

## Бактериальная и вирусная микробиота как этиологический фактор развития злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта

*К.Ю. Мидибер<sup>1,2</sup>, А.С. Конторщиков<sup>1</sup>, К.О. Тихонова<sup>2</sup>, А.Е. Бирюков<sup>1</sup>, Л.М. Михалева<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** Изучение микробиоты в качестве предиктора злокачественных новообразований пищеварительного тракта – динамично развивающееся направление в медицине. В литературе появляется все больше публикаций, посвященных определению бактериальной флоры опухолей, однако существует предположение, что именно наличие вирусных и бактериальных агентов играет немаловажную роль в развитии злокачественных новообразований того или иного органа пищеварительной системы ввиду изменения генома инфицированных клеток при вирусной инвазии, развитии воспалительной реакции при бактериальных инфекциях. Данный обзор литературы посвящен описанию роли инфекционной флоры в канцерогенезе органов желудочно-кишечного тракта. Описаны перспективные направления исследования микробиоты при злокачественных новообразованиях органов пищеварительной системы и представлены разработки новых подходов к назначению иммунной терапии у пациентов онкологического профиля.

**Ключевые слова:** микробиота, канцерогенез, злокачественные новообразования, вирусы, бактерии, желудочно-кишечный тракт

**Для корреспонденции:** Константин Юрьевич Мидибер. E-mail: midiber@yandex.ru

**Для цитирования:** Мидибер К.Ю., Конторщиков А.С., Тихонова К.О., Бирюков А.Е., Михалева Л.М. Бактериальная и вирусная микробиота как этиологический фактор развития злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):5–12. DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.5-12.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (№ FURG-2024-0027-124021600057-0).

Статья поступила 01.08.2024. Получена после рецензирования 13.08.2024. Принята в печать 26.09.2024.

## Bacterial and viral microbiota as an etiological factor in the development of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract

*K. Yu. Midiber<sup>1,2</sup>, A.S. Kontorshchikov<sup>1</sup>, K.O. Tikhonova<sup>2</sup>, A.E. Birukov<sup>1</sup>, L.M. Mikhaleva<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

**Abstract.** Microbiota as a predictor of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract has been extensively studied in medicine, and an increasing number of research is being devoted to the determination of the bacterial flora of tumors. However, there is an assumption that it is the presence of viral and bacterial agents that play an important role in the development of malignant neoplasms of a particular organ of the digestive system due to changes in the genome of infected cells in viral invasion and the development of an inflammatory reaction in bacterial infections. This literature review describes the role of infectious flora in carcinogenesis in the organs of the gastrointestinal tract, presents promising areas for future research on microbiota in malignant neoplasms of the digestive system, and touches upon the development of new approaches to the administration of immunotherapy to oncological patients.

**Keywords:** microbiota, carcinogenesis, malignant neoplasms, viruses, bacteria, gastrointestinal tract

**Corresponding author:** Konstantin Yu. Midiber. E-mail: midiber@yandex.ru

**For citation:** Midiber K.Yu., Kontorshchikov A.S., Tikhonova K.O., Birukov A.E., Mikhaleva L.M. Bacterial and viral microbiota as an etiological factor in the development of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract. *Clin. exp. morphology*. 2025;14(1):5–12 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.5-12.

**Funding.** The study was carried out within the framework of State Assignment to Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery" (No. FURG-2024-0027-124021600057-0).

**Received** 01.08.2024. **Received in revised form** 13.08.2024. **Accepted** 26.09.2024.

## Введение

С первых попыток установить связь между бактериальными и вирусными агентами в развитии различных опухолей человека прошло больше 100 лет – тогда французский медик и бактериолог Амадей Боррель впервые высказал идею об их инфекционном происхождении. В конце XIX века немецкий бактериолог Рихард Пфейффер и российский ученый Владимир Валерьянович Подвысоцкий выдвинули паразитарно-инфекционную теорию опухолей. В 1907 году итальянский врач Джузеппе Сифо продемонстрировал данные о передаче папилломы от человека человеку, и уже в 1909 году Илья Ильич Мечников писал: «... раковые заболевания человека обязаны своим происхождением какому-нибудь вирусу, который усердно ищут, но не обнаружили». В следующие десятилетия инфекционная (бактериально-вирусная) теория канцерогенеза подвергалась критике со стороны известных ученых разных стран. В 1946 году в защиту вирусной теории канцерогенеза выступил советский микробиолог и вирусолог Лев Александрович Зильбер, что в дальнейшем позволило по-новому рассмотреть все аспекты данной теории и вызвать интерес научного сообщества к данной проблеме.

Микробиота влияет на множество аспектов канцерогенеза, в том числе способствует пролиферации эпителиальных клеток, созданию воспалительного микроокружения опухоли, стимуляции метастазирования и развитию резистентности к терапии. С другой стороны, микробиота может формировать опухолевое микроокружение, усиливая клеточную активность и повышая чувствительность опухолевых клеток к иммунной терапии [1].

Согласно исследованию C. de Martel et al., в общей сложности 2,2 миллиона случаев рака было связано с наличием инфекционной патологии, из них около 60% впервые диагностированных злокачественных новообразований ассоциировано с вирусной инфекцией [2].

Вирусы являются наиболее широко распространенными биологическими объектами в кишечнике человека [3]. Результаты исследования P.G. Cantalupo et al. свидетельствуют о наличии вирусных агентов в опухолевой ткани [4]. На основании ДНК- и РНК-секвенирования были получены данные об обнаружении различных вирусов: при аденокарциноме пищевода в 6% наблюдениях, плоскоклеточном раке пищевода – в 22,2%, аденокарциноме желудка – в 25,9%, адено-

карциноме толстой кишки – в 18,2%, аденокарциноме прямой кишки – в 20,5%, плоскоклеточном раке анального канала – в 24%. Чаще всего в злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта обнаруживались вирусы Эпштейна–Барр (Epstein–Barr virus, EBV), цитомегаловирусы (cytomegalovirus, CMV), вирусы герпеса человека типа 6 (human herpesvirus, HHV-6), вирусы папилломы человека типов 6 и 7 (human papillomavirus, HPV E6, E7) [4–9]. Тем не менее значение обнаруженных CMV и HHV-6 при раке желудка, а также всех трех видов герпесвирусов при колоректальном раке не изучено. Все, сказанное выше, свидетельствует о вероятном участии отдельных вирусных агентов в канцерогенезе, однако механизм прямого или косвенного воздействия на органы и ткани до конца не изучен. Кроме того, вирусоносительство у человека продолжает оставаться значительной проблемой, так как является фактором риска возникновения новообразований.

## Микробиота и ее вклад в канцерогенез

Микробиота кишечника человека представляет собой экологическую нишу, которая включает бактерии, дрожжи, вирусы и паразитов, в общей сложности образуя около 100 триллионов микроорганизмов [10]. В свою очередь, термин «микробиом» включает в себя генетический материал этого сообщества [11]. Микробиота кишечника является одним из основных компонентов кишечной экосистемы и играет важную роль в поддержании здоровья человека, обеспечивая функционирование кишечного барьера, а также формирование и созревание иммунной системы, регуляцию метаболизма, влияние на всасывание лекарственных веществ [12]. Микробиота оказывает воздействие на экспрессию широкого спектра генов человека. В частности, определенные штаммы бифидобактерий, лактобацилл и кишечной палочки влияют на макрофаги и дендритные клетки, экспрессию генов муцинов и каспаз эпителиальных клеток, Toll-подобные рецепторы, в связи с чем модулируют иммунологическую активность и апоптоз [13].

Следует отметить, что в толстой кишке фекальная (просветная) микробиота существенно отличается от микробиоты в пристеночном (муциновом) слое стенки кишки (юкта- или мукозальная микробиота). Фекальная микробиота гораздо разнообразнее, чем пристеночная, и является транзитной, поэтому

образцы кала – плохое зеркальное отражение пристеночной микробиоты. Следовательно, адгезивные микробы в более глубоком слое слизи, имеющие доступ к эпителиальным клеткам (прямо или косвенно), скорее всего, являются ключевыми игроками канцерогенеза [14]. При этом микроорганизмы в канцерогенезе как напрямую воздействуют на эпителиальную клетку, так и опосредованно влияют на опухолевый процесс, вызывая воспалительный ответ.

R. Mirzae et al. на примере возможных путей развития колоректального рака демонстрируют следующий каскад событий [15].

1. В процессе нарушения состава нормальной микробиоты и работы иммунных клеток, включая интерлейкины (IL), высвобождаются трансформирующий фактор роста-бета (TGF- $\beta$ ), фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF).

2. Провоспалительные цитокины увеличивают проницаемость межклеточных пространств слизистой оболочки кишки, нарушая работу рецепторов опознавания паттерна (pattern recognition receptors, PRR), которые участвуют в укреплении клеточных соединений для поддержки эпителиального барьера.

3. Факторы роста и цитокины вызывают воспаление, которое отрицательно влияет на дифференцировку эпителиальных клеток толстой кишки, содействуя выживаемости и росту диспластических клеток.

4. Опухолевые и бактериальные клетки сами по себе также могут самостоятельно производить большое количество цитокинов. Так, в случае, если воспаление сохраняется, продолжающееся распространение воспалительных сигналов, затруднение апоптоза и повышенные уровни факторов роста способствуют развитию рака. Несомненно, важно отметить, что при заболеваниях, в прогрессировании которых играет роль микробиота, нарушение целостности эпителиальных слоев приводит к тому, что микроорганизмы и их метаболиты проникают в компартменты, обычно не имеющие тесного контакта с микроорганизмами. Это событие ускоряет прогрессирование опухоли за счет проопухолевых факторов, таких как хемокины и цитокины, действующих как факторы роста и стимулирующие миграцию злокачественных клеток, усиливая ангиогенез [16].

Говоря о микробиоте, важно упомянуть еще об одном термине – «опухолевая микробиота». По мере совершенствования методов исследования выяснилось, что микробиота также присутствует в опухолевых тканях, ранее считавшихся стерильными [17].

Y. Chen et al., изучая микробиоту при раке поджелудочной железы, приводят ряд идей, которые могут пролить свет на механизм появления бактерий в ткани опухоли [18].

1. Раковые клетки уклоняются от распознавания иммунными клетками с помощью различных механизмов, что приводит к недостаточной силе работы иммунных

клеток в опухоли, а глубокие слои новообразования обеспечивают сохранность микроорганизмов, позволяя избежать иммунного клиренса.

2. Гипоксический характер глубоких слоев многих солидных опухолей приводит к низкому содержанию кислорода по сравнению с периферическими отделами новообразования и окружающей здоровой тканью, что обеспечивает среду для выживания анаэробных бактерий.

3. Сильно дезорганизованная неоваскуляризация, медленный кровоток и кровоизлияния внутрь опухоли приводят к попаданию бактерий из системы кровообращения в опухолевую ткань.

4. Бактерии попадают непосредственно через протоки, сообщающиеся с внешней средой. Например, бактерии попадают в поджелудочную железу из двенадцатиперстной кишки.

5. Опухолевая ткань имеет некоторые метаболиты (такие как рибоза, аспарагиновая кислота и другие), оказывающие благоприятное воздействие на бактерии.

## Рак пищевода

Микробиота слизистой оболочки пищевода имеет сложный состав, и, согласно данным зарубежных коллег, при отсутствии патологии в пищеводе преобладают бактерии рода *Streptococcus* и *Prevotella* [19, 20]. При исследовании микробиоты у пациентов с аденокарциномой пищевода доминирующими были описаны колонии рода *Streptococcus*, *Bacteroidetes* и *Campylobacter* [20]. M. Narikiyo et al. [21] в своей работе впервые использовали культурально независимый подход для характеристики микробиоты при раке пищевода. Кроме того, зарубежные коллеги предположили ведущую роль в процессе канцерогенеза трех родов бактерий (*Streptococcus*, *Bacteroidetes* и *Campylobacter*), которые обладают провоспалительным потенциалом, на основании их обнаружения методом амплификации полимеразной цепной реакции с видоспецифичными праймерами в биоптатах рака пищевода [21].

Последовательность метаплазия–дисплазия–карцинома была изучена достаточно хорошо, доказана связь развития опухоли с HPV, в то время как данные о распространенности HPV у пациентов с аденокарциномой пищевода, составляющей от 13 до 35%, являются достаточно спорными ввиду редкой встречаемости этой злокачественной опухоли [22]. Так, в систематическом обзоре X. Li et al. HPV-ассоциированная аденокарцинома пищевода составила от 3,2% до 9,1% [8].

## Рак желудка

### Бактерии и рак желудка

*Helicobacter pylori* сегодня все еще рассматривается как основной патоген, вызывающий гастрит, пептические язвы, рак желудка (РЖ) и MALT-лимфому [23]. Доказано, что *H. pylori* связана с обоими гистологическими типами РЖ (согласно классификации Lauren). M. Tatemichi et al. в своем исследовании показали, что

низкий титр *H. pylori* IgG чаще ассоциирован с развитием интестинального типа РЖ, в то время как высокий титр *H. pylori* IgG коррелировал с развитием диффузного типа РЖ [24]. В эксперименте, проведенном Y. Yang et al., впервые было продемонстрировано расщепление E-кадгерина штаммами *H. pylori* SS1 и 26695. При этом продемонстрировано, что штамм SS1, эффективно расщепляя E-кадгерин, приводит к процессу обратной экстррузии, что может явиться одним из механизмов развития РЖ диффузного типа [25].

В последние годы накоплен большой массив данных, которые показывают, что кроме *H. pylori* в канцерогенезе участвует и другая желудочная микробиота [26]. К основным типам микробиоты желудка относятся *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [27].

Известно, что состав микробиоты различается в разных гистологических типах РЖ. Так, при перстневидноклеточной карциноме характерно присутствие в микробиоте *Fusobacteria*, *Bacteroidetes* и *Patescibacteria*, в то время как при аденокарциноме чаще выявляются *Proteobacteria* и *Acidobacteria* (по классификации ВОЗ 2019 года) [28], а при диффузном типе РЖ установлено преобладание *Fusobacterium nucleatum* (по классификации Lauren) [29].

#### Вирусы и рак желудка

Роль EBV в развитии РЖ изучена достаточно хорошо, и уже описаны механизмы инициации канцерогенеза [30]. Одновременно роль других герпес-вирусов в формировании злокачественной опухоли недостаточно понятна, хотя, по данным научной литературы, существует статистически значимая разница в обнаружении CMV и HHV-6 в злокачественной опухоли желудка по сравнению с наличием этих вирусов при других заболеваниях. Зарубежные коллеги в 2022 году провели исследование по выявлению EBV, CMV и HHV-6 у пациентов с раком желудка и гастритом. Полученные результаты свидетельствовали о том, что содержание двух вирусов – EBV и CMV – достоверно выше в собственном опухоли по сравнению с интактной частью желудка, в то время как присутствие EBV достоверно не различалось в участках выраженного гастрита и при отсутствии воспалительных изменений. При анализе содержания CMV выявлено его достоверное увеличение при раке желудка и гастрите по сравнению с интактными участками слизистой оболочки желудка. Существенное различие выявляемости HHV-6 в карциноме желудка и при гастрите по сравнению с таковой в интактных участках желудка не отмечено [31].

#### Колоректальный рак

##### Бактерии и колоректальный рак

Гипотеза о влиянии бактерий на развитие рака толстой кишки не нова. Еще в 1969 году V. Aries et al. опубликовали статью, в которой были отражены данные о бактериальной микробиоте как возможном эти-

ологическом факторе развития злокачественных новообразований в толстой кишке [32].

Точный механизм возникновения и прогрессирования колоректального рака полностью не выяснен. Считается, что он является результатом обширного и сложного взаимодействия между генетическими факторами и особенностями окружающей среды. С канцерогенезом толстой кишки связаны несколько факторов, которые влияют на микробиоту кишечника, – это ожирение, рацион с высоким содержанием жиров, курение и частое употребление алкоголя [33].

Изучено канцерогенное действие *Streptococcus gallolyticus* на клетки толстой кишки, в которых отмечено повышение уровня  $\beta$ -катенина, c-Myc и ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), являющихся факторами транскрипции, связанными с развитием рака [34].

Энтеротоксин, продуцируемый *Bacteroides fragilis*, действовал как металлопротеаза, расщепляющая E-кадгерин – основной компонент адгезивной оболочки, отвечающий за клеточную адгезию [35]. Этот токсин может запускать воспалительную проопухолевую сигнальную каспазу в эпителиальных клетках толстой кишки, которая вызывает рекрутирование полиморфноядерных незрелых миелоидных клеток, способствующих развитию рака толстой кишки [36].

В опубликованном недавно обзоре G. Pani et al. всесторонне освещено влияние *Fusobacterium nucleatum* на канцерогенез толстой кишки. В заключение своего обзора авторы резюмируют: *F. nucleatum* может способствовать развитию колоректального рака, но вряд ли его инициирует. Больше того, было установлено влияние данного патогена на отдаленное метастазирование [37].

Несмотря на тот факт, что основным местом обитания *H. pylori* является желудок, ученые заинтересовались возможным влиянием жизнедеятельности данной бактерии на развитие опухолевых заболеваний в тонкой и толстой кишке. A. Ralser et al. провели масштабное исследование по изучению влияния *H. pylori*, состоящее из двух этапов. Первый этап заключался в инфицировании мышей Arc<sup>+</sup>/min и Arc<sup>+</sup>/1638N и изучении различных изменений в тонкой и толстой кишке [38]. Авторами были сформулированы следующие выводы.

1. *H. pylori* индуцирует *H. pylori*-специфичный провоспалительный иммунный ответ в тонкой и толстой кишке у инфицированных мышей, который характеризуется потерей Treg-клеток и их дифференцировкой в Foxp3<sup>+</sup> IL-17A<sup>+</sup> T-клетки.

2. *H. pylori* индуцирует канцерогенные сигнальные пути и негативно влияет на бокаловидные клетки, продуцирующие слизь в тонкой и толстой кишке у мышей WT и Arc-мутантов.

3. *H. pylori* изменяет микробиоту нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

4. Эрадикация *H. pylori* предотвращает ее воздействие на развитие опухолей в толстой кишке.

Второй этап исследования A. Ralser et al. был посвящен влиянию *H. pylori* на гомеостаз толстой кишки у человека. Отмечено, что патологические изменения, выявленные на мышиных моделях при инфицировании *H. pylori*, также наблюдаются у людей и сопровождаются изменениями в составе микробиоты, которые могут в дальнейшем способствовать канцерогенезу толстой кишки [38].

#### *Виром и колоректальный рак*

G. Li et al. провели уникальное исследование по изучению связи между виромом слизистой оболочки кишки и колоректальным раком. Авторы выявили, что при колоректальном раке преобладают эукариотические вирусы, а не бактериофаги. Доминирующим вирусом, выявленным в опухоли при колоректальном раке, является Anelloviridae, а у пациентов с интактной слизистой оболочкой преобладает вирус Podoviridae, относящийся в семейству бактериофагов [39]. Этот факт крайне важен, ведь, по данным A. Varsani et al., вирусами семейства Anelloviridae заражено более 90% населения планеты на всех континентах [40]. Исследователи показали наличие количественной связи Torque teno virus (TTV), принадлежащего к семейству Anelloviridae, с прогрессированием колоректального рака. В ходе исследования зарубежных коллег установлено, что на первых двух стадиях заболевания вирусная нагрузка TTV была максимальной, в то время как при прогрессировании злокачественной опухоли на следующих стадиях заболевания концентрация TTV существенно снижалась [39].

#### **Вирус папилломы человека и рак анального канала**

Рак анального канала считается достаточно редкой патологией и составляет около 3% всех новообразований желудочно-кишечного тракта. При этом начиная с 1970 года отмечена тенденция к росту заболеваемости на 2% в год. Это может быть связано как с половым поведением населения, так и с увеличением числа ВИЧ-инфицированных пациентов [41]. D. Machalek et al. выделили три группы риска, в которых встречаемость рака анального канала наиболее высока [42]:

- 1) женщины, у которых ранее был аногенитальный HSIL или рак, связанный с HPV;
- 2) пациенты с иммунодефицитом, в том числе ВИЧ-инфицированные, и реципиенты трансплантатов органов;
- 3) мужчины, практикующие секс с мужчинами.

Наличие в анамнезе таких состояний, как анальные трещины и свищи анального прохода, способствует инфицированию вирусом [43]. Этот факт подтверждает роль микротравм в проникновении вируса к эпителиальным клеткам базального слоя кожи с возможным последующим развитием рака.

Большинство случаев рака анального канала связано с HPV онкогенными подтипами высокого риска,

особенно типами 16 и 18 [43, 44], в то время как интраэпителиальные неоплазии низкой степени злокачественности чаще всего ассоциированы с HPV типов 6 и 11 [45].

По данным Центра по контролю и заболеваемости США, до 97% всех случаев плоскоклеточного рака анального канала возникает в результате инфицирования HPV [46]. Исследование K. Yamada et al. показало, что 85% пациентов с плоскоклеточным раком анального канала были инфицированы HPV [47].

Важно отметить, что в патоморфологической практике при диагностике интраэпителиальной неоплазии или плоскоклеточного рака анального канала необходимо проведение иммуногистохимического исследования с антителами к p16, так как имеются данные, что HPV-положительный статус коррелирует с более благоприятным прогнозом [48, 49].

Наряду с этим важным этапом патоморфологического исследования является диагностика PD-L1 статуса опухоли. По данным литературы, у большинства пациентов с неметастатическим плоскоклеточным раком анального канала положительный PD-L1 статус; при этом не выявлена корреляция между HPV и экспрессией иммунного биомаркера PD-L1 [50, 51].

Исследование иммуногистохимических признаков микросателлитной нестабильности должно рассматриваться как обязательный этап диагностики. Несмотря на то, что микросателлитная нестабильность выявляется всего в 5% случаев колоректального рака, данный факт может служить обоснованием назначения таргетной терапии ингибиторами контрольных точек [52].

#### **Заключение**

По мере получения новых данных по составу вирусной и бактериальной флоры кишечника выявляется возрастающее значение кишечной микробиоты человека в канцерогенезе. Эти знания оказывают существенное влияние на лечение и профилактику у пациентов, относящихся к группе риска по инфицированию. Основываясь на данных литературы, следует понимать, что, несмотря на отсутствие уточненных тонких механизмов этиопатогенеза опухоли, есть четкое понимание связи между рядом вирусов и бактерий и злокачественными новообразованиями. Это обстоятельство демонстрирует важность междисциплинарного подхода в изучении данной проблемы как среди ученых, так и практикующих клиницистов разных специальностей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interests.

#### **Литература/References**

1. Li Q. Bacterial infection and microbiota in carcinogenesis and tumor development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1294082. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1294082.

2. *de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM.* Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Heal.* 2020;8(2):e180–90. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
3. *Pan D, Nolan J, Williams KH, Robbins MJ, Weber KA.* Abundance and distribution of microbial cells and viruses in an alluvial aquifer. *Front Microbiol.* 2017;8:1199. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01199.
4. *Cantalupo PG, Katz JP, Pipas JM.* Viral sequences in human cancer. *Virology.* 2018;513:208–16. DOI: 10.1016/j.virol.2017.10.017.
5. *Kunzmann AT, Graham S, McShane CM, Doyle J, Tommasino M, Johnston B et al.* The prevalence of viral agents in esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(7):817–25. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000868.
6. *Costa NR, Gil da Costa RM, Medeiros R.* A viral map of gastrointestinal cancers. *Life Sci.* 2018;199:188–200. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.02.025.
7. *Nakhaie M, Charostad J, Kaydani GA, Faghiloo E.* The role of viruses in adenocarcinoma development. *Infect Genet Evol.* 2020;86:104603. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104603.
8. *Li X, Gao C, Yang Y, Zhou F, Li M, Jin Q et al.* Systematic review with meta-analysis: the association between human papillomavirus infection and oesophageal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(3):270–81. DOI: 10.1111/apt.12574.
9. *Rajendra S, Sharma P.* Barrett esophagus and intramucosal esophageal adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(3):409–26. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.01.003.
10. *Rinninella E, Tohumcu E, Raoul P, Fiorani M, Cintoni M, Mele MC et al.* The role of diet in shaping human gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2023;62–63:101828. DOI: 10.1016/j.bpg.2023.101828.
11. CA Batt, ML Tortorello (eds.). *Encyclopedia of Food Microbiology.* 2nd ed. In 3 volumes. Academic Press, 2014. 3248 p.
12. *Viggiano D, Ianiro G, Vanella G, Bibbò S, Bruno G, Simeone G et al.* Gut barrier in health and disease: focus on childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(6):1077–85. PMID: 25855935.
13. *Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC.* Linking gut microbiota to colorectal cancer. *J Cancer.* 2017;8(17):3378–95. DOI: 10.7150/jca.20497.
14. *Drewes JL, Housseau F, Sears CL.* Sporadic colorectal cancer: microbial contributors to disease prevention, development and therapy. *Br J Cancer.* 2016;115(3):273–80. DOI: 10.1038/bjc.2016.189.
15. *Mirzaei R, Afaghi A, Babakhani S, Sohrabi MR, Hosseini-Fard SR, Babolhavaeji K et al.* Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in cancer development and prevention. *Biomed Pharmacother.* 2021;139:111619. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111619.
16. *Francescone R, Hou V, Grivennikov SI.* Microbiome, inflammation, and cancer. *Cancer J.* 2014;20(3):181–9. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000048.
17. *McAllister F, Khan MAW, Helmsink B, Wargo JA.* The tumor microbiome in pancreatic cancer: bacteria and beyond. *Cancer Cell.* 2019;36(6):577–9. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.11.004.
18. *Chen Y, Wu FH, Wu PQ, Xing HY, Ma T.* The role of the tumor microbiome in tumor development and its treatment. *Front Immunol.* 2022;13:935846. DOI: 10.3389/fimmu.2022.935846.
19. *Costalonga M, Herzberg MC.* The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett.* 2014;162(2 Pt A):22–38. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.08.017.
20. *Di Pilato V, Freschi G, Ringressi MN, Pallecchi L, Rossolini GM, Bechi P.* The esophageal microbiota in health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1381(1):21–33. DOI: 10.1111/nyas.13127.
21. *Narikiyo M, Tanabe C, Yamada Y, Igaki H, Tachimori Y, Kato H et al.* Frequent and preferential infection of *Treponema denticola*, *Streptococcus mitis*, and *Streptococcus anginosus* in esophageal cancers. *Cancer Sci.* 2004;95(7):569–74. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02488.x.
22. *Rajendra S, Pavey D, McKay O, Merrett N, Gautam SD.* Human papillomavirus infection in esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma: a concise review. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1482(1):36–48. DOI: 10.1111/nyas.14509.
23. *Sonnenberg A.* Review article: historic changes of *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(4):329–42. DOI: 10.1111/apt.12380.
24. *Tatemichi M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group.* Clinical significance of IgG antibody titer against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2009;14(3):231–6. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00681.x.
25. *Yang Y, Du J, Liu F, Wang X, Li X, Li Y.* Role of caspase-3/E-cadherin in *Helicobacter pylori*-induced apoptosis of gastric epithelial cells. *Oncotarget.* 2017;8(35):59204–16. DOI: 10.18632/oncotarget.19471.
26. *Wang M, Yang G, Tian Y, Zhang Q, Liu Z, Xin Y.* The role of the gut microbiota in gastric cancer: the immunoregulation and immunotherapy. *Front Immunol.* 2023;14:1183331. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1183331.
27. *Nasr R, Shamseddine A, Mukherji D, Nassar F, Temraz S.* The crosstalk between microbiome and immune response in gastric cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6586. DOI: 10.3390/ijms21186586.
28. *Sarhadi V, Mathew B, Kokkola A, Karla T, Tikkanen M, Rautelin H et al.* Gut microbiota of patients with different subtypes of gastric cancer and gastrointestinal stromal tumors. *Gut Pathog.* 2021;13(1):11. DOI: 10.1186/s13099-021-00403-x.
29. *Boehm ET, Thon C, Kupcinskas J, Steponaitiene R, Skieceviciene J, Canbay A et al.* *Fusobacterium nucleatum* is associated with worse prognosis in Lauren's diffuse type gastric cancer patients. *Sci Rep.* 2020;10(1):16240. DOI: 10.1038/s41598-020-73448-8.
30. *Tavakoli A, Monavari SH, Solaymani Mohammadi F, Kiani SJ, Armat S, Farahmand M.* Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020;20(1):493. DOI: 10.1186/s12885-020-07013-x.
31. *Sarshari B, Mohebbi SR, Ravanshad M, Shahrokh S, Aghadaei HA, Zali MR.* Detection and quantification of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus-6 in stomach frozen tissue of chronic gastritis and gastric cancer patients. *Microbiol Immunol.* 2022;66(8):379–85. DOI: 10.1111/1348-0421.13013.

32. Aries V, Crowther JS, Drasar BS, Hill MJ, Williams RE. Bacteria and the aetiology of cancer of the large bowel. *Gut*. 1969;10(5):334–5. DOI: 10.1136/gut.10.5.334.
33. Zhang W, An Y, Qin X, Wu X, Wang X, Hou H et al. Gut microbiota-derived metabolites in colorectal cancer: the bad and the challenges. *Front Oncol*. 2021;11:739648. DOI: 10.3389/fonc.2021.739648.
34. Kumar R, Herold JL, Schady D, Davis J, Kopetz S, Martinez-Moczygemba M et al. *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* promotes colorectal tumor development. *PLoS Pathog*. 2017;13(7):e1006440. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006440.
35. Zamani S, Taslimi R, Sarabi A, Jasemi S, Sechi LA, Feizabadi MM. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a possible etiological candidate for bacterially-induced colorectal precancerous and cancerous lesions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:449. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00449.
36. Yu LC. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):79. DOI: 10.1186/s12929-018-0483-8.
37. Pani G. *Fusobacterium* & Co. at the stem of cancer: microbe-cancer stem cell interactions in colorectal carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2583. DOI: 10.3390/cancers15092583.
38. Ralser A, Diel A, Jarosch S, Engelsberger V, Wanisch A, Janssen KP et al. *Helicobacter pylori* promotes colorectal carcinogenesis by deregulating intestinal immunity and inducing a mucus-degrading microbiota signature. *Gut*. 2023;72(7):1258–70. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328075.
39. Li G, Jin Y, Chen B, Lin A, Wang E, Xu F et al. Exploring the relationship between the gut mucosal virome and colorectal cancer: characteristics and correlations. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3555. DOI: 10.3390/cancers15143555.
40. Varsani A, Kraberger S, Opriessnig T, Maggi F, Celer V, Okamoto H et al. Anelloviridae taxonomy update 2023. *Arch Virol*. 2023;168(11):277. DOI: 10.1007/s00705-023-05903-6.
41. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5(0 5):F24–33. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.089.
42. Machalek DA, Grulich AE, Hillman RJ, Jin F, Templeton DJ, Tabrizi SN, et al. The study of the prevention of anal cancer (SPANC): design and methods of a three-year prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2013;13:946. DOI: 10.1186/1471-2458-13-946.
43. Holliday EB, Peddireddy A, Morris VK. Prognostic and predictive markers for patients with anal cancer. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2023;21(6):678–84. DOI: 10.6004/jnccn.2023.7031.
44. Wang CJ, Sparano J, Palefsky JM. Human immunodeficiency virus/AIDS, human papillomavirus, and anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017;26(1):17–31. DOI: 10.1016/j.soc.2016.07.010.
45. Vyas M, Gonzalez RS. Anal intraepithelial neoplasia: a review of terminology, differential diagnoses, and patient management. *Hum Pathol*. 2023;132:56–64. DOI: 10.1016/j.humpath.2022.07.005.
46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus-associated cancers – United States, 2004–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:258–61. PMID: 22513527.
47. Yamada K, Shiraishi K, Takashima A, Takayanagi D, Saiki Y, Takano S et al. Characteristics of anal canal squamous cell carcinoma as an HPV-associated cancer in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2023;28(8):990–8. DOI: 10.1007/s10147-023-02339-5.
48. Parwaiz I, McCabe TA, Thomas MG, Messenger DE. A systematic review and meta-analysis of prognostic biomarkers in anal squamous cell carcinoma treated with primary chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31(12):e1–13. DOI: 10.1016/j.clon.2019.06.013.
49. Rödel F, Wieland U, Fraunholz I, Kitz J, Rave-Fränk M, Wolff HA et al. Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer*. 2015;136(2):278–88. DOI: 10.1002/ijc.28979.
50. Wessely A, Hept MV, Kammerbauer C, Steeb T, Kirchner T, Flaig MJ et al. Evaluation of PD-L1 expression and HPV genotyping in anal squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2516. DOI: 10.3390/cancers12092516.
51. Iseas S, Golubicki M, Robbio J, Ruiz G, Guerra F, Mariani J et al. A clinical and molecular portrait of non-metastatic anal squamous cell carcinoma. *Transl Oncol*. 2021;14(6):101084. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101084.
52. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409–13. DOI: 10.1126/science.aan6733.

### Информация об авторах

Константин Юрьевич Мидибер – кандидат медицинских наук, заведующий группой патоморфологических и иммуногистохимических исследований референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, ассистент кафедры патологической анатомии медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Андрей Сергеевич Конторщик – старший научный сотрудник группы патоморфологических и иммуногистохимических исследований референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Ксения Олеговна Тихонова – ассистент кафедры патологической анатомии медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Андрей Евгеньевич Бирюков – кандидат медицинских наук, руководитель референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, профессор кафедры патологической анатомии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

#### Author information

Konstantin Yu. Midiber – Cand. Sci. (Med.), Head of the Group of Pathomorphological and Immunohistochemical Studies, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Assistant, Department of Anatomic Pathology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1426-968X>

Andrey S. Kontorshchikov – Senior Researcher, Group of Pathomorphological and Immunohistochemical Studies, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”. <https://orcid.org/0000-0002-1032-0353>

Ksenia O. Tikhonova – Assistant, Department of Anatomic Pathology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0325-6493>

Andrei E. Birukov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”. <https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Professor, Department of Anatomic Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>