

Липницкий Е.М., Медкова Ю.С., Ахметгалиева Э.А., Борисова Д.Н.

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, 119991, Москва, Россия

Изучение кишечной и оральной микрофлоры и их метаболитов, играющих важную роль в кишечном гомеостазе, привело к ускорению идентификации тесно связанных с развитием колоректального рака видов внутриклеточных коррелирующих грибов и бактерий по сравнению с контролем. Выявлена связь оральной микробиоты с микрофлорой кишечной, а также ассоциированной со слизистой оболочкой толстой кишки. Отмечено, что применение эу- и пробиотиков улучшило иммунологические показатели и структуру кишечной микробиоты. Таким образом, изучение оральной и кишечной микробиоты и ее метаболитов может оказаться простым, доступным и информативным методом ранней диагностики рака толстой кишки. Однако большинство исследований указывают только на изменения количественного и качественного состава микробиоты, не раскрывая причинно-следственную связь ее с процессами онкогенеза в толстой кишке. Поэтому необходимо продолжить изучение данной проблемы.

Ключевые слова: кишечная и оральная микрофлора; колоректальный рак.

Для цитирования: Липницкий Е.М., Медкова Ю.С., Ахметгалиева Э.А., Борисова Д.Н. Роль микробиоты в развитии колоректального рака. *Клиническая медицина*. 2021;99(5–6):339–341. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-339-341>

Для корреспонденции: Липницкий Евгений Михайлович — д-р мед. наук, проф. кафедры хирургии; e-mail: elipnitsky@yandex.ru

Lipnitsky E.M., Medkova Yu.S., Akhmetgalieva E.A., Borisova D.N.

THE CORRELATION BETWEEN INTESTINAL MICROBIOTA AND COLORECTAL CANCER

Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991 Moscow, Russia

The study of intestinal and oral microflora and their metabolites playing an important role in intestinal homeostasis, has led to the identification of species closely related to the development of colorectal cancer; intracellular correlations of fungi and bacteria compared to control. The correlation between oral microbiota and intestinal microflora, as well as associated with the mucous membrane of the large intestine, was revealed. It was noted that the use of eu- and probiotics improved the immunological indices and the structure of the intestinal microbiota. Thus, studying the oral and intestinal microbiota and its metabolites may prove to be a simple, accessible and informative method for the early diagnosis of colon cancer. However, most studies indicate only changes in the quantitative and qualitative composition of the microbiota, hardly revealing its cause-effect relations with the processes of tumor formation in the colon. Therefore, it is necessary to continue studies of this problem.

Key words: intestinal and oral microflora; colorectal cancer.

For citation: Lipnitsky E.M., Medkova Yu.S., Akhmetgalieva E.A., Borisova D.N. The correlation between intestinal microbiota and colorectal cancer. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(5–6):339–341. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-339-341>

For correspondence: Lipnitsky Evgeny Mikhailovich — MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Surgery, e-mail: elipnitsky@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 17.04.2021

По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2020 г. колоректальный рак был третьим по распространенности (1,93 млн случаев) и вторым по смертности (935 тыс. случаев) видом рака [1].

Развитие колоректального рака связано с многими факторами: мутациями в некоторых установленных онкогенах и генах-супрессорах опухолей, семейным анамнезом, диетами со большим содержанием жиров и увеличенным потреблением красного мяса, а также пониженным содержанием клетчатки, что в совокупности определяет состав кишечной микробиоты [2].

Весь XX век прошел под знаменем борьбы с инфекцией. Стремление обогнать приспособительные механизмы инфекции по отношению к новым антимикробным препаратам, особенно к антибиотикам, при бесконтрольном их применении привело к снижению иммунитета, пассированию нозокомиальной инфекции, изменению биоценоза толстой кишки, расстройству метаболизма и, возможно, увеличению количества

злокачественных опухолей толстой кишки и других серьезных заболеваний.

Изучение роли микрофлоры в организме привело к осознанию ее роли как важнейшей адаптационной системы.

Исследование низкомолекулярных метаболитов микрофлоры, в частности короткоцепочечных жирных кислот (КЖК): уксусной, пропионовой, масляной, которые присутствуют в биосубстратах, являющихся метаболитами сахаро- и протеолитической микрофлоры кишечника, в качестве интегрального показателя позволяет оценить состояние кишечного микробиоза. КЖК быстро всасываются в кровь и являются основным источником энергии для слизистой толстого кишечника [3]. Они стимулируют рост и обновление клеток слизистой, увеличивают всасывание воды и солей, регулируют кислотно-щелочной баланс, поддерживают микробное равновесие.

КЖК — главный источник дыхательного субстрата и ацетилкоэнзима А, необходимых для метаболизма в клетках слизистой, синтеза липидов и строительства

клеточных мембран, сохранения их целостности и улучшения регенерации.

Исследование включало оценку степени выраженности дисбиоза кишечника, определение КЖК методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ), анализа слизистой толстой кишки, взятой интраоперационно в области опухоли, выше и ниже опухоли и в интактной слизистой у 101 больного раком толстой кишки различной локализации и у 30 практических здоровых людей.

Этими же методами проведен анализ кала до и после операции.

В слизистой и фекалиях отмечено повышение долей пропионовой и масляной кислот, значительное повышение долей изокислот, что связано с уменьшением утилизации бутирата колоноцитами (метаболический блок окисления масляной кислоты) в условиях изменения метаболизма в опухолевых клетках, а также нарушения их пролиферации, о чем свидетельствует высокое содержание пропионовой кислоты.

Нарушенный метаболизм приводит к изменению трофической базы колоноцитов. Последние перестают всасывать и утилизировать КЖК, в первую очередь пропионат и бутират, и начинают использовать для своего дыхания эндогенный метаболит — глюкозу.

В результате изменяется внутрипросветный редокс-потенциал, в связи с чем угнетается жизнедеятельность облигатных анаэробов (за счет блокирования терминальных ферредоксинсодержащих ферментов) и активизируются патогенные штаммы микробов, в частности бактероиды [3].

При левосторонней локализации опухоли достоверно повышается уровень пропионовой и масляной кислот, при правосторонней — достоверно повышен уровень масляной. Изменения состава КЖК в кале, выражающиеся в увеличении содержания пропионовой (с 0,215 ЕД и выше), масляной (с 0,247 ЕД и выше) кислот, повышении уровня отношения изокислот к кислотам (свыше 0,580 ЕД) и отношения содержания изовалериановой кислоты к валериановой (с 2,439 ЕД и выше), может являться ранним симптомом рака толстой кишки и требует эндоскопического дообследования [3].

Изучение зависимости содержания КЖК от степени инвазии показало, что у больных с более выраженной инвазией опухоли в стенку толстой кишки (Т4) отмечается нарастание уровня масляной кислоты и снижение уровня уксусной кислоты. Также отмечено повышение показателя соотношения кислот к изокислотам с незавершенной цепью, коррелирующее с нарастанием инвазии опухоли.

Снижение степени дифференцировки опухоли сопровождается снижением доли уксусной кислоты, повышением доли масляной кислоты и, в большей степени, пропионовой кислоты.

В последние годы, благодаря стремительно развивающимся технологиям, секвенирование кишечной микробиоты, играющей важную роль в кишечном гомеостазе, привело к ускоренной идентификации многих бактерий, тесно связанных с развитием колоректального рака. Большое внимание уделено ассоциированной со слизистой оболочкой *E. coli*, принадлежащей к филогруппе

В2. Эта бактерия широко распространена в тканях при развитии колоректального рака и идентифицируется как кодирующая цикломодулин и играющая ведущую роль в мутации клеток эпителия толстой кишки [4].

Также отмечена связь между канцерогенетическим избытием *Fusobacterium* и мутациями генов [5], в частности с показателями мутации K-ras [6]. Мутации в гене K-ras запускают постоянное деление клеток, что приводит к развитию дисплазии в аденомах толстой кишки.

Многие исследователи подтвердили обилие при злокачественных заболеваниях толстой кишки следующих видов бактерий: *Escherichia*, *Shigella*, *Pseudomonas*, *Bacteroides*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Oscillobacter*, *Akkermansia*, *Halomonas*, *Shtwanella*, *Blautia*, *Clostridium*, *Granulicatella*, *Gemella*, *Dialister*, *Selenomonas*, *Hungatella*, *Ruminiclostridium*, *Lachnoanaerobaculum*, *Campylobacter*, *Leptothrix*, *Morganella*, однако не был отражен механизм индуцирования ими колоректального рака [7–9].

Учитывая роль микробиоты как защитного барьера при колоректальном раке, в 2018 г. было проведено исследование «случай–контроль» микробиоты 77 человек с полипами толстого кишечника, колоректальным раком, а также здоровых с целью определения количества бактерий *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus plantarum* и выявления их роли в канцерогенезе [10].

Согласно результатам исследования, среднее количество *Lactobacillus acidophilus* уменьшилось у больных колоректальным раком и с полипами по сравнению со здоровыми людьми. Значимая разница в численности бактерий *Lactobacillus plantarum* не была выявлена среди трех исследованных групп [10].

А в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании с участием 140 пациентов, перенесших операцию по поводу колоректального рака, было обнаружено, что потребление пробиотиков в предоперационном периоде улучшило иммунологические показатели и структуру кишечной микробиоты [11, 17].

Большой объем данных был получен в ходе исследования кишечной микробиоты пациентов, перенесших операцию по поводу колоректального рака.

В дооперационном периоде преобладающим видом бактерий были *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, *Escherichia – Shigella*, *Pseudomonas*, *Bacteroides*. А в послеоперационный период увеличилась численность *Phyla Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Enterococcactat*, *Porphyromonadaceae*, *Bacteroidaceae*, *Enterobacteriaceae*. Также были выявлены различия в бактериальном составе между тканью злокачественной опухоли и нормальной прилегающей тканью [7].

Сходство структуры бактериальных сообществ раковых тканей и соседних нормальных тканей до операции дало возможность предположить, что бактериальный состав прилежащих к опухоли тканей патологически изменен.

В исследовании «случай–контроль» с участием 585 человек был идентифицирован колоректальный рак, ассоциированный с дисбиозом фекальных грибов с повышенным соотношением *Basidiomycota/Ascomycota* и *Malasseziomycetes* у пациентов с колоректальным раком

по сравнению со здоровыми субъектами. Анализ выявил более высокое число встречающихся внутриклеточных корреляций грибов и бактерий в случаях колоректального рака по сравнению с контролем. Что позволяет предположить, что синергические внутрифунгальные и антагонистические бактериально-грибковые ассоциации могут играть роль в колоректальном канцерогенезе [12].

Представляет интерес изучение оральной микробиоты как новой модели скрининга колоректального рака. В 2017 г. было проведено исследование «случай–контроль» с участием 234 человек, состоящих из 3 групп (здоровые, имеющие полипы и больные с колоректальным раком). Исследование показало, что многие бактериальные таксоны, обнаруженные в ротовой полости, колонизируют опухоли толстой кишки и образуют бактериальные сети. В результате был разработан классификатор с использованием профилей микробиоты полости рта и фекалий с высокой специфичностью и чувствительностью в качестве инструмента скрининга для раннего выявления полипов и колоректального рака [13].

В 2019 г. было проведено исследование «случай–контроль» с участием 693 человек: 231 больной колоректальным раком и 462 здоровых. Микробиоту полости рта оценивали путем секвенирования гена 16S рНК. Все 5 исследованных оральных патогенов (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* и два дополнительных периодонтальных патогена вида, *Fusobacterium nucleatum* и *Prevotella intermedia*) были более распространены среди пациентов с колоректальным раком, чем среди контрольной группы. Только *Treponema denticola* и *Prevotella intermedia* достигли уровня статистической значимости ($p < 0,05$).

С повышенным риском колоректального рака оказались связаны также *Streptococcus sp.* (оральный таксон 058, $p = 7,87 \times 10^{-3}$), *Bifidobacterium dentium*, *Prevotella sp.* (оральный таксон 304), *Lactobacillus salivarius*, *Eubacterium yurii*, *Treponema lecithinolyticum*, *Treponema sp.* (оральный таксон 250).

Однако, считают исследователи, чтобы подтвердить выявленные ассоциации и использовать полученные результаты для раннего выявления и лечения заболевания, необходимы дальнейшие наблюдения с большим размером выборки [14].

Zhang и соавт. (2018), изучая механизмы действия оральной микробиоты на клетки желудочно-кишечного тракта, предполагают три механизма ее участия в онкогенезе. Первый — как медиатор воспаления, особенно это касается анаэробов, таких как *Porphyromonas*, *Prevotella* и *Fusobacterium*, за счет облегчения пролиферации клеток, мутагенеза, активации онкогена и ангиогенеза. Второй — ингибирование клеточного апоптоза. Третий — производство тех веществ, которые могут являться канцерогенами [15].

Kaitlin J. Flynn и соавт. (2016) предложили модель синергизма микроорганизмов, который приводит к орально-микробному индуцированному онкогенезу [16].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Сайт Всемирной организации здравоохранения. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/>
2. Lin O.S. Acquired risk factors for colorectal cancer. *Methods Mol. Biol.* 2009;472:361–72. DOI: 10.1007/978-1-60327-492-0_16.
3. Топчий С.Н., Липницкий Е.М., Башанкаев Н.А., Соломка Я.А. Изучение короткоцепочечных жирных кислот в слизистой оболочке толстой кишки у больных колоректальным раком. Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины. Материалы III конференции молодых ученых России с международным участием. Москва, 2004:402–11. [Topchiy S.N., Lipnitskiy E.M., Bashankaev N.A., Solomka Ya.A. Study of short-chain fatty acids in the colon mucosa in patients with colorectal cancer. Basic sciences and progress of clinical medicine. Materials of III conferences of young scientists of Russia with international participation. Moscow, 2004:402–11. (in Russian)]
4. Gao R., Gao Z., Huang L., Qin H. Gut microbiota and colorectal cancer. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(5):757–769. DOI: 10.1007/s10096-016-2881-8.
5. Tahara T., Yamamoto E., Suzuki H., Maruyama R., Chung W., Gariga J. et al. Fusobacterium in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. *Cancer Res.* 2014;74(5):1311–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1865.
6. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature.* 2012;487(7407):330–7. DOI: 10.1038/nature11252.
7. Liu C.J., Zhang Y.L., Shang Y., Wu B., Yang E., Luo Y.Y., Li X.R. Intestinal bacteria detected in cancer and adjacent tissue from patients with colorectal cancer. *Oncol. Lett.* 2019;17(1):1115–1127. DOI: 10.3892/ol.2018.9714.
8. Flemer B., Lynch D.B., Brown J.M., Jeffery I.B., Ryan F.J., Claesson M.J. et al. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer. *Gut.* 2017;66(4):633–643. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309595.
9. Gao R., Kong C., Huang L., Li H., Qu X., Liu Z. et al. Mucosa-associated microbiota signature in colorectal cancer. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(11):2073–2083. DOI: 10.1007/s10096-017-3026-4.
10. Zinatizadeh N., Khalili F., Fallah P., Farid M., Geravand M., Yaslanifard S. Potential preventive effect of Lactobacillus Acidophilus and Lactobacillus Plantarum in patients with polyps or colorectal cancer. *Arq. Gastroenterol.* 2018;55(4):407–411. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-87.
11. Xie X., He Y., Li H., Yu D., Na L., Sun T. et al. Effects of prebiotics on immunologic indicators and intestinal microbiota structure in perioperative colorectal cancer patients. *Nutrition.* 2019;61:132–142. DOI: 10.1016/j.nut.2018.10.038.
12. Coker O.O., Nakatsu G., Dai R.Z., Wu W.K.K., Wong S.H., Ng S.C. et al. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut.* 2019;68(4):654–662. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317178.
13. Flemer B., Warren R.D., Barrett M.P., Cisek K., Das A., Jeffery I.B. et al. The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut.* 2018;67(8):1454–1463. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314814.
14. Yang Y., Cai Q., Shu X.O., Steinwandel M.D., Blot W.J., Zheng W., Long J. Prospective study of oral microbiome and colorectal cancer risk in low-income and African American populations. *Int. J. Cancer.* 2019;144(10):2381–2389. DOI: 10.1002/ijc.31941.
15. Zhang Y., Wang X., Li H., Ni C., Du Z., Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed. Pharmacother.* 2018;99:883–893. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.146.
16. Flynn K.J., Baxter N.T., Schloss P.D. Metabolic and Community Synergy of Oral Bacteria in Colorectal Cancer. *mSphere.* 2016;1(3):e00102–16. DOI: 10.1128/mSphere.00102-16.
17. Бекбаусов С.А., Липницкий Е.М., Котовский А.Е., Истратов В.Г. Энтеропротективная терапия дисбиоза кишечника при механической желтухерифаксимином и лактулозой. *Вестник Национального медико-хирургического центра.* 2013;2:58–61. [Bekbausov S.A., Lipnitskiy E.M., Kotovsky A.E., Istratov V.G. Enteroprotective therapy of intestinal dysbiosis in obstructive jaundice with rifaximin and lactulose. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center.* 2013;2:58–61. (in Russian)]

Поступила 17.04.2021

Информация об авторах

Липницкий Е.М. (Lipnitskiy E.M.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Медкова Ю.С. (Medkova Yu.S.) — канд. мед. наук