



© CC BY М. Ф. Вечерковская, Г. В. Тец, В. В. Тец, 2020  
УДК 616-006 : 616.34 : 579.8.019.941  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-14-27

**М. Ф. Вечерковская\*, Г. В. Тец, В. В. Тец**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## МИКРОБИОТА И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (обзор литературы)

Поступила в редакцию 03.11.2020 г.; принята к печати 15.02.2021 г.

### Резюме

Представлены современные данные о вкладе микробиоты человека в развитие неопластических заболеваний, механизмы клеточной трансформации и эффективность химиотерапии. Описаны методы изучения микробиоты при опухолевых заболеваниях, перспективы создания неинвазивных методов диагностики неоплазий.

**Ключевые слова:** микробиота, канцерогенез, химиотерапия, диагностика

**Для цитирования:** Вечерковская М. Ф., Тец Г. В., Тец В. В. Микробиота и онкологические заболевания (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(4):14–27. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-14-27.

\* **Автор для связи:** Мария Фёдоровна Вечерковская, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: mashavecher@yahoo.com.

**Maria F. Vecherkovskaya\*, George V. Tetz, Victor V. Tetz**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## MICROBIOTA AND CANCER (review of literature)

Received 03.11.2020; accepted 15.02.2021

### Summary

Article presents current data on the contribution of the human microbiota to the development of oncological conditions, microbial impact on cell transformation, influence on chemotherapy outcome. Brief description of the methods used for studying microbiota in carcinogenesis as well as prospects of creating non-invasive diagnostic tools is given.

**Keywords:** microbiota, carcinogenesis, chemotherapy, diagnostics

**For citation:** Vecherkovskaya M. F., Tetz G. V., Tetz V. V. Microbiota and cancer (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(4):14–27. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-14-27.

\* **Corresponding author:** Maria F. Vecherkovskaya, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: mashavecher@yahoo.com.

### ВВЕДЕНИЕ

Микробиота — совокупность микроорганизмов, симбионтов и патогенов (бактерий, вирусов, грибов, простейших, бактериофагов), постоянно присутствующих в различных биотопах организма человека. Отдельно рассматривают споробактериоту — совокупность спорообразующих бактерий [1], виром — вирусы, входящие в состав микро-

биоты [2], фагобиом — бактериальные вирусы, тесно связанные с бактериями микробиоты [3], и микобиом — совокупность грибов в микробиоте [4]. Микроорганизмы, составляющие микробиоту человека, широко представлены на коже и эпителиальных тканях, на поверхности респираторных путей, в тканях экзокринных органов (молочной, поджелудочной железы, влагалище,

Таблица 1

## Неопластические процессы, вызываемые микроорганизмами

Table 1

## Neoplastic processes caused by microorganisms

Тип новообразования	Возбудитель
Карцинома шейки матки, карциномы аногенитальной и орофаренгиальной области у женщин и мужчин	Вирус папилломы человека типов 5, 6, 11, 16, 18 и др. [28]
Гепатоцеллюлярная карцинома	Вирус гепатита В [28]
Гепатоцеллюлярная карцинома, неходжкинская лимфома	Вирус гепатита С [28]
Саркома Капоши, ходжкинская и неходжкинская лимфомы, карциномы шейки матки, ануса, конъюнктивы	Вирус иммунодефицита человека, тип 1 [28]
Саркома Капоши, лимфома	Вирус герпеса, тип 8 [28]
Нозофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, ходжкинская и неходжкинская лимфомы, экстра-нодальная nk/T-клеточная лимфома назальный тип	Вирус Эпштейн – Барр [28]
T-клеточный лейкоз и лимфома	T-лимфоцитотропный вирус [28]
Карцинома Меркеля	Полиомавирус тип 5 [29]
Гепатоцеллюлярная карцинома	Афлатоксин В1 <i>Aspergillus flavus</i> [28]
Холангиокарцинома	<i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Opisthorchis viverrini</i> (печеночный сосальщик, трематоды) [28]
Рак мочевого пузыря	<i>Schistosoma haematobium</i> (трематоды) [28]
Карцинома желудка, MALT-лимфома желудка	<i>Helicobacter pylori</i> [28]
Карцинома желчного пузыря	<i>Salmonella enterica</i> серовар <i>typhi</i> [30]
Колоректальный рак	<i>Salmonella enteritidis</i> [31]
Карцинома шейки матки, яичников	<i>Chlamydia trachomatis</i> [28, 32]
Колоректальный рак	<i>Fusobacterium nucleatum</i> [33]
Колоректальный рак	<i>Escherichia coli</i> [34]
Колоректальный рак	<i>Bacteroides fragilis</i> [35]
Рак предстательной железы	<i>Propionibacterium acnes</i> [36, 37]

матке, плаценте, мочевом пузыре и желудочно-кишечном тракте [5 – 12]. Сравнительно недавно появились данные о бактериях, выявленных при помощи культуральных и метагеномных методов исследования в головном мозге [13, 14].

Метагеномные исследования, направленные на выявление генов микроорганизмов, находящихся в образце, проведенные методами сиквенирования гена 16S рНК бактерий и полногеномного сиквенирования (бактерии, вирусы, включая бактериальные, грибы, простейшие, гельминты), показали значительную разницу в структуре микробиоты здоровых и больных различными заболеваниями людей и легли в основу представлений о роли микроорганизмов в патологии [15 – 21]. Метагеномные исследования позволяют оценить разнообразие (количество видов) и представленность (количество копий одного гена, т. е. сколько представителей одного вида микроорганизмов) в образце. Структура микробиоты конкретной локализации, при изучении нескольких образцов с помощью метагеномного анализа, оценивается по различным критериям, включая  $\alpha$ -разнообразие – характеризует разнообразие,

в то время как  $\beta$ -разнообразие – описывает разнородность (совпадения или расхождения) в представленности видов микроорганизмов между образцами [22]. Установлено, что структура микробиоты зависит от разных причин и, в частности, от генотипа хозяина. Разница в видовом составе микробиоты неродственных людей выше, чем у генетически родственных [23]. Более того, микробиота dizиготных близнецов имеет большую выраженность  $\beta$ -разнообразия, чем монозиготных [23]. При картировании генома человека с целью выявить участки, влияющие на структуру микробиоты и ее наследуемость, оказалось, что некоторые локусы, связанные с особенностями микробиоты, расположены в непосредственной близости от локусов, связанных с рисками развития заболеваний [24, 25]. На модели мышей показано, что диета с низким содержанием пищевых волокон на протяжении нескольких поколений приводит к прогрессирующей наследуемой утрате разнообразия микробиоты, вплоть до полного исчезновения некоторых таксонов. Такой результат свидетельствует о возможности передачи признаков, в частности, предрасположенности к опухолевым

Таблица 2

**Ключевые представители микробиоты, выявленные при метагеномных исследованиях образцов опухоли при неоплазиях различных локализаций**

Table 2

**Key microbiota representatives identified during metagenomic studies of tumor samples in various cancers**

Вид неоплазии	Представители микробиоты в опухолевой ткани по сравнению с контролем (p<0,05)
Рак предстательной железы	↑ <i>Astroviridae</i> , <i>Borrelia spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Capillaria spp.</i> , <i>Entamoeba</i> , <i>Enterobius</i> , <i>Histoplasma spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Mansonella spp.</i> , <i>Porphyromonas spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Streptobacillus spp.</i> , в опухолевых тканях с индексом 6 – 7 по шкале Глисона, <i>Helicobacter spp.</i> , HPV18, KSHV, <i>Polyomaviridae</i> в опухолевых тканях с индексом >6 по шкале Глисона [38]; ↑ <i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Anaerococcus lactolyticus</i> , <i>Anaerococcus obesiensis</i> , <i>Actinobaculum schaalii</i> , <i>Varibaculum cambriense</i> , <i>Propionimicrobium lymphophilum</i> [39]
Рак поджелудочной железы	↑ <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonadaceae</i> , <i>Moraxellaceae</i> , <i>Enterococcaceae</i> [40]
Рак молочной железы	↑ <i>Bacillus spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Comamonadaceae</i> , <i>Bacteroidetes</i> ; ↓ <i>Prevotella spp.</i> , <i>Lactococcus spp.</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Micrococcus spp.</i> [41]; ↑ <i>Alistipes spp.</i> , <i>Sphingomonas spp.</i> , <i>Methylbacterium spp.</i> [42]; ↑ <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Atopobium spp.</i> , <i>Hydrogenophaga spp.</i> , <i>Gluconacetobacter spp.</i> , <i>Lactobacillus</i> [43]
Рак легких	↑ <i>Acidovorax spp.</i> , <i>Brevundimonas spp.</i> , <i>Comamonas spp.</i> , <i>Tepidimonas spp.</i> , <i>Rhodoferrax spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Leptothrix spp.</i> , <i>Polaromonas spp.</i> , <i>Anaerococcus spp.</i> [44]
Рак пищевода	↑ <i>Fusobacterium nucleatum</i> [45]; ↑ <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i> [46]; ↑ <i>Campylobacter</i> [47]
Колоректальный рак	↑ <i>Fusobacterium spp.</i> , энтеротоксигенные <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Streptococcus gallolyticus</i> [48]; ↑ <i>Selenomonas spp.</i> , <i>Leptotrichia spp.</i> [33]

Примечание: указано увеличение ↑ или уменьшение ↓ количества таксономических единиц.

заболеваниям, таким как колоректальный рак, микробиотой, чем исключительно генетическими или эпигенетическими механизмами [26].

### МИКРОБИОТА ПРИ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Формирование опухолевых клеток происходит в результате серии генетических модификаций, которые нарушают регулирование клеточного метаболизма, деления и смерти [27]. Такие генетические модификации могут происходить под влиянием физических, химических и биологических мутагенов. Считается, что от 15 до 20 % злокачественных новообразований имеют инфекционное происхождение [28]. Наиболее изученными являются механизмы канцерогенеза, связанные с инфицированием вирусами. Показана роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки, вирусов гепатита В и С в формировании гепатоцеллюлярной карциномы. Однако вирусы представляют лишь один сегмент микробиоты. В табл. 1 приведены данные эпидемиологических и экспериментальных исследований, подтверждающих роль различных микроорганизмов в развитии онкологических заболеваний.

С развитием метагеномных методов исследований появилась возможность оценить микробиом (совокупность генов микробиоты) биоптатов при неопластических процессах различной локали-

зации. Таким образом, постепенно формируется представление о различии в микробном составе, представленности видов и возможном влиянии микроорганизмов на развитие и течение патологического процесса. В табл. 2 приведены обобщенные данные метагеномных исследований опухолевого материала при неопластических заболеваниях.

Следует отметить, что метагеномные исследования имеют ряд ограничений. Во-первых, они определяют микробный состав сформировавшейся опухоли, в которой уже происходит воспалительный ответ, проявляющийся инфильтрацией иммунными клетками и нарушением клеточного метаболизма (гипоксия, понижение pH), что само по себе может служить причиной изменения микробиоты в конкретной локализации. Во-вторых, метагеномное секвенирование не дает представления о пространственном распределении микроорганизмов, в частности, организации микробных сообществ и биопленок, что является не менее важным, чем знание о представленности различных таксонов [49]. Наконец, метагеномный анализ, основанный на секвенировании гена 16S рРНК, не обладает достаточной разрешающей способностью и зачастую не позволяет отличить бактерии разных видов внутри одного рода, а также не позволяет оценить важнейшие характеристики бактерий, такие как токсигенность, особенности метаболизма, транспортные системы и т. д. [50].

Таблица 3

## Бактериальные механизмы канцерогенеза

Table 3

## Microbial factors involved in cancerogenesis

Микроорганизм	Механизм действия	Роль в канцерогенезе
Грамотрицательные бактерии	Гиперстимуляция TLR2- и TLR4-опосредованного воспаления, индукция IL17/23, CIP [71, 72]	Хроническое воспаление, воспалительный характер опухолевого микроокружения, иммуномодуляция, истощение репаративных процессов в клетке, влияние на p53-супрессор, ингибирование апоптоза
<i>Clostridium spp.</i>	Продукция дезоксихолиновой кислоты из желчи, индукция IL1 $\beta$ и IL6 [73]	
Токсигенные <i>Bacteroides fragilis</i>	Индукция IL17, вытеснение T $\alpha$ 17, стимуляция пролиферации клеток, расщепление кадгерина 1-го типа [74]	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Индукция IL6, IL8, IL18, NF- $\kappa$ B [33]	
<i>Helicobacter pylori</i>	Индукция IL1B, IL8, NF- $\kappa$ B в ответ на CagA, VacA [75]	
<i>Propionibacterium acnes</i>	Индукция IL6, IL8, IFN- $\gamma$ [76]	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Индукция иммуносупрессоров [33]	Избегание системы иммунитета
<i>Helicobacter pylori</i>	Индукция Трег, гиперстимуляция эпителиального PD-L1, ингибирование Т-клеточной пролиферации [77]	
<i>Salmonella enterica серовар typhi</i>	Липид А деацетилаза PagL пальмитоилтрансфераза PagP $\rightarrow$ модификация липида А, 100-кратное снижение эффективности узнавания TLR4 [78]	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Связывание кадгерина 1-го типа и $\beta$ -катенина [79]	Продолжительная стимуляция клеточной пролиферации
<i>Helicobacter pylori</i>	Уменьшение p27 в эпителиальных клетках, нарушение регуляции клеточного цикла [77]	
<i>Propionibacterium acnes</i>	Гиперстимуляция COX-2 [76]	
<i>Helicobacter pylori</i>	CDT, Формирование активных форм кислорода в ответ на инфекцию [77]	Повреждение геномной ДНК
<i>Escherichia coli</i>	Колибактин, прямое повреждение ДНК [58]	

В то же время данные о филогенетическом разнообразии микробных популяций, полученные в результате многочисленных метагеномных исследований, в который раз указали на огромную пропасть между представленными в микробиоте видами и культивируемыми микроорганизмами, доступными для полноценного изучения. В этой связи в последние годы увеличивается число исследований, направленных на поиск методик культивирования бактерий микробиоты человека, которые раньше относили исключительно к пока не культивируемым бактериям [51–52]. Так, из биопсийного материала выделены новые виды бактерий при раке тонкого кишечника, желудка, при исследовании микробиоты пациентов с онкогематологическими заболеваниями [53–56]. Возможность получения чистых культур бактерий является ключевым этапом в понимании роли микробиоты в неопластических процессах, поскольку только изолированные бактериальные популяции могут быть всесторонне изучены и использованы в экспериментальных моделях.

### МЕХАНИЗМЫ ТРАНСФОРМАЦИИ КЛЕТОК ПОД ВЛИЯНИЕМ МИКРООРГАНИЗМОВ

Изучение роли бактериальных факторов в формировании неоплазий проводится на экспериментальных моделях, включающих в себя

культуры клеток и мышей-гнотобионтов (мышь, лишенные микробиоты, находящиеся в стерильных условиях). Так, например, моноинфицирование APC<sup>min/+</sup>-мышей (модель колоректального рака), *Fusobacterium nucleatum*, приводит к ускоренному развитию и прогрессии опухоли по сравнению с контролем [33]. Кроме того, в опухолях, индуцированных *F. nucleatum*, обнаруживается увеличение числа миелоедных клеток-супрессоров, которые связывают с экспансивным развитием неоплазий и ухудшением прогноза [57]. В других работах показана роль различных штаммов *Escherichia coli* в развитии опухолевых процессов. Так, моноассоциация интерлейкин-10 (IL-10) нокаутных мышей штаммами *E. coli pks 1*, продуцирующими генотоксин колибактин, приводит к развитию злокачественных новообразований, в то время как при инфицировании штаммом  $\Delta pks$  (не продуцирующим генотоксин колибактин) наблюдается появление только доброкачественных опухолей [58]. В модели «азоксиметан/декстран сульфат натрия»-ассоциированной карциномы (АОМ/ДСН) трансплантация микробиоты мышей, у которых сформировалась карцинома, мышам-гнотобионтам приводит к ускоренному формированию и более тяжелому течению неоплазии, по сравнению с животными, которым провели трансплантацию микробиоты не сформировавших опухоль доноров

Таблица 4

Механизмы взаимодействия микробиоты с химиотерапевтическими препаратами

Table 4

Mechanisms and effects of microbiota interaction with chemotherapy drugs

Механизм	Препарат	Микроорганизм	Эффект
Транслокация	Циклофосфамид, Доксорубин	<i>Lactobacillus johnsonii</i> , <i>Lactobacillus murinus</i> , <i>Enterococcus hirae</i> , <i>Barnesiella intestinihominis</i>	Преодоление кишечного барьера, проникновение в лимфоидные органы, накопление Тх17 и Тх1 [81, 85]
Иммуномодуляция	Циклофосфамид	<i>Lactobacillus</i>	Накопление Тх17 и Тх1 [81]
	СрС-олигодеоксинуклеотиды	<i>Ruminococcus</i> , <i>Alistipes</i>	Взаимодействие с опухолевыми специфическими миелоидными клетками [86]
	Оксалиплатин	Не выделены	Взаимодействие с TLR4 миелоидных клеток [86]
	Блокаторы CTLA-4	<i>Bacteroidales</i>	Снижение активации эффекторных CD4+ -клеток [87]
	Анти-PD-L1	<i>Bifidobacterium</i>	Индукция опухолевыми специфическими Т-клеток [82]
	Метотрексат	Не выделены	Уменьшение повреждения тонкого кишечника через TLR2- и р-гр-транспортёры [88]
Метаболизм	Иринотекан	Не выделены	Редукция микробиома ингибирует абсорбцию Иринотекана и снижает активность эпителиальных карбоксилэстераз [89]
	Ипилимумаб	<i>Bacteroidetes</i>	Колит [90]
Энзимная деградация	5-фтор-2'-дезоксифлуоридин, 5-трифторотимидин, гемцитабин	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	Нуклеозид-фосфорилазы, лимитирующие цитостатическую активность [83 – 91]
	Иринотекан	Бактерии, продуцирующие β-глюкуронидазу	Реактивация SN-38, повышение токсичности препарата [92]
Уменьшение разнообразия видов	Кармустин, Этопозид, Цитарабин, Мелфалан	Актобактерии, протеобактерии	Сдвиг в сторону видов, вызывающих колит [84]
	Метотрексат	Анаэробы, стрептококки, <i>Bacteroides</i>	Мукозит, диарея [93]

[59]. К злокачественной трансформации при бактериальной инфекции приводит взаимодействие с отдельными компонентами бактерий (ЛПС, клеточная стенка, жгутики), влияние выделяемых микробных токсинов, эффекторных белков и модификация иммунного ответа (табл. 3). Так, наличие капсулы позволяет избежать фагоцитоза и поддерживать длительную инфекцию и воспаление, которое ассоциировано с озлокачествлением [60, 61]. Модификация липополисахарида и флагеллина жгутиков *Helicobacter pylori* делают их неузнаваемыми для TLR4- и TLR5-рецепторов соответственно, препятствуя секреции IL-8 и последующего иммунного ответа [62, 63]. Адгезины бактерий обуславливают избирательное взаимодействие с клетками хозяина, так, например, фибронектин-связывающий белок позволяет формировать β-молнии в цитоплазматической мембране, обеспечивающие проникновение бактерий в нефагоцитирующие клетки [64]. Расположенные на поверхности бактерий молекулы

модифицируют сигнальные каскады клетки, вмешиваясь в регуляцию клеточных процессов. Адгезин CagL *Helicobacter pylori* отвечает за прикрепление к эпителию желудка и контролирует индукцию секреции гастрина, приводя к развитию гипергастринемии – основного фактора развития аденокарциномы [65]. Бактерии синтезируют цитолитические токсины, позволяющие элиминировать иммунные клетки, токсины, ингибирующие синтез белка и нарушающие клеточный метаболизм [66]. Цитолетальный токсин, колибактин и эндонуклеазы бактерий повреждают ДНК клетки, истощая репаративные процессы и приводя к появлению мутаций [67]. Эффекторные белки *Salmonella enterica serovar typhi* и *Salmonella enteritidis*, в частности, AvtA, модулируют иммунный ответ, апоптоз и увеличивают пролиферацию эпителиальных клеток [68]. В недавних исследованиях показано изменение терморезистентности белков плазмы под влиянием матричной ДНК *Escherichia coli*



и *Pseudomonas aeruginosa*. Матрикса ДНК этих бактерий приводит к изменению белкового профиля и формированию изоформ белков, характерных для онкологических заболеваний [69]. Совсем недавно опубликована гипотеза о формировании опухолевых клеток *de novo* путем гибридизации бактериальной и клеточной ДНК [70].

### ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ОРГАНИЗМА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ

Большую роль в развитии онкологических заболеваний играет микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Помимо нарушений клеточного цикла, модификации клеточных процессов и изменения иммунного ответа, микробиота вмешивается в метаболизм химиотерапевтических препаратов. Микроорганизмы, входящие в состав микробиоты, обладают высоким метаболическим потенциалом (метаболом), а совокупный ее геном кодирует большое количество ферментов. Микробиота оказывает прямое и не прямое влияние на токсичность и эффективность химиотерапевтических препаратов. Существуют различные варианты взаимодействия между микробиотой — организмом хозяина и противоопухолевыми препаратами (табл. 4). Один из них заключается в том, что противоопухолевые препараты (Циклофосфамид, Доксорубин и др.) нарушают целостность кишечного барьера, освобождают путь для транслокации бактерий в лимфоидные органы и системный кровоток, приводя к развитию мукозита и (или) системных инфекций.

С другой стороны, микробиота кишечника может усиливать токсическое действие противоопухолевой терапии. Например, бактериальные  $\beta$ -глюкуронидазы способствуют реактивации SN-38 — активного метаболита Иринотекана, повышая токсичность препарата [80]. В то же время, как было недавно показано, эффективность противоопухолевой терапии, включая анти-PD1/PDL1-иммунотерапию, напрямую зависит от состава микробиоты. Так, снижение представленности *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus murinus* и *Enterococcus hirae*, способствующих накоплению Tx17 и Tx1, приводит к снижению эффективности проводимого лечения [81]. *Bifidobacterium spp.* увеличивает индукцию тумор-специфичных Т-клеток и их накопление в опухолевых тканях, опосредуя действие анти-PD-L1-моноклональных антител [82]. *Mycoplasma hyorhinis*, ассоциируемая с различными неоплазиями, включая карциному желудка, кодирует тимидин фосфорилазу, которая значительно снижает цитостатическую активность нуклеозидных аналогов Пиримидина. Цитидин дезаминаза, этого же микроба, делает неэффективной терапию Гемцитабином [83]. Снижение разнообразия видов бактерий под влиянием химиотерапии приводит к нарушению метаболических путей, участвующих в воспалении

и деградации ксенобиотиков, что приводит к развитию мукозита [84].

### МИКРОБНЫЕ МАРКЕРЫ НЕОПЛАЗИЙ

Корреляция определенного микробного состава, выявленная при ассоциативных метагеномных исследованиях, с опухолями различной локализации используется в разработке неинвазивных методов диагностики, стадирования и контроля лечения [94]. Наибольшее число исследований посвящено колоректальному раку. На примере сравнения пациентов с аденомой, колоректальным раком и здоровых людей было показано, что микробиота является одним из существенных критериев риска развития злокачественной опухоли кишечника, наряду с весом, возрастом, диетой и семейной предрасположенностью [95]. Недавно прослежена связь дисбиоз микробиоты слюны некурящих женщин с раком легких. В работе приведены данные о корреляции микробиоты слюны с иммуноцитохимическими маркерами при данном заболевании [96]. В настоящий момент нет готового диагностикума ни для одного из исследуемых видов неоплазий, очевидно, что подобные инструменты исследования появятся в ближайшее время.

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Tetz G., Tetz V. Introducing the sporobiota and sporobiome. Gut Pathog // BioMed. Central. —2017. — Vol. 9, № 1. — P. 1–6. Doi: 10.1186/s13099-017-0187-8.
2. Ogilvie L. A., Jones B. V. The human gut virome. — a multifaceted majority // Front Microbiol. —2015. — Vol. 6, № 368. — P. 1753–1712. Doi: 10.3389/fmicb.2015.00918.
3. Tetz G. V., Ruggles K. V., Zhou H. et al. Bacteriophages as potential new mammalian pathogens // Scientific Reports. Springer US. — 2017. — Vol. 7, № 1. — P. 1–9. Doi: 10.1038/s41598-017-07278-6.
4. Nash A. K., Auchtung T. A., Wong M. C. et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. Microbiome // Microbiome. — 2017. — Vol. 5, № 1. — P. 1–13. Doi: 10.1186/s40168-017-0373-4.

5. Byrd A. L., Belkaid Y., Segre J. A. The human skin microbiome. *Nature Publishing Group // Nature Publishing Group.* – 2018. – Vol. 16, № 3. – P. 143–155. Doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
6. Beck J. M., Young V. B. Research GHT. 2012. The microbiome of the lung // Elsevier. – 2012. – Vol. 160, № 4. – P. 258–266. Doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.005.
7. Francis P., Tangney M., Reid G. et al. Microbiota of Human Breast Tissue. – 2014. – Vol. 80, № 10. – P. 3007–3014. Doi: 10.1128/AEM.00242-14.
8. Castillo E., Meier R., Koestler D. C. et al. The Microbiomes of Pancreatic Tissue in Pancreatic Cancer and Non-Cancer Subjects. *bioRxiv // Cold Spring Harbor Laboratory.* – 2017. – Vol. 44, № 5. – P. 189043. Doi: 10.1101/189043.
9. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *The American Journal of Obstetrics & Gynecology / S. Greenbaum, G. Greenbaum, J. Y. Moran-Gilad, A. Weintraub // Elsevier Inc.* – 2019. – Vol. 220, № 4. – P. 1–12. Doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1089.
10. Aagaard K., Ma J., Antony K. M. et al. The Placenta Harbors a Unique Microbiome // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 6, № 237. – P. 65–65. Doi: 10.1126/scitranslmed.3008599
11. Aragón I. M., Herrera-Imbroda B. The urinary tract microbiome in health and disease // Elsevier. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 128–138. Doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001.
12. Cani P. D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut. BMJ Publishing Group.* – 2018. – Vol. 67, № 9. – P. 1716–1725. Doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
13. Miklossy J. Alzheimer's disease – a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation // BioMed. Central.* – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 1–16. Doi: 10.1186/1742-2094-8-90.
14. Emery D. C., Shoemark D. K., Batstone T. E. et al. 16S rRNA Next Generation Sequencing Analysis Shows Bacteria in Alzheimer's Post-Mortem Brain // *Front Aging Neurosci.* – 2017. – Vol. 9. – P. 419–413. Doi: 10.3389/fnagi.2017.00195.
15. Goodrich J. K., Di Rienzi S. C., Poole A. C. et al. Conducting a microbiome study // *Cell.* – 2014. – Vol. 158, № 2. – P. 250–262. Doi: 10.1016/j.cell.2014.06.037.
16. Weinstock G. M. Genomic approaches to studying the human microbiota // *Nature.* – 2012. – Vol. 489, № 7415. – P. 250–256. Doi: 10.1038/nature11553.
17. Wang B., Yao M., Lv L. et al. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering. Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company.* – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 71–82. Doi: 10.1016/J.ENG.2017.01.008.
18. Stiemsma L. T., Michels K. B. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatrics.* – 2018. – Vol. 141, № 4. – P. e20172437–24. Doi: 10.1542/peds.2017-2437.
19. Honda K., Littman D. R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease // *Nature.* – 2016. – Vol. 535, № 7610. – P. 75–84. Doi: 10.1038/nature18848.
20. Gilbert J. A., Quinn R. A., Debelius J. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease // *Nature.* – 2016. – Vol. 535, № 7610. – P. 94–103. Doi: 10.1038/nature18850.
21. Kho Z.Y., Lal S. K. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease // *Front Microbiol.* – 2018. – Vol. 14, № 9. – P. 215–223. Doi: 10.3389/fmicb.2018.01835.
22. Morgan X. C., Huttenhower C. Chapter 12. Human microbiome analysis / eds by F. Lewitter, M. Kann // *PLoS Comput Biol // Public Library of Science.* – 2012. – Vol. 8, № 12. – P. e1002808. Doi: 10.1371/journal.pcbi.1002808.
23. Goodrich J. K., Waters J. L., Poole A. C. Human Genetics Shape the Gut Microbiome // *Cell. Cell Press.* – 2014. – Vol. 159, № 4. – P. 789–799. Doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.
24. Wang J., Thingholm L. B., Skieceviciene J. et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota // *Nat Genet.* – 2016. – Vol. 48, № 11. – P. 1396–1406. Doi: 10.1038/ng.3695.
25. Benson A. K. The gut microbiome—an emerging complex trait. *Nature Publishing Group. Nature Publishing Group.* – 2016. – Vol. 48, № 11. – P. 1301–1302. Doi: 10.1038/ng.3707.
26. Sonnenburg E. D., Smits S. A., Tikhonov M. et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations // *Nature. Nature Publishing Group.* – 2016. – Vol. 529, № 7585. – P. 212–215. Doi: 10.1038/nature16504.
27. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development / S. Powers, W. Zhu, S. Wu, Y. A Han-nun // *Nature. Nature Publishing Group.* – 2015. – Vol. 529, № 7584. – P. 1–15. Doi: 10.1038/nature16166.
28. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans // *Biological agents. Volume 100 B: A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.* – 2012. – Vol. 100. – P. 1–441. PMID: 23189750. PMID: PMC4781184.
29. Liu W., MacDonald M. Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma // Elsevier. – 2016. – Vol. 20. – P. 20–7. Doi: 10.1016/j.coviro.2016.07.011.
30. Scanu T., Spaapen R. M., Bakker J. M. et al. Salmonella Manipulation of Host Signaling Pathways Provokes Cellular Transformation Associated with Gallbladder Carcinoma // *Cell. Host. and Microbe.* – 2015. – Vol. 17, № 6. – P. 763–774. Doi: 10.1016/j.chom.2015.05.002.
31. Mughini-Gras L., Schaapveld M., Kramers J. et al. Increased colon cancer risk after severe Salmonella infection. *Schildgen O, editor. PLoS ONE // Public Library of Science.* – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. e0189721. Doi: 10.1371/journal.pone.0189721.
32. Trabert B., Waterboer T. Antibodies Against Chlamydia trachomatis and Ovarian Cancer Risk in Two Independent Populations // *JNCI J Natl Cancer Inst.* – 2019. – Vol. 111, № 2. Doi: 10.1093/jnci/djy084.
33. Kostic A. D., Chun E., Robertson L. et al. Fusobacterium nucleatum Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment // *Cell Host and Microbe. Cell Press.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 207–215. Doi: 10.1016/j.chom.2013.07.007.
34. Buc E., Dubois D., Sauvanet P. et al. High prevalence of mucosa-associated E. coli producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer / eds by J. R. Battista // *PLoS ONE. Public Library of Science.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. e56964. Doi: 10.1371/journal.pone.0056964.
35. Toprak N. U., Yagci A., Gulluoglu B. M. et al. Possible role of Bacteroides fragilis enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2006. – Vol. 12, № 8. – P. 782–786. Doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01494.x.
36. Cohen R. J., Shannon B. A. Propionibacterium acnes associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution // *The Journal Of Urology.* – 2005. – Vol. 173. – P. 1969–1974. Doi: 10.1097/01.ju.0000158161.15277.78.
37. Shinohara D. B., Vaghasia A. M., Yu S.-H. et al. A mouse model of chronic prostatic inflammation using a human prostate cancer-derived isolate of Propionibacterium

- acnes. Prostate. – 2013. – Vol. 73, № 9. – P.1007–1015. Doi: 10.1002/pros.22648.
38. *Banerjee S., Alwine J. C., Wei Z. et al.* Microbiome signatures in prostate cancer // *Carcinogenesis*. – 2019. – Vol. 349. – P. 7–16. Doi: 10.1093/carcin/bgz008.
39. *Shrestha E., White J. R., Yu S.-H. et al.* Profiling the Urinary Microbiome in Men with Positive versus Negative Biopsies for Prostate Cancer // *Journal of Urology*. – 2018. – Vol. 199, № 1. – P. 161–171. Doi: 10.1016/j.juro.2017.08.001.
40. *Geller L. T., Barzily-Rokni M., Danino T. et al.* Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine // *Science*. – 2017. – Vol. 357, № 6356. – P. 1156–1160. Doi: 10.1126/science.aah5043.
41. *Urbaniak C., Gloor G. B., Brackstone M. et al.* The Microbiota of Breast Tissue and Its Association with Breast Cancer / eds by H. Goodrich-Blair // *Applied microbiology / American Society for Microbiology*. – 2016. – Vol. 82, № 16. – P. 5039–5048. Doi: 10.1128/AEM.01235-16.
42. *Xuan C., Shamoni J. M., Chung A. et al.* Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. Takabe K, editor. *PLoS ONE // Public Library of Science*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e83744. Doi: 10.1371/journal.pone.0083744.
43. *Hieken T. J., Chen J., Hoskin T. L. et al.* The Microbiome of Aseptically Collected Human Breast Tissue in Benign and Malignant Disease. *Scientific Reports // Nature Publishing Group*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 30751. Doi: 10.1038/srep30751.
44. *Greathouse K. L., White J. R., Vargas A. J. et al.* Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer // *Genome Biology*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 1–16. Doi: 10.1186/s13059-018-1501-6.
45. *Yamamura K., Baba Y., Nakagawa S. et al.* Human Microbiome *Fusobacterium Nucleatum* in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis // *Clin. Cancer Res.* – 2016. – Vol. 22, № 22. – P. 5574–5581. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1786.
46. *Deshpande N. P., Riordan S. M., Castaño-Rodríguez N. et al.* Signatures within the esophageal microbiome are associated with host genetics, age, and disease. *Microbiome // BioMed Central*. – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 227. Doi: 10.1186/s40168-018-0611-4.
47. *Baba Y., Iwatsuki M., Yoshida N. et al.* Review of the gut microbiome and esophageal cancer. – Pathogenesis and potential clinical implications // *Ann. Gastroenterol. Surg.* – 2017. – Vol. 1, № 2. – P. 99–104. Doi: 10.1002/ags3.12014.
48. Quantitative Profiling of Colorectal Cancer-Associated Bacteria Reveals Associations between *Fusobacterium* spp., Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF) and Clinicopathological Features of Colorectal Cancer / K. S. Viljoen, A. Dakshinamurthy, P. Goldberg, J. M. Blackburn // *McDowell A*, editor. *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0119462–21. Doi: 10.1371/journal.pone.0119462.
49. *Dejea C. M., Wick E. C., Hechenbleikner E. M. et al.* Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci USA. National Academy of Sciences*. – 2014. – Vol. 111, № 51. – P. 18321–18326. Doi: 10.1073/pnas.1406199111.
50. *Zolfo M., Tett A., Jousson O. et al.* MetaMLST: Multi-locus strain-level bacterial typing from metagenomic samples // *Nucleic Acids Research*. – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. e7–e7. Doi: 10.1093/nar/gkw837.
51. Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes / T. Clavel, J. C. Gomes-Neto, I. Lagkouvardos, A. E. Ramer-Tait // *Immunol Rev.* – 2017. – Vol. 279, № 1. – P. 8–22. Doi: 10.1111/imr.12578.
52. Overmann J., Abt B., Sikorski J. Present and Future of Culturing Bacteria. *Annu Rev Microbiol.* – 2017. – Vol. 71, № 1. – P. 711–730. Doi: 10.1146/annurev-micro-090816-093449.
53. *Tetz V., Tetz G.* Draft Genome Sequence of a Strain of *Bacillus intestinalis* sp. nov., a New Member of Sporobacteria Isolated from the Small Intestine of a Single Patient with Intestinal Cancer // *Genome Announc.* – 2017. – Vol. 5, № 22. – P. 14–12. Doi: 10.1128/genomeA.00489-17.
54. *Tetz G., Vecherkovskaya M., Zappile P. et al.* Complete Genome Sequence of *Kluyvera intestinalis* sp. nov., Isolated from the Stomach of a Patient with Gastric Cancer // *Genome Announc.* – 2017. – Vol. 5, № 43. – P. 1–2. Doi: 10.1128/genomeA.01184-17.
55. *Tetz G., Tetz V., Vecherkovskaya M.* Genomic characterization and assessment of the virulence and antibiotic resistance of the novel species *Paenibacillus* sp. strain VT-400, a potentially pathogenic bacterium in the oral cavity of patients with hematological malignancies. *Gut Pathog // BioMed. Central*. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 1–9. Doi: 10.1186/s13099-016-0089-1.
56. *Vecherkovskaya M. F., Tetz G. V., Tetz V. V.* Complete Genome Sequence of the *Streptococcus* sp. Strain VT 162, Isolated from the Saliva of Pediatric Oncohematology Patients. – 2014. – Vol. 2, № 4. Doi: 10.1128/genomeA.00647-14.
57. *Gabrilovich D. I.* Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Immunol Res // American Association for Cancer Research*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 3–8. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297.
58. *Arthur J. C., Perez-Chanona E., Mühlbauer M. et al.* Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science // American Association for the Advancement of Science*. – 2012. – Vol. 338, № 6103. – P. 120–123. Doi: 10.1126/science.1224820.
59. *Zackular J. P., Baxter N. T., Iverson K. D. et al.* The Gut Microbiome Modulates Colon Tumorigenesis // *American Society for Microbiology*. – 2013. – Vol. 4, № 6. – P. e00692–13–13. Doi: 10.1128/mBio.00692-13.
60. *Crawford R. W., Wangdi T., Spees A. M. et al.* Loss of very-long O-antigen chains optimizes capsule-mediated immune evasion by *Salmonella enterica* serovar Typhi // *American Society for Microbiology*. – 2013. – Vol. 4, № 4. – P. 63. Doi: 10.1128/mBio.00232-13.
61. *Cress B. F., Englaender J. A., He W. et al.* Masquerading microbial pathogens. – capsular polysaccharides mimic host-tissue molecules // *FEMS Microbiology Reviews*. – 2014. – Vol. 38, № 4. – P. 660–697. Doi: 10.1111/1574-6976.12056.
62. *Cullen T. W., Giles D. K., Wolf L. N. et al.* *Helicobacter pylori* versus the host. – remodeling of the bacterial outer membrane is required for survival in the gastric mucosa // *PLoS Pathog.* – 2011. – Vol. 7, № 12. – P. e1002454. Doi: 10.1371/journal.ppat.1002454.
63. *Andersen-Nissen E., Smith K. D., Strobe K. L. et al.* Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria. Proceedings of the National Academy of Sciences // *National Academy of Sciences*. – 2005. – Vol. 102, № 26. – P. 9247–9252. Doi: 10.1073/pnas.0502040102.
64. *Raubaud S., Schwarz-Linek U., Kim J. H. et al.* *Borrelia burgdorferi* binds fibronectin through a tandem beta-zipper, a common mechanism of fibronectin binding in staphylococci, streptococci, and spirochetes // *J. Biol. Chem. / American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. –



2005. – Vol. 280, № 19. – P. 18803–18809. Doi: 10.1074/jbc.M501731200.
65. *Wiedemann T., Hofbauer S., Tegtmeyer N. et al.* Helicobacter pylori CagL dependent induction of gastrin expression via a novel  $\alpha\beta 5$ -integrin-integrin linked kinase signalling complex. *Gut* // BMJ Publishing Group. – 2012. – Vol. 61, №7. – P. 986–96. Doi: 10.1136/gutjnl-2011-300525.
66. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nature Publishing Group / K. S. Sfanos, S. Yegnasubramanian, W. G. Nelson, A. M. De Marzo* // Nature Publishing Group. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 11–24. Doi: 10.1038/nrur01.2017.167.
67. *Rosadi F., Fiorentini C., Fabbri A.* Bacterial protein toxins in human cancers. *Frisan T*, editor // Pathogens and Disease. – 2016. – Vol. 74, №1. – P. 105. Doi: 10.1093/femspd/ftv105.
68. *Lu R., Wu S., Zhang Y.-G. et al.* Enteric bacterial protein AvrA promotes colonic tumorigenesis and activates colonic beta-catenin signaling pathway. *Oncogenesis* // Nature Publishing Group. – 2014. – Vol. 3, № 6. – P. e105–5. Doi: 10.1038/oncsis.2014.20
69. *Tetz V. V., Tetz G. V.* Bacterial DNA induces the formation of heat-resistant disease-associated in human plasma // Scientific Reports. – 2019. Doi: 10.1038/s41598-019-54618-9.
70. *Dong Q. L., Xing X. Y.* Cancer cells arise from bacteria. *Cancer Cell Int* // BioMed. Central. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 1–9. Doi: 10.1186/s12935-018-0699-4.
71. *Garrett W. S.* Cancer and the microbiota // Science. – 2015. – Vol. 348, № 6230. – P. 80–86. Doi: 10.1126/science.aaa4972.
72. Microbiome and Anticancer Immunosurveillance // *L. Zitvogel, M. Ayyoub, B. Routy, G. Kroemer* // Cell. – 2016. – Vol. 165, № 2. – P. 276–287. Doi: 10.1016/j.cell.2016.03.001.
73. *Yoshimoto S., Loo T. M., Atarashi K.* Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome // Nature. Nature Publishing Group. – 2013. – Vol. 499, № 7456. – P. 97–101. Doi: 10.1038/nature12347.
74. *Wu S., Rhee K.-J., Zhang M. et al.* Bacteroides fragilis toxin stimulates intestinal epithelial cell shedding and  $\gamma$ -secretase-dependent E-cadherin cleavage. *Journal of Cell Science* // The Company of Biologists Ltd. – 2007. – Vol. 120, № 11. – P. 1944–1952. Doi: 10.1242/jcs.03455.
75. *Wang F., Meng W., Wang B.* Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer // Elsevier. – 2014. – Vol. 345, № 2. – P. 196–202. Doi: 10.3892/ol.2016.5506.
76. *Fassi Fehri L., Mak T. N., Laube B.* Prevalence of Propionibacterium acnes in diseased prostates and its inflammatory and transforming activity on prostate epithelial cells // Int. J. Med. Microbiol. – 2011. – Vol. 301, № 1. – P. 69–78. Doi: 10.1016/j.ijmm.2010.08.014.
77. *Peek R. M., Blaser M. J.* Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas // Nature Reviews Cancer. – 2002. – Vol. 2, № 1. – P. 28–37. Doi: 10.1038/nrc703.
78. *Kawasaki K., Ernst R. K., Miller S. I.* 3-O-deacylation of lipid A by PagL, a PhoP/PhoQ-regulated deacylase of Salmonella typhimurium, modulates signaling through Toll-like receptor 4 // J. Biol. Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology. – 2004. – Vol. 279, № 19. – P. 20044–20048. Doi: 10.1074/jbc.M401275200.
79. *Rubinstein M. R., Wang X., Liu W.* Fusobacterium nucleatum Promotes Colorectal Carcinogenesis by Modulating E-Cadherin/ $\beta$ -Catenin Signaling via its FadA Adhesin // Cell Host and Microbe. – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 195–206. Doi: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
80. *Wardill H. R., Gibson R. J., Van Seville Y. Z. A. et al.* Irinotecan-Induced Gastrointestinal Dysfunction and Pain Are Mediated by Common TLR4-Dependent Mechanisms // Mol. Cancer Ther. American Association for Cancer Research. – 2016. – Vol. 15, № 6. – P. 1376–1386. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0990.
81. *Viaud S., Saccheri F., Mignot G. et al.* The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide // Science. – 2013. – Vol. 342, № 6161. – P. 971–976. Doi: 10.1126/science.1240537.
82. *Sivan A., Corrales L., Hubert N. et al.* Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy // Science. – 2015. – Vol. 350, № 6264. – P. 1084–1089. Doi: 10.1126/science.aac4255.
83. *Voorde J. V., Sabuncuoğlu S., Noppen S. et al.* Nucleoside-catabolizing Enzymes in Mycoplasma-infected Tumor Cell Cultures Compromise the Cytostatic Activity of the Anticancer Drug Gemcitabine // J. Biol. Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology. – 2014. – Vol. 289, № 19. – P. 13054–13065. Doi: 10.1074/jbc.M114.558924.
84. *Montassier E., Gastinne T., Vangay P. et al.* Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome // Aliment Pharmacol Ther. – 2015. – Vol. 42, № 5. – P. 515–528. Doi: 10.1111/apt.13302.
85. *Daillère R., Vétizou M., Waldschmitt N. et al.* Enterococcus hirae and Barnesiella intestinihominis Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. // Immunity. – 2016. – Vol. 45, № 4. – P. 931–943. Doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.009.
86. *Iida N., Dzutsev A., Stewart C. A. et al.* Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* // American Association for the Advancement of Science. – 2013. – Vol. 342, № 6161. – P. 967–970. Doi: 10.1126/science.1240527.
87. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota // *M. Vétizou, J. M. Pitt, R. Daillère, P. Lepage* // Science. – 2015. – Vol. 350, № 6264. – P. 1077–1079. Doi: 10.1126/science.aad1329.
88. *Frank M., Hennenberg E. M., Eyking A. et al.* TLR signaling modulates side effects of anticancer therapy in the small intestine // J. Immunol. American Association of Immunologists. – 2015. – Vol. 194, № 4. – P. 1983–1995. Doi: 10.4049/jimmunol.1402481.
89. *Kurita A., Kado S., Matsumoto T. et al.* Streptomycin alleviates irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in rats by a mechanism other than inhibition of  $\beta$ -glucuronidase activity in intestinal lumen // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2010. – Vol. 67, № 1. – P. 201–213. Doi: 10.1007/s00280-010-1310-4.
90. *Dubin K., Callahan M. K., Ren B. et al.* Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis // Nat. Comms. Nature Publishing Group. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 10391. Doi: 10.1038/ncomms10391.
91. *Bronckaers A., Balzarini J., Liekens S.* The cytostatic activity of pyrimidine nucleosides is strongly modulated by Mycoplasma hyorhinis infection. Implications for cancer therapy // Biochem. Pharmacol. – 2008. – Vol. 76, № 2. – P. 188–197. Doi: 10.1016/j.bcp.2008.04.019.
92. *Wallace B. D., Wang H., Lane K. T. et al.* Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*. American Association for the Advancement of Science. – 2010. – Vol. 330, № 6005. – P. 831–835. Doi: 10.1126/science.1191175.

93. Fijlstra M., Ferdous M., Koning A. M. et al. Substantial decreases in the number and diversity of microbiota during chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis in a rat model // *Support Care Cancer*. – 2015. – Vol. 23, № 6. – P. 1513–1522. Doi: 10.1007/s00520-014-2487-6.

94. Villéger R., Lopès A., Veziant J. et al. Microbial markers in colorectal cancer detection and/or prognosis // *WJG*. – 2018. – Vol. 24, № 22. – P. 2327–2347. Doi: 10.3748/wjg.v24.i22.2327.

95. Amitay E. L., Krilaviciute A. Systematic review. Gut microbiota in fecal samples and detection of colorectal neoplasms // *Gut microbes*. – 2018. – Vol. 9, № 4. – P. 293–307. Doi: 10.1080/19490976.2018.1445957.

96. Yang J., Mu X., Wang Y. et al. Dysbiosis of the Salivary Microbiome Is Associated With Non-smoking Female Lung Cancer and Correlated With Immunocytochemistry Markers // *Front Oncol*. Frontiers. – 2018. – Vol. 8. – P. 520. Doi: 10.3389/fonc.2018.00520.

## REFERENCES

1. Tetz G., Tetz V. Introducing the sporobiota and sporobiome // *Gut Pathog*. BioMed Central. 2017;9(1):1–6. Doi: 10.1186/s13099-017-0187-8.

2. Ogilvie L. A., Jones B. V. The human gut virome: a multifaceted majority. *Front Microbiol*. 2015 Sep 11; 6(e368):1753–1712. Doi: 10.3389/fmicb.2015.00918.

3. Tetz G. V., Ruggles K. V., Zhou H., Heguy A., Tsigos A., Tetz V. Bacteriophages as potential new mammalian pathogens. *Scientific Reports*. Springer US. 2017;7(1):1–9. Doi: 10.1038/s41598-017-07278-6.

4. Nash A. K., Auchtung T. A., Wong M. C., Smith D. P., Gesell J. R., Ross M. C., Stewart C. J., Metcalf G. A., Muzny D. M., Gibbs R. A., Ajami N. J., Petrosino J. F. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort // *Microbiome*. Microbiome. 2017;5(1):1–13. Doi: 10.1186/s40168-017-0373-4.

5. Byrd A. L., Belkaid Y., Segre J. A. The human skin microbiome. *Nature Publishing Group*. Nature Publishing Group; 2018;16(3):143–155. Doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.

6. Beck J. M., Young V. B., Research G. H. T. The microbiome of the lung // *Elsevier*. 2012;160(4):258–66. Doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.005.

7. Francis P., Tangney M., Reid G., Scott L., O’Hanlon D. M. Microbiota of Human Breast Tissue. 2014;80(10):3007–3014. Doi: 10.1128/AEM.00242-14.

8. del Castillo E., Meier R., Koestler D. C., Chen T., Paster B. J., Charpentier K. P., Kelsey K. T., Izzard J., Michaud D. S. The Microbiomes of Pancreatic Tissue in Pancreatic Cancer and Non-Cancer Subjects. *bioRxiv* // Cold Spring Harbor Laboratory. 2017;44(5):189043. Doi: 10.1101/189043.

9. Greenbaum S., Greenbaum G., Moran-Gilad J., Weintraub A. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease // *The American Journal of Obstetrics & Gynecology*. Elsevier Inc. 2019;220(4):1–12. Doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1089.

10. Aagaard K., Ma J., Antony K. M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome // *Sci Transl Med*. 2014;6(237):65–75. Doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.

11. Aragón I. M., Herrera-Imbroda B. The urinary tract microbiome in health and disease // *Elsevier*. 2018;4(1):128–38. Doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001.

12. Cani P. D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises // *Gut*. BMJ Publishing Group. 2018;67(9):1716–1725. Doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723.

13. Miklossy J. Alzheimer’s disease – a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch’s and Hill’s criteria // *J Neuroinflammation*. BioMed Central. 2011;8(1):1–16. Doi: 10.1186/1742-2094-8-90.

14. Emery D. C., Shoemark D. K., Batstone T. E., Waterfall C. M., Coghill J. A., Cerajewska T. L., Davies M., West N. X., Allen S. J. 16S rRNA Next Generation Sequencing Analysis Shows Bacteria in Alzheimer’s Post-Mortem Brain // *Front Aging Neurosci*. 2017;(9):419–413. Doi: 10.3389/fnagi.2017.00195.

15. Goodrich J. K., Di Rienzi S. C., Poole A. C., Koren O., Walters W. A., Caporaso J. G., Knight R., Ley R. E. Conducting a microbiome study // *Cell*. 2014;158(2):250–262. Doi: 10.1016/j.cell.2014.06.037.

16. Weinstock G. M. Genomic approaches to studying the human microbiota // *Nature*. 2012;489(7415):250–256. Doi: 10.1038/nature11553.

17. Wang B., Yao M., Lv L., Ling Z., Li L. The Human Microbiota in Health and Disease // *Engineering*. Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. 2017;3(1):71–82. Doi: 10.1016/J.ENG.2017.01.008.

18. Stiemsma L. T., Michels K. B. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease // *Pediatrics*. 2018;141(4):e20172437–24. Doi: 10.1542/peds.2017-2437.

19. Honda K., Littman D. R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease // *Nature*. 2016;535(7610):75–84. Doi: 10.1038/nature18848.

20. Gilbert J. A., Quinn R. A., Debelius J., Xu Z. Z., Morton J., Garg N., Jansson J. K., Dorrestein P. C., Knight R. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease // *Nature*. 2016;535(7610):94–103. Doi: 10.1038/nature18850.

21. Kho Z. Y., Lal S. K. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol*. 2018;(9):215–223. Doi: 10.3389/fmicb.2018.01835.

22. Morgan X. C., Huttenhower C. Chapter 12. Human microbiome analysis / eds by F. Lewitter, M. Kann // *PLoS Comput Biol*. Public Library of Science; 2012;8(12):e1002808. Doi: 10.1371/journal.pcbi.1002808.

23. Goodrich J. K., Waters J. L., Poole A. C., Sutter J. L., Koren O., Blekhman R., Beaumont M., Van Treuren W., Knight R., Bell J. T., Spector T. D., Clark A. G., Ley R. E. Human Genetics Shape the Gut Microbiome // *Cell*. Cell Press. 2014;159(4):789–799. Doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.

24. Wang J., Thingholm L. B., Skieceviciene J., Rausch P., Kummel M., Hov J. R., Degenhardt F., Heinsen F. A., Rühlemann M. C., Szymczak S., Holm K., Esko T., Sun J., Pricop-Jeckstadt M., Al-Dury S., Bohov P., Bethune J., Sommer F., Ellinghaus D., Berge R. K., Hübenal M., Koch M., Schwarz K., Rimbach G., Hübner P., Pan W.-H., Sheibani-Tezerji R., Häsler R., Rosenstiel P., D’Amato M., Cloppenburg-Schmidt K., Künzel S., Laudes M., Marschall H.-U., Lieb W., Nöthlings U., Karlsen T. H., Baines J. F., Franke A. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota // *Nat Genet*. 2016;48(11):1396–1406. Doi: 10.1038/ng.3695.

25. Benson A. K. The gut microbiome-an emerging complex trait // *Nature*. Nature Publishing Group. 2016; 48(11):1301–1302. Doi: 10.1038/ng.3707.

26. Sonnenburg E. D., Smits S. A., Tikhonov M., Higginbottom S. K., Wingreen N. S., Sonnenburg J. L. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations //

- Nature. Nature Publishing Group. 2016;529(7585):212–215. Doi: 10.1038/nature16504.
27. Powers S., Zhu W., Wu S., Hannun Y. A. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development // Nature. Nature Publishing Group. 2015;529(7584):1–15. Doi: 10.1038/nature16166.
28. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. Vol. 100, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2012; (100):1–441. PMID: 23189750; PMCID: PMC4781184.
29. Liu W., MacDonald M. Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma // Elsevier. 2016;(20):20–27. Doi: 10.1016/j.coviro.2016.07.011.
30. Scanu T., Spaapen R. M., Bakker J. M., Pratap C. B., Wu L.-E., Hofland I., Broeks A., Shukla V. K., Kumar M., Janssen H., Song J.-Y., Neeffjes-Borst E. A., Riele te H., Holden D. W., Nath G., Neeffjes J. Salmonella Manipulation of Host Signaling Pathways Provokes Cellular Transformation Associated with Gallbladder Carcinoma // Cell Host and Microbe. 2015;17(6):763–774. Doi: 10.1016/j.chom.2015.05.002.
31. Mughini-Gras L., Schaapveld M., Kramers J., Mooij S., Neeffjes-Borst E. A., Pelt W. V., Neeffjes J. Increased colon cancer risk after severe Salmonella infection // PLoS ONE. Public Library of Science. 2018;13(1):e0189721. Doi: 10.1371/journal.pone.0189721.
32. Trabert B., Waterboer T. Antibodies Against Chlamydia trachomatis and Ovarian Cancer Risk in Two Independent Populations // JNCI J Natl Cancer Inst. 2019;111(2): d1y084 Doi: 10.1093/jnci/d1y084.
33. Kostic A. D., Chun E., Robertson L., Glickman J. N., Gallini C. A., Michaud M., Clancy T. E., Chung D. C., Lochhead P., Hold G. L., El-Omar E. M., Brenner D., Fuchs C. S., Meyerson M., Garrett W. S. Fusobacterium nucleatum Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment // Cell Host and Microbe. Cell Press. 2013;14(2):207–215. Doi: 10.1016/j.chom.2013.07.007.
34. Buc E., Dubois D., Sauvanet P., Raisch J., Delmas J., Darfeuille-Michaud A., Pezet D., Bonnet R. High prevalence of mucosa-associated E. coli producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer // PLoS ONE. Public Library of Science. 2013;8(2):e56964. Doi: 10.1371/journal.pone.0056964.
35. Toprak N. U., Yagci A., Gulluoglu B. M., Akin M. L., Demirkalem P., Celenk T., Soyletir G. A possible role of Bacteroides fragilis enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer // Clin Microbiol Infect. 2006;12(8):782–786. Doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01494.x.
36. Cohen R. J., Shannon B. A. Propionibacterium acnes associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution? // The Journal Of Urology. 2005;1969–1974. Doi: 10.1097/01.ju.0000158161.15277.78.
37. Shinohara D. B., Vaghasia A. M., Yu S.-H., Mak T. N., Brüggemann H., Nelson W. G., De Marzo A. M., Yegnasubramanian S., Sfanos K. S. A mouse model of chronic prostatic inflammation using a human prostate cancer-derived isolate of Propionibacterium acnes. Prostate. 2013;73(9):1007–1015. Doi: 10.1002/pros.22648.
38. Banerjee S., Alwine J. C., Wei Z., Tian T., Shih N., Sperling C., Guzzo T., Feldman M. D., Robertson E. S. Microbiome signatures in prostate cancer Carcinogenesis. 2019; 349:7–16. Doi: 10.1093/carcin/bgz008.
39. Shrestha E., White J. R., Yu S.-H., Kulac I., Ertunc O., De Marzo A. M., Yegnasubramanian S., Mangold L. A., Partin A. W., Sfanos K. S. Profiling the Urinary Microbiome in Men with Positive versus Negative Biopsies for Prostate Cancer // Journal of Urology. 2018;199(1):161–71. Doi: 10.1016/j.juro.2017.08.001.
40. Geller L. T., Barzily-Rokni M., Danino T., Jonas O. H., Shental N., Nejman D., Gavert N., Zwang Y., Cooper Z. A., Shee K., Thaiss C. A., Reuben A., Livny J., Avraham R., Frederick D. T., Ligorio M., Chatman K., Johnston S. E., Mosher C. M., Brandis A., Fuks G., Gurbatri C., Gopalakrishnan V., Kim M., Hurd M. W., Katz M., Fleming J., Maitra A., Smith D. A., Skalak M., Bu J., Michaud M., Trauger S. A., Barshack I., Golan T., Sandbank J., Flaherty K. T., Mandinova A., Garrett W. S., Thayer S. P., Ferrone C. R., Huttenhower C., Bhatia S. N., Gevers D., Wargo J. A., Golub T. R., Straussman R. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine // Science. 2017;357(6356):1156–1160. Doi: 10.1126/science.aah5043.
41. Urbaniak C., Gloor G. B., Brackstone M., Scott L., Tangney M., Reid G., Goodrich-Blair H. The Microbiota of Breast Tissue and Its Association with Breast Cancer // Applied microbiology. American Society for Microbiology. 2016;82(16):5039–5048. Doi: 10.1128/AEM.01235-16.
42. Xuan C., Shamonki J. M., Chung A., Dinome M. L., Chung M., Sieling P. A., Lee D. J. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer // PLoS ONE. Public Library of Science. 2014;9(1):e83744. Doi: 10.1371/journal.pone.0083744.
43. Hieken T. J., Chen J., Hoskin T. L., Walther-Antonio M., Johnson S., Ramaker S., Xiao J., Radisky D. C., Knutson K. L., Kalari K. R., Yao J. Z., Baddour L. M., Chia N., Degenim A. C. The Microbiome of Aseptically Collected Human Breast Tissue in Benign and Malignant Disease // Scientific Reports. Nature Publishing Group. 2016;6(1):30751. Doi: 10.1038/srep30751.
44. Greathouse K. L., White J. R., Vargas A. J., Bliskovsky V. V., Beck J. A., Muhlinen von N., Polley E. C., Bowman E. D., Khan M. A., Robles A. I., Cooks T., Ryan B. M., Padgett N., Dzutsev A. H., Trinchieri G., Pineda M. A., Bilke S., Meltzer P. S., Hokenstad A. N., Stickrod T. M., Walther-Antonio M. R., Earl J. P., Mell J. C., Krol J. E., Balashov S. V., Bhat A. S., Ehrlich G. D., Valm A., Deming C., Conlan S., Oh J., Segre J. A., Harris C. C. Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer // Genome Biology. 2018;19(1):1–16. Doi: 10.1186/s13059-018-1501-6.
45. Yamamura K., Baba Y., Nakagawa S., Mima K., Miyake K., Nakamura K., Sawayama H., Kinoshita K., Ishimoto T., Iwatsuki M., Sakamoto Y., Yamashita Y., Yoshida N., Watanabe M., Baba H. Human Microbiome Fusobacterium Nucleatum in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis // Clin Cancer Res. 2016;22(22):5574–5581. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1786.
46. Deshpande N. P., Riordan S. M., Castaño-Rodríguez N., Wilkins M. R., Kaakoush N. O. Signatures within the esophageal microbiome are associated with host genetics, age, and disease // Microbiome. BioMed Central. 2018;6(1):227. Doi: 10.1186/s40168-018-0611-4.
47. Baba Y., Iwatsuki M., Yoshida N., Watanabe M., Baba H. Review of the gut microbiome and esophageal cancer: Pathogenesis and potential clinical implications // Ann Gastroenterol Surg. John Wiley & Sons, Ltd. 2017;1(2):99–104. Doi: 10.1002/ags3.12014.
48. Viljoen K. S., Dakshinamurthy A., Goldberg P., Blackburn J. M. Quantitative Profiling of Colorectal Cancer-Associated Bacteria Reveals Associations between Fusobacterium spp., Enterotoxigenic Bacteroides fragilis (ETBF) and Clinicopathological Features of Colorectal Cancer // PLoS ONE. 2015;10(3):e0119462–21. Doi: 10.1371/journal.pone.0119462.



49. Dejea C. M., Wick E. C., Hechenbleikner E. M., White J. R., Mark Welch J. L., Rossetti B. J., Peterson S. N., Snesrud E. C., Borisy G. G., Lazarev M., Stein E., Vadivelu J., Roslani A. C., Malik A. A., Wanyiri J. W., Goh K. L., Thevambiga I., Fu K., Wan F., Llosa N., Housseau F., Romans K., Wu X., McAllister F. M., Wu S., Vogelstein B., Kinzler K. W., Pardoll D. M., Sears C. L. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers // *Proc Natl Acad Sci USA. National Academy of Sciences*. 2014;111(51):18321–18326. Doi: 10.1073/pnas.1406199111.
50. Zolfo M., Tett A., Jousson O., Donati C., Segata N. MetaMLST: multi-locus strain-level bacterial typing from metagenomic samples. *Nucleic Acids Research*. 2017; 45(2):e7–e7. Doi: 10.1093/nar/gkw837.
51. Clavel T., Gomes-Neto J. C., Lagkouvardos I., Ramer-Tait A. E. Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes // *Immunol Rev*. 2017;279(1):8–22. Doi: 10.1111/imr.12578.
52. Overmann J., Abt B., Sikorski J. Present and Future of Culturing Bacteria // *Annu Rev Microbiol*. 2017;71(1):711–30. Doi: 10.1146/annurev-micro-090816-093449.
53. Tetz V., Tetz G. Draft Genome Sequence of a Strain of *Bacillus intestinalis* sp. nov., a New Member of Sporobiota Isolated from the Small Intestine of a Single Patient with Intestinal Cancer // *Genome Announc*. 2017;5(22):14–22. Doi: 10.1128/genomeA.00489-17.
54. Tetz G., Vecherkovskaya M., Zappale P., Dolgalev I., Tsirigos A., Heguy A., Tetz V. Complete Genome Sequence of *Kluyvera intestinis* sp. nov., Isolated from the Stomach of a Patient with Gastric Cancer // *Genome Announc*. 2017;5(43):1–2. Doi: 10.1128/genomeA.01184-17.
55. Tetz G., Tetz V., Vecherkovskaya M. Genomic characterization and assessment of the virulence and antibiotic resistance of the novel species *Paenibacillus* sp. strain VT-400, a potentially pathogenic bacterium in the oral cavity of patients with hematological malignancies // *Gut Pathog. BioMed Central*. 2016;8(1):1–9. Doi: 10.1186/s13099-016-0089-1.
56. Vecherkovskaya M. F., Tetz G. V., Tetz V. V. Complete Genome Sequence of the *Streptococcus* sp. Strain VT 162, Isolated from the Saliva of Pediatric Oncohematology Patients. 2014;2(4). Doi: 10.1128/genomeA.00647-14.
57. Gabrilovich D. I. Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Immunol Res. American Association for Cancer Research*. 2017 (1):3–8. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297
58. Arthur J. C., Perez-Chanona E., Mühlbauer M., Tomkovich S., Uronis J. M., Fan T.-J., Campbell B. J., Abujamel T., Dogan B., Rogers A. B., Rhodes J. M., Stintzi A., Simpson K. W., Hansen J. J., Keku T. O., Fodor A. A., Jobin C. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota // *Science. American Association for the Advancement of Science*. 2012;338(6103):120–123. Doi: 10.1126/science.1224820.
59. Zackular J. P., Baxter N. T., Iverson K. D., Sadler W. D., Petrosino J. F., Chen G. Y., Schloss P. D., Blaser M. J. The Gut Microbiome Modulates Colon Tumorigenesis // *American Society for Microbiology*. 2013;4(6):e00692–13–13. Doi: 10.1128/mBio.00692-13.
60. Crawford R. W., Wangdi T., Spees A. M., Xavier M. N., Tsolis R. M., Bäuml A. J. Loss of very-long O-antigen chains optimizes capsule-mediated immune evasion by *Salmonella enterica* serovar Typhi // *American Society for Microbiology*. 2013;4(4):63. Doi: 10.1128/mBio.00232-13.
61. Cress B. F., Englaender J. A., He W., Kasper D., Linhardt R. J., Koffas M. A. G. Masquerading microbial pathogens: capsular polysaccharides mimic host-tissue molecules // *FEMS Microbiology Reviews*. 2014;38(4):660–697. Doi: 10.1111/1574-6976.12056.
62. Cullen T. W., Giles D. K., Wolf L. N., Ecobichon C., Boneca I. G., Trent M. S. *Helicobacter pylori* versus the host: remodeling of the bacterial outer membrane is required for survival in the gastric mucosa // *PLoS Pathog*. 2011;7(12):e1002454. Doi: 10.1371/journal.ppat.1002454.
63. Andersen-Nissen E., Smith K. D., Strobe K. L., Barrett S. L. R., Cookson B. T., Logan S. M., Aderem A. Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria // *Proceedings of the National Academy of Sciences. National Academy of Sciences*. 2005;102(26):9247–9252. Doi: 10.1073/pnas.0502040102.
64. Raibaud S., Schwarz-Linek U., Kim J. H., Jenkins H. T., Baines E. R., Gurusiddappa S., Höök M., Potts J. R. *Borrelia burgdorferi* binds fibronectin through a tandem beta-zipper, a common mechanism of fibronectin binding in staphylococci, streptococci, and spirochetes // *J Biol Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. 2005;280(19):18803–18809. Doi: 10.1074/jbc.M501731200
65. Wiedemann T., Hofbauer S., Tegtmeyer N., Huber S., Sewald N., Wessler S., Backert S., Rieder G. *Helicobacter pylori* CagL dependent induction of gastrin expression via a novel  $\alpha\beta 5$ -integrin-integrin linked kinase signalling complex. *Gut. BMJ Publishing Group*. 2012;61(7):986–96. Doi: 10.1136/gutjnl-2011-300525.
66. Sfanos K. S., Yegnasubramanian S., Nelson W. G., De Marzo A. M. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development // *Nature Publishing Group*. 2017;15(1):11–24. Doi: 10.1038/nrur.2017.167.
67. Rosadi F., Fiorentini C., Fabbri A. Bacterial protein toxins in human cancers // *Pathogens and Disease*. 2016;74(1):105. Doi: 10.1093/femspd/ftv105.
68. Lu R., Wu S., Zhang Y.-G., Xia Y., Liu X., Zheng Y., Chen H., Schaefer K. L., Zhou Z., Bissonnette M., Li L., Sun J. Enteric bacterial protein AvrA promotes colonic tumorigenesis and activates colonic beta-catenin signaling pathway // *Oncogenesis. Nature Publishing Group*. 2014;3(6):105–105. Doi: 10.1038/oncsis.2014.20.
69. Tetz V. V., Tetz G. V. Bacterial DNA induces the formation of heat-resistant disease-associated in human plasma. *Scientific Reports*. 2019;(9):17995. Doi: 10.1038/s41598-019-54618-9.
70. Dong Q.-L., Xing X.-Y. Cancer cells arise from bacteria // *Cancer Cell Int. BioMed Central*; 2018;18(1):1–9. Doi: 10.1186/s12935-018-0699-4.
71. Garrett W. S. Cancer and the microbiota // *Science*. 2015;348(6230):80–86. Doi: 10.1126/science.aaa4972.
72. Zitvogel L., Ayyoub M., Routy B., Kroemer G. Microbiome and Anticancer Immunosurveillance // *Cell*. 2016; 165(2):276–287. Doi: 10.1016/j.cell.2016.03.001.
73. Yoshimoto S., Loo T. M., Atarashi K., Kanda H., Sato S., Oyadomari S., Iwakura Y., Oshima K., Morita H., Hattori M., Honda K., Ishikawa Y., Hara E., Ohtani N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome // *Nature. Nature Publishing Group*. 2013;499(7456):97–101. Doi: 10.1038/nature12347.
74. Wu S., Rhee K.-J., Zhang M., Franco A., Sears C. L. *Bacteroides fragilis* toxin stimulates intestinal epithelial cell shedding and  $\gamma$ -secretase-dependent E-cadherin cleavage // *Journal of Cell Science. The Company of Biologists Ltd*. 2007;120(11):1944–1952. Doi: 10.1242/jcs.03455.
75. Wang F., Meng W., Wang B. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer // *Elsevier*. 2014; 345(2):196–202. Doi: 10.3892/ol.2016.5506.



76. Fassi Fehri L., Mak T. N., Laube B., Brinkmann V., Ogilvie L. A., Mollenkopf H., Lein M., Schmidt T., Meyer T. F., Brüggemann H. Prevalence of *Propionibacterium acnes* in diseased prostates and its inflammatory and transforming activity on prostate epithelial cells // *Int J Med Microbiol.* 2011;301(1):69–78. Doi: 10.1016/j.ijmm.2010.08.014.
77. Peek R. M., Blaser M. J. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas // *Nature Reviews Cancer.* 2002;2(1):28–37. Doi: 10.1038/nrc703.
78. Kawasaki K., Ernst R. K., Miller S. I. 3-O-deacylation of lipid A by PagL, a PhoP/PhoQ-regulated deacylase of *Salmonella typhimurium*, modulates signaling through Toll-like receptor 4 // *J Biol Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology.* 2004;279(19):20044–20048. Doi: 10.1074/jbc.M401275200.
79. Rubinstein M. R., Wang X., Liu W., Hao Y., Cai G., Han Y. W. *Fusobacterium nucleatum* Promotes Colorectal Carcinogenesis by Modulating E-Cadherin/ $\beta$ -Catenin Signaling via its FadA Adhesin // *Cell Host and Microbe. Cell Press.* 2013;14(2):195–206. Doi: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
80. Wardill H. R., Gibson R. J., Van Sebille Y. Z. A., Secombe K. R., Coller J. K., White I. A., Manavis J., Hutchinson M. R., Staikopoulos V., Logan R. M., Bowen J. M. Irinotecan-Induced Gastrointestinal Dysfunction and Pain Are Mediated by Common TLR4-Dependent Mechanisms // *Mol Cancer Ther. American Association for Cancer Research.* 2016;15(6):1376–1386. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0990.
81. Viaud S., Saccheri F., Mignot G., Yamazaki T., Dailière R., Hannani D., Enot D. P., Pfirschke C., Engblom C., Pittet M. J., Schlitzer A., Ginhoux F., Apetoh L., Chachaty E., Woerther P.-L., Eberl G., Bérard M., Ecobichon C., Clermont D., Bizet C., Gaboriau-Routhiau V., Cerf-Bennussan N., Opolon P., Yessaad N., Vivier E., Ryffel B., Elson C. O., Doré J., Kroemer G., Lepage P., Boneca I. G., Ghiringhelli F., Zitvogel L. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science.* 2013;342(6161):971–976. Doi: 10.1126/science.1240537.
82. Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J. B., Aquino-Michaels K., Earley Z. M., Benyamin F. W., Lei Y. M., Jabri B., Alegre M.-L., Chang E. B., Gajewski T. F. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy // *Science.* 2015;350(6264):1084–1089. Doi: 10.1126/science.aac4255.
83. Voorde J. V., Sabuncuoğlu S., Noppen S., Hofer A., Ranjbarian F., Fieuids S., Balzarini J., Liekens S. Nucleoside-catabolizing Enzymes in *Mycoplasma*-infected Tumor Cell Cultures Compromise the Cytostatic Activity of the Anticancer Drug Gemcitabine // *J Biol Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology.* 2014;289(19):13054–13065. Doi: 10.1074/jbc.M114.558924.
84. Montassier E., Gastinne T., Vangay P., Al-Ghailith G. A., Bruley des Varannes S., Massart S., Moreau P., Potel G., La Cochetière de M. F., Batard E., Knights D. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome // *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(5):515–528. Doi: 10.1111/apt.13302.
85. Dailière R., Vétizou M., Waldschmitt N., Yamazaki T., Isnard C., Poirier-Colame V., Duong C. P.M., Flament C., Lepage P., Roberti M. P., Routy B., Jacquolot N., Apetoh L., Becharef S., Rusakiewicz S., Langella P., Sokol H., Kroemer G., Enot D., Roux A., Eggermont A., Tartour E., Johannes L., Woerther P.-L., Chachaty E., Soria J.-C., Golden E., Formenti S., Plebanski M., Madondo M., Rosenstiel L., Raoult D., Cattoir V., Boneca I. G., Chamillard M., Zitvogel L. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. *Immunity.* 2016;45(4):931–943. Doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.009.
86. Iida N., Dzutsev A., Stewart C. A., Smith L., Bouladoux N., Weingarten R. A., Molina D. A., Salcedo R., Back T., Cramer S. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment // *Science. American Association for the Advancement of Science.* 2013;342(6161):967–970. Doi: 10.1126/science.1240527.
87. Vétizou M., Pitt J. M., Daillere R., Lepage P. Anti-cancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota // *Science.* 2015;350(6264):1077–1079. Doi: 10.1126/science.aad1329.
88. Frank M., Hennenberg E. M., Eyking A., Rünzi M., Gerken G., Scott P., Parkhill J., Walker A. W., Cario E. TLR signaling modulates side effects of anticancer therapy in the small intestine // *J Immunol. American Association of Immunologists.* 2015;194(4):1983–1995. Doi: 10.4049/jimmunol.1402481.
89. Kurita A., Kado S., Matsumoto T., Asakawa N., Kaneda N., Kato I., Uchida K., Onoue M., Yokokura T. Streptomycin alleviates irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in rats by a mechanism other than inhibition of  $\beta$ -glucuronidase activity in intestinal lumen // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;67(1):201–213. Doi: 10.1007/s00280-010-1310-4.
90. Dubin K., Callahan M. K., Ren B., Khanin R., Viale A., Ling L., No D., Gobourne A., Littmann E., Huttenhower C., Pamer E. G., Wolchok J. D. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis // *Nat Comms. Nature Publishing Group.* 2016;7(1):10391. Doi: 10.1038/ncomms10391.
91. Bronckaers A., Balzarini J., Liekens S. The cytostatic activity of pyrimidine nucleosides is strongly modulated by *Mycoplasma hyorhinis* infection: Implications for cancer therapy // *Biochem Pharmacol.* 2008;76(2):188–197. Doi: 10.1016/j.bcp.2008.04.019.
92. Wallace B. D., Wang H., Lane K. T., Scott J. E., Orans J., Koo J. S., Venkatesh M., Jobin C., Yeh L.-A., Mani S., Redinbo M. R. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme // *Science. American Association for the Advancement of Science.* 2010;330(6005):831–835. Doi: 10.1126/science.1191175.
93. Fijlstra M., Ferdous M., Koning A. M., Rings E. H. H. M., Harmsen H. J. M., Tissing W. J. E. Substantial decreases in the number and diversity of microbiota during chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis in a rat model // *Support Care Cancer.* 2015;23(6):1513–1522. Doi: 10.1007/s00520-014-2487-6.
94. Villéger R., Lopès A., Veziat J., Gagnière J., Barnich N., Billard E., Boucher D., Bonnet M. Microbial markers in colorectal cancer detection and/or prognosis // *WJG.* 2018;24(22):2327–2347. Doi: 10.3748/wjg.v24.i22.2327.
95. Amitay E. L., Krilaviciute A. Systematic review: Gut microbiota in fecal samples and detection of colorectal neoplasms // *Gut microbes.* 2018;9(4):293–307. Doi: 10.1080/19490976.2018.1445957.
96. Yang J., Mu X., Wang Y., Zhu D., Zhang J., Liang C., Chen B., Wang J., Zhao C., Zuo Z., Heng X., Zhang C., Zhang L. Dysbiosis of the Salivary Microbiome Is Associated With Non-smoking Female Lung Cancer and Correlated With Immunocytochemistry Markers // *Front Oncol. Frontiers.* 2018;(8):520. Doi: 10.3389/fonc.2018.00520.

### **Информация об авторах**

**Вечерковская Мария Фёдоровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3543-9884; **Тец Георгий Викторович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии Научно-исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3205-9018; **Тец Виктор Вениаминович**, доктор медицинских наук, академик РАЕН, профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9047-6763.

### **Information about authors**

**Vechevskaya Maria F.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3543-9884; **Tetz George V.**, Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Laboratory of Immunology of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3205-9018; **Tetz Victor V.**, Dr. of Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9047-6763.