



## Роль микробиоты в развитии колоректального рака

Мартirosян К. А.<sup>1</sup>, Лялюкова Е. А.<sup>1</sup>, Прихода И. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, 644099, Омская область, Россия

<sup>2</sup> Луганский государственный университет имени Владимира Даля, г. Луганск, 91034, Жовтневый район, квартал Молодежный, 20А

**Для цитирования:** Мартirosян К. А., Лялюкова Е. А., Прихода И. В. Роль микробиоты в развитии колоректального рака. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 209–215. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-209-215

✉ Для переписки:

**Мартirosян**

**Кристина**

**Андраниковна**

christinamarrrrr

@gmail.com

**Лялюкова Елена Александровна**, врач-гастроэнтеролог, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, д.м.н., доцент

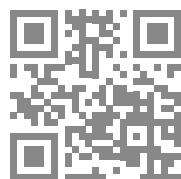
**Мартirosян Кристина Андраниковна**, студентка 5 курса лечебного факультета

**Прихода Игорь Викторович**, профессор кафедры индустриально-педагогической подготовки к.м.н., доцент

### Резюме

Колоректальный рак — глобальная проблема мирового здравоохранения, являющаяся экономическим и гуманистическим бременем как для пациентов, так и для государства. Растущее количество данных свидетельствует о том, что дисбактериоз кишечных бактерий может способствовать возникновению и развитию колоректального рака путем образования вредных метаболитов и изменения физиологических процессов хозяина.

EDN: OGLIID



**Цель обзора** — обобщение исследований о свойствах кишечного микробиома и механизмов, связанных с колоректальным канцерогенезом, включая воспаление, факторы патогенности бактерий, образование биопленок, бактериальные метаболиты и генотоксины, а также окислительный стресс.

**Ключевые слова:** микробиота, колоректальный рак, биоплёнки, генотоксины

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

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-209-215>

# The role of microbiota in the development of colorectal cancer

E. A. Lyalyukova<sup>1</sup>, K. A. Martirosian<sup>1</sup>, I. V. Prikhoda<sup>2</sup><sup>1</sup> Omsk State Medical University, 12. st. Lenina, 644099 Omsk, Russia<sup>2</sup> Lugansk State University named after Vladimir Dahl, build. 20-a, Youth quarter, 91034, Lugansk

**For citation:** Lyalyukova E. A., Martirosian K. A., Prikhoda I. V. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 209–215. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-209-215

✉ *Corresponding author:*

**Kristina A. Martirosian**

*christinamartirosian@gmail.com*

**Elena A. Lyalyukova**, gastroenterologist, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine of postgraduate education, Doctor of medical Sciences, docent

**Kristina A. Martirosian**, 5<sup>th</sup> year student, Faculty of Medicine; *ORCID: 0000-0003-4461-316X*

**Igor V. Prikhoda**, Candidate of Medical Sciences, Associate professor: *ORCID: 0000-0002-2463-8151*

## Summary

Colorectal cancer is a global health problem, which is an economic and humanistic burden for both patients and the state. A growing body of evidence suggests that dysbiosis of intestinal bacteria can contribute to the emergence and development of colorectal cancer by the formation of harmful metabolites and changes in the physiological processes of the host.

**The aim** of the review is to summarize studies on the properties of the intestinal microbiome and mechanisms associated with colorectal carcinogenesis, including inflammation, bacterial pathogenicity factors, biofilm formation, bacterial metabolites and genotoxins, as well as oxidative stress.

**Keywords:** microbiota, colorectal cancer, biofilms, genotoxins

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## Введение

Колоректальный рак (КРР) определяется как злокачественная опухоль, происходящая из эпителиальных клеток кишечника, которая характеризуется неконтролируемой пролиферацией клеток, инвазивной природой и метастазированием. В 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 1,93 миллиона новых случаев рака, из которых заболеваемость и смертность от КРР составляют примерно 10% и 9,4% соответственно. Колоректальный рак занимает четвертое место от всех онкологических заболеваний и второе по показателям смертности в мире [13]. КРР – глобальная проблема мирового здравоохранения, являющаяся экономическим и гуманистическим бременем как для пациентов, так и для государства.

Растущее количество данных свидетельствует о том, что дисбактериоз кишечных бактерий может способствовать возникновению и развитию колоректального рака (КРР) путем образования вредных метаболитов и изменения физиологических процессов хозяина [2].

В последние годы было проведено много исследований взаимосвязи между условно-патогенными микроорганизмами и КРР. Возникновение кишечных воспалительных заболеваний связано с переходом микробов из «эубиотического» состояния в «дисбиотическое». Хроническая бактериальная инфекция толстой кишки является движущим фактором воспаления тканей, увеличивая риск развития КРР [8, 29].

## Этиология и патогенез развития КРР

На протяжении долгих лет развивались представления об этиологии и патогенезе КРР. Имели место гипотезы об исключительно генетической предрасположенности к его возникновению, однако впоследствии было доказано, что чаще всего КРР возникает спорадически [9].

Значительное употребление красного, приготовленного при высоких температурах мяса, употребление рафинированных углеводов, высокоочищенного зерна и крахмала связано с повышенным риском развития КРР. Не менее важные факторы риска включают семейный анамнез

(наследственность), возраст, пол, курение, ожирение, злоупотребление алкоголем, многолетний анамнез воспалительных заболеваний кишечника. Развитие и прогрессирование КРР также может быть связано с иммунитетом, окружающей средой, тем не менее, точный механизм развития КРР остается неизвестным [1].

В последнее время активно обсуждается роль нарушений микробиома кишечника в развитии спорадических случаев КРР [8]. Имеются исследования о токсигенной микробиоте, в частности *Streptococcus bovis*, enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*,

*Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и *Peptostreptococcus anaerobius*, в качестве потенциальных патогенов КРР [5, 7, 8, 12, 25].

Взаимодействие микробиоценоза и макроорганизма чрезвычайно сложное, и существует множество механизмов, с помощью которых микробиота влияет на канцерогенез. Микробиота способна повреждать ДНК хозяина непосредственно с помощью токсинов, таких как колибактин, продуцируемый некоторыми штаммами *Escherichia coli*, и косвенно, посредством активации нейтрофильных лейкоцитов и окислительного стресса [2].

## Микробиом кишечника

Микробиом кишечника – это сложная изменяющаяся экосистема, содержащая триллионы бактерий, постоянно формирующаяся под влиянием многих факторов, таких как рацион, образ жизни, стресс, применение антибиотиков и различные заболевания. Организм содержит триллионы микроорганизмов – больше, чем все наши соматические и зародышевые клетки вместе взятые, а их микробиом (совокупный геном разных видов, составляющих микробиоту) больше генома человека в 100–150 раз [14, 26]. Важность этого подчеркивается тем, что микробиота рассматривается как самостоятельный орган с плейотропными эффектами [19].

Человеческий организм не является самостоятельным, его существование невозможно без взаимодействия с микроорганизмами. Микробиота участвует во многих физиологических процессах, иммунологических реакциях, защищая организм хозяина от патогенных видов и поддерживая локальный и общий гомеостаз. Помимо этого, микробиота кишечника взаимодействует с нервной системой, влияя на когнитивные функции человека, на его настроение и даже поведение [11, 18, 22]. Микробы начинают заселять организм человека уже во время родов, и когда ребенок впервые прикладывается к груди матери. Ограниченная микробиота, присутствующая при рождении, очень динамична в течение первых трех лет жизни, претерпевает значительные изменения, прежде чем достигнет относительной стабильности, характерной для взрослого человека [10, 21]. Именно в младенчестве факторы, формирующие микробиоту, оказывают существен-

ное влияние на ее состав в будущем. Множество исследований указывают на значительные различия в микробиоте кишечника детей, находящихся на грудном вскармливании, и детей на искусственном вскармливании, а также детей, которые проживали в семьях из развивающихся стран, где молоко матерей содержало недостаточное количество нутриентов для полноценного развития ребенка и формирования микробного разнообразия [20, 27, 31].

Как только микробиота достигает функциональной зрелости и физиологического баланса (на 2–3-м году жизни), ее гораздо сложнее модулировать по составу. После достижения зрелого возраста микробиота кишечника находится в относительном равновесии, но изменение образа жизни, формирование новых пищевых привычек и другие факторы продолжают влиять на ее состав [26].

В здоровом кишечнике доминируют строгие анаэробы, представленные в основном бактериями типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, превосходя по численности аэробные микроорганизмы в 100–1000 раз. Факультативные анаэробы составляют менее 1% микробиоты и в основном представлены семейством *Enterobacteriaceae* и родами *Enterococcus* и *Lactobacillus*. [10, 20, 21]. Все больше данных свидетельствует о том, что факторы окружающей среды определяют состав и функцию микробного сообщества кишечника, и что модификации этих факторов вызывают изменения в экспрессии генов-хозяев, метаболической функции, локальном и системном иммунном ответе, и влияют на развитие и прогрессию опухолей [8, 24].

## Роль микробиоты в канцерогенезе

Состав микробиоты кишечника характеризуется стабильностью и эластичностью (восполняемостью), т.е. способностью восстанавливаться после кратковременных изменений в образе жизни, рационе и т.д. Если изменения микробиоты находятся вне пределов ее эластичности, то происходит постоянное изменение ее состава и разрушение симбиотических отношений между хозяином и микробиотой. Все это приводит к недостаточности контроля за патогенными организмами, повреждению эпителиальных клеток, нерегулируемому воспалению [4].

Высказано предположение, что существуют следующие способы, с помощью которых бактерии способствуют развитию КРР:

1. потеря барьерной функции эпителия при КРР приводит к индуцированию комменсальными бактериями воспаления, способствующего образованию опухолей;
2. патогенные бактерии способствуют возникновению воспаления толстой кишки и канцерогенезу;
3. бактерии, несущие генотоксические маркеры, способствуют накоплению генетических

повреждений в эпителиальных клетках кишечника;

4. изменения в составе бактерий или метаболизме регулируют процесс развития опухоли толстой кишки [15].

Микробиота здорового человека продуцирует метаболиты с противовоспалительными свойствами (например, лактобациллы из рода *Firmicutes*). Обилие *Bacteroidetes* и *Firmicutes* отрицательно коррелирует с экспрессией IL-17a и CCL20-хемокина, который, как показано, способствует пролиферации и миграции раковых клеток [28]. Напротив, виды *Enterobacteriaceae* (*Enterobacteriales*) и *Proteobacteria* участвуют в метаболизме арахидоновой и линолевой кислот, уровни которых выше при наличии воспалительных изменений в кишечнике и КРР [3].

Исследование показало повышенный риск КРР у людей, придерживающихся западной диеты, богатой красным и обработанным мясом, алкоголем и низким содержанием клетчатки из хлеба и утренних хлопьев, в отличие от людей, которые ели рыбу, птицу, сыр, фрукты, овощи, чай или кофе. Чрезмерное потребление красного и переработанного мяса способствует размножению факультативных анаэробных бактерий (*Bacteroidetes*, *Firmicutes* и других), продуцирующих канцерогенную N-Нитрозо-N-Метилмочевину, что объясняет эпидемиологическую связь между потреблением красного мяса и КРР [24].

Конечные продукты бактериального метаболизма и их поверхностные токсины способны вызывать воспаление, которое может привести к злокачественным трансформациям. Бактериальные метаболиты могут быть генотоксичными, высвобождая формы реактивного кислорода, они вызывают окислительный стресс, при этом происходит повреждение эукариотической ДНК, сшивание ДНК-белков, разрывы цепей и точечные мутации [4].

Микробиота кишечника играет решающую роль в развитии и прогрессировании КРР в качестве важного метаболического и иммунологического регулятора. Этапы канцерогенеза опосредуются инвазией в стенку кишечника, активацией Toll-like рецепторов (TLR), инициацией воспаления, секрецией токсинов. Сбалансированный микробиом кишечника играет жизненно важную роль в развитии и созревании здоровой иммунной системы. TLR необходимы для распознавания микробов, активации врожденного иммунитета и поддержания

гомеостаза в микроокружении кишечника. В здоровом кишечнике TLR-3 и TLR-5 экспрессируются постоянно, в то время как TLR-2 и TLR-4 экспрессируются в незначительных количествах. Эта регуляция имеет решающее значение в предотвращении воспалительной иммунной активации в ответ на воздействие комменсальных микроорганизмов [24]. Кишечные микробы, помимо воздействия на TLR, влияют также на иммунную систему хозяина посредством Nod-подобных рецепторов, секреции метаболитов (бутирата, L-триптофана, индола, желчных кислот, ретиноевой кислоты), изменения сигнальных путей (сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции) и микро РНК [23, 30].

Сравнение количества отдельных видов и родов выявило значительные различия между составом микробиоты слизистой оболочки пациентов КРР и здоровой группой. У пациентов с КРР было повышенное количество *Bacteroides*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Oscillibacter*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Parvimonas*, *Fusobacterium*. Несмотря на коллективные различия между субъектами с раком и контрольной группой, микробиота, связанная с опухолевыми и здоровыми тканями у одного и того же человека, существенно не отличалась. Обнаружено, что микробиота людей с полипами (для этой группы изучалась в основном пораженная ткань) значительно отличалась от микробиоты контрольной группы, что говорит о том, что различия в составе микробиоты у больных КРР не являются вторичными по отношению к раку как таковому [24].

По результатам последних исследований у крыс, у которых был индуцирован ЯК и КРР, наблюдались изменения в соотношении *Firmicutes*, *Verrucomicrobia* и *Actinobacteria* к *Proteobacteria*, *Firmicutes* и *Verrucomicrobia* в сравнении со здоровыми крысами. У животных с индуцированным воспалением в кишечнике наблюдались более высокие уровни *Enterobacteriales*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia-Shigella* и видов *Proteobacteria* по сравнению с контрольной группой, еще более высокие их уровни наблюдались у животных с КРР. При сравнении групп с воспалительным процессом в кишечнике и КРР было обнаружено меньше представителей *Firmicutes* – *Bacilli*, *Lactobacillaceae* и *Lactobacillus* у животных с КРР [8, 29]. Также недавние исследования показали, что фекальная флора пациентов с КРР может вызывать канцерогенез у стерильных мышей [17].

## Энтеротоксигенные представители микробиоценоза

*Streptococcus bovis*, энтеротоксигенные *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и *Peptostreptococcus anaerobius* были отмечены в качестве потенциальных патогенов КРР [8].

## Энтеротоксигенные *Bacteroides fragilis*

*Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) – облигатный анаэроб, который является наиболее часто выявляющимся агентом при эндогенных инфекциях. Патогенность *B. fragilis* связана с его капсулой, мембранными белками и специфическими фер-

ментами, включая энтеротоксин фрагилизин. Энтеротоксигенные *Bacteroides fragilis* были идентифицированы как потенциальный микробный мотиватор возникновения колоректального рака у человека на благодаря его энтеротоксину [8, 29].

Производящий фрагилизин *B. fragilis* (энтеротоксигенный *B. fragilis* – ETBF) связан с развитием диареи у людей и животных. Была обнаружена корреляция между присутствием энтеротоксигенного *B. fragilis* в образцах стула пациента или гена токсина в образцах биопсии толстой кишки и наличием активного воспалительного процесса в стенке кишечника. *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) продуцируют биопленку для колонизации в кишечном тракте, могут вызывать ряд воспалительных реакций из-за токсина *B. fragilis* (BFT), которые приводят к хроническому воспалению кишечника и повреждению тканей и в конце концов к колоректальному раку.

Торрака и др. [29] исследовали распространенность энтеротоксигенного *B. fragilis* в образцах стула у 73 пациентов с КРР и у 59 здоровых пациентов. После экстракции ДНК ген энтеротоксигенного *B. fragilis* был обнаружен в 38% образцов, полученных у больных КРР по сравнению с 12% контрольной группы ( $p = 0,009$ ) [29].

ETBF является генотоксическим фактором патогенности, который регулирует пути бактериального полиаминового катаболизма, высвобождая реактивные формы кислорода, вызывающие окислительный стресс, двухцепочечные разрывы ДНК хозяина, что приводит к воспалительным изменениям и инициирует канцерогенез

в толстой кишке [5]. ETBF запускает экспрессию циклооксигеназы (ЦОГ)-2, которая высвобождает простагландины E2 для индукции воспаления и контроля клеточной пролиферации. BTF вызывает колит, гиперплазию эпителия толстой кишки и инициацию опухоли у мышей с помощью трансдуктора сигнала и активатора транскрипции-3 (STAT3) и провоспалительного ответа T-хелперов. BFT представляет собой цинкзависимый металлопротеазный токсин, который расщепляет белки-супрессоры опухоли и E-кадгерин, что приводит к изменению и усилению ядерной передачи сигналов Wnt/b-катенина и к нарастающей пролиферации клеток опухоли толстой кишки, а также экспрессии протоонкогена MYC. Кроме того, BFT индуцирует передачу сигналов NF-κB (активатор транскрипции), который способствует секреции цитокинов эпителиальными клетками толстой кишки, что, вероятно, связано с уменьшением воспаления слизистой оболочки; последующая передача сигналов NF-κB может ассоциироваться с канцерогенезом, индукцией IL-17 слизистой оболочки. Кроме того, BFT расщепляет E-кадгерин, поэтому изменение сигнальных путей может активировать сперминоксидазу, что также приводит к изменению морфологии клеток и способствует канцерогенезу и необратимому повреждению ДНК [7].

## *Fusobacterium nucleatum*

*Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) – грамотрицательная анаэробная комменсальная бактерия полости рта, которая связана с различными заболеваниями человека, включая КРР.

Бактерии *F. nucleatum* вырабатывают различные факторы вирулентности, в частности FadA, который регулирует адгезию и инвазию бактерий. Экспрессия гена FadA в образцах опухоли кишечника была значительно выше, чем в соседних здоровых тканях [25]. Этот белок позволяет *F. nucleatum* связывать E-кадгерин в эпителиальных клетках, активировать путь β-катенина и индуцировать экспрессию факторов транскрипции, которые способствуют росту опухолевых клеток [7]. Недавно сообщалось, что FadA может повышать экспрессию модулятора Wnt/β-катенин аннексина A1 через E-кадгерин [25]. FadA, связываясь с E-кадгерином эндотелия, представляющий собой линкерную молекулу на эндотелиоцитах, изменяет целостность эндотелия, увеличивает его проницаемость и позволяет бактериям преодолевать гематоэнцефалический барьер, плацентарный барьер, и колонизировать различные части тела. Везикулы наружной мембраны *F. nucleatum* могут разрушать E-кадгерин, тем самым способствуя бактериальной инвазии и метастазированию опухоли [12].

Прикрепление *F. nucleatum* к клеткам КРР через FadA стимулирует высвобождение воспалительных факторов, таких как NF-κB, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-18, которые способствуют пролиферации клеток опухоли. У пациентов с инфекцией *F. nucleatum* индуцируется сильный гумораль-

ный ответ с формированием антител против *F. nucleatum* – IgA и Ig G. Происходит бурная инфильтрация воспалительными клетками, таких как макрофаги, дендритные клетки и гранулоциты, которые создают провоспалительную среду, способствующую возникновению КРР [7]. Макрофаги, инфицированные *F. nucleatum* индуцируют высвобождение воспалительных цитокинов. Естественный цитотоксический рецептор NKp46 натуральных киллеров может напрямую распознавать *F. nucleatum* через свой поверхностный лиганд, секретируя TNF-α для обострения воспаления.

*F. nucleatum* преобладает при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, особенно при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Штаммы *F. nucleatum*, выявленные у пациентов с ВЗК, были значительно более инвазивными, чем штаммы, выделенные у здоровых людей. Высокоинвазивные изоляты *F. nucleatum*, полученные из воспаленной области пациента с болезнью Крона, вызывали интенсивную экспрессию MUC-2 и TNF-α в клетках опухоли толстой кишки. У пациентов с ВЗК высвобождение IL-1β и TNF-α повреждает клетки толстой кишки, нарушает целостность эпителия и слизистого барьера, вызывая синдром повышенной кишечной проницаемости, что увеличивает канцерогенное воздействие *F. nucleatum* за счет более тесного взаимодействия с клетками. Это может частично объяснить, почему пациенты с ВЗК восприимчивы к КРР [12, 25].

## Муцинозный слой стенки кишечника – важнейший противоопухолевый барьер

Слизистая толстой кишки покрыта барьером, состоящим в основном из муцинов, (в частности, муцина 2 типа (MUC2) которые предотвращают прямой контакт эпителия с микробиотой. Защитный барьер организован в два слоя. Внутренний слой слизи прилегает непосредственно к эпителиальным клеткам. Он плотный и не допускает проникновения бактерий. Внешний (неприкрепленный) – естественная среда обитания для комменсальных бактерий. Этот слизистый барьер позволяет нормальной микро-

биоте кишечника обитать в слизи толстой кишки без активации иммунных реакций против них. Дисрегуляция синтеза муцинов – один из косвенных механизмов, участвующих в злокачественной трансформации эпителия толстой кишки. Когда происходит нарушение защитного слизистого барьера, микробиота способна вступать в контакт с эпителием толстой кишки, и, вероятно, это важный этап, инициирующий модификации эпителиальных клеток, вызывающие воспаление кишечника [8].

## Биопленки

Микробная биопленка образуется во внутреннем слое слизи толстой кишки и состоит из полимикробных сообществ. Образование биопленки необходимо для адгезии и роста бактерий. Эти полимикробные биопленки действуют в качестве триггера для проканцерогенных воспалительных реакций, которые в конечном итоге приводят к развитию КРР. Образование биопленки также снижает чувствительность бактерий к радиации и антибактериальным средствам. Таким образом,

биопленки способствуют выживанию и процветанию полимикробных сообществ. Биопленка приводит к перераспределению E-кадгерина эпителия толстой кишки, повышает проницаемость кишечника и вызывает нарушение функции кишечного барьера, что усиливает дисбиоз кишечника [8]. Было отмечено, что появление биопленок чаще наблюдается в биоптатах толстой кишки пациентов с КРР по сравнению со здоровыми людьми [5].

## Заключение

В современных исследованиях продемонстрированы различные причины и факторы риска возникновения рака толстой кишки, включая канцерогенное воздействие микробиоты. Действительно, бактерии способны инициировать воспаление и канцерогенез доказывая свою роль в развитии КРР в испытаниях на мышах. Хроническое воспаление играет решающую роль как для дисбиоза, так и для развития и прогрессии опухолей.

Однако остается неизвестным, является ли дисбиоз у пациентов с КРР причиной или следствием.

Современные методы лечения КРР включают химиотерапию и хирургию, которые связаны со значительными осложнениями. Учитывая высокий риск, широкую распространенность осложнений и непредсказуемый ответ на лечение, необходимо разрабатывать новые, более эффективные стратегии профилактики и терапии КРР. Появляются все новые доказательства того,

что микробиотой можно манипулировать для лечения различных заболеваний, включая рак. Ориентация на микробиом может быть полезной адъювантной стратегией, которая дополнит существующие схемы лечения КРР путем ограничения их неблагоприятных эффектов и повышения их эффективности. Одним из перспективных направлений для изучения профилактики и лечения КРР является трансплантация фекальной микробиоты, а также прицельное использование пробиотиков. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли микробиоты в развитии КРР, идентификации онкогенных штаммов бактерий, определения их взаимодействий в полимикробных сообществах. Это значительно расширит диагностические возможности и позволит разработать эффективные методы профилактики развития злокачественных новообразований толстой кишки.

## Литература | References

1. Zhivotovsky A.S., Kutikhin A. G., Brusina E. B., Citko E. A. Epidemiology of colorectal cancer: a review of risk factors. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2013;(68). (in Russ.)  
Животовский А. С., Кутихин А. Г., Брусина Е. Б., Цитко Е. А. Эпидемиология колоректального рака: обзор факторов риска // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. № 1 (68).
2. Kochkina S.O., Gordeev S. S., Mammadli Z. Z. The influence of human microbiota on the development of colorectal cancer. *Tazovaya hirurgiya i onkologiya*. 2019;9(3):11–7. doi: 10.17650/2686–9594–2019–9–3–11–17
3. Kочкина С. О., Гордеев С. С., Мамедли З. З. Влияние микробиоты человека на развитие колоректального рака. Тазовая хирургия и онкология 2019;9(3):11–7. doi: 10.17650/2686–9594–2019–9–3–11–17
3. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011, 473, 174–180.
4. Astudillo-de la Vega H., Alonso-Luna O., Ali-Pérez J., López-Camarillo C., Ruiz-García E. Oncobiome at the Forefront of a Novel Molecular Mechanism to Understand the Microbiome and Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1168:147–156. doi: 10.1007/978–3–030–24100–1\_10

5. Bhatt A.P., Redinbo M. R., Bultman S. J. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):326–344. doi:10.3322/caac.21398
6. Cheng Wai Teng, et al. The Mechanism of Bacteroides fragilis Toxin Contributes to Colon Cancer Formation. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS.* 2020;27(4): 9–21. doi:10.21315/mjms2020.27.4.2
7. Chen Y., Peng Y., Yu J., Chen T., Wu Y., Shi L., Li Q., Wu J., Fu X. Invasive Fusobacterium nucleatum activates beta-catenin signaling in colorectal cancer via a TLR4/P-PAK1 cascade. *Oncotarget.* 2017 May 9;8(19):31802–31814. doi: 10.18632/oncotarget.15992. PMID: 28423670; PMCID: PMC5458249.
8. Chew S.S., Tan L. T., Law J. W., et al. Targeting Gut Microbial Biofilms-A Key to Hinder Colon Carcinogenesis? *Cancers (Basel).* 2020;12(8):2272. doi:10.3390/cancers12082272
9. De Rosa M., Rega D., Costabile V., et al. The biological complexity of colorectal cancer: insights into biomarkers for early detection and personalized care. *Ther Adv Gastroenterol.* 2016;9(6):861–86. doi:10.1177/1756283X16659790
10. Dominguez-Bello M.G., Blaser M. J., Ley R. E., Knight R. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology.* 2011 May;140(6):1713–9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.011. PMID: 21530737.
11. Ha C., Lam Y. Y., Holmes A. J. Mechanistic links between gut microbial community dynamics, microbial functions and metabolic health. *World J Gastroenterol.* 2014;20(44):16498–517. doi:10.3748/wjg.v20.i44.16498
12. Hashemi Goradel N., Heidarzadeh S., Jahangiri S., Farhood B., Mortezaee K., Khanlarkhani N., Negahdari B. Fusobacterium nucleatum and colorectal cancer: A mechanistic overview. *J Cell Physiol.* 2019 Mar;234(3):2337–2344. doi: 10.1002/jcp.27250. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30191984.
13. Available at: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/colorectal.asp> (Accessed: 05.05.2021)
14. Jandhyala S. M., Talukdar R., Subraman-yam C., et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8787–803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
15. Kang M., Martin A. Microbiome and colorectal cancer: Unraveling host-microbiota interactions in colitis-associated colorectal cancer development. *Semin Immunol.* 2017 Aug;32:3–13. doi: 10.1016/j.smim.2017.04.003. Epub 2017 May 2. PMID: 28465070.
16. Chew S. S., Tan L. T., Law J. W., Pusparajah P., Goh B. H., Ab Mutalib N. S., Lee L. H. Targeting Gut Microbial Biofilms-A Key to Hinder Colon Carcinogenesis? *Cancers (Basel).* 2020 Aug 13;12(8):2272. doi: 10.3390/cancers12082272. PMID: 32823729; PMCID: PMC7465663.
17. Li Y., Kundu P., Seow S. W., de Matos C. T., Aronsson L., Chin K. C., Kärre K., Pettersson S., Greicius G. Gut microbiota accelerate tumor growth via c-jun and STAT3 phosphorylation in APCMin/+ mice. *Carcinogenesis.* 2012;33:1231–1238.
18. McDermott A. J., Huffnagle G. B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2013;142(1):24–31. doi: 10.1111/imm.12231
19. O'Hara A. M., Shanahan F. The Gut Flora as a Forgotten Organ. *EMBO Rep.* 2006;7:688–693. doi:10.1038/sj.embor.7400731
20. Ottman N., Smidt H., de Vos W. M., Belzer C. The function of our microbiota: Who is out there and what do they do? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012;2:1–11. doi:10.3389/fcimb.2012.00104
21. Palmer C., Bik E. M., DiGiulio D. B., Relman D. A., Brown P. O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007 Jul;5(7): e177. doi: 10.1371/journal.pbio.0050177. Epub 2007 Jun 26. PMID: 17594176; PMCID: PMC1896187.
22. Pflughoeft K. J., Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2012;7:99–122. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132421
23. Postler T. S., Ghosh S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system. *Cell Metab.* 2017;26 (1):110–130.
24. Rezasoltani S., Asadzadeh-Aghdaei H., Nazemalhosseini-Mojarad E., Dabiri H., Ghanbari R., Zali M. R. Gut microbiota, epigenetic modification and colorectal cancer. *Iran J Microbiol.* 2017 Apr;9(2):55–63. PMID: 29213996; PMCID: PMC5715278.
25. Rubinstein M. R., Wang X., Liu W., Hao Y., Cai G., Han Y. W. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ $\beta$ -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe.* 2013 Aug 14;14(2):195–206. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.012
26. Sender R., Fuchs S., Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell.* 2016 Jan 28;164(3):337–40. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.013
27. Scholtens P. A. M. J., Oozeer R., Martín R., Ben Amor K., Knol J. The Early Settlers: Intestinal Microbiology in Early Life. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2012;3:425–447. doi:10.1146/annurev-food-022811-101120
28. Shanahan F., O'Toole P. W. Host-microbe interactions and spatial variation of cancer in the gut. *Nat Rev Cancer.* 2014;14:511–12. doi:10.1038/nrc3765
29. Toprak N. U., Yagci A., Gulluoglu B. M., Akin M. L., Demirkalem P., Celenk T., Soyletir G. A possible role of Bacteroides fragilis enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Aug;12(8):782–6. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01494.x
30. Wang X., Yang Y., Huycke M. M. Microbiome-driven carcinogenesis in colorectal cancer: Models and mechanisms. *Free Radic Biol Med.* 2017 Apr;105:3–15. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.504
31. Yatsunenkov T., Rey F. E., Manary M. J., et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486:222–227. doi:10.1038/nature11053