Vogtmann E., Ahlquist D.A. et al. Fecal metabolomic signatures in colorectal adenoma patients are associated with gut microbiota and early events of colorectal cancer pathogenesis. mBio 2020;11(1):e03186–19. DOI: 10.1128/mBio.03186-19
17. Gao R., Wang Z., Li H. et al. Gut microbiota dysbiosis signature is associated with the colorectal carcinogenesis sequence and improves the diagnosis of colorectal lesions. J Gastroenterol Hepatol 2020;35(12):2109–21. DOI: 10.1111/jgh.15077
18. Li N., Bai C., Zhao L. et al. Characterization of the fecal microbiota in gastrointestinal cancer patients and healthy people. Clin Transl Oncol 2022;24(6):1134–47. DOI: 10.1007/s12094-021-02754-y
19. Ren Z., Li A., Jiang J. et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. Gut 2019;68(6):1014–23. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315084
20. Wheatley R.C., Kilgour E., Jacobs T. et al. Potential influence of the microbiome environment in patients with biliary tract cancer and implications for therapy. Br J Cancer 2022;126(5):693–705. DOI: 10.1038/s41416-021-01583-8
21. Kirishima M., Yokoyama S., Matsuo K. et al. Gallbladder microbiota composition is associated with pancreaticobiliary and gallbladder cancer prognosis. BMC Microbiol 2022;22(1):147. DOI: 10.1186/s12866-022-02557-3
22. Zhuang H., Cheng L., Wang Y. et al. Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer. Front Cell Infect Microbiol 2019;9:112. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00112
23. Zheng Y., Fang Z., Xue Y. et al. Specific gut microbiome signature predicts the early-stage lung cancer. Gut Microbes 2020;11(4):1030–42. DOI: 10.1080/19490976.2020.1737487
24. Zhao F., An R., Wang L. et al. Specific gut microbiome and serum metabolome changes in lung cancer patients. Front Cell Infect Microbiol 2021;11:725284. DOI: 10.3389/fcimb.2021.725284
25. Laliani G., Ghasemian Sorboni S., Lari R. et al. Bacteria and cancer: different sides of the same coin. Life Sci 2020;246:117398. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117398
26. Nomura M. Association of the gut microbiome with cancer immunotherapy. Int J Clin Oncol 2023;28(3):347–53. DOI: 10.1007/s10147-022-02180-2
27. Matson V., Fessler J., Bao R. et al. 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
28. Davar D., Dzutsev A.K., McCulloch J.A. et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. Science 2021;371(6529):595–602. DOI: 10.1126/science.abf3363
29. Tomita Y., Ikeda T., Sakata S. et al. Association of probiotic *Clostridium butyricum* therapy with survival and response to immune checkpoint blockade in patients with lung cancer. Cancer Immunol Res 2020;8(10):1236–42. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0051
30. Gupta K.H., Nowicki C., Giurini E.F. et al. Bacterial-based cancer therapy (BBCT): recent advances, current challenges, and future prospects for cancer immunotherapy. Vaccines (Basel) 2021;9(12):1497. DOI: 10.3390/vaccines9121497
31. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L. et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science 2018;359(6371):91–7. DOI: 10.1126/science.aan3706
32. Лаптева О.Г. Разработка способа глубинного культивирования вакцинного штамма *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides*. Ветеринария сегодня 2023;12(2):158–63. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-2-158-163
33. Lapteva O.G. Development of submerged cultivation method for vaccine *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* strain. Veterinariya segodnya = Veterinary Science Today 2023;12(2):158–63. (In Russ.). DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-2-158-163
34. Huang X., Li M., Hou S., Tian B. Role of the microbiome in systemic therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma (Review). Int J Oncol 2021;59(6):101. DOI: 10.3892/ijo.2021.5281
35. Vitiello G.A., Cohen D.J., Miller G. Harnessing the microbiome for pancreatic cancer immunotherapy. Trends Cancer 2019;5(11):670–6. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.10.005
36. Leinwand J., Miller G. Regulation and modulation of antitumor immunity in pancreatic cancer. Nat Immunol 2020;21(10):1152–9. DOI: 10.1038/s41590-020-0761-y
37. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L. et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science 2018;359(6371):97–103. DOI: 10.1126/science.aan4236
38. Limeta A., Ji B., Levin M. et al. Meta-analysis of the gut microbiota in predicting response to cancer immunotherapy in metastatic melanoma. JCI Insight 2020;5(23):e140940. DOI: 10.1172/jci.insight.140940
39. Szczurek M., Bitkowska P., Chunowski P. et al. Diet, microbiome, and cancer immunotherapy – a comprehensive review. Nutrients 2021;13(7):2217. DOI: 10.3390/nu13072217
40. Peters B.A., Wilson M., Moran U. et al. 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
41. Sharma P.C., Sharma D., Sharma A. et al. Recent advances in microbial toxin-related strategies to combat cancer. Semin Cancer Biol 2022;86(Pt 3):753–68. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.07.007
42. Khoshnood S., Fathizadeh H., Neamati F. et al. Bacteria-derived chimeric toxins as potential anticancer agents. Front Oncol 2022;12:953678. DOI: 10.3389/fonc.2022.953678
43. Erwert R.D., Eiting K.T., Tupper J.C. et al. Shiga toxin induces decreased expression of the anti-apoptotic protein Mcl-1 concomitant with the onset of endothelial apoptosis. Microb Pathog 2003;35(2):87–93. DOI: 10.1016/s0882-4010(03)00100-1
44. Robert A., Wiels J. Shiga toxins as antitumor tools. Toxins (Basel) 2021;13(10):690. DOI: 10.3390/toxins13100690
45. Trivanović D., Pavelić K., Peršurić Ž. Fighting cancer with bacteria and their toxins. Int J Mol Sci 2021;22(23):12980. DOI: 10.3390/ijms222312980
46. LaCourse K.D., Zepeda-Rivera M., Kempchinsky A.G. et al. The cancer chemotherapeutic 5-fluorouracil is a potent *Fusobacterium nucleatum* inhibitor and its activity is modified by intratumoral microbiota. Cell Rep 2022;41(7):111625. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111625
47. Kim O.Y., Dinh N.T., Park H.T. et al. Bacterial protoplast-derived nanovesicles for tumor targeted delivery of chemotherapeutics. Biomaterials 2017;113:68–79. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.037
48. Sartorio M.G., Pardue E.J., Feldman M.F., Haurat M.F. Bacterial outer membrane vesicles: from discovery to applications. Annu Rev Microbiol 2021;75:609–30. DOI: 10.1146/annurev-micro-052821-031444
49. Tropini C., Earle K.A., Huang K.C., Sonnenburg J.L. The gut microbiome: connecting spatial organization to function. Cell Host Microbe 2017;21(4):433–42. DOI: 10.1016/j.chom.2017.03.010
50. 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

50. Patten D.A., Hussein E., Davies S.P. et al. Commensal-derived OMVs elicit a mild proinflammatory response in intestinal epithelial cells. *Microbiology (Reading)* 2017;163(5):702–11. DOI: 10.1099/mic.0.000468
51. Wang X., Ni J., You Y. et al. SNX10-mediated LPS sensing causes intestinal barrier dysfunction via a caspase-5-dependent signaling cascade. *EMBO J* 2021;40(24):e108080. DOI: 10.15252/embj.2021108080
52. Francescone R., Hou V., Grivennikov S.I. Cytokines, IBD, and colitis-associated cancer. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(2):409–18. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000236
53. Wong S.H., Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(11):690–704. DOI: 10.1038/s41575-019-0209-8
54. Bian X., Yang L., Wu W. et al. *Pediococcus pentosaceus* LI05 alleviates DSS-induced colitis by modulating immunological profiles, the gut microbiota and short-chain fatty acid levels in a mouse model. *Microb Biotechnol* 2020;13(4):1228–44. DOI: 10.1111/1751-7915.13583
55. Shi Y., Meng L., Zhang C. et al. 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
56. Fernández-Borbolla A., García-Hevia L., Fanarraga M.L. Cell membrane-coated nanoparticles for precision medicine: a comprehensive review of coating techniques for tissue-specific therapeutics. *Int J Mol Sci* 2024;25(4):2071. DOI: 10.3390/ijms25042071
57. Liang X., Dai N., Sheng K. et al. Gut bacterial extracellular vesicles: important players in regulating intestinal microenvironment. *Gut Microbes* 2022;14(1):2134689. DOI: 10.1080/19490976.2022.2134689
58. Wang D., Liu C., You S. et al. Bacterial vesicle-cancer cell hybrid membrane-coated nanoparticles for tumor specific immune activation and photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces* 2020;12(37):41138–47. DOI: 10.1021/acsami.0c13169
59. Meng Y., Chen S., Wang C., Ni X. Advances in composite biofilm biomimetic nanodrug delivery systems for cancer treatment. *Technol Cancer Res Treat* 2024;23:15330338241250244. DOI: 10.1177/15330338241250244
60. Chen Q., Huang G., Wu W. et al. A hybrid eukaryotic-prokaryotic nanopatform with photothermal modality for enhanced antitumor vaccination. *Adv Mater* 2020;32(16):e1908185. DOI: 10.1002/adma.201908185
61. Rommási F. Bacterial-based methods for cancer treatment: what we know and where we are. *Oncol Ther* 2022;10(1):23–54. DOI: 10.1007/s40487-021-00177-x
62. Behrouzi A., Nafari A.H., Siadat S.D. The significance of microbiome in personalized medicine. *Clin Transl Med* 2019;8(1):16. DOI: 10.1186/s40169-019-0232-y
63. Partula V., Mondot S., Torres M.J. et al. Associations between usual diet and gut microbiota composition: results from the Milieu Intérieur cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2019;109(5):1472–83. DOI: 10.1093/ajcn/nqz029
64. Koponen K.K., Salosensaari A., Ruuskanen M.O. et al. Associations of healthy food choices with gut microbiota profiles. *Am J Clin Nutr* 2021;114(2):605–16. DOI: 10.1093/ajcn/nqab077
65. da Silva T.F., Casarotti S.N., de Oliveira G.L.V., Penna A.L.B. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics on the biochemical, clinical, and immunological markers, as well as on the gut microbiota of obese hosts. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;61(2):337–55. DOI: 10.1080/10408398.2020.1733483
66. Serban D.E. Gastrointestinal cancers: influence of gut microbiota, probiotics and prebiotics. *Cancer Lett* 2014;345(2):258–70. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.013
67. Vivarelli S., Falzone L., Basile M.S. et al. Benefits of using probiotics as adjuvants in anticancer therapy (Review). *World Acad Sci J* 2019;1(3):125–35. DOI: 10.3892/wasj.2019.13
68. Chen S., Chen Y., Ma S. et al. Dietary fibre intake and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Oncotarget* 2016;7(49):80980–9. DOI: 10.18632/oncotarget.13140
69. Cong J., Zhou P., Zhang R. Intestinal microbiota-derived short chain fatty acids in host health and disease. *Nutrients* 2022;14(9):1977. DOI: 10.3390/nu14091977
70. Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh I. et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods* 2019;8(3):92. DOI: 10.3390/foods8030092
71. Hamada T., Nowak J.A., Milner D.A. Jr. et al. Integration of microbiology, molecular pathology, and epidemiology: a new paradigm to explore the pathogenesis of microbiome-driven neoplasms. *J Pathol* 2019;247(5):615–28. DOI: 10.1002/path.5236
72. Yano Y., Abnet C.C., Poustchi H. et al. Oral health and risk of upper gastrointestinal cancers in a large prospective study from a high-risk region: golesan cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2021;14(7):709–18. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0577
73. Newman K.L., Kamada N. Pathogenic associations between oral and gastrointestinal diseases. *Trends Mol Med* 2022;28(12):1030–9. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.05.006
74. Teratani T., Mikami Y., Nakamoto N. et al. The liver-brain-gut neural arc maintains the Treg cell niche in the gut. *Nature* 2020;585(7826):591–6. DOI: 10.1038/s41586-020-2425-3
75. Mikami Y., Tsunoda J., Kiyohara H. et al. Vagus nerve-mediated intestinal immune regulation: therapeutic implications of inflammatory bowel diseases. *Int Immunol* 2022;34(2):97–106. DOI: 10.1093/intimm/dxab039

Вклад авторов

Л.Г. Соленова: концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание текста;

Н.И. Рыжова: сбор, анализ, интерпретация данных;

Г.А. Белицкий: внесение принципиальных позиций в концепцию исследования, доработка текста;

И.А. Антонова: формирование и работа со списком литературы;

К.И. Кирсанов: редактирование, подготовка текста к публикации;

М.Г. Якубовская: концепция и дизайн исследования, сбор, анализ, интерпретация данных, редактирование.

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Author's contributions

L.G. Solenova: concept and design of the study, data collection, analysis, writing of the text;

N.I. Ryzhova: collection, analysis, interpretation of data;

G.A. Belitsky: introduction of fundamental positions into the study concept, text revision;

I.A. Antonova: processing of the references list;

K.I. Kirsanov: editing, preparation of the text for publication;

M.G. Yakubovskaya: concept and design of research, data collection, analysis, interpretation, editing.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

ORCID авторов / ORCID of author

Л.Г. Солёнова / L.G. Solenova: <https://orcid.org/0000-0002-4443-8376>

Н.И. Рыжова / N.I. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0002-4224-6303>

Г.А. Белицкий / G.A. Belitsky: <https://orcid.org/0000-0002-3167-7204>

И.А. Антонова / I.A. Antonova: <https://orcid.org/0009-0004-3482-8954>

К.И. Кирсанов / K.I. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0002-8599-6833>

М.Г. Якубовская / M.G. Yakubovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 23-65-00003).

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 23-65-00003).

Статья поступила: 19.09.2024. Принята в печать: 21.10.2024. Опубликовано онлайн: **.2024.

Article submitted: 19.09.2024. Accepted for publication: 21.10.2024. Published online: **.2024.