

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Review Articles

Обзор

УДК 616.24-006

DOI: 10.14489/lcmp.2022.04.pp.051-058

ЛЕГОЧНЫЙ МИКРОБИОМ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БРОНХОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А. А. Киреев^{1, 2}, А. И. Горбанев^{1, 3}

¹Клинико-диагностическая лаборатория стационара (цитологическое подразделение) ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, aa.kireev@bk.ru

²Международная школа цитологии & Медицинская школа инноваций, Москва, Россия, icsschool.2019@gmail.com

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, alexander.gorbanev@gmail.com

Рак легкого, являясь одной из ведущих причин смертности среди онкологических пациентов, представляет собой глобальную медико-социальную проблему здравоохранения. Количество исследований, посвященных биологии, молекулярной патологии и методам раннего выявления новообразований легких, в последнее время неуклонно растет. В связи с поиском альтернативных методов диагностики, терапии и профилактики новообразований органов дыхания все большую актуальность приобретает изучение влияния количественного и качественного состава микробиома на рост и развитие опухоли. Данный обзор посвящен анализу имеющихся в литературе данных об исследованиях ассоциации между составом легочного микробиома и развитием злокачественных новообразований легких.

Ключевые слова: микробиом, микробиота легких, рак легкого, онкология, цитология.

Для цитирования: Киреев А. А., Горбанев А. И. Легочный микробиом как фактор риска развития и прогрессирования бронхогенных опухолей. Обзор литературы // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2022. Т. 2, № 4. С. 51 – 58. DOI: 10.14489/lcmp.2022.04.pp.051-058

Review

THE PULMONARY MICROBIOME AS A RISK FACTOR FOR LUNG CANCER DEVELOPMENT AND PROGRESSION. REVIEW

A. A. Kireev^{1, 2}, A. I. Gorbanev^{1, 3}

¹Clinical Diagnostic Laboratory (Cytological unit) of S. S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

²International Cytology School & Innovative Medical School, Moscow, Russia

³Moscow State Medical and Dental University of A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Lung cancer, being one of the leading causes of mortality among cancer patients, is a global medical and social problem. The number of studies devoted to the etiology, molecular pathology and methods of early detection of lung neoplasms has been steadily increasing. Recently, the great efforts are made to search for alternative methods of diagnosis, therapy and prevention of neoplasms of the respiratory system. So the study of the influence of the quantitative and qualitative microbiome characteristics on the growth and tumor development has become increasingly relevant. This review is devoted to the association between the composition of the pulmonary microbiome and the development of malignant neoplasms of the lungs. We used the analysis of the available literature data to perform this review.

Key words: microbiome, lung microbiota, lung cancer, oncology, cytopathology.

For citation: Kireev AA, Gorbanev AI. The pulmonary microbiome as a risk factor for lung cancer development and progression. Review. Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy. 2022;2(4):51-58. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2022.04.pp.051-058

Введение

Рак легкого (РЛ) является распространенной злокачественной опухолью и одной из ведущих причин смерти больных злокачественными новообразованиями [46]. В России РЛ занимает первое место среди онкологических заболеваний. У мужчин РЛ диагностируется в 7 – 10 раз чаще, чем у женщин [47]. Ежегодно в мире регистрируется более 1 300 000, а в России – более 50 000 случаев РЛ [45].

Опухоли легкого в связи с высокими показателями заболеваемости и смертности являются важной медико-социальной проблемой для населения и здравоохранения России в целом [48]. Разработка методов раннего и своевременного выявления опухолей имеет высокую практическую значимость для успешной терапии больных РЛ [47] и является ключом к улучшению выживаемости [2] и снижению уровня смертности [47].

В связи с развитием новых возможностей таргетной терапии опухолей легких неуклонно растет количество исследований, посвященных этиологии, молекулярной патобиологии и методам раннего выявления бронхогенных новообразований. В последнее время в связи с поиском альтернативных методов диагностики, терапии и профилактики новообразований органов дыхания все большую актуальность приобретает изучение влияния количественного и качественного состава микробиома на рост и развитие опухоли.

Патогенез и прогрессирование РЛ связаны с увеличением респираторной бактериальной нагрузки, а также с модификацией бактериального сообщества; микробиота может изменять восприимчивость опухолей к терапии [37], трансформировать метаболизм и иммунные реакции, а также способствуя воспалению и увеличивая токсические эффекты [37, 47]. Детальная оценка легочного микробиома у пациентов с бронхогенными новообразованиями может помочь понять вклад взаимодействия «хозяин–микроб» в патогенез этих заболеваний [36].

Достижения в области молекулярной биологии и появление методов секвенирования нового

поколения показали взаимосвязь состава микробиома с новообразованиями, детерминированную влиянием на рост, прогрессирование опухоли, а также реакцию на терапию. Однако механизм такой связи между микробиотой, иммунитетом «хозяина» и опухолью пока не ясен [28, 33], что является предпосылкой к дальнейшим исследованиям в этой области.

Целью настоящего обзора является обобщение и анализ имеющихся в литературе данных проведенных в последние годы исследований, касающихся ассоциации между количественным и качественным составом легочного микробиома и развитием и прогрессированием бронхогенных новообразований.

Обзор литературы

Тело человека населено несколькими триллионами критически важных для здоровья микроорганизмов, при этом симбиотические сообщества участвуют в деградации питательных веществ, борьбе с вторжением ксенобиотиков, уничтожении патогенов и созревании иммунной системы [16, 39]. В результате проведенных за последние десятилетия исследований взаимодействия между макроорганизмом («хозяином») и микроорганизмами продемонстрирована огромная роль микробиома в регуляции разнообразных физиологических и патологических процессов «хозяина» [12, 16, 17, 22, 25, 40, 42 – 44]. При этом нарушение регуляции микробиоты с количественно и качественно измененным бактериальным составом увеличивает восприимчивость «хозяина» к различным патогенным инфекциям, усугубляет воспалительные процессы и иммунные реакции, вызывает различные формы метаболических нарушений и способствует развитию патологических состояний [12]. В настоящее время активно изучается роль микробиома в развитии злокачественных опухолей, а также возможности применения результатов исследований в диагностике, терапии и профилактике рака [15, 16, 22].

Микробиотические детерминанты легких изменяются во время острых и хронических забо-

леваний бронхолегочной системы; взаимосвязь между деятельностью микроорганизмов и развитием воспалительных процессов в легких давно и хорошо изучена [21, 25]. Вызывая в органах дыхания воспаление (благодаря активации микробиотой и ее метаболитами toll-подобных рецепторов в иммунных и эпителиальных клетках), микроорганизмы способствуют возникновению и развитию РЛ [16].

Резидентная бактериальная флора нижних дыхательных путей может влиять на канцерогенез посредством различных механизмов, включая не только индукцию воспалительной реакции организма «хозяина», но и выработку бактериальных токсинов, которые изменяют стабильность генома «хозяина», а также высвобождение микробных метаболитов, способствующих злокачественной трансформации [16]. К. L. Greathouse и соавт. предположили, что микробиота играет важную роль в канцерогенезе, описав взаимодействие между связанными с курением мутациями гена-супрессора TP53 в клетках легких и микробиотой, активно изменяющейся в этой среде [31].

Т. Jacks и соавт. в недавнем исследовании показали, что у предрасположенных к респираторной неоплазии мышей бактериальная микробиота создает в легких провоспалительную среду, способствующую росту опухоли [24]. Исследователи сравнивали мышей, содержащихся в обычных условиях, с мышами, живущими в свободной от микроорганизмов среде. У лишенных микробиоты мышей развивалось меньше опухолей по сравнению с контрольной группой, при этом у содержащихся в нормальных условиях животных уменьшалось разнообразие бактериальной флоры, даже несмотря на то, что общая популяция бактерий в легких росла. Это привело авторов исследования к предположению о том, что опухоли, вероятно, закупорили дыхательные пути и препятствовали «выведению» микроорганизмов [24].

М. Garrido и соавт. по аналогии с предыдущими авторами проводили исследования на мышах и изучали роль существующего в организме «хозяина» микробиома в развитии новообразований легких [14]. Для исследования группу мышей подвергли индуцированной уретаном аденокарциноме легкого, а затем вводили пребиотики перорально и сравнивали с контрольной группой. Результат исследования показал, что присутствие семейств Clostridiales и Lachnospiraceae было ниже как в легких, так и в кишечнике у мышей с индуцированной аденокарциномой легкого, а S24-7,

Bacteroidales и Firmicutes были более распространены в их кишечном тракте. Все они вернулись к исходному микробиоценозу после введения пребиотиков [14].

В целом ряде исследований продемонстрировано изменение разнообразия и содержания определенных бактерий у пациентов с легочной неоплазией по сравнению с микробиотой лиц, не страдающих раком [16, 17, 22, 25, 40, 42 – 44]. В. А. Peters и соавт. показали уменьшение безрецидивной выживаемости в связи с изменением микробиотического состава нормальной легочной ткани [29]. Наряду с этим отмечалось явное снижение бактериального разнообразия в образцах опухоли легкого по сравнению с парными образцами нормальной ткани, указывающее на дисбиотические изменения при злокачественных изменениях в легких [29]. Авторы на основе результатов исследования предполагают, что микробиом нормальной легочной ткани может быть использован в качестве биомаркера прогноза и улучшения выживаемости пациентов с раком легких [29].

По результатам нескольких исследований детерминирован набор микроорганизмов с более высоким или более низким содержанием в пораженной ткани легких при бронхогенных новообразованиях по сравнению с нормальными тканями [16, 17, 22, 25, 40, 42 – 44]. Например, обилие Streptococcus и Veillonella было ассоциировано с повышением регуляции ERK и PI3K в клетках немелкоклеточной карциномы. В слюне пациентов с РЛ было повышенное содержание Carnocytophaga, Selenomonas, Veillonella, Sphingomonas и Blastomonas. В мокроте больных РЛ были обнаружены в большом количестве Granulicatella, Abiotrophia, а также Streptococcus, Adiacens, Intermedius и Mycobacterium tuberculosis [16, 17, 22, 25, 40, 42 – 44].

М. Zhuo и соавт. заявляют, что в пораженной части легкого у пациентов с бронхогенными новообразованиями в повышенном количестве определялись такие представители микробиоты, как Spiroplasma и Weissella [43]. В исследовании S. Bello и соавт. РЛ был ассоциирован с присутствием в больших количествах Streptococcus [3]. Н. Guo и соавт. установили присутствие повышенного количества Streptococcus и Neisseria в бронхиальных образцах у пациентов с РЛ, в то время как уровни Staphylococcus и Dialister были выше у здоровых пациентов. В частности, среди стрептококков количество Streptococcus viridans в мокроте больных РЛ было значительно

выше, чем у лиц без респираторной неоплазии. Обилие *Streptococcus* в бронхах при злокачественной трансформации, по мнению авторов, может выступать специфическим инструментом для скрининга и диагностики центрального РЛ (чувствительность в исследовании составляет 90,9 %, специфичность – 83,3 %) [17].

A. G. Ramírez-Labrada и соавт. по аналогии с предыдущими исследованиями представили доказательства того, что микробиота, ассоциированная с РЛ, обогащена *Streptococcus*, в то время как *Staphylococcus* находятся в минимальном количестве, что может потенциально свидетельствовать о вредной роли стрептококка и защитной роли стафилококка в развитии РЛ [30].

T. Goto и соавт. по результату скринингового исследования с участием более 77 000 человек продемонстрировали достоверно значимое повышение титра антител к *Chlamydia pneumoniae* у пациентов с РЛ по сравнению со здоровыми добровольцами [16]. Кроме того, повышенный риск развития РЛ был ассоциирован с применением антибиотиков, что указывает на потенциальную роль дисбиоза в канцерогенезе [16].

Y. S. Chang и соавт. установили достоверную связь между присутствием девяти представителей бактериальной микробиоты и снижением общей выживаемости у пациентов с РЛ: *B. diminuta*, *A. radioresistens*, *E. cloacae*, *M. chelonae*, *M. franklinii*, *Staphylococcus* sp., *B. megaterium*, *P. aeruginosa* и *R. Erythropolis* [6]. Авторами определена потенциальная роль двух видов бактерий в канцерогенезе опухоли легкого – *B. megaterium* и *M. franklinii* [6].

Ряд авторов в своих работах указывают *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* как микробиоту, ассоциированную с хроническим воспалением легких [21, 25], следовательно, потенциально играющую роль в онкогенезе.

H. Dong и соавт. в своей работе показали преобладание протеобактерий в микробиоте легочной ткани у пациентов с РЛ [11]. По мнению авторов, воздействие сигаретного дыма повлияло на состав микробиоты легких с обогащением такими бактериями, как *Massilia* и *Sphingobacterium*. По сравнению с мутационно-отрицательными опухолями мутационно-положительные опухолевые ткани содержали больше *Massilia* и *Acidovorax*. Авторами отмечена тенденция функциональной ассимиляции микробиоты легких в микроокружении опухоли с клетками «хозяина», связанная с конвергентными функциональными изменениями [11].

R. Bingula и соавт. изучали микробиоту полости рта и бронхиального смыва из легких и других образцов тканей у 18 пациентов с немелкоклеточными опухолями легких [4, 27]. Было подтверждено, что микробиота полости рта и легких значительно отличается как по разнообразию, так и по таксономии. В бронхиальных смывах представлена уникальная микробиота по сравнению с тремя различными тканевыми микробиотами (из неопухоловой, перитуморальной и опухолевой ткани), при этом доминирующим типом является *Firmicutes*. Наиболее интенсивные изменения микробиоты в зависимости от локализации наблюдались в перитуморальной ткани, возможно, отражая изменения в опухолевом микроокружении. По составу микробиома в целом во всех тканях было мало различий, что позволяет предположить, что они не обусловлены расположением в конкретной доле [4, 27].

S. Bello и соавт. выдвинули предположение о том, что различие микробиоты у пациентов с центральным РЛ и лиц из контрольной группы может быть обусловлено непрерывными процессами микроаспирации из полости рта в большей степени, чем канцерогенным процессом [3]. Наряду с этим исследованием J-CJ. Tsay и соавт. в своей работе описывают, что различные виды бактерий буккального происхождения влияют на хронические воспалительные заболевания в отдаленных от полости рта местах. Микробиом слюны некурящих пациентов с РЛ отличается от микробиома здоровых индивидуумов [35, 44].

Рядом авторов сообщается о туберкулезе легких как о потенциальном факторе риска развития РЛ [1, 5, 9, 16, 18, 21, 25, 26, 34, 41]. Имеются убедительные эпидемиологические данные, указывающие на то, что туберкулез связан с развитием РЛ, особенно аденокарциномы, которая является одним из наиболее агрессивных подтипов [26]. Имеются данные о том, что в образцах рака частота интеграции бактериальной ДНК была в 210 раз выше, чем в нормальной ткани [32].

Патофизиологические и молекулярные механизмы взаимосвязи туберкулеза и РЛ до конца не выяснены [26]. Однако существует множество доклинических и клинических данных, свидетельствующих о том, что выраженные и хронические воспалительные реакции способствуют развитию и прогрессированию опухоли с помощью различных механизмов [7, 10, 26], в том числе благодаря фиброзу, рубцеванию и повреждению генома [7, 10, 13, 23, 26, 38]. Некоторые гипотезы связывают повреждение ДНК эпителия легких как

с повреждением ДНК, вызванным свободными радикалами, так и с поддержанием провоспалительной и иммуносупрессивной цитокиновой сети [8, 10, 26].

Проведенный рядом ученых анализ литературных данных показал результаты некоторых исследований, противоречащих предыдущим выводам, т.е. не выявивших ассоциаций между туберкулезной инфекцией и риском РЛ [38].

К. Kim и соавт. исследовали влияние короткоцепочечных жирных кислот (бутират, пропионат, ацетат), являющихся метаболитами кишечной микробиоты при ферментации пищевых волокон, на состояние клеток. Установлено, что бутират натрия может подавлять пролиферацию других типов рака, таких как РЛ и предстательной железы, путем регуляции экспрессии p21 (26, 27). Для решения вопроса о применении данных веществ при лечении РЛ необходимы исследования *in vivo*, подтверждающие эффективность жирных кислот в терапии бронхогенных новообразований [20].

В ряде исследований показано снижение эффекта некоторых противоопухолевых химио- и иммунопрепаратов у мышей, получавших параллельно антибиотики широкого спектра действия [14, 19]. Канцерогенный потенциал микробиома путем прямой модуляции, с одной стороны, блокирует выработку онкогенных бактериальных продуктов, с другой стороны, ингибирует выработку бактериальных ферментов, превращающих противоопухолевые препараты в токсичные продукты. Рациональная модуляция микробиоты с помощью специфических антибиотиков может иметь положительный эффект при некоторых видах онкологической терапии [14]. Так, в ряде исследований показано снижение эффекта некоторых противоопухолевых химио- и иммунопрепаратов у мышей, получавших параллельно антибиотики широкого спектра действия [14, 19].

Заключение

В обзоре мы обобщили текущее состояние вопросов о взаимосвязи между легочным микробиомом и опухолями респираторной системы. В исследованиях авторы рассматривают легочную микробиоту как потенциальный фактор развития и прогрессирования бронхогенных новообразований, подверженный вариабельности и зависящий от большого количества факторов. Существуют данные о роли некоторых представителей микробиома в канцерогенезе опухолей легких, а также об ассоциации микробиома легких с ухудшением прогноза, снижением эффективности терапии.

Механизм связи между микробиотой, иммунитетом «хозяина» и опухолью пока до конца не ясен.

Данные исследований об ассоциации микробиома легких и неоплазии довольно противоречивые, практически невозможно на сегодняшний день выделить единую концепцию, которая могла бы помочь использовать данные о количественном и качественном составе легочного микробиома в качестве диагностического, терапевтического и прогностического факторов.

Остаются вопросы, требующие дополнительных, более масштабных исследований, в ходе которых будут накоплены новые знания и установлены достоверные ассоциации между респираторным микробиотическим сообществом и РЛ, которые будут использованы для диагностики, профилактики, терапии новообразований, а также для оценки прогноза для пациента.

Список литературы

1. Abudurehman M., Simayi R., Aimuroula H., et al. Association of Mycobacterium tuberculosis L-formmpb64 gene and lung cancer // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. № 23(1). P. 113-120.
2. Allemani C., Weir H.K., Carreira H., et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) // *Lancet.* 2015. N 385(9972). P. 977-1010.
3. Bello S., Vengoechea J.J., Ponce-Alonso M., et al. Core Microbiota in Central Lung Cancer With Streptococcal Enrichment as a Possible Diagnostic Marker // *Arch. Bronconeumol. (Engl. Ed.)*. 2020. N 20. P. S0300-2896.
4. Bingula R., Filaire E., Molnar I., et al. Characterisation of microbiota in saliva, bronchoalveolar lavage fluid, non-malignant, peritumoural and tumour tissue in non-small cell lung cancer patients: a cross-sectional clinical trial // *Respir. Res.* 2020. N 21(1). P. 129.
5. Brenner D.R., Boffetta P., Duell E.J., et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium // *Am. J. Epidemiol.* 2012. N 176(7). P. 573-585.
6. Chang Y.S., Hsu M.H., Tu S.J., et al. Metatranscriptomic Analysis of Human Lung Metagenomes from Patients with Lung Cancer // *Genes (Basel)*. 2021. N 12(9). P. 1458.
7. Cooper A.M., Khader S.A. The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis // *Immunol. Rev.* 2008. N 226(1). P. 191-204.
8. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer // *Nature.* 2002. N 420(6917). P. 860-867.
9. Denholm R., Schüz J., Straif K., et al. Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. N 190. P. 549-559.
10. Dheda K., Booth H., Huggett J.F., et al. Lung remodeling in pulmonary tuberculosis // *J. Infect. Dis.* 2005. N 192(7). P. 1201-1209.
11. Dong H., Tan Q., Xu Y., et al. Convergent alteration of lung tissue microbiota and tumor cells in lung cancer // *iScience.* 2021. N 25(1). P. 103638.
12. Dong Q., Chen E.S., Zhao C., et al. Host-Microbiome Interaction in Lung Cancer // *Front Immunol.* 2021. N 12. P. 679829.

13. Engels E.A., Shen M., Chapman R.S., et al. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China // *Int. J. Cancer*. 2009. N 124(5). P. 1183-1187.
14. Garrido-Martín E.M., Paz-Ares L. Lung Cancer and Microbiome // *Arch. Bronconeumol. (Engl. Ed.)*. 2020. N 56(1). P. 3-4.
15. Goto T. Airway Microbiota as a Modulator of Lung Cancer // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. N 21(9). P. 3044.
16. Goto T. Microbiota and lung cancer // *Semin. Cancer Biol*. 2022. N 86(Pt 3). P. 1-10.
17. Guo H., Zhao L., Zhu J. et al. Microbes in lung cancer initiation, treatment, and outcome: Boon or bane? *Semin Cancer Biol*. 2022. N 86 (Pt 2). P.1190-1206.
18. Hong S., Mok Y., Jeon C., et al. Tuberculosis, smoking and risk for lung cancer incidence and mortality // *Int. J. Cancer*. 2016. N 139(11). P. 2447-2455.
19. Huang D.H., He J., Su X.F., et al. The airway microbiota of non-small cell lung cancer patients and its relationship to tumor stage and EGFR gene mutation // *Thorac. Cancer*. 2022. N 13(6). P. 858-869.
20. Kim K., Kwon O., Ryu T.Y., et al. Propionate of a microbiota metabolite induces cell apoptosis and cell cycle arrest in lung cancer // *Mol. Med. Rep*. 2019. N 20(2). P. 1569-1574.
21. Kovaleva O.V., Romashin D., Zborovskaya I.B., et al. Human Lung Microbiome on the Way to Cancer // *J. Immunol. Res*. 2019. N 29. 1394191.
22. Leng Q., Holden V.K., Deepak J., et al. Micro-biota Biomarkers for Lung Cancer // *Diagnostics (Basel)*. 2021. N 11(3). P. 407.
23. Lienhardt C., Fielding K., Sillah J.S., et al. Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa // *Int. J. Epidemiol*. 2005. N 34 (4). P. 914-923.
24. Lung Microbiota Promote Lung Cancer. American Association for Cancer Research // *Cancer Discov*. 2019. N 9(4). P. 458.
25. Martins D., Mendes F., Schmitt F. Microbiome: A Supportive or a Leading Actor in Lung Cancer? // *Pathobiology*. 2021. N 88(2). P. 198-207.
26. Molina-Romero C., Arrieta O., Hernández-Pando R. Tuberculosis and lung cancer // *Salud. Publica Mex*. 2019. N 61(3). P. 286-291.
27. Najafi S., Abedini F., Azimzadeh Jamalkandi S., et al. The composition of lung microbiome in lung cancer: a systematic review and meta-analysis // *BMC Microbiol*. 2021. N 21(1). P. 315.
28. Ocariz-Diez M., Cruellas M., Gascón M., et al. Microbiota and Lung Cancer. Opportunities and Challenges for Improving Immunotherapy Efficacy // *Front Oncol*. 2020. N 10. P. 568939.
29. Peters B.A., Hayes R.B., Goparaju C., et al. The Microbiome in Lung Cancer Tissue and Recurrence-Free Survival // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019. N 28(4). P. 731-740.
30. Ramírez-Labrada A.G., Isla D., Artal A., et al. The Influence of Lung Microbiota on Lung Carcinogenesis, Immunity, and Immunotherapy // *Trends Cancer*. 2020. N 6(2). P. 86-97.
31. Reinhold L., Möllering A., Wallis S., et al. Dissimilarity of Airway and Lung Tissue Microbiota in Smokers undergoing Surgery for Lung Cancer // *Microorganisms*. 2020. N 8(6). P. 794.
32. Riley D.R., Sieber K. B., Robinson K.M., et al. Bacteria-human somatic cell lateral gene transfer is enriched in cancer samples // *PLoS Comput. Biol*. 2013. N 9(6). e1003107. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.100.3107>
33. Shi R., Li Y., Liu H., et al. Lung microbiota: Unexploited treasure hidden in the immune microenvironment of lung cancer // *Thorac. Cancer*. 2021. N 12(21). P. 2964-2966.
34. Sisti J., Boffetta P. What proportion of lung cancer in never-smokers can be attributed to known risk factors? // *Int. J. Cancer*. 2012. N 131 (2). P. 265-275.
35. Stella G.M., Scialò F., Bortolotto C., et al. Pragmatic Expectancy on Microbiota and Non-Small Cell Lung Cancer: A Narrative Review // *Cancers (Basel)*. 2022. N 14(13). P. 3131.
36. Tsay J.J., Wu B.G., Badri M.H., et al. Airway Microbiota Is Associated with Upregulation of the PI3K Pathway in Lung Cancer // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018. N 198(9). P. 1188-1198.
37. Wang D., Cheng J., Zhang J., et al. The Role of Respiratory Microbiota in Lung Cancer // *Int. J. Biol. Sci*. 2021. N 17(13). P. 3646-3658.
38. Wong J.Y.Y., Zhang H., Hsiung C.A., et al. Tuberculosis infection and lung adenocarcinoma: Mendelian randomization and pathway analysis of genome-wide association study data from never-smoking Asian women // *Genomics*. 2020. N 112(2). P. 1223-1232.
39. Xu N., Wang L., Li C., et al. Microbiota dysbiosis in lung cancer: evidence of association and potential mechanisms // *Transl. Lung Cancer Res*. 2020. N 9(4). P. 1554-1568.
40. Yagi K., Huffnagle G.B., Lukacs N.W., et al. The Lung Microbiome during Health and Disease // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. N 22(19). P. 10872.
41. Yu Y.H., Liao C.C., Hsu W.H., et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study // *J. Thorac. Oncol*. 2011. N 6(1). P. 32-37.
42. Zeng W., Zhao C., Yu M., et al. Alterations of lung microbiota in patients with non-small cell lung cancer // *Bioengineered*. 2022. N 13(3). P. 6665-6677.
43. Zhuo M., An T., Zhang C., et al. Characterization of Microbiota in Cancerous Lung and the Contralateral Non-Cancerous Lung Within Lung Cancer Patients // *Front. Oncol*. 2020. N 10. P. 1584.
44. Zitvogel L., Kroemer G. Lower Airway Dysbiosis Exacerbates Lung Cancer // *Cancer Discov*. 2021. N 11(2). P. 224-226.
45. Арсеньев А.И., Нефедова А.В., Гансеев А.А., и др. Комбинированная ранняя диагностика рака легких определением состава выдыхаемого воздуха неселективным методом анализа летучих органических соединений с использованием металлоксидных сенсоров с перекрестной чувствительностью и цитологическим исследованием мокроты // *Вопросы онкологии*. 2020. Т. 66, N 4. С. 381-384.
46. Мартиросова К.М. Жандарова Л.Ф., Матвеева О.В. Возможности цитологического метода исследования в диагностике опухолей легкого // *MEDICUS*. 2020. N 4(34). С. 32-40.
47. Родионов Е.О., Тузиков С.А., Миллер С.В., и др. Методы ранней диагностики рака легкого (обзор литературы) // *Сибирский онкологический журнал*. 2020. N 19(4). С. 112-122.
48. Филимонова Е.С., Тарасенко С.Л., Дыхно Ю.А., и др. Оценка эффективности цитологической диагностики злокачественных новообразований легких // *Сибирское медицинское обозрение*. 2014. N 3(87). С. 65-69.

References

1. Abudurehman M, Simayi R, Aimuroula H, et al. Association of Mycobacterium tuberculosis L-formmpb64 gene and lung cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(1):113-20. DOI: 10.26355/eurrev_201901_16755
2. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for

- 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Published 2015 Mar 14;385(9972):946]. *Lancet*.
3. Bello S, Vengoechea JJ, Ponce-Alonso M, et al. Core Microbiota in Central Lung Cancer with Streptococcal Enrichment as a Possible Diagnostic Marker. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(11):681-9. DOI: 10.1016/j.arbr.2020.05.017
 4. Bingula R, Filaire E, Molnar I, et al. Characterisation of microbiota in saliva, bronchoalveolar lavage fluid, non-malignant, peritumoural and tumour tissue in non-small cell lung cancer patients: a cross-sectional clinical trial. *Respir Res*. 2020;21(1):129. Published 2020 May 25. DOI: 10.1186/s12931-020-01392-2
 5. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012;176(7):573-85. DOI: 10.1093/aje/kws151
 6. Chang YS, Hsu MH, Tu SJ, et al. Metatranscriptomic Analysis of Human Lung Metagenomes from Patients with Lung Cancer. *Genes (Basel)*. 2021;12(9):1458. Published 2021 Sep 21. DOI: 10.3390/genes12091458
 7. Cooper AM, Khader SA. The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis. *Immunol Rev*. 2008;226:191-204. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00702.x
 8. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-7. DOI: 10.1038/nature01322
 9. Denholm R, Schüz J, Straif K, et al. Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer?. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(5):549-59. DOI: 10.1164/rccm.201402-0338OC
 10. Dheda K, Booth H, Huggett JF, et al. Lung remodeling in pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*. 2005;192(7):1201-9. DOI: 10.1086/444545
 11. Dong H, Tan Q, Xu Y, et al. Convergent alteration of lung tissue microbiota and tumor cells in lung cancer. *iScience*. 2021;25(1):103638. Published 2021 Dec 16. DOI: 10.1016/j.isci.2021.103638
 12. Dong Q, Chen ES, Zhao C, Jin C. Host-Microbiome Interaction in Lung Cancer. *Front Immunol*. 2021;12:679829. Published 2021 May 24. DOI: 10.3389/fimmu.2021.679829
 13. Engels EA, Shen M, Chapman RS, et al. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China. *Int J Cancer*. 2009;124(5):1183-7. DOI: 10.1002/ijc.24042
 14. Garrido-Martín EM, Paz-Ares L. Lung Cancer and Microbiome. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(1):3-4. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.04.012
 15. Goto T. Airway Microbiota as a Modulator of Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3044. Published 2020 Apr 26. DOI: 10.3390/ijms21093044
 16. Goto T. Microbiota and lung cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(Pt 3):1-10. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.07.006
 17. Guo H, Zhao L, Zhu J, et al. Microbes in lung cancer initiation, treatment, and outcome: Boon or bane? *Semin Cancer Biol*. 2022;86(Pt 2):1190-206. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.05.025
 18. Hong S, Mok Y, Jeon C, et al. Tuberculosis, smoking and risk for lung cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2016;139(11):2447-55. DOI: 10.1002/ijc.30384
 19. Huang DH, He J, Su XF, et al. The airway microbiota of non-small cell lung cancer patients and its relationship to tumor stage and EGFR gene mutation. *Thorac Cancer*. 2022;13(6):858-69. DOI: 10.1111/1759-7714.14340
 20. Kim K, Kwon O, Ryu TY, et al. Propionate of a microbiota metabolite induces cell apoptosis and cell cycle arrest in lung cancer. *Mol Med Rep*. 2019; 20(2):1569-74. DOI: 10.3892/mmr.2019.10431
 21. Kovaleva OV, Romashin D, Zborovskaya IB, et al. Human Lung Microbiome on the Way to Cancer. *J Immunol Res*. 2019;29:1394191. Published 2019 Jul 29. DOI: 10.1155/2019/1394191
 22. Leng Q, Holden VK, Deepak J, et al. Microbiota Biomarkers for Lung Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):407. Published 2021 Feb 27. DOI: 10.3390/diagnostics11030407
 23. Lienhardt C, Fielding K, Sillah JS, et al. Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa. *Int J Epidemiol*. 2005;34(4):914-9. DOI: 10.1093/ije/dyi100
 24. Lung Microbiota Promote Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2019;9(4):458. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2019-019
 25. Martins D, Mendes F, Schmitt F. Microbiome: A Supportive or a Leading Actor in Lung Cancer?. *Pathobiology*. 2021;88(2):198-207. DOI: 10.1159/000511556
 26. Molina-Romero C, Arrieta O, Hernández-Pando R. Tuberculosis and lung cancer. Tuberculosis y cáncer de pulmón. *Salud Publica Mex*. 2019;61(3):286-91. DOI: 10.21149/10090
 27. Najafi S, Abedini F, Azimzadeh Jamalkandi S, et al. The composition of lung microbiome in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):315. Published 2021 Nov 11. DOI: 10.1186/s12866-021-02375-z
 28. Ocariz-Diez M, Cruellas M, Gascón M, et al. Microbiota and Lung Cancer. Opportunities and Challenges for Improving Immunotherapy Efficacy. *Front Oncol*. 2020;10:568939. Published 2020 Sep 24. DOI: 10.3389/fonc.2020.568939
 29. Peters BA, Hayes RB, Goparaju C, et al. The Microbiome in Lung Cancer Tissue and Recurrence-Free Survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(4):731-40. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0966
 30. Ramirez-Labrada AG, Isla D, Artal A, et al. The Influence of Lung Microbiota on Lung Carcinogenesis, Immunity, and Immunotherapy. *Trends Cancer*. 2020;6(2):86-97. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.12.007
 31. Reinhold L, Möllering A, Wallis S, et al. Dissimilarity of Airway and Lung Tissue Microbiota in Smokers undergoing Surgery for Lung Cancer. *Microorganisms*. 2020;8(6):794. Published 2020 May 26. DOI: 10.3390/microorganisms8060794
 32. Riley DR, Sieber KB, Robinson KM, et al. Bacteria-human somatic cell lateral gene transfer is enriched in cancer samples. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(6):e1003107. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003107
 33. Shi R, Li Y, Liu H, Chen J. Lung microbiota: Unexploited treasure hidden in the immune microenvironment of lung cancer. *Thorac Cancer*. 2021;12(21):2964-6. DOI: 10.1111/1759-7714.14159
 34. Sisti J, Boffetta P. What proportion of lung cancer in never-smokers can be attributed to known risk factors? *Int J Cancer*. 2012;131(2):265-75. DOI: 10.1002/ijc.27477
 35. Stella GM, Scialò F, Bortolotto C, et al. Pragmatic Expectancy on Microbiota and Non-Small Cell Lung Cancer: A Narrative Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3131. Published 2022 Jun 26. DOI: 10.3390/cancers14133131
 36. Tsay JJ, Wu BG, Badri MH, et al. Airway Microbiota Is Associated with Upregulation of the PI3K Pathway in Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(9):1188-98. DOI: 10.1164/rccm.201710-2118OC
 37. Wang D, Cheng J, Zhang J, et al. The Role of Respiratory Microbiota in Lung Cancer. *Int J Biol Sci*. 2021;17(13):3646-58. Published 2021 Aug 25. DOI: 10.7150/ijbs.51376
 38. Wong JYY, Zhang H, Hsiung CA, et al. Tuberculosis infection and lung adenocarcinoma: Mendelian randomization and pathway analysis of genome-wide association study data from never-smoking Asian women. *Genomics*. 2020;112(2):1223-32. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.07.008

39. Xu N, Wang L, Li C, et al. Microbiota dysbiosis in lung cancer: evidence of association and potential mechanisms. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(4):1554-68. DOI: 10.21037/tlcr-20-156
40. Yagi K, Huffnagle GB, Lukacs NW, Asai N. The Lung Microbiome during Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10872. Published 2021 Oct 8. DOI: 10.3390/ijms221910872
41. Yu YH, Liao CC, Hsu WH, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol.* 2011;6(1):32-7. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181fb4fcc
42. Zeng W, Zhao C, Yu M, et al. Alterations of lung microbiota in patients with non-small cell lung cancer. *Bioengineered.* 2022;13(3):6665-77. DOI: 10.1080/21655979.2022.2045843
43. Zhuo M, An T, Zhang C, Wang Z. Characterization of Microbiota in Cancerous Lung and the Contralateral Non-Cancerous Lung Within Lung Cancer Patients. *Front Oncol.* 2020;10:1584. Published 2020 Aug 24. DOI: 10.3389/fonc.2020.01584
44. Zitzvogel L, Kroemer G. Lower Airway Dysbiosis Exacerbates Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2021;11(2):224-6. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1641
45. Arseniev AI, Nefedova AV, Ganeev AA, et al. Combined diagnostics of lung cancer using exhaled breath analysis and sputum cytology. *Oncology issues.* 2020;66(4):381-4. (In Russ).
46. Martirosova KM, Zhandarova LF, Matveyeva OV. Possibilities of cytological research method in the diagnosis of lung tumors. *Medicus.* 2020;4(34):32-40. (In Russ).
47. Rodionov EO, Tuzikov SA, Miller SV., et al. Methods for early detection of lung cancer (review). *Siberian journal of oncology.* 2020;19(4):112-22. (In Russ).
48. Filimonova ES, Tarasenko SL, Dykhno YuA., et al. Evaluation of efficiency the cytological diagnosis of malignant lung neoplasms. *Siberian Medical Review.* 2014;3(87):65-9. (In Russ).

Поступила в редакцию / Received 26.10.2022

Принята к публикации / Accepted 30.11.2022

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Вклад авторов.

Киреев А. А. – концепция и дизайн, участие в анализе и интерпретации данных, внесение изменений, окончательное утверждение версии статьи.

Горбанев А. И. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи.

Authors' contributions.

A. A. Kireev – main concept and research design, participation in the analysis and data interpretation, editing, final approval.

A. I. Gorbanev – review literature searching, data analysis and interpretation, editing.

Сведения об авторах / Information about authors



Андрей Андреевич Киреев – к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; преподаватель, Международная школа цитологии & Медицинская школа инноваций.

Andrey A. Kireev – MD, PhD, cytologist, Diagnostic Laboratory, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia; lecturer, International Cytology School & Innovatory Medical School.

E-mail: aa.kireev@bk.ru. **SPIN РИНЦ:** 9035-6812

ORCID: 0000-0002-1366-7504



Александр Иванович Горбанев – врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», ординатор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России.

Alexandr I. Gorbanev – cytologist, Diagnostic Laboratory, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Department of Health of the City of Moscow, Russia; resident of pathology department, Moscow State Medical and Dental University of A. I. Evdokimov, Russia.

E-mail: alexander.gorbanev@gmail.com.

ORCID: 0000-0003-3941-3761