

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-94-103>



Особенности кишечной микробиоты у пациентов с колоректальным раком

Сухина М.А.^{1,2}, Ставцев М.Г.¹, Ачкасов С.И.¹, Юдин С.М.²

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адила, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГБУ «ЦСП» ФМБА России (ул. Погодинская, д. 10, с.1, г. Москва, 119121, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: изучение кишечной микробиоты и выявление её характерных особенностей у пациентов с колоректальным раком.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в данном исследовании проанализирован состав кишечной микробиоты у пациентов с колоректальным раком, при этом группой сравнения явились пациенты с невоспалительными заболеваниями кишечника.

РЕЗУЛЬТАТЫ: у пациентов с колоректальным раком отмечено увеличение доли энтерококков (12,7% — в исследуемой и 7,6% — в контрольной группах), снижение доли бифидобактерий (1,5% — в исследуемой группе и 4% — в контрольной группе) и облигатных анаэробов (3,3% — в исследуемой группе и 9,7% — в контрольной группе). Также было обнаружено снижение биоразнообразия микробиоты у пациентов с колоректальным раком, выраженное индексом Шеннона (4,46 — у исследуемой группы и 4,8 — в контрольной), и двукратное увеличение доли *Pseudomonas aeruginosa* (2,2% — в исследуемой и 1,1% — в контрольной группах), *Clostridium septicum* была изолирована только у пациентов с колоректальным раком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: результаты исследования позволяют предположить диагностическую значимость видового разнообразия кишечной микробиоты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, микробиота, анаэробы, бутират-продуцирующие бактерии, просветная микробиота, пристеночная микробиота

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Госзадание по АААА-А21-121012100067-7 «Изучение онкогенного потенциала микробиоты толстой кишки и определение ее роли в патогенезе колоректального рака»

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сухина М.А., Ставцев М.Г., Ачкасов С.И., Юдин С.М. Особенности кишечной микробиоты у пациентов с колоректальным раком. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 3, с. 94–103. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-94-103>

Characteristics of the intestinal microbiota in patients with colorectal cancer

Marina A. Sukhina^{1,2}, Matvey H. Stavtsev¹, Sergey I. Achkasov¹,
Sergey M. Yudin²

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Federal State Budgetary Institution “Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks” of the Federal Medical Biological Agency (Pogodinskaya st., 10-1, Moscow, 119121, Russia)

ABSTRACT

AIM: to evaluate the intestinal microbiota and identify its characteristic features in patients with colorectal cancer. **PATIENTS AND METHODS:** the composition of the intestinal microbiota in patients with colorectal cancer was analyzed, while the comparison group consisted of patients with non-inflammatory bowel diseases.

RESULTS: previous studies have shown the possible role of enterococci and some types of clostridia in stimulating oncogenic processes and, on the contrary, the vital role of lactobacilli and bifidobacteria in intestinal homeostasis maintaining. The proportion of enterococci was increased in patients with colorectal cancer (12.7% in the study group and 7.6% in the control group) on the contrary the proportion of bifidobacteria and obligate anaerobes was decreased (1.5% in the study group and 4% in the control groups) and (3.3% of the study group and 9.7% in the control group) respectively. Decrease of the microbiota biodiversity was observed for the patients with colorectal cancer that was calculated by the Shannon diversity Index (4.46 in the study group and 4.8 in the control group), also two-fold increase of *Pseudomonas aeruginosa* (2.2% in the study group and 1.1% in the control group) was found for this cohort, *Clostridium septicum* was isolated only from patients with colorectal cancer.

CONCLUSION: this study results suggest the diagnostic significance of the diversity of the intestinal microbiota.

KEYWORDS: colorectal cancer, microbiota, anaerobes, butyrate-producing bacteria, lumen microbiota, wall microbiota

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

STATE ASSIGNMENT: AAAA-A21-121012100067-7 «Study of the oncogenic potential of the colon microbiota and determination of its role in the pathogenesis of colorectal cancer»

FOR CITATION: Sukhina M.A., Stavtsev M.H., Achkasov S.I., Yudin S.M. Characteristics of the intestinal microbiota in patients with colorectal cancer. *Koloproktologia*. 2023;22(3):94–103. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-94-103>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Сухина Марина Алексеевна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (926) 838-99-27 e-mail: sukchina-ma@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Marina A. Sukhina, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: sukchina-ma@yandex.ru

Дата поступления — 26.05.2023

После доработки — 13.06.2023

Принято к публикации — 14.08.2023

Received — 26.05.2023

Revised — 13.06.2023

Accepted for publication — 14.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

По данным исследования, опубликованном Catherine de Martel и соавт., 2020 [1], в 2018 году в мире было диагностировано примерно 2,2 миллиона случаев рака, связанных с инфекцией, что при стандартизации по возрасту (age-standardised incidence rates (ASIR) равно 25,0 случаев на 100 000 человеко-лет. Среди основных этиологических агентов определялись *Helicobacter pylori* (810 000 случаев, ASIR 8,7 случаев на 100 000 человеко-лет), вирус папилломы человека (HPV) (690 000, 8,0), вирус гепатита В (HBV) (360 000, 4,1) и вирус гепатита С (HCV) (160 000, 1,7). Что касается колоректального рака (КРР), на настоящий момент не предоставлено убедительных данных о положительной корреляции между присутствием, отсутствием или персистенцией определённого инфекционного агента и развитием колоректального рака, что является очевидным для рака желудка, шейки матки и печени (HVP, *H. pylori* и HCV, соответственно). Некоторые исследователи указывают на виды рака, не связанные с инфекцией (рак молочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак), хотя для рака молочной железы существуют исследования, предполагающие связь с инфекционным агентом по аналогии с Murine Mamillar tumor virus (MMTV), вызывающим рак молочных желёз у мышей [2,3].

При этом колоректальный рак с 1,8 млн. новых случаев и 881 000 смертей в 2018 [4] остаётся мировой проблемой, являясь третьим наиболее распространённым онкологическим заболеванием и вторым по смертности злокачественным новообразованием [5]. По прогнозам к 2030 году в мире ожидается 2,2 миллиона новых случаев и 1,1 миллион смертей [6]. При этом этиология колоректального рака очень сложна и включает как генетические факторы, так и факторы окружающей среды [7]. Близнецовый метод и семейные исследования продемонстрировали,

что лишь небольшая часть колоректального рака связана с генетической предрасположенностью, а именно семейный аденоматоз, наследственный неполипозный колоректальный рак, синдром Пейтца–Егерса и иные редкие заболевания [8–10]. Также многие случаи колоректального рака признаются спорадическими [11]. При этом всё больше данных указывает на то, что кишечная микробиота играет важную роль в возникновении, прогрессировании и метастазировании колоректального рака [12].

В процессе моделирования колоректального рака в экспериментах на животных показано изменение бактериальных сообществ. В частности, у крыс с колоректальным раком отмечено значительное снижение бутират-продуцирующих бактерий, таких как *Roseburia* и *Eubacterium*, уменьшение количества пробиотических видов, таких как *Ruminococcus* и *Lactobacillus* [13]. При анализе научных публикаций, посвященных тематике колоректального рака, обращает на себя внимание наличие данных об ассоциации энтерококковой инфекции и злокачественных новообразований толстой кишки. Например, в исследовании Kajihara и соавт. [14], была продемонстрирована высокая коморбидность рака и энтерококковой инфекции, определяемой как мономикробная культура, при этом в исследовании не рассматривались случаи колонизации энтерококками. В исследовании Amarnani и соавт. [15] прямо указывается на возможную роль кишечных энтерококков в развитии рака толстой кишки, что также находит отражение в исследовании Li и соавт. [16]. Возможные молекулярные механизмы канцерогенеза, ассоциированного с энтерококковой инфекцией, описаны в исследованиях Ruiz P.A., и соавт. и Wang X., и соавт. [17,18]. Среди облигатных анаэробов в качестве микроорганизма, также возможно ассоциированного с развитием КРР, рассматривают *Clostridium septicum*, представляющий собой грамположительную спорообразующую облигатно анаэробную бактерию. Было

высказано предположение, что отсутствие кислорода и кислая среда опухоли толстой кишки предоставляет благоприятные условия для прорастания спор *C. Septicum* [19]. Остаётся дискуссионным вопрос, является ли присутствие *C. septicum* причиной рака или же бактерия способствует дальнейшему развитию опухоли.

Отдельно стоит отметить роль бифидобактерий, которые являются одними из основных колонизаторов кишечника. В целом, считается, что их взаимодействие с хозяином начинается вскоре после рождения, хотя недавние исследования поставили под сомнение догму стерильности внутриутробной среды, предоставив доказательства присутствия микроорганизмов в плаценте, амниотической жидкости и пуповине при здоровой доношенной беременности [20–22].

Предполагается, что некоторые представители рода *Bifidobacterium* оказывают различные позитивные для макроорганизма эффекты на местном и системном уровнях, например, ограничивая колонизацию/инвазию патогенной флоры или воздействуя на иммунную систему посредством изменений врожденных и/или адаптивных иммунных реакций. Так, исследования выявили ряд секретлируемых или ассоциированных с поверхностью молекул, которые действуют как медиаторы для установления диалога между бифидобактериями и иммунной системой хозяина и позволяют взаимодействовать с иммунными клетками, ассоциированными со слизистой оболочкой [23]. Кроме того, побочные продукты метаболизма углеводов бифидобактерий действуют как векторы, которые прямо и косвенно запускают иммунный ответ хозяина, последний за счет стимуляции роста других комменсальных микроорганизмов, таких как бактерии, продуцирующие пропионат или бутират [24]. Среди короткоцепочечных жирных кислот, вырабатываемых в толстой кишке человека, бутират играет ключевую роль в поддержании здоровья кишечника, является предпочтительным источником энергии для эпителиальных клеток кишечника. Вследствие чего потребление бутирата улучшает целостность эпителиальных клеток кишечника хозяина, способствуя плотным контактам, пролиферации клеток и продукции муцина бокаловидными клетками [25,26]. Также имеются данные о роли бутирата как противовоспалительного агента [27,28].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение кишечной микробиоты и выявление её характерных особенностей у пациентов с колоректальным раком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. Основная группа — пациенты с колоректальным раком (вне зависимости от TNM) — 100 пациентов.

Группа сравнения — пациенты с геморроем, анальной трещиной, свищами прямой кишки — 76 пациентов.

Пациенты проходили стационарное лечение в Центре в период с января 2021 по декабрь 2022 года.

Исследуемый биоматериал: У каждого пациента изучались образцы пристеночной (биоптаты слизистой оболочки толстой кишки) и просветной (фекалии) микробиоты. У пациентов с колоректальным раком дополнительно изучался биопсийный материал из опухоли. Суммарно в исследование было включено 604 (300 образцов у пациентов с КРР и 304 образца у пациентов группы сравнения) биообразца. Микробиологическое исследование проводилось с использованием расширенного спектра питательных сред (25 видов питательных сред для первичного посева биоматериала), с инкубированием в аэробных, микроаэрофильных и анаэробных условиях. Идентификация выделенных микроорганизмов проводилась с использованием масс-спектрометрии на платформе MALDI-TOF. Изучение культуральных свойств микроорганизмов, условий роста, морфологии колоний проводились с использованием стандартных микробиологических методов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica. Данные оценивались отдельно для просветных фекалий и для пристеночной флоры. Вклад каждого микроорганизма выражался в доле от микробиоты. На основании анализа всего массива данных вычислялся индекс биоразнообразия Шеннона по формуле $H = -\sum p_i * \ln(p_i)$. Индекс Шеннона позволяет учитывать одновременно и видовое богатство, и количественные различия между видами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты, полученные при изучении пристеночной и просветной микробиоты, были объединены в микробиоту толстой кишки. Общее число изолятов, выделенных у пациентов с колоректальным раком, составило 1381 изолят, в группе сравнения был выделено 1813 изолятов.

Данные по спектру микроорганизмов в биообразцах, полученных от пациентов с колоректальным раком, представлены на рисунке 1, от пациентов группы сравнения — на рисунке 2.

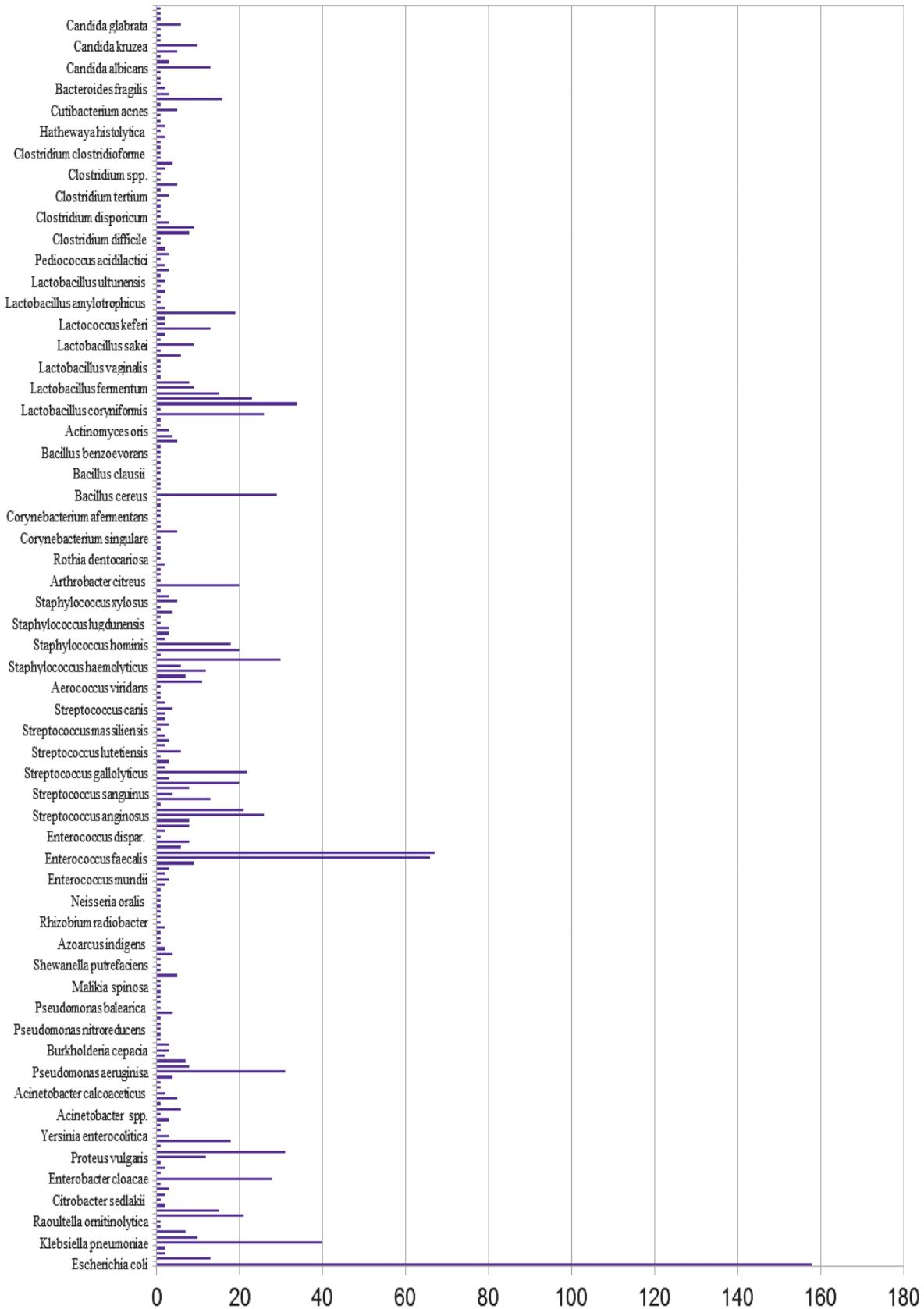


Рисунок 1. Спектр микроорганизмов в образцах пациентов колоректальным раком

Figure 1. Spectrum of microorganisms in samples of patients with colorectal cancer

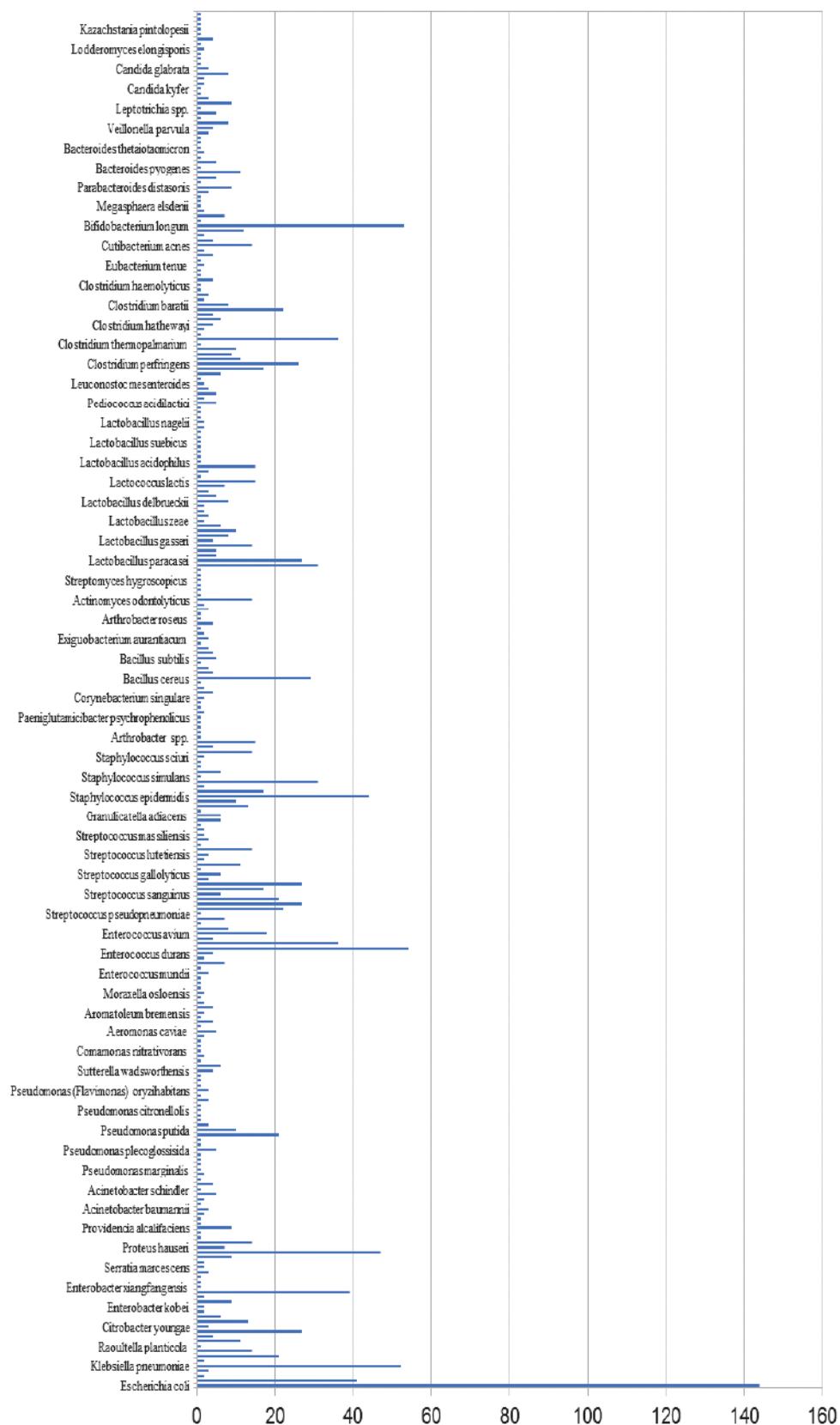


Рисунок 2. Спектр микроорганизмов в образцах пациентов с доброкачественными заболеваниями прямой кишки и заднего прохода

Figure 2. Spectrum of microorganisms in samples of patients with diseases of the rectum and anus

На рисунках 1 и 2 по оси Y обозначено объединённое число изолированных штаммов от соответствующих видов. Видовой состав представлен по оси X.

Микробиота пациентов с колоректальным раком характеризуется скудным видовым составом, в отличие от группы сравнения. Обращает внимание доминирование таких групп микроорганизмов как *Enterococcus* при явном снижении содержания *Bifidobacterium*. Всего выделено 236 видов микроорганизмов в образцах, полученных от 100 пациентов. Индекс Шеннона для микробиоты пациентов с колоректальным раком составил 4,47.

У пациентов группы сравнения обращает внимание несколько выраженных пиков содержания таких микроорганизмов как *E. coli*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, и *Bifidobacterium longum*. В целом, можно отметить выраженное биоразнообразие микробиоты у пациентов без КРР. Всего было выделено 280 видов микроорганизмов в образцах, полученных от 76 пациентов. Индекс Шеннона для микробиоты пациентов группы сравнения составил 4,8.

В группе пациентов с КРР было выделено 236 видов микроорганизмов, из которых наиболее высокую частоту встречаемости (более 40 изолированных штаммов) имели 4 вида: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. В группе сравнения было выделено 280 микроорганизмов, наиболее высокую частоту встречаемости (более 40 изолированных штаммов) имели 6 видов: *E. coli* (вместе с *E. coli* hem+), *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bifidobacterium longum*. В результате изучения видового состава микробиоты пациентов с КРР относительно группы сравнения, в группе КРР не были выделены следующие виды микроорганизмов: *Vibrio ezurae*, *Listeria grayi*, *Demacoccus nishinomiyaensis*, *Moraxella osloensis*, *Rothia amarae*, *Demacoccus nishinomiyaensis*, *Paeniglutamibacter psychrophenicus*, *Paracoccus versutus*, *Veillonella spp.*, *Clostridium butyricum*, *Megasphaera elsdenii*, *Sutterella wadsworthensis*, *Magnusiomyces capitatus*, *Kazachstania pintolopesii*, *Wickerhamomyces anomalus*.

При этом только в группе пациентов с КРР встречались *Filifactor hathewayi*, *Blautia coccoides*, *Propionibacterium avium*, *Clostridium septicum*. Представленность *Pseudomonas aeruginosa* была выше в группе пациентов с колоректальным раком — 2,2% от микробиома, в группе сравнения встречаемость синегнойной палочки была ровно в два раза ниже и составила 1,1%.

Для оценки распределения микроорганизмов в зависимости от таксономической принадлежности

было произведено объединение микроорганизмов по таксономическим группам, данные представлены на рисунке 3. Особое внимание заслуживает совпадение представленности энтеробактерий, а также достоверная разница в представленности грамотрицательных облигатных анаэробов, облигатных споровых анаэробов, бифидобактерий и энтерококков. Так, в группе облигатных грамотрицательных анаэробов у пациентов с КРР было изолировано только 4 вида грамотрицательных анаэробов: *Bacteroides fragilis* был выделен у двух пациентов, а *Bacteroides vulgatus*, *Veillonella dispar*, *Thauera aminoaromatica* были обнаружены только один раз, в то время как у пациентов группы сравнения был изолирован 21 вид облигатных грамотрицательных анаэробов с достаточно широко представленными видами *Veillonella spp.*, *Bacteroides spp.* и *Parabacteroides spp.* В группе облигатных споровых анаэробов наблюдалась схожая картина по представленности: 19 видов клостридий у пациентов с КРР и 21 вид в группе сравнения. Доминирующим видом, изолируемым от пациентов с КРР, была *Clostridium perfringens*, а у пациентов группы сравнения *Clostridium innocuum*. *C. septicum* была обнаружена только в биоматериале пациентов с КРР. В целом, у данных пациентов было изолировано 46 видов, относящихся к роду *Clostridium spp.*, в то время как в группе сравнения 175 видов. Среди бифидобактерий у пациентов с КРР было выделено только 3 вида: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium breve*. Общее число выделенных изолятов бифидобактерий составило 20 штаммов, в то время как в группе сравнения было изолировано 75 штаммов, относящихся к пяти видам бифидобактерий: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum* и *Bifidobacterium adolescentis*. Среди энтерококков у пациентов с КРР было выделено 175 штаммов 11 видов, а в группе сравнения 138 штаммов, относящихся к 10 видам. Вклад энтерококков у пациентов с КРР составил 12,7%, наиболее распространёнными видами являлись *E. faecalis* и *E. faecium*, с долей в микробиоте 4,8% каждый. В группе сравнения вклад энтерококков был 7,6% *E. faecalis* и *E. faecium* с долей в микробиоте 3,0% и 2,0%, соответственно.

В группе с колоректальным раком заметно снижена представленность бифидобактерий (1,5%), при этом в группе сравнения бифидобактерии занимают 4,0% микробиома. Также обращает внимание снижение в группе пациентов с КРР спектра облигатных споровых анаэробов (3,3%), в то время как в группе сравнения облигатные споровые анаэробы занимают почти 10% (9,7%) микробиома. Напротив, энтерококки

представлены у пациентов с КРП шире (12,7%), чем в группе сравнения (7,6%).

Для оценки представленности микроорганизмов по типам дыхания микроорганизмы были сгруппированы в 4 группы: облигатные аэробы, облигатные

анаэробы, микроаэрофилы (капнофилы) и факультативные анаэробы. Данные по группам представлены на рисунке 4.

В представленности микроорганизмов, в соответствии с их типом дыхания не выявлено статистически

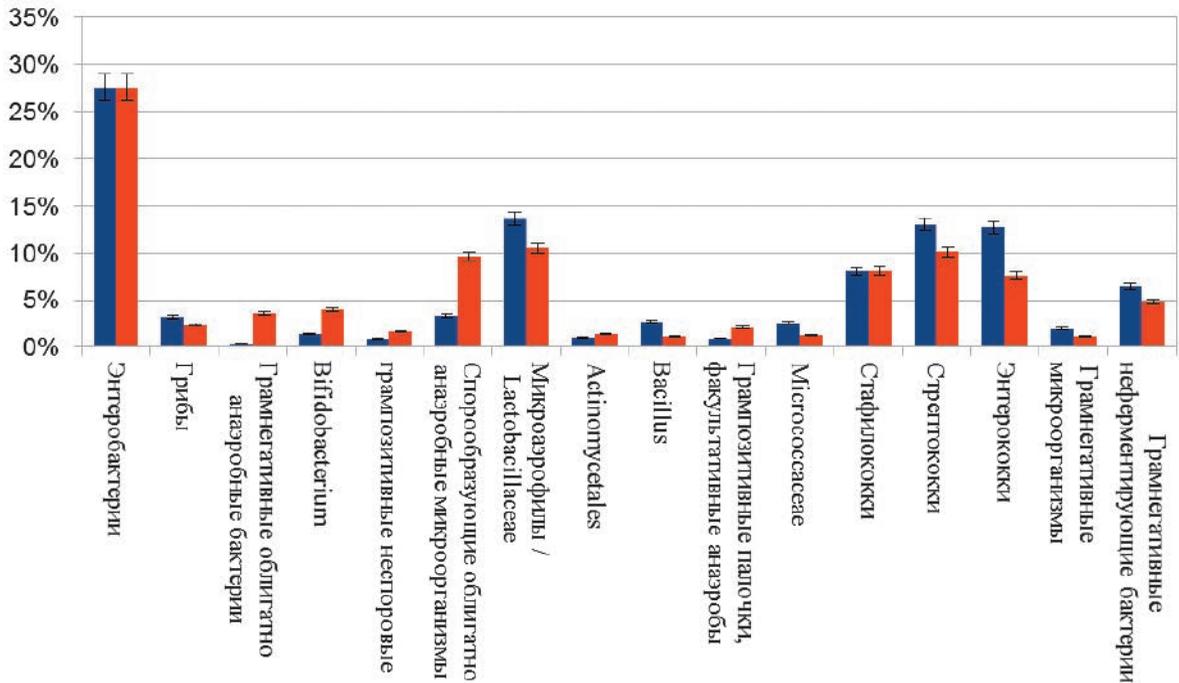


Рисунок 3. Распределение микробиоты по таксономическим группам
Figure 3. Distribution of microbiota by taxonomic groups

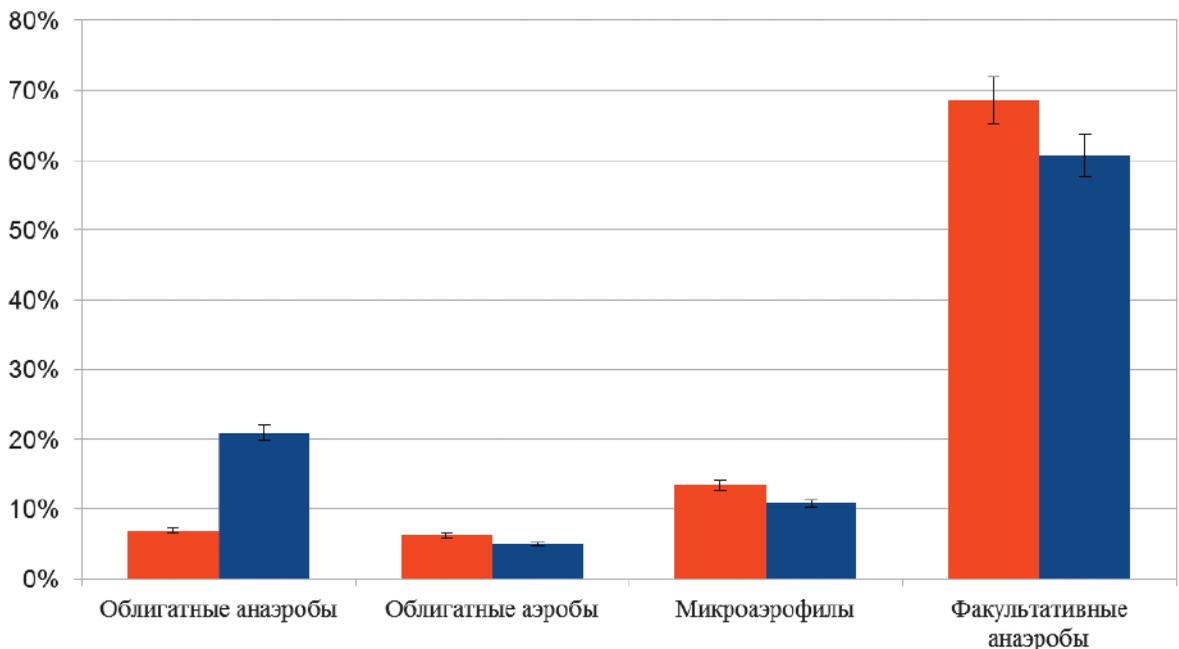


Рисунок 4. Распределение выделенных микроорганизмов по типам дыхания
Figure 4. Distribution of isolated microorganisms by types of respiration

значимой разницы между тремя группами — облигатными аэробами, микроаэрофилами и факультативными анаэробами. Напротив, в группе облигатных анаэробов наблюдается падение численности бактерий. Так в группе пациентов с колоректальным раком выявлено всего лишь 4 вида грамотрицательных анаэробов, в то время как в группе контроля обнаружен 21 вид грамотрицательных анаэробных микроорганизмов. В целом, доля облигатных анаэробов у пациентов с КРР не превысила 7% (6,9%), в то время как в группе сравнения облигатные анаэробы являются второй по численности группой микроорганизмов — более 20,9% микробиома.

В целом, следует отметить сохранение гармоничного соотношения между группами микроорганизмов и, как ожидалось, ведущей группой оказались факультативные анаэробы, в основном, представленные порядком *Enterobacteriales*. Вместе с тем обнаружена статистически значимая разница в группе облигатных анаэробных микроорганизмов — представленность облигатных анаэробов в группе пациентов с КРР ниже, чем в группе сравнения: 7% против 21%, очевидно достигаемая за счёт описанных выше различий в группах грамотрицательных и спорообразующих анаэробов.

Оценка представленности индигенной (аутохтонной) микрофлоры по отношению к общему микробному числу (общее число выделенных изолятов микроорганизмов) для исследуемых групп пациентов приведена в таблице 1.

Обращает на себя внимание существенная разница в соотношениях лактобактерий и бифидобактерий. Полученные данные свидетельствуют о снижении числа бифидобактерий у пациентов с КРР (1,5%), чем и обуславливается троекратная разница в соотношении бифидобактерий/лактобактерий.

В исследовании было выявлено снижение доли бифидобактерий в группе пациентов с КРР (1,5%), в то время как в группе сравнения бифидобактерии занимают 4% микробиома. Особенно ярко выглядит высокий пик *B. longum* у пациентов группы сравнения, хорошо заметный на рисунке 2, при этом представленность только этого вида составляет почти 3% (2,9%) от всей микробиоты. У пациентов с КРР также доминирует *B. longum*, но в общей картине микробиоты бифидобактерии теряются, численность *B. longum* у пациентов с КРР около 1% от всей микрофлоры (1,1%). Соотношение между споровыми и неспоровыми облигатными анаэробами также заслуживает внимания, поскольку в группе КРР оно составляет 3,8, в то время как в группе сравнения — 5,8, что связано с высокой частотой встречаемости *Clostridium spp.* у пациентов группы сравнения (46 изолятов — в группе КРР и 175 — в группе сравнения).

Таблица 1. Соотношения внутри индигенной микрофлоры
Table 1. Ratios within the indigenous microflora

	КРР	Группа сравнения
Лактобациллы/Бифидобактерии	9,4	2,6
Доля лактобактерий	13,6%	10,5%
Доля бифидобактерий	1,5%	4,0%
Споровые/неспоровые микроорганизмы	3,8	5,8

ОБСУЖДЕНИЕ

Кишечник человека представляет собой биоценоз с многочисленными связями как между макроорганизмом и микробиотой, так и внутри микробного сообщества. Полученные данные демонстрируют значимые изменения микробиоты у пациентов с колоректальным раком. При группировке микроорганизмов по типам дыхания наиболее выраженные изменения происходят в группе анаэробных микроорганизмов — доля анаэробов у пациентов с колоректальным раком составила менее 6,9%, а в группе сравнения — 20,9%. При этом наблюдается снижение уровня микробного разнообразия, выраженное индексом биоразнообразия Шеннона.

У пациентов с колоректальным раком индекс Шеннона составил 4,46; при этом общее число выделенных микроорганизмов — 236, в то время как в меньшей по числу пациентов группе контроля было выделено 280 видов микроорганизмов и индекс биоразнообразия Шеннона составил 4,8. Особенно явно мы видим снижение представленности бифидобактерий у пациентов с КРР. Доля бифидобактерий в группе пациентов с колоректальным раком составила 1,5% от микробиома, в то время как в группе сравнения достигала 4,0%. Видовой состав бифидобактерий у пациентов с КРР был представлен тремя видами: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. breve*; у пациентов с доброкачественным заболеванием прямой кишки и заднего прохода видовой состав бифидобактерий представлен пятью видами: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. catenulatum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. adolescentis*. В группе пациентов с колоректальным раком доля споровых грамположительных анаэробов составила 3,3%, в то время как в группе сравнения споровые анаэробы — весомый компонент микрофлоры с долей почти 9,65%, однако потенциально онкогенная *Clostridium septicum* была обнаружена только у пациентов с колоректальным раком. Представленность энтерококков были выше в группе КРР, 12,7% от всего микробиома, *E. faecalis* и *E. faecium* явились одними из самых распространённых бактерий, с долей в микробиоте по 4,8% каждый. Учитывая данные по потенциальной онкогенности *Enterococcus*, дальнейшие исследования роли *Enterococcus* в канцерогенезе

колоректального рака представляются целесообразными. *Pseudomonas aeruginosa* не была широко представлена в обеих группах, но учитывая склонность *P. aeruginosa* к колонизации повреждённых тканей, большая частота встречаемости у онкологических больных (2,2% в группе КРР и 1,1% у пациентов без рака) не представляется случайной.

При дальнейших исследованиях маркерных микроорганизмов, ассоциированных с колоректальным раком, следует обратить внимание на присутствие следующих микроорганизмов: *Clostridium septicum*, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также на соотношения микроорганизмов между группами бифидобактерий и лактобактерий, споровых и неспоровых анаэробов и представленности анаэробных микроорганизмов в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При колоректальном раке у пациентов происходит изменение состава и разнообразия кишечной микробиоты: уменьшается биоразнообразие кишечной микрофлоры, снижается представленность и частота встречаемости бифидобактерий и споровых грамположительных анаэробов, повышается частота встречаемости энтерококков, выделяются потенциально онкогенные микроорганизмы, такие как *Clostridium septicum*.

Являются ли наблюдаемые изменения причиной или следствием колоректального рака предстоит выяснить в дальнейших исследованиях, которые потенциально могли бы раскрыть как молекулярную природу взаимодействий индикаторных микроорганизмов с тканями макроорганизма, так подойти к вопросу диагностической значимости видовой наполненности кишечного микробиома.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования: *Сухина М.А., Ачкасов С.И., Юдин С.М.*

Сбор и обработка материалов: *Сухина М.А., Ставцев М.Г.*

Статистическая обработка: *Сухина М.А., Ставцев М.Г.*

Написание текста: *Ставцев М.Г.*

Редактирование: *Сухина М.А., Ачкасов С.И., Юдин С.М.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Marina A. Sukhina, Sergey I. Achkasov, Sergei M. Yudin*

Collection and processing of the material: *Marina A. Sukhina, Matvey H. Stavtsev*

Statistical processing: *Marina A. Sukhina, Matvey H. Stavtsev*

Writing of the text: *Matvey H. Stavtsev*

Editing: *Marina A. Sukhina, Sergey I. Achkasov, Sergei M. Yudin*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сухина Марина Алексеевна — кандидат биологических наук, руководитель отдела микробиологических и иммунологических исследований ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии и паразитологии ФГБУ «ЦСП» ФМБА России; ORCID: 0000-0003-4795-0751

Ставцев Матвей Гарриевич — младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0009-0005-0104-4843

Ачкасов Сергей Иванович — член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-9294-5447

Юдин Сергей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «ЦСП» ФМБА России; ORCID: 0000-0002-7942-8004

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Marina A. Sukhina — candidate of Sciences in Biology, Head of the Department of Microbiological and Immunological Research, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Senior Researcher, Laboratory of Microbiology and Parasitology, Federal State Budgetary Institution "Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks" of the Federal Medical Biological Agency; ORCID: 0000-0003-4795-0751

Matvey H. Stavtsev — junior researcher Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID: 0009-0005-0104-4843

Sergey I. Achkasov — corresponding member RAS, professor, doctor of medical sciences, director of Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID: 0000-0001-9294-5447

Sergey M. Yudin — doctor of medical sciences, professor, Federal State Budgetary Institution "Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks" of the Federal Medical Biological Agency; ORCID: 0000-0002-7942-8004

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- de Martel C, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Heal International Agency for Research on Cancer*. 2020;8(2):e180–e190. doi: [10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
- Lawson JS, Glenn WK, Whitaker NJ. Breast Cancer as an Infectious Disease. *Women's Heal*. 2010;6(1):5–8. doi: [10.2217/whe.09.73](https://doi.org/10.2217/whe.09.73)
- Mason AL, Gilady SY, MacKey JR. Mouse mammary tumor virus in human breast cancer: Red herring or smoking gun? *Am J Pathol Elsevier Inc*. 2011;179(4):1588–1590. doi: [10.1016/j.ajpath.2011.08.003](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.08.003)
- Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2020 November;11:1–13. doi: [10.3389/fimmu.2020.615056](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.615056)
- Lotfollahzadeh S, Recio-Boiles A C.B.C.C. Colon Cancer. 2022. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): S p. PMID:29262132.
- Arnold M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683–691. doi: [10.1136/gutjnl-2015-310912](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912)
- Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol*. Nature Publishing Group, 2014;12(10):661–672. doi: [10.1038/nrmicro3344](https://doi.org/10.1038/nrmicro3344)
- Foulkes WD. Inherited Susceptibility to Common Cancers. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society, 2008;359(20):2143–2153. doi: [10.1056/NEJMr0802968](https://doi.org/10.1056/NEJMr0802968)
- Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev*. 2007;21(20):2525–2538. doi: [10.1101/gad.1593107](https://doi.org/10.1101/gad.1593107)
- Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer*. 2002;99(2):260–266. doi: [10.1002/ijc.10332](https://doi.org/10.1002/ijc.10332)
- Drewes JL, Housseau F, Sears CL. Sporadic colorectal cancer: Microbial contributors to disease prevention, development and therapy. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group, 2016;115(3):273–280. doi: [10.1038/bjc.2016.189](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.189)
- Tlaskalova-Hogenova H, et al. Microbiome and colorectal carcinoma: Insights from germ-free and conventional animal models. *Cancer J. (United States)*. 2014;20(3):217–224. doi: [10.1097/ppo.0000000000000052](https://doi.org/10.1097/ppo.0000000000000052)
- Zhu Q, et al. Analysis of the intestinal lumen microbiota in an animal model of colorectal cancer. *PLoS One*. 2014;9(3):1–10. doi: [10.1371/journal.pone.0090849](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090849)
- Kajihara T, et al. Clinical characteristics and risk factors of enterococcal infections in Nagasaki, Japan: A retrospective study. *BMC Infect. Dis. BMC Infectious Diseases*. 2015;15(1):1175–6. doi: [10.1186/s12879-015-1175-6](https://doi.org/10.1186/s12879-015-1175-6)
- Amarnani R, Rapose A. Colon cancer and enterococcus bacteria-mia co-affectation: A dangerous alliance. *J Infect Public Health*. King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, 2017;10(5):681–684. doi: [10.1016/j.jiph.2016.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.09.009)
- Li S, et al. Tumorigenic bacteria in colorectal cancer: mechanisms and treatments. *Cancer Biol Med*. 2022. Vol. 19, № 2. P. 147–162. doi: [10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0651](https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0651)
- Ruiz PA, et al. Fail to Inhibit Proinflammatory Gene Expression in Intestinal. 2016. doi: [10.4049/jimmunol.174.5.2](https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.5.2)
- Wang X, Huycke MM. Extracellular Superoxide Production by Enterococcus faecalis Promotes Chromosomal Instability in Mammalian Cells. *Gastroenterology*. 2007;132(2):551–561. doi: [10.1053/j.Gastro.2006.11.040](https://doi.org/10.1053/j.Gastro.2006.11.040)
- Mirza NN, McCloud JM, Cheetham MJ. Clostridium septicum sepsis and colorectal cancer — A reminder. *World J Surg Oncol*. 2009;7:73. doi: [10.1186/1477-7819-7-73](https://doi.org/10.1186/1477-7819-7-73)
- Kuperman AA, et al. Deep microbial analysis of multiple placentas shows no evidence for a placental microbiome. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2020;127(2):159–169. doi: [10.1111/1471-0528.15896](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15896)
- Milani C, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4):1–67. doi: [10.1128/MMBR.00036-17](https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17)
- Collado MC, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep Nature Publishing Group*. 2016;6(October 2015):1–13. doi: [10.1038/srep23129](https://doi.org/10.1038/srep23129)
- Alessandri G, et al. Bifidobacterial Dialogue With Its Human Host and Consequent Modulation of the Immune System. *Front Immunol*. 2019;10(October). doi: [10.3389/fimmu.2019.02348](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02348)
- Bunesova V, Lacroix C, Schwab C. Mucin Cross-Feeding of Infant Bifidobacteria and Eubacterium hallii. *Microb Ecol Microbial Ecology*. 2018;75(1):228–238. doi: [10.1007/s00248-017-1037-4](https://doi.org/10.1007/s00248-017-1037-4)
- Den Besten G, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(9):2325–2340. doi: [10.1194/jlr.R03601](https://doi.org/10.1194/jlr.R03601)
- Ríos-Covián D, et al. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol*. 2016;7(FEB):1–9. doi: [10.3389/fmicb.2016.00185](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185)
- Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. doi: [10.1080/19490976.2015.1134082](https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082)
- Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: Major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*. 2019;7(1):1–15. doi: [10.1186/s40168-019-0704-8](https://doi.org/10.1186/s40168-019-0704-8)