

## ШИРОБОКОВ

**Володимир Павлович** — доктор медичних наук, професор, академік НАН України, академік НАМН України, завідувач кафедри мікробіології, вірусології і імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

## ЯНКОВСЬКИЙ

**Дмитро Станіславович** — доктор біологічних наук, професор, генеральний директор Науково-виробничої компанії «О.Д. Пролісок»

## ДИМЕНТ

**Галина Семенівна** — кандидат технічних наук, директор наукового центру Науково-виробничої компанії «О.Д. Пролісок»

## РОЛЬ МІКРОБІОМА В РОЗВИТКУ ОНКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

*Огляд присвячено аналізу сучасних уявлень про природну мікробіоту людини (мікробіом) як ключову детермінанту, відповідальну як за підтримання здоров'я, так і за розвиток широкого спектру захворювань, зокрема раку. Останніми роками отримано багато переконливих доказів величезного потенціалу дії мікробіома на різні процеси функціонування організму людини. Грунтуючись на цих даних, фахівці розглядають мікробіом як додатковий орган людини, який, беручи активну участь у травленні, керуванні метаболічними процесами, забезпеченні цілісності епітеліального бар'єра, зміцненні імунної системи та виконуючи низку інших фізіологічних функцій, оптимізує умови для нормальної життєдіяльності організму людини загалом.*

**Ключові слова:** мікробіом, дисбіоз, імунітет, канцерогенез, онкологічні захворювання, колоректальний рак, мікробіота, метаболіти, канцерогени, токсини, запалення, імунотерапія, пробіотики.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у більшості країн світу онкологічні захворювання є другою після серцево-судинної патології причиною смерті. Згідно зі спостереженнями дослідників, упродовж життя у понад 38% населення розвивається рак [1, 2]. Незважаючи на успіхи у вивченні етіопатогенезу багатьох видів злоякісних новоутворень, вдосконалення методів їх діагностики і лікування, смертність серед онкологічних хворих залишається високою. Так, у 2018 р. від онкологічних захворювань у світі померло близько 10 млн осіб. Очікують, що в найближчі 20 років кількість нових випадків захворювання може зрости приблизно на 70% [1]. Тому дослідження в напрямі підвищення ефективності традиційних методів профілактики і лікування раку не втрачають своєї актуальності.

Численні дослідження останніх років висвітлили роль природної мікробіоти людини (мікробіома) як однієї з ключових детермінант, відповідальних як за підтримання здоров'я, так і за розвиток широкого спектру захворювань, зокрема й раку [3–8]. Мікробіом людини складається з  $10^{13}$ – $10^{15}$  клітин різних мікроорганізмів, серед яких бактерії, археї, віруси, гриби і найпростіші. Чисельність клітин симбіотичних мікробів пе-

ревищує кількість людських клітин, і вони постійно взаємодіють з багатьма локусами людського тіла впродовж усіх етапів його розвитку. Мікробіом містить 3,3 млн генів, що на понад два порядки більше за 23 тис. генів людини [1]. Отже, не дивно, що цей специфічний мікробний орган відіграє таку важливу роль у різних функціях організму людини, в тому числі й в імунних реакціях.

Найбільша популяція мікробів знаходиться в кишечнику, тому інтестинальний мікробіом привертає найбільшу увагу дослідників. Водночас усі незліченні мікробні співтовариства іншої локалізації (мікробіоми ротової порожнини, шкіри, дихальних шляхів, сечостатевого тракту та ін.) також активно беруть участь у гомеостазі.

Склад мікробіома людини описано ще не повністю, зокрема через значні відмінності між окремими індивідуумами. Зважаючи на складність і поліфакторіальність еволюції симбіотичної мікробіоти людини, дуже важко встановити склад ідеального здорового мікробіома. Загалом стан бактерійного еубіозу характеризується наявністю у великих кількостях бактерій типів *Firmicutes*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria* і низькою пропорцією представників типу *Proteobacteria*, популяції яких збільшуються при запальних станах [9]. Проте, незважаючи на виняткову роль бактерій у функціонуванні мікробіома, не можна не враховувати велику роль мікробів інших систематичних груп, зокрема археїв, грибів, вірусів, найпростіших, які за нормального стану мікробно-імунологічної системи роблять певний внесок у виконання мікробіоценозами своїх фізіологічних функцій.

Очевидно, що більша доступність методів високопродуктивного секвенування та інших прогресивних технологій, що відкривають можливості для розширеного вивчення мікробіоти, дозволить у найближчому майбутньому отримати точніші уявлення про таксономічну структуру фізіологічного мікробіома і роль окремих мікробних груп у його функціонуванні.

**Роль мікробіома в підтриманні здоров'я і захисті від розвитку онкологічної патології.** Оскільки мікробіом бере участь у багатьох

процесах, пов'язаних зі здоров'ям людини (забезпечення нутрієнтами, захист від патогенів, розвиток і підтримка імунної системи, гомеостаз епітеліальної слизової оболонки, модуляція обмінних процесів, метаболізм ксенобіотиків і ліків тощо), все більшу увагу дослідників привертає його внесок у захист організму людини від канцерогенезу. У низці робіт було показано, що здоровий мікробіом є одним з ефективних механізмів захисту організму людини від розвитку онкологічної патології [6, 10–12].

Згідно з результатами численних досліджень, механізм мікробіомної онкопротекції реалізується внаслідок посилення протипухлинного імунітету; пригнічення запальних реакцій; оптимізації метаболізму; інгібування фізіологічною мікрофлорою онкогенних мікроорганізмів, здатних накопичувати в біотопі мутагени і канцерогени; інактивації ферментів, що трансформують проканцерогени в канцерогени; деградації токсинів, мутагенів і канцерогенів та ін. [1, 3–5, 13–15].

Особлива значущість мікробіома зумовлена його імуномодулюючими властивостями. Давно відомо, що імунна система є домінуючою силою стримування раку. Тому порушення імунітету сприяє канцерогенезу і знижує результативність лікування хворих. Перехресна взаємодія між симбіотичною мікробіотою і імунною системою являє собою обширний та критично важливий процес і має ключове значення в підтримці гомеостазу. Вона забезпечує толерантність до дружніх мікроорганізмів та харчових антигенів і дозволяє імунній системі розпізнавати й атакувати опортуністичні бактерії з метою запобігання розвитку інфекцій. Дія мікробіоти характеризується різнобічністю, оскільки вона впливає на природжений і адаптивний імунітет на багатьох рівнях [15, 16]. Цю концепцію підтверджено на передклінічних моделях. Зокрема, показано, що стерильні миші, позбавлені кишкової мікробіоти, мають багато важких імунних дефектів з помітним стоншуванням шару слизової оболонки, зміною IgA-секреції, зниженим розміром і функціональністю пейєрових пляшок і дренажних брижових лімфовузлів [17]. Нещодавні до-

слідження свідчать про необхідність повного збереження системного імунітету для забезпечення специфічних відповідей на терапію [7, 8].

Мікробіом людини є динамічною системою, яка змінюється і еволюціонує впродовж усього життя залежно від різних анатомічних, дієтичних, екологічних, патологічних і фармакологічних чинників, зокрема від використання антибіотиків та інших сильнодіючих медикаментозних засобів. Є досить переконливі свідчення (незважаючи на тривалі дискусії з цього питання), що мікробіом починає формуватися ще до народження дитини завдяки специфічному мікробіому плаценти [18, 19]. Зустріч з фізіологічними мікроорганізмами вже в утробі матері — це дуже важливий механізм тривалої адаптації плоду і його імунологічного апарату до життя у світі мікробів, у який дитина потрапить після народження. Під час і після пологів організм дитини поповнює свій початковий пренатальний мікробіом передусім біотою пологових шляхів матері, її шкіри і грудного молока. Цей другий етап колонізації надзвичайно важливий для формування повноцінної мікробної системи. Діти, народжені за допомогою кесаревого розтину і позбавлені надходження в біотопи вагінальної і кишкової мікрофлори матері, вирізняються тривалішим і хворобливішим конструюванням біоценозів, частіше зазнають колонізації госпітальними штамми, мають більші ризики розвитку дисбіозів та інфекційних захворювань [19–21].

Слід зазначити, що неонатальні мікробіомні розлади дуже швидко хронізуються, і сформований у ранньому віці патологічний мікробіом надалі дуже складно відновити. Водночас оптимізований за складом і функціями мікробіом сприяє нормальному розвитку імунної системи і слугує важливим захистом від розвитку хвороб не лише в дитинстві, а й у дорослому житті. Тому оптимізація процесу становлення мікробіома у дітей є одним з ключових чинників збереження фізіологічного мікробіома і підтримки здоров'я впродовж усього подальшого життя [19, 22].

Є також багато інших чинників, які можуть значною мірою пошкодити фізіологічний мі-

кробіом, сформований у ранньому віці. Зокрема, нездорове харчування, гіподинамія, шкідливі звички, нераціональна медикаментозна терапія, екологічне неблагополуччя, вікові зміни фізіології організму та ін., які призводять до того, що мікробіом втрачає свої нормальні функції, перетворюючись на внутрішнє джерело різних захворювань. Це спричиняє формування прозапальної конфігурації мікробіома, що значно збільшує ризик розвитку раку [13, 19].

Порушення складу і функцій мікробіома (дисбіоз) характеризується зниженням різноманітності, відносною нестабільністю мікробіоти і накопиченням опортуністичних патогенів [23]. Заміна корисних мікроорганізмів, що становлять основу здорового мікробіома, хвороботворними мікробами, що продукують токсини, канцерогени та інші шкідливі сполуки, які порушують захисні функції природних бар'єрів організму, наприклад кишечника, відкриває шлях для проникнення величезної кількості живих мікробних клітин та їх токсинів у периферичний кровообіг, що може призводити до розвитку інфекції, запалення та інших небезпечних процесів, зокрема утворення пухлин. Дисбіоз чинить потужну пригнічувальну дію на імунну систему, через що погіршуються системні імунні відповіді. Баланс цитокінів у слизовій оболонці кишечника змінюється і наближається до запального фенотипу. Зокрема, активуються Th17-клітини і ефекторні T-клітини. Фактично глибокий запальний стан виникає як локально, так і по всьому тілу [24].

Хронічне запалення, що запускається патологічно зміненим мікробіомом, у більшості випадків є постійним супутником канцерогенезу. Так, при розвитку раку в органах, заселених мікрофлорою, мікроорганізми з прозапальним фенотипом формують мікрооточення пухлини, що сприяє її прогресу. Зокрема, токсини, що синтезуються умовно патогенними бактеріями (ліпополісахарид, фрагілізін, колібактин та ін.), мають потужний прозапальний ефект і канцерогенну дію. Індуковане цими мікроорганізмами хронічне запалення сприяє мутаціям і епігенетичним перебудовам, пригнічує апоптоз

і процеси клітинного диференціювання, стимулює клітинну проліферацію, промотує канцерогенез, активізує пухлинний ангіогенез та інвазію [25]. Поглиблення патологічних процесів супроводжується загостренням руйнівних процесів у складі мікробіома, що посилює аномальні запальні процеси у біотопі, замикаючи «заворожене коло запалення» [26].

Дисбіоз супроводжується впровадженням до складу муцинових шарів потенційно патогенних мікроорганізмів, призводить до послаблення імунних механізмів захисту і накопичення мікробних токсинів, здатних до ушкодження ДНК, що в свою чергу спричиняє генні мутації і запуск каскаду запальних реакцій. Коли рівень ушкодження ДНК перевищує здатність клітин людини до відновлення, настає відмирання клітин або мутації, які сприяють виникненню раку. Наприклад, показано, що у мишей виснаження кишкової мікробіоти через використання антибіотиків призводило до розвитку раку печінки і товстої кишки [27–36].

Автори статті [1] вважають, що дисбіозні мікроби можуть підвищувати ризик раку внаслідок модифікації ДНК соматичних клітин людини з порушенням контролю за циклом розвитку клітин, прискоренням проліферації і порушенням нормальних програм стеження за відмиранням контрольованих клітин, які захищають тіло від аберантних клітин. На думку авторів роботи [37], патологічний мікробіом може робити внесок в онкогенез через прямий онкогенний ефект мікроорганізмів та їх продуктів, діючи на метаболіти в крові, які, у свою чергу, можуть ставати проканцерогенними, а також унаслідок стимуляції синтезу трофічних чинників організмом людини і через руйнування імунологічного нагляду за онкогенезом індукцією прозапальних і імуносупресорних шляхів.

Отже, імунні порушення і запальні процеси є найбільш небезпечними проканцерогенними наслідками порушеного мікробіома. Дисбіоз може призводити до зміни локальних, локально-регіональних і системних імунних відповідей з розривом бар'єрів слизових оболонок,

транслокацією кишкових бактерій у лімфовузли і в периферичний кровотік, порушенням цитокинового балансу в межах слизової оболонки і лімфовузлів у напрямку прозапального фенотипу з активацією Th17-клітин і ефекторних Т-клітин, що викликають приплив нейтрофілів з утворенням глибокого запалення як локального, так і системного характеру [38].

Для хворих онкологічного профілю дисбіози становлять особливу небезпеку, оскільки під час імунодефіцитних станів потенційно патогенна флора може бути надзвичайно агресивною, здатною швидко проліферувати і різко розширювати сферу свого проживання за межі біотопу, що зумовлює високий ризик розвитку бактеріємії і сепсису і часто призводить до смерті пацієнта. Кожен з онкологічних хворих є резервуаром агресивної, резистентної до медикаментозної терапії мікрофлори, що є небезпекою для інших хворих і джерелом поширення в онкологічних стаціонарах високовірulentних збудників нозокоміальних інфекцій.

Зміни в мікробіомі сприяють розвитку канцерогенезу, передусім в органах травного тракту, сечостатевої і дихальної систем, що перебувають у безпосередньому контакті з прозапальними чинниками умовно патогенної мікробіоти. Проте й умовно патогенні мікроби, які заселяють кишечник або інші слизові оболонки при дисбіотичних порушеннях, відіграють певну роль як у локальному, так і в дистальному канцерогенезі [39]. У зв'язку з тим, що багато механізмів асоційованого з мікробіомом біологічного канцерогенезу є системними, фахівці припускають його роль у виникненні типів злоякісних пухлин, не асоційованих зі слизовими оболонками [15, 38–41].

Маючи здатність синтезувати метаболіти системної канцерогенної дії, багато умовно патогенних мікроорганізмів, що мешкають у кишечнику і одержують селективні переваги в структурі порушеного мікробіома, можуть створювати умови для виникнення екстраінтестинальних типів злоякісних новоутворень, які локалізуються, зокрема, в легенях, шкірі, шлунку, печінці, гортані, передміхуровій залозі у чоловіків і в молочній залозі у жінок [11,

12, 19, 42–44]. Позакишковий канцерогенез може реалізовуватися за рахунок постачання патологічно зміненим мікробіомом токсичних метаболітів або канцерогенних продуктів безпосередньо як агентів перетворення клітин на ракові, а також відігравати непряму роль, спричинюючи рак внаслідок ініціації запалення або імунодепресії [45].

Умовно патогенна мікробіота, крім своїх проканцерогенних властивостей, може пригнічувати ефективність різних лікувальних підходів, у тому числі хірургії, хіміо-, радіо- та імунотерапії [34, 46]. Зокрема, показано, що патологічно змінений біом бере участь у формуванні резистентності щодо широкого спектру засобів протиракового лікування. Ці ефекти було описано для колоректального раку, але вони також можуть реалізовуватися для інших типів злоякісних пухлин, які виявляються далеко від кишечника, таких як, наприклад, меланома, рак яєчників і легенів, карцинома протоки підшлункової залози, саркома [34, 47–49]. Водночас деякі фізіологічні представники мікробіома, зокрема бактерії роду *Bifidobacterium*, навпаки, здатні підвищувати ефективність окремих методів протиракової терапії [6, 50]. Ці дані свідчать про корисність включення мікробів у стратегії протипухлинної імунотерапії з метою посилення її ефективності, на що вказують також результати клінічних випробувань.

**Мікробіомні порушення кишечника і колоректальний рак.** Останніми роками значно зросла кількість експериментальних і особливо епідеміологічних робіт, присвячених питанню зв'язку мікробіомних порушень з розвитком колоректального раку [3, 5, 13, 14, 29, 31–35, 41, 51–55]. У деяких випадках кооперація між нормальними клітинами і благодійними мікробами, що спостерігається у фізіологічних умовах, може замінюватися кооперацією між раковими клітинами і шкідливими мікробами. В одному з перших досліджень, проведених з цієї проблеми, у хворих на поліпоз було виявлено значні зміни складу кишкового мікробіома [56]. У кількох дослідженнях [52, 53, 57] було доведено, що у мишей-гнотобіонтів

ризик розвитку колоректального раку в разі природжених генетичних порушень або експозиції канцерогенами значно нижчий, ніж у мишей, колонізованих деякими видами мікрофлори. Так, автори роботи [58] показали, що у мишей, штучно колонізованих ентеротоксигенними штамами *Bacteroides fragilis* упродовж тривалого часу, розвивається спочатку коліт, а потім злоякісні пухлини товстого кишечника. Отримані на цій тваринній моделі результати було підтверджено надалі в дослідженні [59], в якому виявлено ентеротоксигенні штами *Bacteroides fragilis* у фекаліях 38 % хворих на колоректальний рак (у контрольній групі цей показник становив 12 %). У статті [60] дослідники показали, що у хворих на колоректальний рак порівняно з контрольною групою спостерігається знижений вміст у кишечнику бактерій видів *Eubacterium rectale* і *Faecalibacterium prausnitzii*, які є важливими продуцентами бутирату, та підвищена концентрація бактерій виду *Enterococcus faecalis*.

За даними, наведеними у статті [61], пацієнти зі злоякісними пухлинами ободової і прямої кишки мають підвищену концентрацію грам-негативних бактерій родів *Bacteroides*, *Prevotella* та інших носіїв бактерійного ендотоксину, що індукує розвиток запальних процесів. Інші дослідники виявили, що у пацієнтів з поліпами і I–II стадіями колоректального раку спостерігається сильніша імунна відповідь на антиген *Streptococcus bovis* RpL7/L12 порівняно з асимптоматичними суб'єктами [62]. У роботі [54] показано, що мікрофлора кишечника хворих на колоректальний рак і поліпоз характеризується зниженою стабільністю в часі і підвищеною різноманітністю порівняно з кишковою мікрофлорою в контрольній групі. У слизовій оболонці товстого кишечника хворих на колоректальний рак у 82 % випадків було ідентифіковано адгезивні та інвазивні штами *Escherichia coli*, тоді як у контрольній групі цей показник був статистично достовірно нижчим. Аналогічну картину можна спостерігати при порівнянні тканин колоректальних аденом і слизової оболонки товстого кишечника в контрольній групі [29].

Разом з проліферацією популяцій патогенів відбувається зниження рівнів фізіологічних бактерій. Так, встановлено, що у хворих на колоректальний рак і запальні захворювання кишечника спостерігається різке зниження вмісту бактерій роду *Bifidobacterium*. На думку дослідників, це може свідчити про те, що патологічні зміни мікрофлори можна виявити на найбільш ранніх стадіях ланцюга багатоступінчастого канцерогенезу [30]. Молекулярно-генетичний аналіз складу мікробіома хворих на колоректальний рак показав, що на тлі зрушення видового пейзажу кишкової мікробіоти у хворих помітно знижується концентрація грам-позитивних анаеробних бактерій, зокрема біфідобактерій і представників виду *Faecalibacterium prausnitzii*, і збільшуються популяції грамнегативних облігатних анаеробів родів *Fusobacterium* і *Porphyromonas*, які є типовими представниками прозапальної флори ротової порожнини [3, 13].

Згідно з результатами дослідження [31], у слизовій оболонці кишечника пацієнтів з колоректальними аденомами склад мікробіоти різко змінений порівняно зі здоровими пацієнтами. Дані порівняння бактерійного складу фекалій хворих на колоректальний рак і пацієнтів контрольної групи, наведені у статті [32], підтверджено в роботі [31].

У роботі [54] доведено підвищення концентрації бактерій таксонів *Coriobacteridae*, *Roseburia*, *Fusobacterium* і *Faecalibacterium* у зразках зляквісних колоректальних новоутворень порівняно з навколишніми здоровими тканинами. Автори припустили, що їх підвищена концентрація в пухлинних тканинах пов'язана зі здатністю продукувати коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), які мають цитопротекторну дію. Ці бактерії колонізують слизову оболонку вже після виникнення захворювання, витісняючи бактерії, що мають певні канцерогенні властивості [33]. Отже, теоретично можлива участь фізіологічної цукролітичної мікрофлори у запобіганні поширенню пухлини вже після її появи.

У роботі [34] наведено результати досліджень останніх років, які показали, що вто-

ринні метастази у пацієнтів з колоректальним раком містили такі бактерійні роди, як *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Prevotella* і *Selenomonas*. Популяції цих бактерій у складі кишкового мікробіома обстежених пацієнтів також були підвищені. На думку авторів [34], це вказує на стабільність мікробіомних порушень відносно первинних і метастатичних пухлин. Лікування антибіотиками раку товстої кишки під час введення бактерій роду *Fusobacterium* у мишей з ксенотрансплантатами знижувало інтенсивність росту пухлини і проліферацію ракових клітин, що узгоджується з припущенням про асоціацію представників роду *Fusobacterium* з неопластичним ростом.

**Мікроби-канцерогени.** Здатність окремих умовно патогенних мікроорганізмів індукувати утворення пухлин нещодавно привернула увагу дослідників у зв'язку з появою повідомлень про наявність особливих пухлиностимулюючих властивостей у деяких дисбіозних бактерій [1, 34, 40, 41, 63, 64]. Встановлено, що мікробні патогени стимулюють до 20 % онкогенезу і ще більша зляквісність асоціюється з дисбалансом мікробних коменсалів (дисбіозом) [51, 65, 66]. Крім метаболічних порушень, що сприяють канцерогенезу і модуляції імунної відповіді, багато умовно патогенних мікроорганізмів, що посилюють свою дію у складі мікробіома при дисбіотичних порушеннях, продукують токсини, які чинять канцерогенну дію через вплив на міжклітинні взаємодії, внутрішньоклітинну передачу сигналу або індукцію мутацій і епігенетичних змін [13, 42, 43, 59, 66, 67]. Отже, мікробні токсини можуть функціонувати і як ініціюючі, і як промотуючі агенти.

Нині Міжнародне агентство з дослідження раку (International Agency for Cancer Research) визнало 10 мікроорганізмів канцерогенними. До них належать представники видів *Streptococcus bovis*, *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium septicum*, *Fusobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Chlamydia pneumonia* і *Mycoplasma spp.* [1, 4]. Слід зазначити, що всі ці мікроорганізми в певних концентраціях наявні в біотопах здо-

рових індивідуумів. Проте в разі поглиблення дисбіотичних розладів вони можуть нестримно збільшувати свої популяції, запускаючи розвиток процесів запалення і канцерогенезу. Наприклад, один з канцерогенних видів, *Helicobacter pylori*, асоціюють з раком шлунка [36]. Незважаючи на спостережувані зв'язки з раком, ці мікроби постійно перебувають у великих кількостях у людських мікробних співтовариствах і за нормального стану мікробіома і імунітету не сприяють розвитку раку [1].

Білок CagA, продукований *Helicobacter pylori*, був першим виявленим бактерійним білком, залученим до онкогенезу людини [68]. ВООЗ зарахувала до канцерогенів 1-го класу тільки *Helicobacter pylori* [69], проте в низці досліджень на клітинних культурах і тваринних моделях було показано, що й інші мікробні популяції можуть впливати на реплікацію ДНК людини і цілісність її тканин [70–72]. Дійсно, в умовах глибокого дисбіозу бактерійні патогени можуть вивільняти великі кількості токсинів, які здатні індукувати розриви ДНК і, відповідно, призводити до нестабільності генома та ініціювати малігнізацію схильних до цього клітин.

Кишкові бактерії можуть модулювати деякі клітинні проліферативні і метаболічні шляхи і сприяти онкопроцесу. Так, білок CagA, продукований *Helicobacter pylori*, ефектор адгезин А (FadA) *Fusobacterium nucleatum* і металопротеїназа-токсин (MP-токсин) *Bacteroides fragilis* — всі вони здатні взаємодіяти (прямо або опосередковано) з епітеліальним Е-кадгериним організму людини, що спричинює розриви міжклітинних з'єднань і активацію β-катенінової сигналізації. Цей процес, у свою чергу, ініціює клітинну проліферацію і можливу канцерогенну трансформацію уражених клітин [66]. Патогенні бактерії можуть стимулювати канцерогенез через блокування імунних ефекторів, які в нормі інгібують онкогенез [66, 73].

Такі канцерогенні бактерії, як ентеротоксигенні штами виду *Bacteroides fragilis*, асоціюють з ризиком розвитку деяких форм раку кишечника [4, 67]. Штами виду *Salmonella typhi*, що підтримують хронічні запалення, секретують

ефектор AvrA, який може активувати епітеліальну β-катенін-сигналізацію, і асоціюються з гепатобілярним раком [42, 43]. Представники виду *Fusobacterium nucleatum* асоціюються з аденомою і аденокарциномою кишечника [5]. Метаболіти, синтезовані кишковими бактеріями роду *Clostridium*, підвищують рівень дезоксиолевої кислоти, що призводить до ушкодження ДНК і розвитку раку печінки [11].

Деякі види мікробіоти можуть втручатися в гормональний метаболізм людини. Наприклад, збільшення популяцій бактерій, які секретують β-глюкуронідазу, таких як *Clostridium leptum* і *Clostridium coccooides*, сприяє декон'югації естрогену, який синтезується печінкою і отримується з рослин, що дозволяє їм зв'язуватися і активувати естрогенні рецептори, експресовані на клітинах-мішенях [66]. Активність рецепторів естрогену призводить до посилення проліферації клітин у тканинах, чутливих до естрогену, таких як молочна залоза і ендометрій [66]. Відповідно, таке підвищене використання естрогенних гормонів пов'язане зі збільшеним ризиком розвитку раку грудей. Це підтверджує відомості про те, що склад мікробіома жінок з раком грудей відрізняється від такого складу у здорових пацієнтів групи контролю, тобто деякі бактерії, чисельність яких значно зростає під час дисбіозу, можуть бути пов'язані з розвитком раку молочної залози [74]. Зокрема, виявлено, що при раку молочної залози бактерії виду *Methylobacterium radiotolerans* представлені в ній у більшій кількості порівняно з нормальною тканиною, розташованою поруч у того самого пацієнта [34].

Такі добре відомі патогени, як гриби роду *Candida*, згідно з результатами досліджень, можуть значно збільшити загальний та індивідуальний ризик раку голови, шиї, підшлункової залози, шкіри і щитоподібної залози [55].

Також було чітко показано вплив патологічного мікробіома дистальної частини стравоходу на патогенез рефлюкс-пов'язаних порушень та розвиток кишкової метаплазії. У пацієнтів з езофагітом і стравоходом Баррета спостерігалася підвищена пропорція грамнегативних анаеробів і мікроаерофілів порівняно з нор-

мальним контролем. Такий змінений мікробіом може ініціювати метаплазію Баррета і розвиток аденокарциноми [34].

Отже, проведені останніми роками експериментальні і популяційні дослідження дозволили припустити й обґрунтувати зв'язок низки умовно патогенних мікроорганізмів з ризиком розвитку онкологічної патології. Оскільки мікробіом людини відіграє ключову роль у підтриманні балансу між здоров'ям і захворюваннями, цілісність цієї системи є важливою терапевтичною метою. Керування мікробною колонізацією в кишечнику та інших біотопах може бути дуже перспективним підходом до лікування багатьох захворювань. Усе більше накопичується відомостей, які свідчать, що мікроорганізми відіграють важливу роль у боротьбі з раком не лише кишечника, а й інших органів і систем завдяки посиленню протиракового імунітету людини [75–78]. На локальній імунній відповіді можуть впливати метаболіти, генеровані бактеріями, переважно внаслідок продукування коротколанцюгових жирних кислот. Було показано, що КЛЖК можуть посилювати імунітет завдяки продукуванню IgA плазматичними клітинами [15]. IgA діє не лише через блокування бактерійної адгезії до епітеліальних клітин, а й безпосередньо впливаючи на вірулентність бактерій [17]. КЛЖК можуть підтримувати популяцію Treg-клітин на рівні кишечника. При цьому такі КЛЖК, як бутират і пропіонат, мають здатність пригнічувати деацетилазну активність, що дозволяє припускати епігенетичну регуляцію [7]. Такий механізм є причиною протипухлинного *in vitro* і *in vivo* ефекту бутирату, спостережуваного як для колоректального раку, так і для лімфоми [66, 79].

**Оздоровлення мікробіома як важлива складова комплексного лікування онкологічних хворих.** З огляду на важливу роль фізіологічного мікробіома людини в захисті від хвороб, у тому числі онкологічних, дослідники покладають великі надії на засоби його оздоровлення. Зокрема, останнім часом інтенсифікувалися дослідження з вивчення можливості комплексного лікування хворих на онкологіч-

ну патологію з використанням продуктів пробіотичного ряду.

Рак є складним захворюванням, у розвитку якого задіяні як прозапальні, так і протизапальні механізми. Тому, зважаючи на неоднакову імунomodulatory роль різних пробіотиків, слід уважно підходити до вибору засобу для точного націлювання на імунні функції при різних формах онкологічної патології. Нині вже є результати досліджень, які свідчать про важливу роль пробіотиків у модуляції імунної відповіді і доцільність їх застосування як протизапальних засобів не лише в разі встановлених випадків раку травного тракту, а й як превентивного засобу в пацієнтів з іншими видами онкологічної патології.

Пробіотична модуляція мікробіома може стати новим важливим лікувальним чинником, що доповнить використовувану нині протиракову терапію. Дуже актуальним питанням як з теоретичного, так і з практичного погляду є можлива роль пробіотиків у профілактиці злоякісних пухлин, особливо викликаних біологічними агентами. Цей спосіб профілактики може виявитися досить ефективним й істотно знизити такі показники, як захворюваність, інвалідизація та смертність від онкологічних захворювань.

На думку дослідників, основна мета призначення пробіотиків онкологічним хворим полягає в посиленні популяції ослабленої кишкової мікробіоти пацієнта з тим, щоб відновити рівні функціональності мікробіома, виснаженого після лікування. Пробіотики розглядають також як додаткові протиракові засоби, які можуть сприяти посиленню ефективності хіміотерапії та імунотерапії, зменшенню маси пухлини і запобігти рецидиву хвороби.

Показано, що використання деяких пробіотиків стимулює активність імунних клітин і пригнічує перетворювані бактеріями прокарциногени [80]. Наприклад, окремі штами молочнокислих бактерій роду *Lactobacillus* можуть стимулювати антиген-презентуючі клітини до продукування IL-12, що веде до NK-активації і NK-залежної IFN $\gamma$ -секреції. Це впливає не лише на природжені імунні відпо-



віді, а й на клітинно опосередковані протипухлинні відповіді, що може зумовити знищення ракових або передракових клітин. Однак конкретний бактерійний продукт, відповідальний за такий ефект, ще належить ідентифікувати [66, 81–83].

Пробіотичні мікроорганізми нормалізують кишковий транзит, завдяки чому їх пропонують для використання хворим, які страждають на закрепи або діарею [84]. Зокрема, показано здатність окремих пробіотиків зменшувати ризик і тяжкість діареї та запалення слизової оболонки, що розвиваються внаслідок протиракового лікування [66, 85, 86].

Встановлено здатність окремих метаболітів лактобацил і біфідобактерій гальмувати зростання пухлинних клітин і стимулювати проліферацію нормальних колоноцитів, а також чинити антиметастатичну дію [87]. У низці робіт також було показано, що вживання пробіотиків позитивно впливає на стан мікробіома, самопочуття та імунний статус пацієнтів [15, 88, 89].

Пробіотики можуть впливати на цілісність епітеліального клітинного бар'єра завдяки їхній здатності регулювати функцію і експресію білків щільного з'єднання, а також секрецію слизу [90–92].

Метаболомні дослідження показали, що пробіотики можуть впливати на структуру мікробіома і його функції, зокрема метаболізм КЛЖК, амінокислот, жовчних кислот і плазматичних ліпопротеїнів, що свідчить про різноманітність симбіотичних кометаболічних зв'язків між мікробними співтовариствами і організмом людини [93].

Краще за інших вивчено пробіотики на основі грампозитивних неспорівих цукролітичних бактерій (біфідобактерій, лактобацил, лактококів та ін.). Під час ферментації вуглеводів такі пробіотики продукують значні кількості КЛЖК, які активують зростання і диференціювання клітин епітелію кишечника, контроль печінкою ліпідного і вуглеводного обміну, чинять протизапальну та імуномодуючу дію, індукують апоптоз [94, 95]. У присутності КЛЖК гальмується розвиток умовно

патогенних штамів, що мають протеолітичний тип метаболізму. Пригнічення внаслідок цього гнильних процесів сприяє інгібуванню утворення аміаку, ароматичних амінів, сульфідів, ендогенних канцерогенів. Показано, що окремі КЛЖК впливають на експресію білків щільного з'єднання, зменшують запальні пошкодження тканин [96–98].

Значну роль у пригніченні канцерогенезу відіграє антиоксидантна активність, виявлена у деяких пробіотичних бактерій [20, 39, 45, 99], а також протизапальні ефекти окремих пробіотиків [100–107].

Клінічно доведено, що деякі пробіотичні штами мають здатність впливати на мікробний баланс біоценозів, поліпшувати бар'єрну функцію слизової оболонки та імунні реакції, зокрема сприйнятливості кишкового епітелію і імунних клітин до мікробів у просвіті кишечника [21, 22, 108–118].

У дослідженнях *in vitro* і *in vivo* показано здатність окремих лактобацилярних пробіотиків позитивно впливати на протиракову терапію. За даними дослідників, пробіотична дія цих препаратів реалізується через вплив на імунну систему пацієнта, а також унаслідок антипроліферативного і антиметастатичного ефекту [119].

Нині з'являється все більше відомостей, що фізіологічні представники мікробіома можуть відігравати ключову роль у регуляції відповідей на імунотерапію, зокрема виконувати функцію інгібітора контрольних точок імунітету (ICI). Показано, що фізіологічна мікробіота може як модулювати протипухлинну імунну відповідь, так і регулювати відповіді на інгібітори контрольних точок імунітету [16]. Наприклад, миші з несприятливою кишковою мікробіотою отримували перорально пробіотики, які містять види *Bifidobacterium*, що підвищували протипухлинну ефективність PD-L1-блокади. Цей ефект пов'язаний насамперед зі стимуляцією дозрівання дендритних клітин, що поліпшує специфічну відносно пухлини активність CD8+T-клітин [120].

Важливим джерелом імуномодуляторної дії є компоненти клітинної стінки бактерій.

Ще в 1975 р. болгарський учений І.Г. Богданов уперше виявив протипухлинний ефект молочнокислих бактерій. Отриманий на основі клітинних стінок бактерій виду *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* препарат «Бластолізін» після введення в організм експериментальних тварин викликав швидкий некроз пухлинної тканини [19]. В інших роботах було встановлено наявність протипухлинної та імуностимулюючої активності в інших видів лактобацил і біфідобактерій [19]. Нині ці результати переконливо підтверджено сучасними дослідженнями. Показано, що фракції клітинних стінок окремих пробіотичних штамів чинять помітно виражений імуномодулюючий вплив на дендритні клітини [121]. Найбільш виражений протизапальний ефект мали клітинні фракції біфідобактерій, які регулювали продукування ІІ-10 дендритними клітинами дозозалежним чином і знижували продукування ІFN- $\gamma$  Т-клітинами [121, 122].

Дуже обнадійливими є результати дослідження щодо корекції місцевого і загального імунітету у хворих з передраковими захворюваннями шийки матки за наявності папіломавірусної інфекції за допомогою лактобацилярного пробіотика. Після проведення терапії у слизі цервікального каналу пацієнток відзначалося значне зростання кількості імуноглобулінів sIgA, IgA і IgG. У периферичній крові кількості лейкоцитів і лімфоцитів відновлювалися до рівня норми, підвищувався вміст CD-4+ і CD-8+-Т-лімфоцитів [44].

Зниження імунологічного статусу в онкологічних хворих унаслідок основного захворювання і агресивності специфічного лікування (хірургічного, променевого і, особливо, хіміотерапевтичного) робить їх дуже уразливими до інфекцій. Разом із послабленням імунологічного захисту спостерігається індукція пухлиною метаболітів, що надходять у кров. Ці метаболіти придушують фізіологічну мікробіоту, пригнічують захисні реакції організму, що призводить до зростання кількості патогенної мікрофлори. Тому дуже важливим є застосування пробіотичної терапії на всіх етапах лікування і реабілітації онкологічних хворих.

Використання пробіотиків при адекватному виборі препарату може сприяти поліпшенню стану онкологічних хворих і зниженню в них ймовірності інфекційних ускладнень.

Велике значення може мати профілактичне застосування пробіотиків для зниження ризику захворювання на рак при підтримці фізіологічної мікрофлори в організмі, зокрема з метою пригнічення проканцерогенних мікробів і знешкодження їх метаболітів; підтримки протипухлинного імунітету; детоксикації канцерогенів і мутагенів, що надходять ззовні, у тому числі з їжею.

Сьогодні на експериментальних тваринних моделях активно вивчають безпосередню протипухлинну дію пробіотиків. Показано, наприклад, що введення пробіотика в область канцерогенезу приводить до зменшення розмірів пухлини і збільшення тривалості життя тварин [1, 83].

Потрібні подальші дослідження механізмів дії пробіотиків на мікробіом людини і патологію, що асоціюється з дисбіозними порушеннями. Проте вже зібрано досить велику базу даних, які свідчать про благодійну роль окремих засобів цієї групи в запобіганні і лікуванні різних захворювань людини, в тому числі й онкологічних.

Під використанні пробіотиків слід враховувати, що мікробіом є генетично і метаболічно унікальним для кожного окремого індивідуума. Це, мабуть, одна з причин непереконовливих результатів терапії з використанням багатьох пробіотичних засобів. Останніми роками викликають інтерес багатокомпонентні композиції мікроорганізмів, які зазвичай характеризуються розширеним спектром видів пробіотичної активності. Так, нещодавно дослідники виділили 11 коменсальних штамів з фекалій здорових донорів, які є сильними індукторами інтерферон- $\gamma$ -продукуючих CD8+ Т-клітин в кишечнику гнотобіотичних мишей. Ці штами (*Ruthenibacterium lactatiformans*, *Eubacterium limosum*, *Fusobacterium ulcerans*, *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides dorei*, *Paraprevotella xyliniphila*, *Parabacteroides distasonis*, *Parabacteroides johnsonii*,

*Parabacteroides gordonii* і *Alistipes senegalensis*) представляють рідкісні нечисленні компоненти людського мікробіома. У стерильних мишей з MC38-пухлиною, колонізованих цими 11 штамами, відповідь на анти-PD-1- або анти-CTLA-4-антитіла була значно вищою порівняно з контролем [123]. Автори цих трансляційних досліджень припускають, що призначенням певних комплексів бактерій можна значно підвищити ефективність терапії інгібіторами ключових імунних точок і ефективність хімотерапії на кількох моделях пухлин гризунів за допомогою стимуляції дендритних клітин до секретування IL-12 і диференціації в пухлинні цитотоксичних Т-лімфоцитів [124].

Проте використання нових маловивчених видів бактерій є досить небезпечним для хворих онкологічного профілю, які вирізняються ослабленою імунною відповіддю. Для використання в онкології безпека пробіотика має величезне значення. Серед визнаних пробіотичних мікроорганізмів, які відповідають критеріям безпеки (група GRAS), можна назвати бактерії родів *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, окремі види родів *Streptococcus* і *Propionibacterium* [21, 125, 126].

Мультикомпонентний склад здорового мікробіома людини визначає перспективність і пріоритетність біоконструювання полікомпонентних пробіотичних препаратів на основі найбільш цінних представників фізіологічного мікробіома людини. Так, в експериментах на щурах показано профілактично-лікувальний вплив мультіпробіотиків «Симбітер®» і «Апібакт®» на розвиток раку шлунка і морфологічні зміни в товстому кишечнику, індуковані тривалою гіпоацидністю шлункового соку [99].

Введення пробіотиків з доведеною ефективністю в комплексну терапію хворих з онкологічною патологією має сприяти: санації біотопів від умовно патогенних мікроорганізмів і ферментів, що синтезуються ними, токсинів, алергенів, мутагенів і канцерогенів; поліпшенню травлення; нормалізації моторної функції кишечника; поліпшенню обміну речовин; відновленню складу і властивостей нормобіоце-

нозів; зменшенню концентрації вільних радикалів; стимуляції імунної системи; зниженню рівня ендогенної інтоксикації; запобіганню транслокації у внутрішнє середовище організму умовно патогенної мікрофлори і її метаболітів; поліпшенню післяопераційної репарації тканин і запобіганню постхірургічним інфекційним ускладненням [19].

Надзвичайно важливою є пробіотична терапія в період реабілітації онкохворих. Використання в онкології пробіотиків на основі симбіозу найбільш фізіологічно відповідних для людини бактерій не має протипоказань. Водночас широке впровадження в онкологічну клініку ефективних пробіотиків, які сприяють корекції дисбіотичних і імунних порушень, пом'якшенню побічних дій променевої і хімотерапії, лікування антибактеріальними, гормональними, імуносупресивними препаратами, цитостатиками, інвазивних методів діагностики і хірургічних втручань, повинне сприяти підвищенню ефективності лікування і реабілітації онкологічних хворих, а також поліпшенню прогнозу і якості життя.

Наведені вище дані дають дуже важливу інформацію щодо використання потенційних штамів для підвищення ефективності протиракової терапії. Наступним кроком, мабуть, має стати глибше розуміння молекулярних механізмів ефекту окремих компонентів мікробіома і пробіотичних штамів, що дозволить оптимізувати використання пробіотиків під час лікування раку. Цілком можливо, що комбінація протиракової терапії з деякими мікроорганізмами, відомими своїми захисними властивостями від раку, може використовуватися в майбутньому.

До групи засобів оздоровлення мікробіома слід віднести деякі види ентеросорбентів. Механізм їх дії значною мірою ґрунтується на санації просвіту кишки і поліпшенню завдяки цьому умов для життєдіяльності фізіологічної мікробіоти. Оскільки мікробіомні порушення нерозривно пов'язані з явищами інтоксикації, доцільність використання ентеросорбентів для підвищення результативності відновлення мікробіома є обґрунтованою. Очевидно,

що для ефективного відновлення мікробіома варто використовувати ентеросорбенти разом з іншими засобами мікробіомного оздоровлення, передусім пробіотиками. У дослідженнях на експериментальних тваринах, зокрема, показано, що комплексні препарати, які містять мультівидовий симбіоз пробіотичних штамів і гель смектиту, перешкоджають гіперплазії в слизовій оболонці шлунка на тлі тривалої гіпергастринемії [15]. У зв'язку з цим питання конструювання комплексних пробіотичних препаратів заслуговує на особливу увагу [19].

**Висновки.** Вивчення мікробіома і розроблення нових ефективних засобів для його оздоровлення посіло чільне місце в сучасній медицині. Новаторські результати передклінічних і клінічних досліджень з впливу мікробіома на рак зумовили використання методів модуляції мікробіома як перспективної стратегії лікування хворих на онкологічну патологію. Сьогодні досягнуто певного розуміння впливу мікробіома на канцерогенез і імунітет, проте механізми, які лежать в основі цих процесів, поки що недостатньо вивчені. Є ще багато проблем на шляху досягнення спрямованої регуляції мікробіома з метою підвищення ефективності терапії раку. Не з'ясовано, який

специфічний склад мікробіома є найбільш відповідним для стимуляції протипухлинної імунної відповіді і який склад пробіотика є оптимальним для протиракового мікробіома. Оскільки більшість лікувальних заходів впливають на мікробіом, питання запобігання цим ушкодженням набувають особливого значення. Розуміння різноманітних механізмів, за допомогою яких умовно патогенна мікробіота сприяє канцерогенезу, відкриє нові шляхи для ідентифікації діагностичних, профілактичних і лікувальних підходів. Тільки в разі повного розуміння всіх цих взаємодій можливе оптимальне регулювання мікробіома з метою посилення протиракового імунітету і, за можливості, поліпшення імунологічного нагляду.

Слід зазначити, що нині, в умовах зростаючої антибіотикорезистентності мікроорганізмів, необґрунтованої поліпрагмазії і збільшення кількості випадків самолікування серед населення, пробіотики та інші засоби оздоровлення мікробіома доцільно розглядати як синергисти і протектори гомеостазу організму людини, як своєрідні «промотори життя», здатні захистити організм від багатьох несприятливих чинників, які спричиняють розвиток тяжкої патології, в тому числі й онкологічної.

## REFERENCES

### [СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ]

1. Whisner C.M., Aktipis C.A. The Role of the Microbiome in Cancer Initiation and Progression: How Microbes and Cancer Cells Utilize Excess Energy and Promote One Another's Growth. *Curr. Nutr. Rep.* 2019. **8**(1): 42–51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13668-019-0257-2>
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2019. **69**(1): 7–34. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
3. Sánchez-Alcoholado L., Ramos-Molina B., Otero A., Laborda-Illanes A., Ordóñez R., Medina J.A., Gómez-Millán J., Queipo-Ortuño M.I. 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>
4. Garrett W.S. The gut microbiota and colon cancer. *Science*. 2019. **364**(6446): 1133–1135. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaw2367>
5. Ohigashi S., Sudo K., Kobayashi D., Takahashi O., Takahashi T., Asahara T., Nomoto K., Onodera H. Changes of the intestinal microbiota, short chain fatty acids and fecal pH in patients with colorectal cancer. *Digest. Dis. Sci.* 2013. **58**(6): 1717–1726. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2526-4>
6. Villéger R., Lopès A., Carrier G., Veziat J., Billard E., Barnich N., Gagnière J., Vazeille E., Bonnet M. Intestinal Microbiota: A Novel Target to Improve Anti-Tumor Treatment? *Int. J. Mol. Sci.* 2019. **20**(18): 4584. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184584>
7. Gopalakrishnan V., Helmink B.A., Spencer C.N., Reuben A., Jennifer A., Wargo J.A. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy. *Cancer Cell*. 2018. **33**(4): 570–580. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.015>

8. Spitzer M.H., Carmi Y., Reticker-Flynn N.E., Kwek S.S., Madhiredy D., Martins M.M., Gherardini P.F., Prestwood T.R., Chabon J., Bendall S.C., Fong L., Nolan G.P., Engleman E.G. Systemic Immunity Is Required for Effective Cancer Immunotherapy. *Cell*. 2017. **168**(3): 487–502. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.022>
9. Cammarota G., Ianiro G., Cianci R., Bibbò S., Gasbarrini A., Currò D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol. Ther.* 2015. **149**: 191–212. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.12.006>
10. Lederberg J., McCray A.T. 'Ome sweet 'omics – A genealogical treasury of words. *Scientist*. 2001. **15**(7): 8.
11. Hutchinson L. Gut microbiota feeds obesity-induced liver cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013. **10**(8): 428. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.121>
12. Yoshimoto S., Loo T.M., Atarashi K., Kanda H., Sato S., Oyadomari S., Iwakura Y., Oshima K. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. 2013. **499**: 97–101. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12347>
13. Candela M., Turroni S., Biagi E., Carbonero F., Rampelli S., Fiorentini C., Brigidi P. Inflammation and colorectal cancer, when microbiota-host mutualism breaks. *World J. Gastroenterol.* 2014. **20**: 908–922. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i4.908>
14. Dejea C.M., Wick E.C., Hechenbleikner E.M., White J.R., Mark Welch J.L., Rossetti B.J., Peterson S.N., Snedrud 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. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2014. **111**(51): 18321–18326. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1406199111>
15. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012. **336**: 1268–1273. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1223490>
16. Li W., Deng Y., Chu Q., Zhang P. Gut microbiome and cancer immunotherapy. *Cancer Lett.* 2019. **447**: 41–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.01.015>
17. Johansson M.E., Jakobsson H.E., Holmen-Larsson J., Schutte A., Ermund A., Rodriguez-Pineiro A.M., Arike L., Wisning C., Svensson F., Bäckhed F., Hansson G.C. Normalization of host intestinal mucus layers requires long-term microbial colonization. *Cell Host Microbe*. 2015. **18**: 582–592. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.10.007>
18. Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci. Transl. Med.* 2014. **6**: 237–265. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>
19. Yankovsky D.S., Shyrobokov V.P., Dyment G.S. *Microbiome*. Kyiv: Veres O.I., 2018). [Янковський Д.С., Широбоков В.П., Дымент Г.С. *Мікробіом*. Київ: ФЛП Верес О.І., 2018.]
20. Yankovskiy D.S., Dyment G.S. *Microflora and human health*. Kyiv: Chervona Ruta-Turs, 2008. (in Russian). [Янковський Д.С., Дымент Г.С. *Мікрофлора і здоров'я людини*. Київ: Червона Рута-Турс, 2008.]
21. Yankovsky D.S., Shyrobokov V.P., Dyment G.S. *Integrated role of symbiotic microflora in human physiology*. Kyiv: Chervona Ruta-Turs, 2011. (in Russian). [Янковський Д.С., Широбоков В.П., Дымент Г.С. *Інтегральна роль симбіотическої мікрофлори в фізіології людини*. Київ: Червона Рута-Турс, 2011.]
22. Yankovsky D.S., Shyrobokov V.P., Dyment G.S. The role of microbiome in the formation of child health. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2019. **5**(101): 64–111. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP2019.101.64>
23. Frosali S., Pagliari D., Gambassi G., Landolfi R., Pandolfi F., Cianci R. How the intricate interaction among toll-like receptors, microbiota, and intestinal immunity can influence gastrointestinal pathology. *J. Immunol. Res.* 2015: 489821. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/489821>
24. Levy M., Kolodziejczyk A.A., Thaiss C.A., Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2017. **17**(4): 219–232. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.7>
25. Liu Z.Y., Zheng M., Li Y.M., Fan X.Y., Wang J.C., Li Z.C., Hai-Jiao Yang H.J., Yu J.M., Cui J., Jiang J.L., Tang J., Chen Z.N. RIP3 promotes colitis-associated colorectal cancer by controlling tumor cell proliferation and CXCL1-induced immune suppression. *Theranostics*. 2019. **9**(12): 3659–3673. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.32126>
26. Sansonetti P.J., Di Santo J.P. Debugging how bacteria manipulate the immune response. *Immunity*. 2007. **26**: 149–161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.02.004>
27. Bose M., Mukherjee P. Role of Microbiome in Modulating Immune Responses in Cancer. *Mediators of Inflammation*. 2019. Article ID 4107917. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4107917>
28. Fong W., Li Q., Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene*. 2020. **39**: 4925–4943. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1341-1>
29. Swidsinski A., Khilkin M., Kerjaschki D., Schreiber S., Ortner M., Weber J., Lochs H. Association between intraepithelial *Escherichia coli* and colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1998. **115**(2): 281–286. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70194-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70194-5)

30. Gueimonde M., Ouwehand A., Huhtinen H., Salminen E., Salminen S. Qualitative and quantitative analyses of the bifidobacterial microbiota in the colonic mucosa of patients with colorectal cancer, diverticulitis and inflammatory bowel disease. *World. J. Gastroenterol.* 2007. **13**(29): 3985–3989. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i29.3985>
31. Shen X.J., Rawls J.F., Randall T., Burcal L., Mpande C.N., Jenkins N., Jovov B., Abdo Z., Sandler R.S., Keku T.O. Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes.* 2010. **1**(3): 138–147. DOI: <https://doi.org/10.4161/gmic.1.3.12360>
32. Wang T., Cai G., Qiu Y., Fei Na, Zhang M., Pang X., Jia W., Cai S., Zhao L. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISMEJ.* 2012. **6**: 320–329. DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.109>
33. Song M., Chan A.T., Sun J. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2020. **158**(2): 322–340. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.048>
34. Cimadamore A., Santoni M., Massari F., Gasparri S., Cheng L., Lopez-Beltran A., Montironi R., Scarpelli M. Microbiome and Cancers, With Focus on Genitourinary Tumors. *Front. Oncol.* 2019. **9**: 178. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00178>
35. Ahn J., Sinha R., Pei Z., Dominianni C., Wu J., Shi J., Goedert J.J., Hayes R.B., Yang L. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013. **105**(24): 1907–1911. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djt300>
36. Abreu M.T., Peek R.M. Gastrointestinal malignancy and the microbiome. *Gastroenterology.* 2014. **146**(6): 1534–1536. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.001>
37. Zitvogel L., Daillère R., Roberti M.P., Routy B., Kroemer G. Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017. **15**: 465–478. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.44>
38. Toor D., Wasson M.K., Kumar P., Karthikeyan G., Kaushik N.K., Goel C., Singh S., Kumar A., Prakash H. Dysbiosis Disrupts Gut Immune Homeostasis and Promotes Gastric Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. **20**(10): 2432. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20102432>
39. Songisepp E., Kals J., Kullisaar T., Mändar R., Hütt P., Zilmer M., Mikelsaar M. Evaluation of the functional efficacy of an antioxidative probiotic in healthy volunteers. *Nutr. J.* 2005. **4**(4): 22. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-4-22>
40. Cuevas-Ramos G., Petit C.R., Marcq I., Boury M., Oswald E., Nougayrède J.P. Escherichia coli induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2010. **107**(25): 11537–11542. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1001261107>
41. Nelson R. Bacterial Biofilms May Play Role in Colorectal Cancer. *Medscape Medical News.* 2014. <http://www.medscape.com/viewarticle/837145>
42. 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.* 2014. **3**(6): e105. DOI: <https://doi.org/10.1038/oncsis.2014.20>
43. Wistuba I.I., Gazdar A.F. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nat. Rev. Cancer.* 2004. **4**(9): 695–706. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1429>
44. Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H., Verhelst R., De Sutter P., Temmerman M., Vanden Broeck D. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelium neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012. **7**(10): e45201. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045201>
45. Wang Y.C., Yu R.C., Chou C.C. Antioxidative activities of soymilk fermented with lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Food Microbiol.* 2006. **23**(2): 128–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fm.2005.01.020>
46. Scott A.J., Merrifield C.A., Younes J.A., Pekelharing E.P. Pre-, pro-, and synbiotics in cancer prevention and treatment – A review of basic and clinical research. *Ecancermedicalscience.* 2018. **12**. DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.869>
47. Bashiardes S., Tuganbaev T., Federici S., Elinav E. The microbiome in anti-cancer therapy. *Semin. Immunol.* 2017. **32**: 74–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.04.001>
48. 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.* 2013. **342**: 967–970. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1240527>
49. Viaud S., Saccheri F., Mignot G., Yamazaki T., Daillere R., Hannani D., Enot D.P., Pfirschke C., Engblom C., Pittet M.J. The Intestinal Microbiota Modulates the Anticancer Immune Effects of Cyclophosphamide. *Science.* 2013. **342**: 971–976. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1240537>
50. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L., Reuben A., Andrews M.C., Karpinets T.V., Prieto P.A., Vicente D., Hoffman K., Wei S.C. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018. **359**: 97–103. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aan4236>

51. Collins D., Hogan A.M., Winter D.C. Microbial and viral pathogens in colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2011. **12**: 504–512. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70186-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70186-8)
52. Uronis J.M., Muhlbauer M., Herfarth H.H., Rubinas T.C., Jones G.S., Jobin C. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility. *PLoS One.* 2009. **4**: e6026. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006026>
53. Kado S., Uchida K., Funabashi H., Iwata S., Nagata Y., Ando M., Onoue M., Matsuoka Y., Ohwaki M., Morotomi M. Intestinal microflora are necessary for development of spontaneous adenocarcinoma of the large intestine in T-cell receptor beta chain and p53 double-knockout mice. *Cancer Res.* 2001. **61**(6): 2395–2398. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/61/6/2395>
54. Marchesi J.R., Dutilh B.E., Hall N., Peters W.H.M., Roelofs R., Boleij A., Tjalsma H. Towards the human colorectal cancer microbiome. *PLoS One.* 2011. **6**: e20447. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020447>
55. Coker O.O., Nakatsu G., Dai R.Z., Wu W.K.K., Wong S.H., Ng S.C., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Yu J. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut.* 2019. **68**(4): 654–662. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317178>
56. Moore W.E., Moore L.H. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl. Environ. Microbiol.* 1995. **61**(9): 3202–3207.
57. Vannucci L., Stepankova R., Kozakova H., Fiserova A., Rossmann P., Tlaskalova-Hogenova H. Colorectal carcinogenesis in germ-free and conventionally reared rats: different intestinal environments affect the systemic immunity. *Int. J. Oncol.* 2008. **32**(3): 609–617. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.32.3.609>
58. Wu S., Albesiano E., Rabizadeh S., Wu X., Yen H.R., Huso D.L., Brancati F.L., Wick E., McAllister F., Housseau F., Pardoll D.M., Sears C.L. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat. Med.* 2009. **15**: 1016–1022. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.2015>
59. 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: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01494.x>
60. Balamurugan R., Rajendiran E., George S., Samuel G.V., Ramakrishna B.S. Real-time polymerase chain reaction quantification of specific butyrate-producing bacteria, *Desulfovibrio* and *Enterococcus faecalis* in the feces of patients with colorectal cancer. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. **23**(8): 1298–1303. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05490.x>
61. Yang J., McDowell A., Kim E.K., Seo H., Lee W.H., Moon C.M., Kym S.M., Lee D.H., Park Y.S., Jee Y.K., Kim Y.K. Development of a colorectal cancer diagnostic model and dietary risk assessment through gut microbiome analysis. *Exp. Mol. Med.* 2019. **51**(10): 117. DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0313-4>
62. Boleij A., Roelofs R., Schaeps R.M., Schülin T., Glaser P., Swinkels D.W., Kato I., Tjalsma H. Increased exposure to bacterial antigen Rpl7/L12 in early stage colorectal cancer patients. *Cancer.* 2010. **116**(17): 4014–4022. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.25212>
63. Arthur J.C., Gharaibeh R.Z., Muhlbauer M., Perez-Chanona E., Uronis J.M., McCafferty J., Fodor A.A., Jobin C. Microbial genomic analysis reveals the essential role of inflammation in bacteria-induced colorectal cancer. *Nat. Commun.* 2014. **5**: 4724. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms5724>
64. Fichtner-Feigl S., Kesselring R., Strober W. Chronic inflammation and the development of malignancy in the GI tract. *Trends Immunol.* 2015. **36**(8): 451–459. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.06.007>
65. Martel C., Ferlay J., Franceschi S., Vignat J., Bray F., Forman D., Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012. **13**: 607–615. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7)
66. Vivarelli S., Salemi R., Candido S., Falzone L., Santagati M., Stefani S., Torino F., Banna G., Tonini G., Libra M. Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers (Basel).* 2019. **11**(1): 38. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11010038>
67. Boleij A., Hechenbleikner E.M., Goodwin A.C., Badani R., Stein E.M., Lazarev M.G., Ellis B., Carroll K.C., Albesiano E., Wick E.C., Platz E.A., Pardoll D.M., Sears C.L. The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. *Clin. Infect. Dis.* 2015. **60**(2): 208–215. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu787>
68. Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* 2017. **93**: 196–219. DOI: <https://doi.org/10.2183/pjab.93.013>
69. Moss S.F. The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. **3**: 183–191. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.12.001>
70. Kim J.J., Tao H., Carloni E., Leung W.K., Graham D.Y., Sepulveda A.R. *Helicobacter pylori* impairs DNA mismatch repair in gastric epithelial cells. *Gastroenterology.* 2002. **123**: 542–553. DOI: <https://doi.org/10.1053/gast.2002.34751>

71. Toller I.M., Neelsen K.J., Steger M., Hartung M.L., Hottiger M.O., Stucki M., Kalali B., Gerhard M., Sartori A.A., Lopes M. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. **108**: 14944–14949. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1100959108>
72. Grasso F., Frisan T. Bacterial Genotoxins: Merging the DNA Damage Response into Infection Biology. *Biomolecules*. 2015. **5**: 1762–1782. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom5031762>
73. Gur C., Ibrahim Y., Isaacson B., Yamin R., Abed J., Gamliel M., Enk J., Bar-On Y., Stanietsky-Kaynan N., Copenhagen-Glazer S. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity*. 2015. **42**: 344–355. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.01.010>
74. Fernández M.F., Reina-Pérez I., Astorga J.M., Rodríguez-Carrillo A., Plaza-Díaz J., Fontana L. Breast Cancer and Its Relationship with the Microbiota. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018. **15**: 1747. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15081747>
75. Ma W., Mao Q., Xia W., Dong G., Yu C., Jiang F. Gut Microbiota Shapes the Efficiency of Cancer Therapy. *Front. Microbiol.* 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01050>
76. Sears C.L., Garrett W.S. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe*. 2014. **15**: 317–328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.007>
77. Brennan C.A., Garrett W.S. Gut microbiota, inflammation, and colorectal cancer. *Annu. Rev. Microbiol.* 2016. **70**: 395–411. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-102215-095513>
78. Hold G.L. Gastrointestinal microbiota and colon cancer. *Dig. Dis.* 2016. **34**(3): 244–250. DOI: <https://doi.org/10.1159/000443358>
79. Wei W., Sun W., Yu S., Yang Y., Ai L. Butyrate production from high-fiber diet protects against lymphoma tumor. *Leuk. Lymphoma*. 2016. **57**: 2401–2408. DOI: <https://doi.org/10.3109/10428194.2016.1144879>
80. So S.S., Wan M.L., El-Nezami H. Probiotics-mediated suppression of cancer. *Current opinion in oncology*. 2017. **29**(1): 62–72. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000342>
81. Smits H.H., Engering A., van der Kleij D., de Jong E.C., Schipper K., van Capel T.M., Zaat B.A., Yazdanbakhsh M., Wierenga E.A., van Kooyk Y. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T-cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. **115**(6): 1260–1267. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.03.036>
82. Orlando A., Linsalata M., Russo F. Antiproliferative effects on colon adenocarcinoma cells induced by co-administration of vitamin K1 and *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Int. J. Oncol.* 2016. **48**(6): 2629–2638. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3463>
83. Nouri Z., Karami F., Neyazi N., Modarressi M.H., Karimi R., Khorramizadeh M.R., Taheri B., Motevaseli E. Dual Anti-Metastatic and Anti-Proliferative Activity Assessment of Two Probiotics on HeLa and HT-29 Cell Lines. *Cell J.* 2016. **18**(2): 127–134. DOI: <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4307>
84. Hamilton-Miller J.M.T. Probiotics and prebiotics in the elderly. *Postgrad. Med.* 2004. **80**(946): 447–451. DOI: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.015339>
85. Alexander J.L., Wilson I.D., Teare J., Marchesi J.R., Nicholson J.K., Kinross J.M. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. **14**: 356–365. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.20>
86. Sokol H., Adolph T.E. The microbiota: An underestimated actor in radiation-induced lesions? *Gut*. 2018. **67**: 1–2. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314279>
87. Eslami M., Yousefi B., Kokhaei P., Hemati M., Nejad Z.R., Arabkari V., Namdar A. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer. *J. Cell. Physiol.* 2019. **234**(10): 17127–17143. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28473>
88. Hedin C.R.H., Mullard M., Sharratt E., Jansen C., Sanderson J.D., Shirlaw P., Howe L.C., Djemal S., Stagg A.J., Lindsay J.O., Whelan K. Probiotic and prebiotic use in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010. **16**: 2099–2108. DOI: <https://doi.org/10.1002/ibd.21286>
89. Hemarajata P., Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2013. **6**: 39–51. DOI: <https://doi.org/10.1177/1756283X12459294>
90. Caballero-Franco C., Keller K., De Simone C., Chadee K. The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *Am. J. Physiol. Gastroint. Liver Physiol.* 2007. **292**: 315–322. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00265.2006>
91. Resta-Lenert S., Barrett K.E. Probiotics and commensals reverse TNF-alpha- and IFN-gamma-induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2006. **130**: 731–746. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.015>



92. Van Tassell M.L., Miller M.J. Lactobacillus Adhesion to Mucus. *Nutrients*. 2011. **3**(5): 613–636. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu3050613>
93. Martin F.P., Wang Y., Sprenger N., Yap K.S., Rezzi S., Ramadan Z., Peré-Trepat E., Rochat F., Cherbut C., van Bladeren P.J., Fay L.B., Kochhar S., Lindon J.C., Holmes E., Nicholson J.K. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model. *Mol. Syst. Biol.* 2008. **4**(1): 157. DOI: <https://doi.org/10.1038/msb4100190>
94. Macia L., Thorburn A.N., Binge L.C., Marino E., Rogers K.E., Maslowski K.M., Vieira A.T., Kranich J., Mackay C.R. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. *Immunol.* 2012. **245**: 164–176. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01080.x>
95. Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J. Gastroenterol.* 2016. **22**(7): 2219–2241. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i7.2219>
96. Maslowski K.M., Vieira A.T., Ng A., Kranich J., Sierro F., Yu D., Schilter H.C., Rolph M.S., Mackay F., Artis D., Xavier R.J., Teixeira M.M., Mackay C.R. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 2009. **461**: 1282–1286. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08530>
97. Peng L., Li Z.R., Green R.S., Holzman I.R., Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J. Nutr.* 2009. **139**: 1619–1625. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.109.104638>
98. Videlock E.J., Cremonini F. Meta-analysis: Probiotics in Antibiotic-Associated Diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012. **35**(12): 1355–1369. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x>
99. Yankovsky D.S., Shirobokov V.P., Dyment G.S. Microbiome and human aging. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2019. **25**(4): 245–252. DOI: <https://doi.org/10.37621/JNAMSU-2019-4-463-475>
100. Yang Y.J., Chuang C.C., Yang H.B., Lu C.C., Sheu B.S. Lactobacillus acidophilus ameliorates H. pylori-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NFkappaB pathways. *BMC Microbiol.* 2012. **12**: 38. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-38>
101. Ghadimi D., Vrese M., Heller K.J., Schrezenmeir J. Effect of natural commensal-origin DNA on toll-like receptor 9 (TLR9) signaling cascade, chemokine IL-8 expression, and barrier integrity of polarized intestinal epithelial cells. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010. **16**: 410–427. DOI: <https://doi.org/10.1002/ibd.21057>
102. Maldonado Galdeano C., Cazorla S.I., Lemme Dumit J.M., Vélez E., Perdígón G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann. Nutr. Metab.* 2019. **74**(2): 115–124. DOI: <https://doi.org/10.1159/000496426>
103. Matsumoto M., Kibe R., Ooga T., Aiba Y., Sawaki E., Koga Y., Benno Y. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study. *Front. Syst. Neurosci.* 2013. **7**: 9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00009>
104. Rimoldi M., Chieppa M., Larghi P., Vulcano M., Allavena P., Rescigno M. Monocyte-derived dendritic cells activated by bacteria or by bacteria-stimulated epithelial cells are functionally different. *Blood*. 2005. **106**: 2818–2826. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-11-4321>
105. Lopez P., Gueimonde M., Margolles A., Suarez A. Distinct Bifidobacterium strains drive different immune responses in vitro. *Int. J. Food Microbiol.* 2010. **138**: 157–165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2009.12.023>
106. Riaz Rajoka M.S., Shi J., Zhu J., Shao D., Huang Q., Yang H. Capacity of lactic acid bacteria in immunity enhancement and cancer prevention. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2017. **101**(1): 35–45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-016-8005-7>
107. Roselli M., Finamore A., Nuccitelli S., Carnevali P., Brigidi P., Vitali B., Nobili F., Rami R., Garaguso I., Mengheri E. Prevention of TNBS-induced colitis by different Lactobacillus and Bifidobacterium strains is associated with an expansion of  $\gamma\delta$ T and regulatory T cells of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009. **15**(10): 1526–1536. DOI: <https://doi.org/10.1002/ibd.20961>
108. Shyrobokov V.P., Yankovskiy D.S., Dyment G.S. New strategies in the field of developing and clinical application of probiotics. *Journal of Pharmacology and Pharmacy*. 2010. **2**: 18–30. (in Russian).
109. Cunningham-Rundles S., Ahrné S., Johann-Liang R., Abuav R., Dunn-Navarra A.M., Grassey C., Bengmark S., Cervia J.S. Effect of probiotic bacteria on microbial host defense, growth, and immune function in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Nutrients*. 2011. **3**: 1042–1070. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu3121042>
110. Di Giacinto C., Marinaro M., Sanchez M., Strober W., Boirivant M. Probiotics meliorate recurrent Th1-mediated murine colitis by inducing IL-10 and IL-10-dependent TGF-beta-bearing regulatory cells. *J. Immunol.* 2005. **174**(6): 3237–3246. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.6.3237>
111. Hardy H., Harris J., Lyon E., Beal J., Foey A.D. Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology. *Nutrients*. 2013. **5**: 1869–1912. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu5061869>

112. Kleerebezem M., Vaughan E.E. Probiotic and gut lactobacilli and bifidobacteria: molecular approaches to study diversity and activity. *Ann. Rev. Microbiol.* 2009. **63**: 269–290. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.091208.073341>
113. Matsumoto S., Hara T., Nagaoka M., Mike A., Mitsuyama K., Sako T., Yamamoto M., Kado S., Takada T. A component of polysaccharide peptidoglycan complex on *Lactobacillus* induced an improvement of murine model of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Immunology.* 2009. **128**(1): 170–180. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.02942.x>
114. Quan Toh Z.A., Anzela A., Tang M.L.K., Licciardi P.V. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease. *Front. Pharmacol.* 2012. **6**: 533–548. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00171>
115. Steed H., Macfarlane G.T., Macfarlane S. Prebiotics, synbiotics and inflammatory bowel disease. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008. **52**(8): 898–905. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700139>
116. De Wolfe T.J., Eggers S., Barker A.K., Kates A.E., Dill-McFarland K.A., Suen G., Safdar N. Oral probiotic combination of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* alters the gastrointestinal microbiota during antibiotic treatment for *Clostridium difficile* infection. *PLoS One.* 2018. **13**: e0204253. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204253>
117. Thomas C., Versalovic J. Probiotics-host communication: modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes.* 2010. **1**(3): 148–163. DOI: <https://doi.org/10.4161/gmic.1.3.11712>
118. Preidis G.A., Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotic, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomic era. *Gastroenterology.* 2009. **136**(6): 2015–2031. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.072>
119. Yu L.X., Schwabe R.F. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. **14**: 527–539. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.72>
120. 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-PDL1 efficacy. *Science.* 2015. **350**: 1084–1089. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>
121. Taverniti V., Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr.* 2011. **6**(3): 261–274. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0218-x>
122. Hart A.L., Lammers K., Brigidi P., Vitali B., Rizzello F., Gionchetti P., Campieri M., Kamm M.A., Knight S.C., Stagg A.J. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut.* 2004. **53**: 1602–1609. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2003.037325>
123. Tanoue T., Morita S., Plichta D.R., Skelly A.N., Suda W., Sugiura Y., Narushima S., Vlamakis H., Motoo I., Sugiura K. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. *Nature.* 2019. **565**: 600–605. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0878-z>
124. Frankel A.E., Deshmukh S., Reddy A., Lightcap J., Hayes M., McClellan S., Singh S., Rabideau B., Glover T.G., Roberts B. Cancer Immune Checkpoint Inhibitor Therapy and the Gut Microbiota. *Integr. Cancer Ther.* 2019. **18**. DOI: <https://doi.org/10.1177/1534735419846379>
125. Shyrobokov V.P., Yankovskyy D.S., Dyment G.S. *Microbes in biogeochemical processes, evolution of biosphere and human life.* Kyiv: Veres O.I., 2014. (in Russian).  
[Широбоков В.П., Янковский Д.С., Дымент Г.С. *Микробы в биогеохимических процессах, эволюции биосферы и существовании человечества.* Киев: Верес О.И., 2014.]
126. Borchers A.T., Selmi C., Meyers F.J., Keen C.L., Gershwin M.E. Probiotics and immunity. *J. Gastroenterol.* 2009. **44**: 26–46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2296-0>

*Volodymyr P. Shyrobokov*

Bogomolets National Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7474-5895>

*Dmytro S. Yankovsky*

Scientific-production Company "OD Prolisok"

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2780-5194>

*Galyna S. Dyment*

Scientific-production Company "OD Prolisok"

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6187-0152>

#### THE ROLE OF THE MICROBIOME IN THE DEVELOPMENT OF ONCOLOGICAL PATHOLOGY

The review is devoted to the analysis of modern ideas about the natural human microbiota (microbiome) as a key determinant responsible for maintaining health and for the development of a wide range of diseases, including cancer. In recent years, there has been much convincing evidence of the enormous action potential of the microbiome for the various processes of the human body. Based on these data, experts consider the microbiome as an additional human organ, which, by actively participating in digestion, control of metabolic processes, ensuring the integrity of the epithelial barrier, strengthening the immune system and performing a number of other physiological functions, optimizes conditions for normal human life.

**Keywords:** microbiome, dysbiosis, immunity, carcinogenesis, oncological diseases, colorectal cancer, microbiota, metabolites, carcinogens, toxins, inflammation, immunotherapy, probiotics.