



Кишечная микробиота и канцерогенез: актуальные аспекты

Повещенко А.Ф., Черкас В.Н.✉, Кабаков А.В., Казаков О.В.

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

Аннотация

Микробиота совместно с хозяином формируют симбиотические отношения, в которых микробиота играет ключевую роль в поддержании гомеостаза организма человека, выполняя значимые функции: энергетический обмен, созревание и поддержание иммунной системы, синтез витаминов, регуляцию обратного всасывания в кишечнике желчных кислот и др. Научные исследования последних лет внесли значительный вклад в понимание сложной связи между микробиотой и рядом патологий человека, включая злокачественные новообразования.

В обзоре рассмотрены механизмы возможного влияния бактерий на развитие и прогрессию рака с акцентом на проканцерогенные свойства микробиоты. Отражено, что важнейшим фактором механизма влияния микробиоты на канцерогенез являются токсины, продуцируемые микроорганизмами, которые индуцируют прямые реакции повреждения ДНК клеток хозяина, вызывая мутации ДНК, нарушения её точной репликации, а также провоцируют нарушение баланса пролиферации и апоптоза клеток хозяина, их быстрое старение и онкогенез. Рассмотрены вероятные механизмы участия микроорганизмов в развитии рака через активацию TLRs и NLRs рецепторов, обладающих опухоль-активирующим эффектом. Приводится краткий обзор механизмов канцерогенеза, связанных с метаболической активностью микробиоты за счёт процессов регуляции выработки вторичных желчных кислот, активации проканцерогенных соединений: фенолов, этанола, сульфидов, аммиака, нитрозаминов. Описано влияние микробиоты на метаболизм половых гормонов и развитие гормонозависимых видов рака, опосредованных механизмами энтерогепатической циркуляции и деконъюгации эстрогенов.

Изучение канцерогенных механизмов действия микробиоты в организме хозяина открывает перспективы разработки новых успешных персонализированных подходов к вопросу диагностики, лечения и профилактики рака. Изменение состава микробиоты должно стать способом борьбы с онкологическими заболеваниями, наряду с хирургическим лечением, химиотерапией, лучевой терапией, таргетной терапией и иммунотерапией.

Ключевые слова: обзор, кишечная микробиота, рак, дисбактериоз, механизмы канцерогенеза, Toll-подобный рецептор, молекулярные структуры, ассоциированные с микробами, NOD-подобные рецепторы, факторы вирулентности

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Повещенко А.Ф., Черкас В.Н., Кабаков А.В., Казаков О.В. Кишечная микробиота и канцерогенез: актуальные аспекты. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(3):247–260. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-356> EDN: <https://www.elibrary.ru/nkhjez>

Review
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-356>

Gut microbiota and carcinogenesis: actual aspects

Aleksandr F. Poveshchenko, Valeria N. Cherkas ✉, Aleksey V. Kabakov, Oleg V. Kazakov

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Abstract

The microbiota, together with the host, form a symbiotic relationship in which the microbiota plays a key role in maintaining the homeostasis of the human body, performing a number of significant functions such as

energy metabolism, maturation and maintenance of the immune system, vitamin synthesis, regulation of bile acid reabsorption in the intestine, and much more. Scientific research in recent years has made a significant contribution to understanding the complex relationship between the microbiota and a range of human pathologies, including malignant neoplasms.

The review considers the mechanisms of the possible influence of bacteria on the development and progression of cancer with an emphasis on the procarcinogenic properties of the microbiota. The most important factor in the mechanism of influence of the microbiota on carcinogenesis are toxins produced by microorganisms that induce direct damage to host cell DNA, causing DNA mutations, disruption of its exact replication, and also provoke an imbalance in the proliferation and apoptosis of host cells, their rapid aging and oncogenesis. The probable mechanisms of participation of microorganisms in the development of cancer through the activation of TLRs and NLRs receptors, which have a tumor-activating effect, are considered. A brief review is given on the mechanisms of carcinogenesis associated with the metabolic activity of the microbiota due to the processes of regulation of the production of secondary bile acids, activation of pro-carcinogenic compounds: phenols, ethanol, sulfides, ammonia, nitrosamines. The influence of the microbiota on the metabolism of sex hormones and the development of hormone-dependent cancers mediated by the mechanisms of enterohepatic circulation and estrogen deconjugation is described.

The study of the carcinogenic mechanisms of action of the microbiota in the host organism opens up prospects for the development of new successful personalized approaches to the diagnosis, treatment, and prevention of cancer. Changing the composition of the microbiota should become a way to fight cancer, along with surgical treatment, chemotherapy, radiation therapy, targeted therapy and immunotherapy.

Keywords: review, gut microbiota, cancer, dysbiosis, mechanisms of carcinogenesis, Toll-like receptor (TLR), molecular structures associated with microbes (MAMPs), NOD-like receptor (NLR), virulence factors

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Poveshchenko A.F., Cherkas V.N., Kabakov A.V., Kazakov O.V. Gut microbiota and carcinogenesis: actual aspects. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(3):247–260. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-356> EDN: <https://www.elibrary.ru/nkhjz>

Введение

Первые теории бактериально-опосредованного онкогенеза были выдвинуты в середине XX в., когда W.C. McCoy и соавт. впервые предположили связь между карциномой сигмовидной кишки и микроорганизмом рода *Enterococcus* [1]. Позднее C.L. Sears и соавт. сформулировали гипотезу «альфа-жучка», в которой микроорганизм *Bacteroides fragilis* играет центральную проонкогенную роль, вырабатывая энтеротоксины, провоцирующие возникновение колоректального рака (КРР) [2]. В 2012 г. H. Tjalsma и соавт. предложили некую модель «водитель-пассажир», в которой так называемые «бактерии-водители» типа *B. fragilis* приводят к развитию КРР, которому предшествуют несколько этапов: воспаление, повышенная клеточная пролиферация и продукция геноксинов [3]. Расширили это учение G. Hajishengallis и соавт. «ключевой гипотезой», в которой ключевые патогены, даже в малом количестве, способствуют колонизации дополнительными патогенами [4]. За этим следует сбой ответной реакции хозяина, что приводит к формированию дисбаланса комменсальной микробиоты и стимуляции воспалительного ответа [4]. Таким образом, можно сказать, что гипотеза J. Lederberg, предполагающая, что изучение микробиоты человека станет значимой темой для исследований по всему миру, в настоящее время становится всё более актуальной [5].

В пищеварительном тракте человека обитают триллионы микроорганизмов, которые первоначально были названы кишечной микробиотой [6]. Кроме этого, все поверхностные барьеры человеческого организма населены сложными сообществами бактерий, грибов, простейших, архей и вирусов. В совокупности эти микроорганизмы составляют микробиоту человека, а совокупность геномов этих микроорганизмов — микробиом человека. В недавних исследованиях показано, что соотношение бактерий к клеткам человека составляет примерно 1 : 1 [6]. Функции, кодируемые в микробиоме, играют важную роль в различных аспектах физиологии человека. Например, кишечная микробиота играет центральную роль в регуляции метаболизма хозяина, а также участвует в правильном развитии и функционировании иммунной системы [7].

В настоящее время всё больше исследований указывают на корреляцию между микробиотой человека и различными патологиями, включая нарушения обмена веществ, инфекционные заболевания, многие формы рака [8]. Триллионы микробов, населяющих организм человека, устанавливают комменсальные отношения с хозяином, но могут развиваться и дисбиотические отношения, некоторые из которых провоцируют развитие воспалительных и онкологических заболеваний [8].

Пищеварительный тракт хозяина обеспечивает питательную нишу для микробиоты, в то время как микробиота защищает макроорганизм от патогенов, помогает в развитии иммунной системы, способствует усвоению питательных веществ из пищи путём ферментации неперевариваемой клетчатки до короткоцепочечных жирных кислот, производит незаменимые аминокислоты и витамины, помогает в усвоении минералов и способствует расщеплению пищевых токсинов и канцерогенов [9]. Кишечная микробиота также способствует росту и дифференцировке энтероцитов и колоноцитов, тем самым поддерживая кишечный барьер в борьбе с потенциальными патогенами [9].

Считается, что по происхождению микробиота является фактором, наследуемым от матери при рождении [10]. На более поздних стадиях развития на микробиоту воздействует ряд зависящих (например, диета) и не зависящих (генетика, возраст) от хозяина факторов, изменяющих микробиоту соответствующим образом. Понимание динамической структуры микробиоты стало возможным с появлением современных технологий секвенирования. Указанные технологии способны полностью охарактеризовать полиморфизм бактериальных сообществ, населяющих разные локусы организма человека, с использованием нуклеотидных последовательностей генов 16S рибосомальных РНК бактерий [11]. При таком подходе в ряде исследований, к примеру, показано, что наиболее часто выделяемыми из кишечника микроорганизмами, имеющими отношение к патогенезу рака различной локализации, являются *B. fragilis*, *Enterococcus* spp., *Escherichia* spp., *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *B. massiliensis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium haecii*, *Mycoplasma genitalium* [11–15].

По данным G. Trinchieri, хронические инфекции способствуют канцерогенезу, причём примерно 18% случаев возникновения рака напрямую связано с инфекционными агентами [16]. Многие патогены, официально признанные Международным агентством по изучению рака Всемирной организации здравоохранения, например вирус Эпштейна–Барр, вирус гепатита В и С, вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши, вирус иммунодефицита человека 1-го типа, вирус папилломы человека, Т-лимфотропный вирус человека типа 1, способствуют развитию рака с помощью хорошо описанных механизмов: индукции дифференцировки В-лимфоцитов, нарушения регуляции клеточного цикла и гиперактивации иммунной системы (вирус Эпштейна–Барр, вирус гепатитов В и С, вирус иммунодефицита человека), дисфункции регуляторных Т-лимфоцитов (вирус Эпштейна–Барр, Т-лимфотропный вирус человека) и прямого онкогенеза, индуцируемого вирусом герпеса, ассоциированным

с саркомой Капоши и вирусами гепатита В и С при саркоме Капоши и гепатоцеллюлярной карциноме соответственно [17, 18].

Другие патогены, такие как *Helicobacter pylori*, способствуют развитию рака, вызывая повреждение и воспаление эпителия желудочно-кишечного тракта [16]. Болезни человека связаны не только с отдельными патогенами, но и с глобальными изменениями состояния микробиоты [17]. Микробные колонии человеческого организма, объединённые в многоклеточные ассоциации, формируют самый большой «забытый» орган тела человека [16, 17] или даже некую биосоциальную систему, способную оказывать влияние на весь организм. Микробиота человека содержит метагеном, который превышает наш собственный геном в сотни раз и выполняет важнейшие функции в организме человека [16].

Традиционные методы исследования микробиоты, основанные на культивировании микроорганизмов, захватывают лишь небольшую долю, обычно менее 30%, нашей бактериальной микробиоты [19]. Культурально-независимый анализ с использованием секвенирования устранил этот пробел и сыграл важную роль в определении и понимании микробиоты и её метагенома, а также их ключевой роли в метаболизме и воспалении — двух факторах, которые способствуют развитию канцерогенеза в современном понимании [19].

Цель данного обзора литературы заключается в обобщении текущих данных, касающихся механизмов взаимодействия микробиоты с организмом человека, а также механизмов влияния микробиологического компонента на опухолевую прогрессию. В связи с этим возникла необходимость в сборе современной научной информации и гипотез о способности бактериальной микробиоты выступать индуктором онкогенеза.

Проводили анализ статей из электронных ресурсов и баз данных в National Library of Medicine (PubMed), Google Scholar, UpToDate, Science Direct и HighWire Search Results. Поиск соответствующих исследований выполнялся по расширенному перечню ключевых слов: «микробиота», «кишечная микробиота», «канцерогенез», «механизмы влияния микробиоты на канцерогенез». При этом были учтены определённые параметры: публикации за последние 10 лет, язык публикации — английский, полный бесплатный доступ к тексту статьи.

Нами найдено 1145 статей, включая метаанализы, оригинальные исследования, клинические испытания, систематические обзоры. После изучения названия публикаций, аннотаций и полных текстов статей были отобраны 34 материала. Дополнительно анализировали источники, включённые в список литературы выбранных статей. Использовали стандарты критериев включения и исключения литературных источников PRISMA [20].

Несмотря на то что список ассоциированных с онкогенезом микроорганизмов, признанный Международным агентством по изучению рака Всемирной организации здравоохранения, не обновлялся более 10 лет, недавние исследования показывают, что, помимо *H. pylori*, десятки видов бактерий могут модулировать рак или способствовать его развитию [18].

Рассмотрим основные известные механизмы возможного влияния кишечной микробиоты на канцерогенез (контактно-зависимые, иммунологические и контактно-независимые) [8]. Изучение этих механизмов имеет важное значение для диагностики, лечения и профилактики некоторых форм рака.

Контактно-зависимые механизмы влияния микробиоты на канцерогенез

Миллионы лет эволюции хозяин и окружающая его микробная среда совместно эволюционировали, создавая экосистему, в которой установлены такие отношения, как комменсализм, мутуализм и паразитизм [21]. В связи с этим невозможно игнорировать влияние бактерий на физиологические и патологические процессы, происходящие в теле человека. В частности, микробы могут стимулировать трансформацию нормальных клеток в опухолевые, влияя на геномную стабильность клеток хозяина, устойчивость клеток к апоптозу и сигнальные пути, что влечёт за собой нарушение контроля клеточной пролиферации и дифференциации клеток [22].

В процессе длительной коэволюции бактерий и человека бактериальные патогены приобрели биологические свойства, которые обеспечивают им способность противостоять защитным механизмам макроорганизма [22]. Одним из примеров является то, что бактерии для обеспечения собственной выживаемости подавляют репарации ДНК клеток организма-хозяина, способствуя выживаемости инфицированных клеток [22]. Повреждения в молекуле ДНК макроорганизма приводят к мутационным изменениям в клетках организма-хозяина и генетической нестабильности, которые являются признаками онкогенеза [22].

Некоторые виды бактерий способны повреждать ДНК клеток хозяина с помощью продукции генотоксинов [23]. Наиболее хорошо охарактеризованными генотоксинами являются колибактин, экспрессируемый штаммом *Escherichia coli*, несущей в себе группу генов *pks* («островок патогенности»), а именно геномный остров поликетидсинтазы — polyketide synthase) [23] и цитолетальный растягивающий токсин (cytotolethal distending toxin — CDT), производимый рядом граммотрицательных бактерий, состоящий из 3 субчастиц: CdtA, CdtB и CdtC, которые кодируются тремя генами в составе оперона [24]. Согласно экспериментальным данным, бактерии, экспрессирующие генотоксины, генери-

руют разрывы двухцепочечной ДНК, индуцируют остановку клеточного цикла G₂/M, способствуют развитию инвазивной карциномы у мышей и часто встречаются у пациентов с КРР и воспалительными заболеваниями кишечника [25]. В другом исследовании у дефицитных по интерлейкину (ИЛ)-10 мышей, колонизированных *E. coli* или *Enterococcus faecalis*, развивалось воспаление кишечника, но лишь у животных, колонизированных *pks*⁺ *E. coli*, формировались опухоли кишечника [23].

Для проникновения колибактина внутрь требуется непосредственный контакт бактерий с клетками эпителия, а установлению лучшего контакта способствует воспаление [26]. Известно, что колибактин связывается с азотистыми основаниями в составе ДНК. Эту реакцию называют алкилированием, в ходе неё двойная спираль теряет свою форму, могут возникать сшивки между цепями и двойные разрывы [23].

Микроорганизмы, наиболее часто выделяемые при КРР, раке желудка и желчного пузыря (*E. coli*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Shigella dysenteriae*, *Haemophilus ducreyi*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Helicobacter* spp.), являются продуцентами CDT [24]. Связывание цитолетального растягивающего токсина происходит на участках цитоплазматической мембраны, доставка CDT осуществляется через комплекс Гольджи и эндоплазматическую сеть, после чего он попадает в ядро, где оказывает генотоксическое действие [26]. После попадания токсина в ядро клеток хозяина он вызывает разрывы ДНК, напоминающие ответ на воздействие ионизирующим излучением, в результате происходит остановка клеточного цикла или гибель клеток [27].

Помимо генотоксинов геномную нестабильность могут вызывать метаболиты бактериального происхождения — сероводород и супероксидные радикалы. Механизм канцерогенеза, индуцируемого микробиотой, тесно связан с метаболической активностью микроорганизмов. Например, в результате воспалительного процесса, вызванного *B. fragilis*, повышается уровень каталитического фермента полиаминов оксигеносидоредуктазы, генерирующей активные формы кислорода, которые, в свою очередь, повреждают ДНК клеток хозяина, усиливая воспаление и способствуя онкогенезу [28].

E. faecalis также может генерировать большое количество внеклеточного супероксида и производные свободных форм кислорода — перекись водорода и гидроксильный радикал, которые вызывают разрывы двухцепочечной ДНК и приводят к геномной нестабильности в клетках кишечника [29]. В исследовании с использованием ПЦР в режиме реального времени для количественного определения энтеробактерий, которые потенциально связаны с риском развития КРР, сообщалось о повышен-

ной колонизации кишечника *E. faecalis* у пациентов с диагностированным КРР по сравнению со здоровыми добровольцами [25].

Сульфатредуцирующие бактерии, относящиеся в основном к классу *Fusobacteria* и *Deltaproteobacteria*, выделяют H_2S , который напрямую не повреждает ДНК, но модулирует процессы пролиферации, апоптоза и дифференциации эпителиальных клеток толстого кишечника через гиперактивацию сигнального каскада RAS–RAF–MEK–ERK и выступает как потенциально способствующий канцерогенезу агент [30]. Сигнальный путь RAS–RAF–MEK–ERK представляет собой цепь последовательно взаимодействующих белков, которые передают сигнал с поверхности клетки от клеточного рецептора внутрь ядра клетки к ДНК.

Отдельные виды бактерий продуцируют белки, которые воздействуют на сигнальные пути развития клеток хозяина, участвующие в канцерогенезе. Примером выступает сигнальный путь Wnt– β -катенин — один из основных сигнальных каскадов, нарушения в регуляции которых приводят к формированию и развитию онкологических заболеваний. β -Катенин выполняет многочисленные функции в клетке, в том числе участвует в механизмах межклеточной адгезии, клеточной подвижности и сигнальной трансдукции [31]. Как кофактор сигнального пути Wnt β -катенин задействован в процессах дифференцировки, миграции, апоптоза и пролиферации, а также сохранения пула стволовых клеток и является ключевым модулятором пролиферации и выживания опухолевых клеток, участвует в механизмах метастазирования опухолей, усиливая способность клеток к миграции и инвазии [31, 32].

Несколько ассоциированных с раком бактерий могут влиять на передачу сигналов β -катенина. Онкогенные штаммы *H. pylori* 1-го типа экспрессируют белок, ассоциированный с цитотоксином гена *A*, — CagA, который поступает непосредственно в цитоплазму клеток хозяев и аберрантно модулирует β -катенин, действует на клетки эпителия желудка и облегчает проникновение бактериальных клеток в стенки эпителия, вызывая рак желудка [33]. Данные исследований показывают, что у людей, инфицированных CagA⁺-штаммами, риск развития рака желудка вдвое превышает риск у людей, инфицированных CagA⁻-штаммами [34].

F. nucleatum модулирует сигнальный путь E-кадгерин– β -катенин. M.R. Rubinstein и соавт. продемонстрировали, что *F. nucleatum* посредством адгезии FadA связывается с эпителиальным E-кадгеринном — белком, который пронизывает клеточную мембрану и позволяет клеткам удерживаться вместе [35]. За счёт этого активируется сигнальный путь Wnt– β -катенин, что приводит к активации онкогенов, таких как *c-Myc* и *циклин D1*, индукции онкогенных и воспалительных реакций [36]. Поскольку

комплекс E-кадгерин– β -катенин регулирует клеточную адгезию, любое вмешательство в этот комплекс может привести к потере клеточной адгезии, усилению движения опухолевых клеток, инвазии и метастазированию [36].

В своём исследовании M.R. Rubinstein и соавт. отметили важность того, что высокая экспрессия гена *FadA* в ткани опухоли кишечника у человека достоверно отличается от его уровня в слизистой оболочке толстого кишечника здоровых доноров, а ингибирование этого пути, соответственно, защищает от проонкогенной активности [35].

Ещё одно исследование показало, что *F. nucleatum* в мышинной модели опухолегенеза кишечника способствовала росту множественной неоплазии кишечника. Увеличение опухолевой нагрузки сопровождалось усиленной опухолевой инфильтрацией миелиоидных клеток и экспрессией провоспалительных цитокинов [28]. Вклад *F. nucleatum* в развитие канцерогенеза может варьировать в разных экспериментальных условиях. Например, в одном исследовании клинические изоляты *F. nucleatum* с адгезинами FadA и Fap2, выделенные от больных КРР, не вызвали воспаление и рак, в то время как продуцирующая колибактин *E. coli* способствовала опухолеобразованию у мышей *Apc*^{Min/+}; *ИЛ-10*^{-/-} [28]. Различная степень колонизации *F. nucleatum* и локализация опухоли кишечника, возможно, также повлияли на клинический фенотип в этих экспериментах.

Некоторые штаммы *B. fragilis* могут вырабатывать энтеротоксин (Bft), который вызывает острую диарею и КРР [37]. Энтеротоксин Bft ускоряет эндогенное расщепление E-кадгерина, в результате чего высвобождается и активируется связанный с ним β -катенин, способствуя транскрипции протоонкогенного белка *c-Myc*, приводит к пролиферации эпителиальных клеток, секреции ИЛ-8 и повреждению ДНК [37].

Штаммы *Salmonella typhi*, вызывающие хронические инфекции, выделяют эффекторный белок AvrA, который последовательно активирует передачу сигналов β -катенина, воздействуя на пролиферацию кишечного эпителия [38]. В опытах *in vivo* у гнотобиотических мышей C57BL/6 (Taconic) при колонизации штаммом *S. typhi* AvrA⁺ на протяжении 27 нед наблюдали постоянное увеличение пролиферации в кишечнике, тогда как колонизация мутированной *S. typhi* неэкспрессирующими AvrA⁻-штаммами показала меньшую кишечную пролиферацию на протяжении всего периода исследований [38]. Таким образом, *S. typhi* оказывает хроническое влияние на модулирование сигнальных путей, связанных с пролиферацией, воспалением и онкогенезом.

Итак, важнейшим фактором механизма влияния микробиоты на канцерогенез являются токсины, продуцируемые микроорганизмами, которые вызывают прямые реакции повреждения ДНК кле-

ток хозяина, вызывая мутации ДНК, нарушения её точной репликации, а также провоцируют нарушение баланса пролиферации и апоптоза клеток хозяина, их быстрое старение, онкогенез.

Иммунологические механизмы влияния микробиоты на канцерогенез через активацию TLRs и NLRs

Индукцируемая микробиотой активация TLRs при канцерогенезе

Для распознавания микробных «образов» MAMPs (микробо-ассоциированные молекулярные паттерны, *microbe-associated molecular patterns*) в организме экспрессируются паттерн-распознающие рецепторы — Toll-подобные рецепторы (TLRs), представляющие собой интегральные трансмембранные белки I типа [39]. TLRs являются основополагающими в воспалительной передаче сигналов, опосредованной адаптерной молекулой MyD88 (*myeloid differentiation protein 88*). TLRs обладают опухоль-активирующим эффектом [39]. MAMP-индуцированная активация TLRs способствует запуску окислительного стресса со стимуляцией выработки оксида азота и провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли- α и ИЛ-6, которые стимулируют канцерогенез через NF- κ B-зависимые пути [40].

Участие TLRs, в основном TLR4 и TLR2, в канцерогенезе лучше всего продемонстрировано в клетках толстого кишечника, желудка, печени, поджелудочной железы, кожи, — органов, которые прямо или косвенно в большом количестве подвергаются воздействию поверхностных структур микроорганизмов (бактериальных лигандов TLRs, таких как липопротеин, липополисахариды, флагеллин) [41].

Учитывая вышеизложенное, можно сказать, что опухоль-стимулирующая провоспалительная активация TLRs, по-видимому, запускается бактериальными MAMPs. В то же время у гнотобионтов, наоборот, канцерогенез в желудочно-кишечном тракте и печени снижается [42].

К примеру, TLR4 — рецептор для липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий — способствует канцерогенезу в толстой кишке, печени, поджелудочной железе и коже. Об этом свидетельствует снижение развития рака толстой кишки у мышей с истощённой кишечной микробиотой и делецией адаптерной молекулы TLR4 [43]. Данные исследования согласуются с другими исследованиями, в которых у трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих TLR4 в слизистой оболочке толстого кишечника, с высокой частотой образуются колит-ассоциированные неоплазии [44].

TLR2 является рецептором для компонентов бактериальной клеточной стенки пептидогликана и липотейхоевой кислоты и способствует развитию ра-

ка желудка [45]. Высокая экспрессия TLR2 обнаружена в образцах рака желудка человека и мыши [46].

Раку желудка, опосредованному стимуляцией TLR2, способствует активация путей передачи сигналов пролиферации и выживания, включая PI3K–Akt, ERK1/2 и NF- κ B, в эпителиальном окружении опухоли [45]. При этом в генетической мышинной модели рака желудка делеция TLR2 приводит к резкому снижению опухолевой нагрузки [46].

Есть исследования, подтверждающие, что при раке лёгкого активация TLR2 приводит к опухоль-стимулирующим эффектам и способствует метастазированию [44]. Опухолевые клетки лёгких секретируют версикан — компонент внеклеточного матрикса, что приводит к версикан-опосредованной стимуляции TLR2 и продукции ИЛ-6 и фактора некроза опухоли в макрофагах и способствует метастазированию [47].

Индукцируемая микробиотой активация NLRs в канцерогенезе

К распознающим рецепторам врождённого иммунитета относят также NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors — NLRs), так называемые нуклеотид-связывающие олигомеризующие доменные (*nucleotide-binding oligomerization domain — NOD*) белки, которые функционируют в цитоплазме клеток хозяина [48].

NOD2 чувствителен к мурамилпептидным структурам клеточной стенки бактерий, в то время как NOD1 участвует в распознавании диаминопимелиновой кислоты, присутствующей в пептидогликане клеточной стенки грамотрицательных бактерий [48].

Рецепторы NOD1 и NOD2 при связывании с пептидогликаном бактерий индуцируют выработку провоспалительных цитокинов, интерферонов, а также активируют процессы аутофагии [49]. Подобно TLRs, функциональная важность NOD-сигналов была выявлена у пациентов с *pod*-мутациями, которые являются более чувствительными к хроническим заболеваниям бактериальной этиологии [49].

Генетические вариации гена, кодирующего рецептор NOD2, связаны с расстройствами пищеварения, в том числе с болезнью Крона [50]. Активация NOD2 в клетках приводит к экспрессии воспалительных цитокинов, а интенсивный воспалительный ответ может опосредовать повреждение тканей кишечника при болезни Крона [50]. На моделях мышей дефицит NOD2 приводит к увеличению случаев рака [51].

NOD2 играет ключевую роль в антибактериальном иммунитете, о чём свидетельствует повышенная восприимчивость мышей с дефицитом NOD2 к бактериальным инфекциям и сниженная способность крипт кишечника у мышей с дефицитом NOD2 подавлять комменсальные бактерии.

Известно, что мыши с отсутствием гена $NOD2^{-/-}$, а также пациенты с мутациями $NOD2$ страдают дисбактериозом кишечника, который приводит к колиту и развитию КРП [52].

Вторым паттерн-распознающим рецептором NLR, участвующим во взаимодействии хозяин-микробиота и в канцерогенезе, обусловленном бактериями, является цитозольный белок NLRP6, участвующий в регуляции апоптоза и воспаления. NLRP6 служит компонентом инфламасом и способствует их активации. У мышей с отсутствием $NLRP6^{-/-}$ наблюдаются пониженные уровни провоспалительного цитокина ИЛ-18 [53].

Подобно мышам с $NOD2^{-/-}$, у мышей $NLRP6^{-/-}$ наблюдается дисбиоз, который делает их более восприимчивыми к развитию колита и КРП. Вызванный дисбиозом канцерогенез у мышей $NLRP6^{-/-}$ является результатом снижения активации инфламасомы и выработки ИЛ-18, о чём свидетельствует повышенная восприимчивость мышей с отсутствием $Asc^{-/-}$ (ассоциированный с апоптозом спекоподобный белок, содержащий CARD) и ИЛ-18^{+/+} к КРП и способность таких мышей передавать это заболевание мышам дикого типа в исследованиях с совместным размещением [53].

$NOD1$ играет важную роль в защите кишечника от бактерий, а дефицит $NOD1$ негативно влияет на кишечный барьер и способствует развитию воспалительных заболеваний кишечника у людей и генетически индуцированного КРП, который может быть подавлен истощением кишечной микробиоты путём антибактериальной терапии [54]. Другие NLR, такие как $NLRP3$, $NLRP12$ и NOD -, LRR - и $CARD$ -содержащие 4 ($NLRC4$), также играют роль в КРП, но их функциональный вклад в канцерогенез, обусловленный микробиотой, требует дальнейшего изучения.

Таким образом, TLRs обладают опухоль-активирующим эффектом. Например, $TLR2$ способствует развитию рака желудка, активация $TLR4$ приводит к опухоль-стимулирующим эффектам в толстой кишке, печени, поджелудочной железе и коже и способствует метастазированию. Подобно TLRs, доказана функциональная важность NOD -подобных рецепторов — пациенты с NOD -мутациями страдают дисбактериозом кишечника, который приводит к колиту и развитию КРП.

Контактно-независимые механизмы канцерогенеза, опосредованные влиянием микробиоты на некоторые этапы метаболизма хозяина

Влияние микробиоты на углеводный, белковый и липидный обмен

В 1956 г. О. Warburg выдвинул гипотезу о том, что изменённый клеточный метаболизм служит

основной причиной канцерогенеза¹, а в настоящее время метаболизм раковых клеток является многообещающей терапевтической мишенью [55]. Микробы участвуют в метаболических процессах хозяина. Микробные метаболиты или кометаболиты (образующиеся при участии как хозяина, так и микроба) могут способствовать воспалительному процессу и влиять на баланс пролиферации и гибели клеток в тканях [56]. Рассмотрение влияния метаболизма микробиоты и, в частности, микробных метаболитов, образующихся в микроокружении опухоли, на рост и распространение рака добавляет ещё один терапевтический и диагностический аспект для нацеливания на рак посредством метаболических изменений.

Бактериальный метагеном функционально гораздо более разнообразен, чем у человека, и обогащён генами, которые имеют отношение к метаболизму питательных веществ, желчных кислот и ксенобиотиков, биосинтезу витаминов и изопреноидов [19].

Кишечные бактерии регулируют метаболизм желчных кислот посредством различных гидролазных активностей, которые удаляют полярные группы — например, таурин — из конъюгированных желчных кислот, тем самым влияя на состав желчных кислот и энтерогепатическую циркуляцию и позволяя микроорганизмам использовать вторичные желчные кислоты в качестве источника энергии [57]. Недавние исследования показывают, что диета с высоким содержанием жиров изменяет микробиоту кишечника и повышает уровень вторичной желчной дезоксихолевой кислоты (DCA), которая является метаболитом, вырабатываемым исключительно бактериальным 7 α -дегидроксилированием. Примечательно, что в этой модели диеты с высоким содержанием жиров повышенный уровень DCA увеличивает развитие гепатоцеллюлярной карциномы, тогда как уменьшение количества бактерий, продуцирующих дезоксихолевую кислоту, с помощью антибиотиков снижает её [58]. Известно, что DCA способствует развитию рака толстой кишки и пищевода, что позволяет предположить, что микробиота может влиять на эти виды рака через выработку дезоксихолевой кислоты, особенно в контексте ожирения [58].

Другое исследование показало, что кластеры *Clostridium* выступают как доминирующие регуляторы продукции вторичных желчных кислот. DCA является вторичной желчной кислотой, вызывает повреждение ДНК и активизирует гепатоциты к высвобождению провоспалительных цитокинов, тем самым повышая риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [59]. Ещё одно исследование также

¹ Warburg O. On the origin of cancer cells. Science. 1956; 123(3191):309–314. DOI: 10.1126/science.123.3191.309

подтвердило, что уменьшение количества бактерий, продуцирующих ДСА, посредством лечения антибиотиками уменьшает риски развития гепатоканцерогенеза [60].

Участие кишечной микробиоты в углеводном метаболизме отведена не последняя роль в развитии канцерогенеза кишечника. Геном человека содержит в себе потенциал для расщепления лишь небольшого количества гликанов — сахара, крахмала, лактозы, тогда как микробиота в кишечнике способна расщеплять десятки видов гликанов за счёт ферментов: гликозидгидролазы, эстеразы, гликозилтрансферазы и полисахаридлиазы [61]. Бактерии рода *Bacteroidetes* легко усваивают углеводы из пищи, поскольку обладают рядом соответствующих метаболических путей. Однако в случае углеводного голодания кишечные бактерии в качестве источника углеводов используют основной гликопротеид мукозного слоя кишечника — муцин, нарушая таким образом прилегающий к эпителиоцитам муциновый слой и способствуя развитию рака кишечника [62].

В то же время микробная ферментация углеводов может принести пользу хозяину за счёт образования короткоцепочечных жирных кислот — ацетата, бутирата, пропионата, являющихся основными энергетическими эквивалентами, продуцируемыми из пищи [61]. Ферментация белков может иметь негативные последствия из-за образования потенциально токсичных и способствующих развитию рака метаболитов: аммиака, аминов, серы, фенолов, сульфидов, нитратов, сероводорода и нитрозаминов [63]. Поскольку ферментация белка в основном происходит в дистальном отделе толстой кишки, это может способствовать более высокому уровню рака в дистальном отделе по сравнению с проксимальным отделом кишечника [63].

Диеты с высоким содержанием белка и низким содержанием углеводов могут изменить ферментацию в кишечнике, что приводит к повышению уровня опасных метаболитов, таких как нитрозамины, и к снижению уровня метаболитов, защищающих от рака, таких как бутират и фенольные соединения растительного происхождения [64]. В частности, короткоцепочечные жирные кислоты, например бутират, играют роль в регуляции воспаления и аутофагии и участвуют в защите от рака толстой кишки и печени. Полезные, антиоксидантные и противораковые свойства продуктов растительного происхождения часто приписывают фитохимическим веществам, включая полифенолы, такие как теафлавины, теарубигины, эпигаллокатехин-3-галлат и флавоноиды [65]. Благодаря своей большой ферментативной способности, микробиота синтезирует, биоконвертирует или разлагает изопrenoиды и полифенолы, контролируя таким образом их местное и системное воздействие на развитие рака [66].

Микробиота кишечника также модулирует биологическую активность лигнанов класса фитоэстрогенов, которые снижают заболеваемость раком [67].

Кишечная микробиота играет важную роль в метаболизме ксенобиотиков, кроме того, может влиять на активность и побочные эффекты лекарств, используемых для противоопухолевой терапии [68, 69]. Бактериальная β -глюкуронидаза может участвовать в деконъюгации ксенобиотиков, увеличивая время их пребывания в макроорганизме за счёт обратного поглощения через энтерогепатический путь [70].

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что повышенное количество жиров способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы за счёт возрастания секреции желчи и желчных кислот в толстой кишке, а некоторые бактерии, например бактерии рода *Clostridium*, могут ускорять превращение желчной кислоты во вторичные кислоты с канцерогенным действием [71]. Микробиота в кишечнике способна расщеплять десятки видов гликанов, а при углеводном голодании кишечные бактерии в качестве источника углеводов используют муцин, нарушая прилегающий к эпителиоцитам муциновый слой и способствуя развитию рака кишечника. Также в развитии канцерогенеза немаловажная роль отведена микробной ферментации белков. Ряд таких потенциально токсичных веществ, как сера, нитраты, сероводород, аммиак, амины, фенолы, сульфиды и нитрозамины, образующиеся в результате метаболизма белков, могут привести к развитию КРР [72].

Влияние микробиоты на метаболизм половых гормонов и развитие гормонозависимых видов рака

Бактериальная микробиота может участвовать в метаболизме гормонов, включая эстрогены [73] и тестостерон [74]. В частности, микробиота модулирует энтерогепатическую циркуляцию эстрогенов благодаря способности деконъюгировать эстрогены, тем самым влияя на уровни циркулирующих и выделяемых эстрогенов и риск развития эстрогензависимых видов рака [73, 75].

Эстроген признан причинным фактором в этиологии эстрогензависимого рака молочной железы (РМЖ) и играет важную роль в инициации и стимулировании роста опухоли [75]. Более 30 лет назад D. Trichopoulos выдвинул гипотезу о том, что более высокие концентрации эстрогенов во время беременности повышают вероятность развития РМЖ у потомства спустя годы, привлекая внимание к потенциальному онкогенному значению эстрогенов [76].

В норме метаболизм эстрогенов происходит в печени, где осуществляется реакция конъюгации, т.е. присоединение к гормону глюкозы (гликозилиро-

вание) или серной кислоты (сульфатирование) [73]. Данный процесс позволяет превратить эстроген в менее активное соединение, которое может быть выведено из организма. Конъюгированный эстроген попадает вместе с желчью в кишечник.

В кишечнике бактерии, синтезирующие фермент β -глюкуронидазу, способны влиять на уровень эстрогена в крови. β -Глюкуронидазные бактерии отвечают за деконъюгацию эстрогена, что делает возможным его обратное всасывание и возвращение в кровоток, а также оставляет его в качестве биологически активного гормона. Повышенный уровень эстрогена является предрасполагающим фактором развития РМЖ. Бактерии кишечной микробиоты родов *Collinsella*, *Edwardsiella*, *Alistipes*, *Bacterioides* способны возвращать эстроген в активное состояние и увеличивать его обратное всасывание [77]. Через энтерогепатическую циркуляцию они повторно всасываются в виде свободных эстрогенов, попадая в различные органы, к примеру, молочную железу [77].

В исследованиях продемонстрировано, что ткань опухоли при люминальном типе А РМЖ (ER+) содержит более высокие уровни метаболитов эстрогена по сравнению с нормальной тканью молочной железы, что объясняется влиянием кишечной микробиоты на метаболизм и циркуляцию эстрогена, усиливающей его онкогенный потенциал [77].

Случаи относительного избытка эстрогена способствуют развитию гормонально обусловленного РМЖ у женщин в постменопаузе, что подтверждено метаанализом 9 проспективных исследований (663 женщины с РМЖ и 1765 женщин без РМЖ), демонстрирующих статистически значимую связь между уровнями эндогенных половых гормонов и РМЖ у женщин в постменопаузе [78].

В клинических исследованиях выявлена связь между микробиотой кишечника, эстрогенами и метаболитами эстрогена в моче [79].

Установлено отличие состава кишечной микробиоты в количественном и качественном отношении у пациенток, страдающих РМЖ, и здоровых женщин [80]. В исследовании «случай–контроль» V.I. Vodaí и соавт. сравнивали микробиоту кала у пациенток с недавно диагностированным РМЖ в постменопаузе и у здоровых женщин. В сравнении со здоровыми женщинами у пациенток с диагностированным РМЖ зафиксировано повышение количественного состава кишечной микробиоты, но в то же время наблюдалось снижение её качественного состава (α -разнообразия). В составе кишечной микробиоты зафиксированы высокие уровни представителей *Clostridiaceae*, *Faecalibacterium* и *Ruminococcaceae* и более низкие уровни *Dorea* и *Lachnospiraceae*, наряду с этим у онкологических пациенток наблюдался более высокий уровень эстрогенов в сыворотке крови [80].

Бактерии родов *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, напротив, способны снижать уровень эстрогена за счёт ускорения его метаболизма в макроорганизме [81]. Отмечено, что при дисбиозе микробиоты, снижении её видового разнообразия, участвующего в метаболизме стероидных гормонов, снижается уровень эстрогена в крови, с чем исследователи связывают повышенный риск развития ожирения, гиперплазии эндометрия, синдрома поликистозных яичников и гормонозависимых опухолей [82].

У лиц мужского пола представители микробиоты кишечника и мочевыводящих путей *B. massiliensis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Mycoplasma genitalium* могут повышать риск развития рака предстательной железы за счёт выработки промежуточных оксиандрогенов из глюкокортикоидов [83].

Таким образом, совокупность бактерий, населяющих желудочно-кишечный тракт, их гены, именуемые «кишечным эстроболомом», способны метаболизировать и регулировать циркулирующий в организме эстроген, тем самым влияя на канцерогенный потенциал.

Метаболическая активность микробиоты может влиять на канцерогенез, индуцируя ожирение и воспаление, метаболическую активацию и инактивацию канцерогенов, пищевых фитохимикатов, метаболизм гормонов и образование вторичных желчных кислот, способствующих развитию опухоли. Таким образом, изменённый метаболизм человека, представляющий собой, по сути, комбинацию микробной и человеческой ферментативной активности, является причиной канцерогенеза.

Заключение

Механизмы канцерогенного воздействия микробиоты на организм хозяина многообразны. Патогенные, а также симбиотические и комменсальные бактерии в организме человека могут влиять на канцерогенез путём индукции хронического воспаления, продукции генотоксинов и синтеза патологических метаболитов [84, 85]. Бактериальные токсины и метаболиты, способствующие развитию опухоли, вызывают геномную, хромосомную нестабильность и приводят к одно- и двунитиевым разрывам ДНК клеток хозяина [86, 87].

На сегодняшний день наиболее хорошо охарактеризованными генотоксинами, которые вызывают прямые реакции повреждения ДНК клеток хозяина, вызывая мутации ДНК и нарушения её точной репликации, являются колибактин, экспрессируемый штаммом *E. coli*, и цитолетальный растягивающий токсин, производимый рядом граммотрицательных бактерий (*E. coli*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Shigella dysenteriae*, *Haemophilus ducreyi*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Helicobacter* spp.).

Помимо генотоксинов, разрывы двухцепочечной ДНК и геномную нестабильность, приводящую к развитию канцерогенеза, могут вызывать метаболиты бактериального происхождения — сероводород и супероксидные радикалы.

В результате анализа данных литературы обнаружены сведения, которые дополняют имеющую информацию о том, что TLRs обладают опухоль-активирующим эффектом, а взаимодействие микробиоты с TLRs может привести к развитию опухоли. Например, TLR2 способствует развитию рака желудка, активация TLR2 приводит к опухоль-стимулирующим эффектам и способствует метастазированию. Доказана функциональная важность NLRs — пациенты с NOD-мутациями страдают дисбактериозом кишечника, который приводит к колиту и способствует развитию КРР.

В развитии канцерогенеза немаловажная роль отведена микробной ферментации липидов, углеводов и белков. Так, повышенное количество жиров способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы за счёт возрастания секреции желчи и желчных кислот в толстой кишке. Микробиота в кишечнике способна расщеплять десятки видов гликанов, а при углеводном голодании кишечные бактерии в качестве источника углеводов используют муцин, нарушая прилегающий к эпителиоцитам муциновый слой и способствуя развитию рака кишечника. Токсичные вещества — сера, нитраты, сероводород, аммиак, амины, фенолы, сульфиды и нитрозамины, образующиеся в результате метаболизма белков, — могут привести к развитию КРР.

Кишечная микробиота модулирует энтерогепатическую циркуляцию эстрогенов благодаря способности деконъюгировать эстрогены, тем самым влияя на уровни циркулирующих и выделяемых эстрогенов и риск развития эстрогензависимых видов рака. Представители кишечной микробиоты родов *Collinsella*, *Edwardsiella*, *Alistipes*, *Bacterioides* способны возвращать эстроген в активное состояние и увеличивать его обратное всасывание, усиливая канцерогенный потенциал.

Исследования микробиоты сегодня приобретают особую актуальность, поскольку она рассматривается как диагностический онкомаркер с одной стороны и патогенетический фактор, на который направлена терапия, — с другой [88].

В дополнение к имеющейся на сегодняшний день диагностике рака, системная оценка состояния кишечной микробиоты на разных стадиях прогрессирования онкологического заболевания может открыть возможности для наблюдения за метастазированием, стратификации клинических исследований и разработки методов лечения, эффективных для конкретных групп пациентов. Действительно, в опухолях молочной железы и в местах метастазирования недавние исследования выявили нали-

чие *F. nucleatum* и усиление экспрессии её адгезина Fap2, опосредующего связывание Gal-GalNAc, сверхэкспрессируемого в РМЖ [89].

Аналогичным образом *F. nucleatum* была обнаружена в тканях кишечника и метастазах при КРР, и Y. Chen и соавт. было сделано предположение, что анаэробная бактерия способствует развитию метастазирования [90].

Перспектива изучения внутриопухолевой микробиоты может найти применение в качестве ценной модели прогнозирования выживаемости онкологических больных. Примечательно, что разнообразие микробного состава опухоли может предсказать выживаемость пациентов с резецированной аденокарциномой поджелудочной железы [91].

Анализ кишечной микробиоты также может быть использован для прогнозирования побочных реакций на иммуно- и химиотерапию рака. Например, мукозит желудочно-кишечного тракта и слизистой оболочки полости рта представляет собой серьёзное осложнение химиотерапии и напрямую связан с дисбиозом [92]. При мукозите полости рта дисбактериоз характеризуется снижением количества множественных комменсальных видов *Streptococcus* и *Prevotella* и увеличением провоспалительного *F. nucleatum*. В современном проспективном исследовании дисбиоз полости рта был дополнительно учтён при оценке проявлений мукозита полости рта у пациентов с меланомой, проходящих химиотерапию [93].

Помимо вышеупомянутого анализа состава микробиоты в качестве диагностического подхода, изучение влияния микробиоты в формировании ответа на терапию рака представляет собой один из наиболее интересных и потенциально трансляционных аспектов исследования микробиоты при опухолевых заболеваниях и может привести к оптимизации процесса принятия терапевтически значимых решений при лечении онкологических больных.

Разработка новых препаратов «прецизионных пробиотиков», обладающих оптимизированной способностью к колонизации кишечника с высокой точностью ориентированностью на рак при одновременном обеспечении безопасности пациентов, представляет собой захватывающую область активных исследований [94]. Такие высокоточные пробиотические препараты потенциально могут быть адаптированы к пациенту с учётом его индивидуальных особенностей, а также анализа микробиоты и применяться в качестве вспомогательного средства для терапии рака.

Из вышесказанного можно сделать однозначный вывод о том, что диагностические, терапевтические и профилактические противоопухолевые стратегии должны учитывать ещё одного участника канцерогенеза — микробиоту человеческого организма. Изменение состава микробиоты должно

статье способом борьбы с онкологическими заболеваниями, наряду с хирургическим лечением, химиотерапией, лучевой терапией, таргетной терапией и иммунотерапией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. McCoy W.C., Mason J.M. 3rd. Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid; report of a case. *J. Med. Assoc. State Ala.* 1951;21(6):16–26.
2. Sears C.L., Pardoll D.M. Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer. *J. Infect. Dis.* 2011;203(3):306–11.
DOI: <https://doi.org/10.1093/jinfdis/jiq061>
3. Tjalsma H., Boleij A., Marchesi J.R., Dutilh B.E. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10(8): 575–82.
DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2819>
4. Hajishengallis G., Darveau R.P., Curtis M.A. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012;10(10):717–25.
DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2873>
5. Lederberg J. Infectious history. *Science.* 2000;288(5464):287–93. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.288.5464.287>
6. Sampsell K., Hao D., Reimer R.A. The gut microbiota: a potential gateway to improved health outcomes in breast cancer treatment and survivorship. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(23):9239. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21239239>
7. Lu Y., Yuan X., Wang M., et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies. *J. Hematol. Oncol.* 2022;15(1):47.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01273-9>
8. Sepich-Poore G.D., Zitvogel L., Straussman R., et al. The microbiome and human cancer. *Science.* 2021;371(6536):eabc4552. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abc4552>
9. Goma E.Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2020;113(12): 2019–40.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
10. Laborda-Illanes A., Sanchez-Alcoholado L., Dominguez-Reicio M.E., et al. Breast and gut microbiota action mechanisms in breast cancer pathogenesis and treatment. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2465.
DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12092465>
11. Liu W., Zhang R., Shu R., et al. Study of the relationship between microbiome and colorectal cancer susceptibility using 16S rRNA sequencing. *BioMed Res. Int.* 2020;2020:7828392. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/7828392>
12. Salar A. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Med. Clin. (Barc.).* 2019;152(2):65–71.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.09.006>
13. Singh V., Lee G., Son H., et al. Butyrate producers, "The Sentinel of Gut": Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Front. Microbiol.* 2023;13:1103836.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1103836>
14. Rebersek M. Gut microbiome and its role in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1325.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09054-2>
15. Yu L.C., Wei S.C., Ni Y.H. Impact of microbiota in colorectal carcinogenesis: lessons from experimental models. *Intest. Res.* 2018;16(3):346–57.
DOI: <https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.3.346>
16. Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. *Annu. Rev. Immunol.* 2012;30:677–706.
DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075008>
17. Костин Р.К., Малюгин Д.А., Соленова Л.Г., Кулаева Е.Д. Микробиота желудочно-кишечного тракта и канцерогенез в различных органах человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2023;100(1):110–125. Kostin R.K., Malyugin D.A., Solenova L.G., Kulaeva E.D. Gut microbiota and carcinogenesis in various human organs. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2023;100(1):110–125.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-310>
18. Cullin N., Azevedo Antunes C., Straussman R., et al. Microbiome and cancer. *Cancer Cell.* 2021;39(10):1317–41.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.08.006>
19. Forster S.C., Kumar N., Anonye B.O., et al. A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses. *Nat. Biotechnol.* 2019;37(2):186–92.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41587-018-0009-7>
20. Починкова П.А., Горбатова М.А., Наркевич А.Н., Гржибовский А.М. Обновленные краткие рекомендации по подготовке и представлению систематических обзоров: что нового в PRISMA-2020? *Морская медицина.* 2022;8(2):88–101. Pochinkova P.A., Gorbatova M.A., Narkevich A.N., Grjibovski A.M. Updated brief recommendations on writing and presenting systematic reviews: what's new in PRISMA-2020 guidelines? *Marine Medicine.* 2022;8(2):88–101.
DOI: <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2022-8-2-88-101>
21. Al-Rashidi H.E. Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. *Saudi J. Biol. Sci.* 2022;29(3):1628–43.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.10.068>
22. Druzhinin V.G., Matskova L.V., Fucic A. Induction and modulation of genotoxicity by the bacteriome in mammals. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2018;776:70–7.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.04.002>
23. Wilson M.R., Jiang Y., Villalta P.W., et al. The human gut bacterial genotoxin colibactin alkylates DNA. *Science.* 2019;363(6428):eaar7785.
DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aar7785>
24. Lai Y.R., Chang Y.F., Ma J., et al. From DNA damage to cancer progression: potential effects of cytolethal distending toxin. *Front. Immunol.* 2021;12:760451.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.760451>
25. Wang X., Huycke M.M. Colorectal cancer: role of commensal bacteria and bystander effects. *Gut Microbes.* 2015;6(6):370–6.
DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1103426>
26. Du L., Song J. Delivery, structure, and function of bacterial genotoxins. *Virulence.* 2022;13(1):1199–215.
DOI: <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2097417>
27. Fahrer J., Huelsenbeck J., Jaurich H., et al. Cytolethal distending toxin (CDT) is a radiomimetic agent and induces persistent levels of DNA double-strand breaks in human fibroblasts. *DNA Repair (Amst.).* 2014;18:31–43.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2014.03.002>
28. Tilg H., Adolph T.E., Gerner R.R., Moschen A.R. The intestinal microbiota in colorectal cancer. *Cancer Cell.* 2018;33(6):954–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.004>
29. Li S., Liu J., Zheng X., et al. Tumorigenic bacteria in colorectal cancer: mechanisms and treatments. *Cancer Biol. Med.* 2021;19(2):147–62.
DOI: <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0651>
30. Ridlon J.M., Wolf P.G., Gaskins H.R. Taurocholic acid metabolism by gut microbes and colon cancer. *Gut Microbes.* 2016;7(3):201–15.
DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1150414>
31. Liu J., Zhang Y. Intratumor microbiome in cancer progression: current developments, challenges and future trends. *Biomark. Res.* 2022;10(1):37.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00381-5>
32. Pai S.G., Carneiro B.A., Mota J.M., et al. Wnt/beta-catenin pathway: modulating anticancer immune response. *J. Hematol. Oncol.* 2017;10(1):101.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0471-6>

33. Nejadi S., Karkhah A., Darvish H., et al. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microb. Pathog.* 2018;117:43–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.016>
34. Park J.Y., Forman D., Waskito L.A., et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and CagA-positive infections and global variations in gastric cancer. *Toxins (Basel)*. 2018;10(4):163. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins10040163>
35. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W., et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*. 2013;14:195–206. DOI: [10.1016/j.chom.2013.07.012](https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.012)
36. Goma W., Al-Maghrabi H., Al-Maghrabi J. The prognostic significance of immunostaining of Wnt signalling pathway molecules, E-cadherin and β -catenin in colorectal carcinomacolorectal carcinoma. *Arab. J. Gastroenterol.* 2021;22(2):137–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2021.05.001>
37. Chung L., Thiele Orberg E., Geis A.L., et al. Bacteroides fragilis toxin coordinates a pro-carcinogenic inflammatory cascade via targeting of colonic epithelial cells. *Cell Host Microbe*. 2018;23(2):203–14.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.007>
38. Lu R., Wu S., Zhang Y.G., et al. Enteric bacterial protein AvrA promotes colonic tumorigenesis and activates colonic β -catenin signaling pathway. *Oncogenesis*. 2014;3(6):e105. DOI: <https://doi.org/10.1038/oncsis.2014.20>
39. Keshavarz A., Pourbagheri-Sigaroodi A., Zafari P., et al. Toll-like receptors (TLRs) in cancer; with an extensive focus on TLR agonists and antagonists. *IUBMB Life*. 2021;73(1):10–25. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.2412>
40. Ray A.L., Berggren K.L., Cruz S.R., et al. Inhibition of MK2 suppresses IL- β , IL-6, and TNF- α -dependent colorectal cancer growth. *Int. J. Cancer*. 2018;142(8):1702–11. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31191>
41. Paarnio K., Väyrynen J.P., Väyrynen S.A., et al. TLR2 and TLR4 in colorectal cancer: relationship to tumor necrosis and markers of systemic inflammation. *Neoplasia*. 2022; 69(6):1418–24. DOI: https://doi.org/10.4149/neo_2022_220509N498
42. Dajon M., Iribarren K., Cremer I. Toll-like receptor stimulation in cancer: A pro- and anti-tumor double-edged sword. *Immunobiology*. 2017;222(1):89–100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.06.009>
43. Li Y., Kundu P., Seow S.W., et al. Gut microbiota accelerate tumor growth via c-Jun and STAT3 phosphorylation in APC-Min/+ mice. *Carcinogenesis*. 2012;33(6):1231–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs137>
44. Fukata M., Chen A., Vamadevan A.S., et al. Toll-like receptor-4 promotes the development of colitis-associated colorectal tumors. *Gastroenterology*. 2007;133(6):1869–81. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.09.008>
45. Liu Y.D., Yu L., Ying L., et al. Toll-like receptor 2 regulates metabolic reprogramming in gastric cancer via superoxide dismutase 2. *Int. J. Cancer*. 2019;144(12):3056–69. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32060>
46. Tye H., Kennedy C.L., Najdovska M., et al. STAT3-driven up-regulation of TLR2 promotes gastric tumorigenesis independent of tumor inflammation. *Cancer Cell*. 2012;22(4):466–78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.08.010>
47. Morrissey S.M., Zhang F., Ding C., et al. Tumor-derived exosomes drive immunosuppressive macrophages in a pre-metastatic niche through glycolytic dominant metabolic reprogramming. *Cell Metab.* 2021;33(10):2040–58.e10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.002>
48. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020;30(6):492–506. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>
49. Omaru N., Watanabe T., Kamata K., et al. Activation of NOD1 and NOD2 in the development of liver injury and cancer. *Front. Immunol.* 2022;13:1004439. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1004439>
50. Ashton J.J., Seaby E.G., Beattie R.M., Ennis S. NOD2 in Crohn's disease — unfinished business. *J. Crohns Colitis*. 2023;17(3):450–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac124>
51. Couturier-Maillard A., Secher T., Rehman A., et al. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J. Clin. Invest.* 2013;123(2):700–11. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI62236>
52. Rehman A., Sina C., Gavrilova O., et al. NOD2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. *Gut*. 2011;60(10):1354–62. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2010.216259>
53. Hu B., Elinav E., Huber S., et al. Microbiota-induced activation of epithelial IL-6 signaling links inflammasome-driven inflammation with transmissible cancer. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013;110(24):9862–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1307575110>
54. Meng C., Bai C., Brown T.D., et al. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2018;16(1):33–49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2017.06.002>
55. Rizzo A., Santoni M., Mollica V., et al. Microbiota and prostate cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2021;86(Pt. 3):1058–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.09.007>
56. Chen C., Li H. The inhibitory effect of gut microbiota and its metabolites on colorectal cancer. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2020;30(11):1607–13. DOI: <https://doi.org/10.4014/jmb.2002.02032>
57. Schoeler M., Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019;20(4):461–72. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09512-0>
58. Yoshimoto S., Loo T.M., Atarashi K., et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. 2013;499(7456):97–101. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12347>
59. Ma C., Han M., Heinrich B., et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science*. 2018;360(6391):eaan5931. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aan5931>
60. Jia W., Xie G., Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;15(2):111–28. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.119>
61. Cantarel B.L., Lombard V., Henrissat B. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PLoS One*. 2012;7(6):e28742. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028742>
62. Paone P., Cani P.D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut*. 2020;69(12):2232–43. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322260>
63. Yang J., Yu J. The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get. *Protein Cell*. 2018;9(5):474–87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0543-6>
64. Liu L., Tabung F.K., Zhang X., et al. Diets that promote colon inflammation associate with risk of colorectal carcinomas that contain *Fusobacterium nucleatum*. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;16(10):1622–31.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.030>
65. Kubczak M., Szustka A., Rogalińska M. Molecular targets of natural compounds with anti-cancer properties. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(24):13659. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222413659>

66. Cueva C., Silva M., Pinillos I., et al. Interplay between dietary polyphenols and oral and gut microbiota in the development of colorectal cancer. *Nutrients*. 2020;12(3):625. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030625>
67. Baldi S., Tristán Asensi M., Pallecchi M., et al. Interplay between lignans and gut microbiota: nutritional, functional and methodological aspects. *Molecules*. 2023;28(1):343. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28010343>
68. Nogacka A.M., Gómez-Martín M., Suárez A., et al. Xenobiotics formed during food processing: their relation with the intestinal microbiota and colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(8):2051. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20082051>
69. Lindell A.E., Zimmermann-Kogadeeva M., Patil K.R. Multimodal interactions of drugs, natural compounds and pollutants with the gut microbiota. *Nat. Rev. Microbiol.* 2022;20(7):431–43. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00681-5>
70. Nakov R., Velikova T. Chemical metabolism of xenobiotics by gut microbiota. *Curr. Drug Metab.* 2020;21(4):260–9. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389200221666200303113830>
71. Ridlon J.M., Wolf P.G., Gaskins H.R. Taurocholic acid metabolism by gut microbes and colon cancer. *Gut Microbes*. 2016;7(3):201–15. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1150414>
72. Han S., Gao J., Zhou Q., et al. Role of intestinal flora in colorectal cancer from the metabolite perspective: a systematic review. *Cancer Manag. Res.* 2018;10:199–206. DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S153482>
73. Alpuim Costa D., Nobre J.G., Batista M.V., et al. Human microbiota and breast cancer—is there any relevant link? A literature review and new horizons toward personalised medicine. *Front. Microbiol.* 2021;12:584332. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.584332>
74. Markle J.G., Frank D.N., Mortin-Toth S., et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science*. 2013;339(6123):1084–8. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1233521>
75. Parida S., Sharma D. The microbiome-estrogen connection and breast cancer risk. *Cells*. 2019;8(12):1642. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8121642>
76. Trichopoulos D. Hypothesis: does breast cancer originate in utero? *Lancet*. 1990;335(8695):939–40. DOI: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91000-z](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91000-z)
77. Rea D., Coppola G., Palma G., et al. Microbiota effects on cancer: from risks to therapies. *Oncotarget*. 2018;9(25):17915–27. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24681>
78. Kwa M., Plottel C.S., Blaser M.J., Adams S. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 2016;108(8):djw029. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djw029>
79. Fuhrman B.J., Feigelson H.S., Flores R., et al. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(12):4632–40. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2222>
80. Fernández M.F., Reina-Pérez I., Astorga J.M., et al. Breast cancer and its relationship with the microbiota. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018;15(8):1747. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15081747>
81. Bodai B.I., Nakata T.E. Breast cancer: lifestyle, the human gut microbiota/microbiome, and survivorship. *Perm. J.* 2020;24:19.129. DOI: <https://doi.org/10.7812/TPP/19.129>
82. Baker J.M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M.M. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025>
83. Sha S., Ni L., Stefil M., et al. The human gastrointestinal microbiota and prostate cancer development and treatment. *Investig. Clin. Urol.* 2020;61(Suppl. 1):S43–50. DOI: <https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.S1.S43>
84. Sánchez-Alcoholado L., Ramos-Molina B., Otero A., et al. The role of the gut microbiome in colorectal cancer development and therapy response. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1406. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12061406>
85. de Martel C., Georges D., Bray F., et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob. Health*. 2020;8(2):e180–90. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
86. Martin O.C.B., Frisan T. Bacterial genotoxin-induced DNA damage and modulation of the host immune microenvironment. *Toxins (Basel)*. 2020;12(2):63. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins12020063>
87. Engstrand L., Graham D.Y. Microbiome and gastric cancer. *Dig. Dis. Sci.* 2020;65(3):865–73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06101-z>
88. D'Antonio D.L., Marchetti S., Pignatelli P., et al. The onco-biome in gastroenteric and genitourinary cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(17):9664. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23179664>
89. Parhi L., Alon-Maimon T., Sol A., et al. Breast cancer colonization by *Fusobacterium nucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression. *Nat. Commun.* 2020;11(1):3259. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16967-2>
90. Chen Y., Chen Y., Zhang J., et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes metastasis in colorectal cancer by activating autophagy signaling via the upregulation of CARD3 expression. *Theranostics*. 2020;10(1):323–39. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.38870>
91. Riquelme E., Zhang Y., Zhang L., et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. *Cell*. 2019;178(4):795–806.e12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.008>
92. Hong B.Y., Sobue T., Choquette L., et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*. 2019;7(1):66. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0679-5>
93. Laheij A.M.G.A., Raber-Durlacher J.E., Koppelmans R.G.A., et al. Microbial changes in relation to oral mucositis in autologous hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Sci. Rep.* 2019;9(1):16929. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53073-w>
94. Veiga P., Suez J., Derrien M., Elinav E. Moving from probiotics to precision probiotics. *Nat. Microbiol.* 2020;5(7):878–80. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0721-1>

Информация об авторах

Повещенко Александр Федорович — д.м.н., профессор, зав. отделом экспериментальной лимфологии и лаб. физиологии протективной системы НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4433-7110>

Черкас Валерия Николаевна[✉] — к.вет.н., н.с. лаб. физиологии протективной системы НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия, valeriya_korol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0380-9273>

Кабаков Алексей Васильевич — к.м.н., н.с. лаб. физиологии протективной системы НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4741-6674>

Казakov Олег Васильевич — к.б.н., в.н.с. лаб. физиологии протективной системы НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3947-4038>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 07.04.2023;
принята к публикации 10.06.2023;
опубликована 28.06.2023

Information about the authors

Aleksandr F. Poveschenko — D. Sci. (Med.), Head, Department of experimental lymphology and laboratory of physiology of the protective system, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4433-7110>

Valeria N. Cherkas[✉] — Cand. Sci. (Vet.), researcher, Laboratory of physiology of protective system, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0380-9273>

Aleksey V. Kabakov — Cand. Sci. (Med.), researcher, Laboratory of physiology of protective system, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4741-6674>

Oleg V. Kazakov — Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of physiology of protective system, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3947-4038>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 07.04.2023;
accepted for publication 10.06.2023;
published 28.06.2023