

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-231-11-170-177>

Эффективность аутопробиотиков для восстановления микробиоты и повышения качества жизни у пациентов с колоректальным раком, получающих химиотерапию

Ермоленко Е.И.¹, Барышникова Н.В.^{1,2,3}, Ковалис С.А.⁴, Новикова Н.С.¹, Орлова В.В.¹, Ильина А.С.^{1,4}, Кащенко В.А.^{4,5}, Суворов А.Н.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт Экспериментальной Медицины», (ул. Академика Павлова, д. 126, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

⁴ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова, (Культуры, 4, Санкт-Петербург, Россия)

⁵ Клиника высоких технологий «Белоостров», тер. «Клиника «Белоостров», (зд. 1, к.1, м. р-н Всеволожский, с.п. Южковское, Ленинградская область, Россия)

Для цитирования: Ермоленко Е.И., Барышникова Н.В., Ковалис С.А., Новикова Н.С., Орлова В.В., Ильина А.С., Кащенко В.А., Суворов А.Н. Эффективность аутопробиотиков для восстановления микробиоты и повышения качества жизни у пациентов с колоректальным раком, получающих химиотерапию. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(11): 170–177 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-170-177

✉ Для переписки:

Барышникова

Наталья

Владимировна

baryshnikova_nv

@mail.ru

Ермоленко Елена Игоревна, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией биомедицинской микробиологии, отдел молекулярной микробиологии

Барышникова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Ковалис Сергей Александрович, врач-онколог, химиотерапевт

Новикова Надежда Сергеевна; научный сотрудник

Орлова Виктория Валентиновна; научный сотрудник

Ильина Анастасия Сергеевна; врач-гастроэнтеролог; младший научный сотрудник

Кащенко Виктор Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии; заместитель генерального директора по научно-образовательной работе, главный хирург

Суворов Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отдела молекулярной микробиологии

Резюме

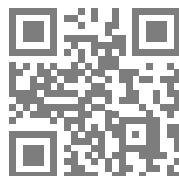
В статье представлены данные, подтверждающие эффективность микробной терапии колоректального рака (КРР), и необходимости использования пробиотиков и аутопробиотиков для коррекции нарушений, связанных с использованием цитостатиков, вызывающих побочные эффекты и дополнительные нарушения кишечного микробиоценоза. Проанализированы литературные данные, свидетельствующие о специфическом действии отдельных химиопрепаратов и пробиотиков. На клиническом примере продемонстрирована эффективность использования индигенных полезных бактерий (аутопробиотических энтерококков), выделенных из организма пациентов с КРР и введенных в период использования 5-фторцитозина, цисплатина и лейковорина. Применение пробиотиков и аутопробиотиков при терапии КРР является перспективным направлением, требующим дополнительных клинических исследований и контроля изменений кишечного микробиоценоза для снижения рисков развития послеоперационных осложнений, повышения эффективности.

Ключевые слова: микробиом, аутопробиотики, пробиотики, *Enterococcus spp.*, дисбиоз кишечника

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075–15–2022–302 (20.04.2022)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: FHNEAF





The effectiveness of autoprobiotics to restore the microbiota and improve the quality of life in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy

E.I. Ermolenko¹, N.V. Baryshnikova^{1,2,3}, S.A. Kovalis⁴, N.S. Novikova¹, V.V. Orlova¹, A.S. Ilyina^{1,4}, V.A. Kashchenko^{4,5}, A.N. Suvorov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, (12, Acad. Pavlov Str, 197376, St. Petersburg, Russia)

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya St, St. Petersburg, 194100, Russia)

³ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, (6/8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia)

⁴ North-Western district scientific and clinical center named after L.G. Sokolov, (St. Petersburg, Russia)

⁵ Beloostrov Clinic of High Technologies, (Vsevolozhsk District, Leningrad Region, Russia)

For citation: Ermolenko E.I., Baryshnikova N.V., Kovalis S.A., Novikova N.S., Orlova V.V., Ilyina A.S., Kashchenko V.A., Suvorov A.N. The effectiveness of autoprobiotics to restore the microbiota and improve the quality of life in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(11): 170–177. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-170-177

✉ **Corresponding author:**

Natalia V.

Baryshnikova

baryshnikova_nv

@mail.ru

Elena I. Ermolenko, Doctor of Medical Sciences, Head, Laboratory of Biomedical Microecology; Professor, Faculty of Medical Microbiology, Department of Medical Microbiology; ORCID: 0000-0002-2569-6660

Natalia V. Baryshnikova, PhD, MD, Junior Researcher at Laboratory of Medical and Social Pediatric Problems at Federal State budgetary Educational; Associate Professor of Internal Diseases Department of Dental Faculty; Researcher at Molecular Microbiology Laboratory; ORCID: 0000-0001-7429-0336

Sergey A. Kovalis, oncologist; ORCID: 0000-0001-6990-3193

Nadezhda S. Novikova, Researcher

Orlova Victoria Valentinovna, Researcher; ORCID: 0000-0003-2152-1019

Anastasia S. Ilyina, Gastroenterologist; Junior Researcher; ORCID: 0000-0002-7925-7743

Viktor A. Kashchenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, MD, Head of the Department of faculty surgery; Deputy Director for scientific and education work, Chief Surgeon; ORCID: 0000-0002-4958-5880

Alexander N. Suvorov, Doctor of Medical Sciences, Professor, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Molecular Microbiology; ORCID: 0000-0003-2312-5589

Summary

The article presents data on the effectiveness of microbial therapy for colorectal cancer (CRC) and the need to use probiotics and autoprobiotics to correct disorders associated with the use of cytostatics that cause side effects and additional disorders of intestinal myrobiocenosis. The literature data indicating the specific effect of individual chemotherapy drugs and probiotics are analyzed. The clinical example demonstrates the effectiveness of the use of indigenous beneficial bacteria (autoprobiotic enterococci) isolated from the body of patients with CRC and introduced during the use of 5-fluorocytosine, cisplatin and leucovorin. The use of probiotics and autoprobiotics in the treatment of CRC is a promising area that requires additional clinical studies and monitoring of changes in intestinal microbiocenosis to reduce the risks of postoperative complications, increase the effectiveness and tolerability of the basic chemotherapeutic regimen, as well as improve the quality of life.

Keywords: microbiome, autoprobiotics, probiotics, *Enterococcus* spp., gut dysbiosis

Funding. The work was carried out with the support of the Ministry of Education and Science of Russia, Agreement N 075-15-2022-302 (20.04.2022)

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

Онкологические заболевания, в том числе злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности колоректальный рак (КРР), являются одной из лидирующих причин смертности в мире. Нарушения кишечной микробиоты присутствуют у 100% пациентов с онкологической патологией пищеварительной системы, что клинически проявляется возникновением абдоминального болевого

синдрома, признаков диспепсии (урчание, вздутие живота, нарушение стула как в сторону запоров, так и диареи) и снижает качество жизни больных. Наиболее хорошо изучены изменения микробиоты у пациентов с КРР. Результаты мета-анализа Wu N. и соавт. (2013) выявили при КРР сокращение биологического разнообразия и увеличение количественного и процентного содержания таких родов, как *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*,

Eubacterium, *Prevotella*, *Clostridium*, *Campylobacter*, *Streptococcus*, условно-патогенных представителей семейства *Enterobacteriaceae* [1] специфических видов бактерий, включая *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra* и *Peptostreptococcus stomatis*, *Enterobacter* spp. [2, 3, 4]. Значительную роль в генезе КРР играют патогенные *Escherichia coli* [5], *Enterococcus faecalis* [6], муколитические бактерии *Akkermansia muciniphila* [7] и индукторы синтеза холестерина *Peptostreptococcus anaerobius*, стимулирующие пролиферацию колоноцитов [8]. В то же время бактерии, принадлежащие к родам *Collinsella*, *Slackia*, *Faecalibacterium* и *Roseburia*, проявляют противоонкогенный эффект [9–12].

Хирургическое вмешательство в сочетании с назначением антибактериальных препаратов обычно приводит к более выраженным последствиям, о чем свидетельствуют значительные не только изменения клинических и лабораторных показателей, но и состава микробиоты. Серьезными осложнениями терапии КРР в послеоперационный период являются: абдоминальный сепсис, псевдомембранозный колит, дисбактериоз, связанный с приёмом антибиотиков, неспецифический колит, мукозит, включая, но не ограничиваясь ими [13, 14, 15].

Помимо оперативного вмешательства, у многих пациентов в комплексном лечении КРР используется химиотерапия. Химиотерапевтические препараты могут действовать на всех стадиях клеточного цикла и воздействовать на ДНК, топоизомеразу или тубулин, предотвращая рост и пролиферацию раковых клеток. Однако из-за отсутствия узко специфических мишеней для химиотерапевтических средств все еще возникают неизбежные осложнения, связанные с цитотоксическими эффектами. Большое количество побочных эффектов химиотерапии связано с тем, что, цитостатики негативно влияют на микробиоту желудочно-кишечного тракта пациентов и вызывают дисбиоз, который и так неминуемо присутствует при онкопатологии [16]. Одним из наиболее важных последствий химиотерапии при КРР является кишечный мукозит, в развитие которого непосредственно вовлечена микробиота кишечника [17, 18]. Наибольшее токсическое действие на эпителиоциты ЖКТ оказывают антрациклины, антимаболиты, таксаны, другие цитостатические и иммуносупрессивные средства особенно в комбинации с препаратами платины [17, 18].

С другой стороны, микробиота кишечника может увеличивать или наоборот снижать эффективность цитостатиков. Присутствие бактерий в среде, окружающей опухоль, может изменять химическую структуру химиотерапевтических средств и влиять на их активность и локальную концентрацию. Влияние кишечной и опухолевой микробиоты на эффективность и побочные эффекты химиотерапии изучается, что облегчает разработку индивидуальных стратегий лечения онкологических больных [19].

Например, механизм действия оксалиплатина (платиновый противоопухолевый препарат 3-го поколения и платиновый аналог диаминоциклопексана, в котором аминогруппа цисплатина заменена на 1,2-диаминоциклопексановую группу) заключается в воздействии на ДНК и ингибировании репликации ДНК, что аналогично действию других препаратов

алкилирующего типа, содержащих в составе молекул двухвалентную платину. Препарат сочетается с другими противоопухолевыми средствами, например, в сочетании с 5-фторурацилом обладает синергическим эффектом, а также по данным исследований *in vitro* и *in vivo*, не формирует перекрестной резистентности к цисплатину, широко применяемому при лечении опухолей желудочно-кишечного тракта. Обращает на себя внимание, что противоопухолевый эффект оксалиплатина зависит от микробиоты кишечника [20]. Микробиота кишечника стимулирует выработку активных форм кислорода (АФК) в миелоидных клетках, инфильтрирующих опухоль, в свою очередь, высокие уровни активных форм кислорода приводят к окислительному стрессу, который приводит к генотоксичности оксалиплатина и вызывает гибель раковых клеток [21]. Предполагается, что сигнальный путь TLR4-MYD88 вовлечен в этот процесс [22, 23]. Нарушение гомеостаза кишечной микробиоты снижает выработку активных форм кислорода, что приводит к снижению эффективности химиотерапии и цитотоксичности после химиотерапии [24]. Кроме того, при применении антибиотиков снижается приток иммунных клеток, важных для подавления опухоли, и их провоспалительный потенциал также снижается. Это открытие позволяет предположить, что микробиом оказывает иммуномодулирующее действие в ответ на химиотерапевтические препараты [25]. В свою очередь, оксалиплатин индуцирует транслокацию определенных видов бактерий, таких как *Lactobacillus yohimbe* и *Enterococcus hirshutus*, из просвета кишечника во вторичные лимфоидные органы, что приводит к инициации реакции памяти Th1 [19]. Интересно, что другие химиотерапевтические препараты, такие как алкилирующие агенты, антрациклины, баводотоксины, химотрипсин и побочные токсины, могут оказывать сходное действие с химиотерапевтическими препаратами на основе платины, продуцируя высокие уровни активных форм кислорода [26]. Эти данные свидетельствуют об улучшающем влиянии кишечной микробиоты на эффективность химиотерапии рака [27].

Цисплатин, отдельно или в комбинации с другими цитостатиками, широко используется для лечения нескольких прогрессирующих солидных опухолей, таких как рак головы и шеи, яичников, шейки матки, желчевыводящих путей, легких и яичек. Известно, что цисплатин оказывает антибиотическое действие как на грамотрицательные, так и на грамположительные штаммы, такие как *Bacillus* spp. и *E. coli* [28]. Микробиота кишечника, по-видимому, также влияет на противораковую активность цисплатина. Снижение противораковой эффективности солей платины было отмечено у животных, которых лечили антибиотиками, действующими на грамположительные бактерии. Эти эффекты связаны с транслокацией грамположительных бактерий при развитии мукозита и последующей индукцией цитотоксических активных форм кислорода и инфильтрацией опухоли патогенными Th-17 клетками [29].

В дополнение к приобретенной резистентности, клиническое применение 5-фторурацила ограничено желудочно-кишечной токсичностью и мукозитом. Изучение влияния кишечных микробов

на токсичность, связанную с 5-фторурацилом, может помочь выявить потенциальные мишени (т.е. сами бактерии или бактериально-опосредованные пути), тем самым снижая побочные эффекты химиотерапии. Влияя на метаболические пути, например, энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, 5-фторурацил приводит к дисбалансу кишечных микроорганизмов. Даже однократная внутривенная инъекция 5-фторцирацила [26] может вызвать мукозит по всему желудочно-кишечному тракту и сделать слизистую оболочки кишки склонной к изъязвлению и инфекции [30]. Последующее воспаление способствует усилению мукозита кишечника и может привести к бактериемии и сепсису. После применения 5-фторцирацила относительное количество патогенных грамотрицательных бактерий в полости рта и кишечнике крыс увеличивалось, а барьерная функция слизистой оболочки нарушалась. Было увеличено количество кишечных бактерий, перемещенных в шейные и брыжеечные лимфатические узлы. В нескольких доклинических исследованиях сообщалось о резком переходе от комменсальных бактерий (т.е. бифидобактерий и лактобацилл) на фоне увеличения условно-патогенных эшерихий, клостридий и энтерококков [31]. Сообщается, что образование АФК и выработка провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли- α , участвуют в развитии мукозита, вызванного 5-фторурацилом [30]. Появляется все больше доказательств того, что микробиота кишечника может играть определенную роль в развитии мукозита, вызванного 5-фторцирацилом. Yuan et al. (2018) [32] исследовали микробиоту кишечника мышей, получавших 5-фторурацил. Используя мышиную модель колоректального рака и высокопроизводительное секвенирование, они продемонстрировали, что высокоактивная антиретровирусная терапия антибиотиками снижает противоопухолевую эффективность 5-фторцирацила у мышей. Однако добавление пробиотиков после лечения 5-фторцирацилом не привело к значительному повышению эффективности лечения 5-фторцирацилом.

Показано, что микробиота кишечника участвует в регуляции иммунного ответа хозяина, вызванного циклофосфамидом. Исследования на мышинных моделях показали, что циклофосфамид может нарушать слизистый слой кишечника и изменять микробиоту кишечника, что сопровождалось накоплением моноцитов в lamina propria и транслокацией специфических грамположительных бактерий во вторичные лимфоидные органы (брыжеечные лимфатические узлы и селезенку) [33, 34].

Кроме того, качество жизни снижается на фоне стресса из-за постановки диагноза колоректального рака и повышенного риска развития тревожно-депрессивных расстройств, что также сопряжено с дисбиозом толстой кишки.

Для предотвращения развития дисбиоза на фоне проведения химиотерапии и после нее пациенту требуется назначение препаратов, способствующих восстановлению кишечной микробиоты. Их положительная роль в коррекции микробиоты, нарушенной в результате применения цитостатиков, доказана рядом исследований – как на лабораторных животных, так и с участием пациентов [35–38].

Рекомендуется максимально ранняя коррекция нарушений кишечной микробиоты, которая не только будет способствовать снижению воспаления в толстой кишке, быстрому восстановлению моторики пищеварительной трубки, уменьшению признаков диспепсии, но и благоприятно скажется на уменьшения выраженности диспепсии, сопряженной с введением химиопрепаратов, и качестве жизни пациентов с КРР.

Пробиотические бактерии, такие как *Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum*, *Bacillus mesentericus*, *Lactobacillus plantarum* 299v, *L. plantarum*, *L. casei*, *Bifidobacterium* spp. (в частности, *B. longum*) и *Saccharomyces cerevisiae*, проявляли противоопухолевые эффекты [39–43].

Антиканцерогенная эффективность пробиотиков связана с ингибированием колонизации патогенными бактериями слизистой оболочки кишечника, усилением барьерных функций, стимуляцией выработки муцина и экспрессии белков плотных связей. Кроме того, они стимулируют «гомеостатические» иммунные реакции, усиливая пролиферацию Treg-клеток, регулируя выработку провоспалительных цитокинов и усиливая апоптоз в раковых клетках [44]. Прием пробиотиков рекомендуется при комплексном лечении пациентов с КРР на всех этапах, включая периперационный и отдаленный послеоперационный периоды, а также в процессе проведения и после химиотерапии и лучевой терапии [13, 45, 46].

Однако, пробиотики не всегда эффективны в послеоперационном периоде и для борьбы с последствиями химиотерапии, что может быть объяснено низкой приживаемостью чужеродных для организма пробиотических штаммов, в том числе из-за феномена колонизационной резистентности, а также быстрым выведением их из организма (через 3–5 дней). В некоторых случаях, пробиотики приводят к побочным эффектам, таким как ацидоз, диспепсия и инфекционные осложнения [47].

Для коррекции кишечного дисбиоза у пациентов с онкопатологией, получающих цитостатики, с учетом необходимости персонализированного подхода при выборе пробиотических средств также должны быть рассмотрены аутопробиотики. Аутопробиотические штаммы бактерий – облигатные представители нормальной микробиоты изолированные от конкретного индивидуума и предназначенные для коррекции его микроэкологии. В организме с первых лет жизни формируется иммунологическая толерантность к индигенным представителям микробиоты, и они не вступают в конфликтные отношения с другими резидентными представителями микробиоты человека [48], что позволяет им длительное время задерживаться в кишке и оказывать более существенный эффект, чем промышленные пробиотики. Применение аутопробиотиков в качестве персонализированного функционального пищевого продукта (ПФПП) – новый терапевтический подход, имеющий ряд преимуществ по сравнению с применением промышленных пробиотиков. Важным преимуществом применения индигенных непатогенных штаммов являются: адаптация к условиям обитания в организме, наличие иммунологической толерантности к резидентным представителям микробиоты,

Таблица 1. Результаты опросника GSRS в динамике у больного КРР на фоне использования аутопробиотических энтерококков

Примечания: АП1 – показатели до курса аутопробиотика, АП2 – показатели после курса аутопробиотика

Показатели, баллы/периоды оценки данных	Абдоминальная боль	Рефлюкс	Диарея	Диспепсия	Запор
АП1	1	1	4	3	1
АП2	0	0	1	1	0

биологическая совместимость с другими представителями микробиоты хозяина. Благотворное влияние аутопробиотических энтерококков на пищеварение, иммунную, эндокринную и нервную системы организма подтверждено на модели экспериментального дисбиоза и при пилотных клинических исследованиях с участием больных с синдромом раздражённого кишечника, метаболическим синдромом и после оперативного вмешательства при терапии КРР, аксиальным спондилоартритом и болезнью Паркинсона [48–54]. Также нами начато исследование влияния аутопробиотических энтерококков на организм и его микробиоту при введении больным с КРР на фоне химиотерапии. Ниже представлен клинический случай, демонстрирующий эффективность аутопробиотика в терапии КРР.

Пациенту У., возраст 47 лет, с диагнозом колоректального рака назначена химиотерапия. После осмотра гастроэнтеролога и взятия пробы у пациента, который в течение более 10 дней не принимал антибиотики, пробиотические продукты и препараты, была взята проба фекалий и до проведения операции у пациента был выделен аутопробиотический энтерококк *E. faecium* № А1240. Пациент принимал аутопробиотический штамм *E. faecium* по 50 мл 2 раза в день перорально вне зависимости от приема пищи на фоне инъекций химиопрепаратов (цисплатина, лейковорина и фторцитозина) с первого дня химиотерапии. Был использован аутопробиотик в жидкой форме, в дозе 8 Ig КОЕ/мл, продолжительность курса составила 10 дней

До и после окончания курса приема аутопробиотика выполнялись: 1) анализ частоты и консистенции стула, 2) оценка состояния пищеварительной системы и психоэмоционального статуса с помощью специальных опросников: оценка диспепсии по шкале оценки гастроэнтерологических жалоб (GSRS- Gastrointestinal Symptom Rating Scale) [55], опросник для оценки качества жизни SF-36 [56, 57],

3) исследование кишечной микробиоты. По результатам опросников прием аутопробиотика способствовал уменьшению проявлений диспепсии, профилактике тяжелой диареи, частота стула не повышалась более трех раз в сутки, несмотря на проведение химиотерапии (табл. 1).

Пациент отметил переносимость химиотерапевтического лечения как удовлетворительную, при обследовании повышения АЛТ, АСТ, признаков мукозита и/или учащения стула более 3 раз в день в течение нескольких дней подряд зафиксировано не было. На третий день лечения были отмечены диарея до 3–5 раз в сутки, на 1 час – сужение полей зрения, урчание, вздутие живота, которые купировались самостоятельно и были расценены как побочные эффекты химиотерапии.

Показатели качества жизни по данным опросника SF-36 улучшались по шкалам как физического, так и психического функционирования (табл. 2).

Анализ состава фекальной микробиоты методом ПЦР в реальном времени показал значимое улучшение (табл. 3).

Важность приема аутопробиотика на проявления клинических осложнений была подтверждена развитием побочных эффектов цитостатиков во время второго курса терапии без аутопробиотической поддержки. Без пробиотической и аутопробиотической поддержки у пациента на второй день курса появились диарея до 15–20 раз в сутки, боль в животе, признаки мукозита. Для стабилизации состояния пациент госпитализирован.

По-видимому, использование ПФПП на основе аутопробиотического штамма *E. faecium* на фоне химиотерапии больного с КРР, нивелировало последствия приёма коктейля из цитостатиков (5-фторцитозина, цисплатина и лейковорина), что с большой вероятностью было связано с коррекцией нарушений кишечной микробиоты у пациентов с КРР, которая под влиянием цитостатиков подвергается дополнительному негативному воздействию.

Таблица 2. Результаты опросника SF-36 (оценка качества жизни) у больного КРР на фоне использования аутопробиотических энтерококков (баллы)

Примечания: АП1 – показатели до курса аутопробиотика, АП2 – показатели после курса аутопробиотика

Контролируемые параметры физического и психического функционирования	АП1	АП2
PF-физическое функционирование	77	95
RP-ролевое физическое функционирование	48	86
BP-шкала боли	54	70
GH-общее здоровье	49	63
VT-жизне-способность	49	64
SF-социальное функционирование	59	84
RE-ролевое эмоциональное функционирование	57	80
MH-психологическое функционирование	57	68

Таблица 3.
Результаты ПЦР-РВ
у больного КРР до
и после исполь-
зования ауто-
пробиотических
энтерококков
Примечания:
АП1 – показатели
до курса ауто-
пробиотики, АП2 –
показатели после
курса аутопробио-
тика

№ п/п	Показатель	До терапии АП1	После терапии АП2	Норма
1	Общая бактериальная масса	3*10 ¹³	10 ⁸	Не более 10 ¹²
2	<i>Lactobacillus</i> spp.	менее 10 ⁵	менее 10 ⁵	10 ⁷ –10 ⁸
3	<i>Bifidobacterium</i> spp.	2*10 ⁸	менее 10 ⁵	10 ⁹ –10 ¹⁰
4	<i>Escherichia coli</i>	2*10 ⁹	10 ⁸	10 ⁷ –10 ⁸
5	<i>Bacteroides</i> spp.	3*10 ¹³	9*10 ⁶	10 ⁹ –10 ¹²
6	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	не обнаружено	2*10 ⁶	10 ⁸ –10 ¹¹
7	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	не обнаружено	не обнаружено	любое
8	<i>Akkermansia muciniphila</i>	не обнаружено	не обнаружено	не более 10 ¹¹
9	<i>Enterococcus</i> spp.	не обнаружено	не обнаружено	не более 10 ⁸
10	<i>Escherichia coli</i> энтеропатогенные	не обнаружено	не обнаружено	не более 10 ⁴
11	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	не обнаружено	не обнаружено	не более 10 ⁴
12	<i>Klebsiella oxytoca</i>	не обнаружено	не обнаружено	не более 10 ⁴
13	<i>Candida</i> spp.	не обнаружено	не обнаружено	не более 10 ⁴
14	<i>Staphylococcus aureus</i>	не обнаружено	не обнаружено	не более 10 ⁴
15	<i>Clostridium difficile</i>	не обнаружено	не обнаружено	отсутствует
16	<i>Clostridium perfringens</i>	не обнаружено	не обнаружено	отсутствует
17	<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	10 ¹⁰	не обнаружено	не более 10 ⁴
18	<i>Citrobacter</i> spp.	не обнаружено	не обнаружено	не более 10 ⁴
19	<i>Enterobacter</i> spp.	8*10 ⁸	не обнаружено	не более 10 ⁴
20	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	не обнаружено	не обнаружено	отсутствует
21	<i>Parvimonas micra</i>	не обнаружено	не обнаружено	отсутствует
24	Отношение <i>Bacteroides fragilis</i> group/ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	>100	4,5	0,01–100

Заключение

Использование пробиотиков и аутопробиотиков при терапии КРР является перспективным направлением, требующим дополнительных клинических исследований и контроля изменений кишечного микробиоценоза для снижения рисков развития послеоперационных осложнений, повышения эффективности и переносимости базисной химиотерапевтической схемы, а также

повышения качества жизни. Это позволит оптимизировать выбор пробиотических средств и с большой вероятностью докажет дополнительные преимущества персонализированного подхода с использованием индигенных полезных непатогенных представителей микробиоты кишечника больных при лечении онкологических заболеваний.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075–15–2022–302 (20.04.2022)
The work was carried out with the support of the Ministry of Education and Science of Russia, Agreement N 075–15–2022–302 (20.04.2022).

Литература | References

1. Wu N., Yang X., Zhang R. et al. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. *Microb Ecol.* 2013 Aug;66(2):462–70. doi: 10.1007/s00248–013–0245–9.

2. Tarashi S., Siadat SD., Ahmadi Badi S. et al. Gut Bacteria and their Metabolites: Which One Is the Defendant for Colorectal Cancer? *Microorganisms.* 2019 Nov 13;7(11):561. doi: 10.3390/microorganisms7110561.

3. Johnson C.M., Wei C., Ensor J.E. et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control.* 2013 Jun;24(6):1207–22. doi: 10.1007/s10552–013–0201–5.

4. Yu J., Feng Q., Wong S.H. et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut.* 2017 Jan;66(1):70–78. doi: 10.1136/gutjnl-2015–309800.

5. Cougnoux A., Delmas J., Gibold L. et al. Small-molecule inhibitors prevent the genotoxic and protumoural effects induced by colibactin-producing bacteria. *Gut.* 2016 Feb;65(2):278–85. doi: 10.1136/gutjnl-2014–307241.

6. Sánchez-Alcoholado L., Ramos-Molina B., Otero A. et al. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development and Therapy Respons. *Cancers (Basel).* 2020 May 29;12(6):1406. doi: 10.3390/cancers12061406.

7. Karamzin A.M., Ropot A.V., Boshian R.E. Relationship of the mucin-degrading bacterium *Akkermansia muciniphila* with colorectal cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;178(6): 158–165. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-178–6–158–165.

8. Tsoi H., Chu ESH., Zhang X. et al. Peptostreptococcus anaerobius Induces Intracellular Cholesterol Biosynthesis in Colon Cells to Induce Proliferation and Causes Dysplasia in Mice. *Gastroenterology.* 2017 May;152(6):1419–1433.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.009.

9. Dulal S., Keku T.O. Gut microbiome and colorectal adenomas. *Cancer J.* 2014 May-Jun;20(3):225–31. doi: 10.1097/PPO.0000000000000050.

10. Wu X., Wu Y., He L., Wu L., Wang X., Liu Z. Effects of the intestinal microbial metabolite butyrate on the

- development of colorectal cancer. *J Cancer*. 2018 Jun 15;9(14):2510–2517. doi: 10.7150/jca.25324.
11. Kochkina S.O., Gordeev S.S., Mamedli Z.Z. Role of human microbiota in the development of colorectal cancer. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2019; 9(3):11–17. doi: 10.17650/2686–9594–2019–9–3–11–17.
 12. Alasiri G.A. Effect of gut microbiota on colorectal cancer progression and treatment. *Saudi Med J*. 2022 Dec;43(12):1289–1299. doi: 10.15537/smj.2022.43.12.20220367.
 13. Zakharenko A.A., Suvorov A.N., Shlyk I.V., Ten O.A., Dzhamilov S.R., Natkha A.S., Trushin A.A., Belyaev M.A. Disorders of a microbiocenosis of intestines at patients with a colorectal cancer and ways of their correction (review). *Coloproctology*. 2016; 2 (56): 48–56. doi: 10.33878/2073–7556–2016–0–2–48–56.
Захаренко А.А., Суворов А.Н., Шлык И.В., Тен О.А., Жамилов Ш.Р., Натха А.С., Беляев М.А. Нарушения микробиоты кишечника у больных колоректальным раком и способы их коррекции (обзор литературы). *Колопроктология* 2016; 2: 48–56. (in Russ.) doi: 10.33878/2073–7556–2016–0–2–48–56.
 14. Johnson C.M., Wei C., Ensor J.E., Smolenski D.J., Amos C.I., Levin B. et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer causes & control*. 2013 Mar; 4: 1207–1222. doi: 10.1007/s10552–013–0201–5.
 15. Kharchenko E.P., Soloviev I.A. microbiota, immune system and colorectal cancer. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2017; 4: 11–19. (In Russ.) doi: 10.17650/2220–3478–2017–7–4–11–19.
Харченко Е.П., Соловьев И.А. Микробиота, иммунная система и колоректальный рак. *Тазовая хирургия и онкология*. 2017; 4: 11–19. doi: 10.17650/2220–3478–2017–7–4–11–19.
 16. Cammarota G., Ianiro G. Gut Microbiota and Cancer Patients: A Broad-Ranging Relationship. *Mayo Clin Proc*. 2017 Nov;92(11):1605–1607. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.009.
 17. Li H. L. et al. Alteration of gut microbiota and inflammatory cytokine/chemokine profiles in 5-fluorouracil induced intestinal mucositis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2017;(7):455.
 18. Yeung C.Y. et al. Amelioration of chemotherapy-induced intestinal mucositis by orally administered probiotics in a mouse model. *PloS one*. 2015;10(9): e0138746.
 19. Yin B., Wang X., Yuan F., Li Y., Lu P. Research progress on the effect of gut and tumor microbiota on antitumor efficacy and adverse effects of chemotherapy drugs. *Front. Microbiol*. 2022;13:899111. doi: 10.3389/fmicb.2022.899111.
 20. Raymond E., Chaney S.G., Taamma A., Cvitkovic E. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol*. 1998 Oct;9(10):1053–71. doi: 10.1023/a:1008213732429.
 21. Ozben T. Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy. *J Pharm Sci*. 2007 Sep;96(9):2181–96. doi: 10.1002/jps.20874.
 22. Cogdill A.P., Gaudreau P.O., Arora R., Gopalakrishnan V., Wargo J.A. The Impact of Intratumoral and Gastrointestinal Microbiota on Systemic Cancer Therapy. *Trends Immunol*. 2018 Nov;39(11):900–920. doi: 10.1016/j.it.2018.09.007.
 23. von Frieling J., Fink C., Hamm J. et al. Microbial Effects on Epithelial Proliferation, Carcinogenesis, and Cancer Therapy. *Front Microbiol*. 2018 Sep 20;9:2020. doi: 10.3389/fmicb.2018.02020.
 24. Iida N., Dzutsev A., Stewart C.A. et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*. 2013 Nov 22;342(6161):967–70. doi: 10.1126/science.1240527.
 25. Wilkinson E.M., Ilhan Z.E., Herbst-Kralovetz M.M. Microbiota-drug interactions: Impact on metabolism and efficacy of therapeutics. *Maturitas*. 2018 Jun;112:53–63. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.03.012.
 26. Lin C., Cai X., Zhang J. et al. Role of Gut Microbiota in the Development and Treatment of Colorectal Cancer. *Digestion*. 2019;100(1):72–78. doi: 10.1159/000494052.
 27. Perez-Chanona E., Trinchieri G. The role of microbiota in cancer therapy. *Curr Opin Immunol*. 2016 Apr;39:75–81. doi: 10.1016/j.coi.2016.01.003.
 28. Joyce K., Saxena S., Williams A. et al. Antimicrobial spectrum of the antitumor agent, cisplatin. *J Antibiot (Tokyo)*. 2010 Aug;63(8):530–2. doi: 10.1038/ja.2010.64.
 29. Pflug N., Kluth S., Vehreschild J.J. et al. Efficacy of antineoplastic treatment is associated with the use of antibiotics that modulate intestinal microbiota. *Oncoimmunology*. 2016 Apr 22;5(6): e1150399. doi: 10.1080/2162402X.2016.1150399.
 30. Pereira V.B., Melo A.T., Assis-Júnior E.M. et al. A new animal model of intestinal mucositis induced by the combination of irinotecan and 5-fluorouracil in mice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Feb;77(2):323–32. doi: 10.1007/s00280–015–2938-x.
 31. Nijhuis A., Thompson H., Adam J. et al. Remodelling of microRNAs in colorectal cancer by hypoxia alters metabolism profiles and 5-fluorouracil resistance. *Hum Mol Genet*. 2017 Apr 15;26(8):1552–1564. doi: 10.1093/hmg/ddx059.
 32. Yuan L., Zhang S., Li H. et al. The influence of gut microbiota dysbiosis to the efficacy of 5-Fluorouracil treatment on colorectal cancer. *Biomed Pharmacother*. 2018 Dec;108:184–193. doi: 10.1016/j.biopha.2018.08.165.
 33. Daillère R., Vétizou M., Waldschmitt N. et al. Enterococcus hirae and Barnesiella intestinihominis Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. *Immunity*. 2016 Oct 18;45(4):931–943. doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.009.
 34. Viaud S., Saccheri F., Mignot G. et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*. 2013 Nov 22;342(6161):971–6. doi: 10.1126/science.1240537.
 35. Quaresma M. et al. Probiotic mixture containing *Lactobacillus spp.* and *Bifidobacterium spp.* attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice. *Nutrition and Cancer*. 2020;72(8):1355–1365.
 36. Yeung C.Y. et al. Amelioration of chemotherapy-induced intestinal mucositis by orally administered probiotics in a mouse model. *PloS one*. 2015;10(9): e0138746.
 37. Tooley K.L. et al. Oral ingestion of *Streptococcus thermophilus* diminishes severity of small intestinal mucositis in methotrexate treated rats. *Cancer biology & therapy*. 2006;5(6):593–600.
 38. Österlund P. et al. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *British journal of cancer*. 2007;97(8):1028–1034.
 39. Floch M.H. The Role of Prebiotics and Probiotics in Gastrointestinal Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018 Mar;47(1):179–191. doi: 10.1016/j.gtc.2017.09.011.
 40. Zaharuddin L., Mokhtar N.M., Muhammad Nawawi K.N., Raja Ali R.A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal

- cancer. *BMC Gastroenterol.* 2019 Jul 24;19(1):131. doi: 10.1186/s12876-019-1047-4.
41. Consoli M.L., da Silva R.S., Nicoli J.R. et al. Randomized Clinical Trial: Impact of Oral Administration of *Saccharomyces boulardii* on Gene Expression of Intestinal Cytokines in Patients Undergoing Colon Resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Nov;40(8):1114–1121. doi: 10.1177/0148607115584387.
42. Krebs B. Prebiotic and Synbiotic Treatment before Colorectal Surgery – Randomised Double Blind Trial. *Coll Antropol.* 2016 Apr;40(1):35–40. PMID: 2730123.
43. Kim C.E., Yoon L.S., Michels K.B., Tranfield W., Jacobs J.P., May F.P. The Impact of Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplements and Yogurt Consumption on the Risk of Colorectal Neoplasia among Adults: A Systematic Review. *Nutrients.* 2022 Nov 21;14(22):4937. doi: 10.3390/nu14224937.
44. Khakimova G.G., Tryakin A.A., Zabolina T.N., Tsukanov A.S., Aliev V.A., Gutorov S.L. The Role of the Intestinal Microbiome in the Immunotherapy of Colon Cancer. *Malignant tumours.* 2019;9(2):5–11. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-5-11.
Хакимова Г.Г., Трякин А.А., Заботина Т.Н., Цуканов А.С., Алиев В.А. Роль кишечной микробиоты при иммунотерапии рака толстой кишки. Злокачественные опухоли 2019;9(2):5–11. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-5-11.
45. Pitsillides L., Pellino G., Tekkis P., Kontovounisios C. The Effect of Perioperative Administration of Probiotics on Colo-rectal Cancer Surgery Outcomes. *Nutrients.* 2021 Apr 25;13(5):1451. doi: 10.3390/nu13051451.
46. Finlay B.B., Goldszmid R., Honda K., Trinchieri G., Wargo J., Zitvogel L. Can we harness the microbiota to enhance the efficacy of cancer immunotherapy? *Nat Rev Immunol.* 2020 Sep;20(9):522–528. doi: 10.1038/s41577-020-0374-6.
47. Costa R.L., Moreira J., Lorenzo A., Lamas C.C. Infectious complications following probiotic ingestion: a potentially underestimated problem? A systematic review of reports and case series. *BMC Complement Altern Med.* 2018 Dec 12;18(1):329. doi: 10.1186/s12906-018-2394-3.
48. Suvorov A., Karaseva A., Kotyleva M. et al. Autoprobiotics as an approach for restoration of personalised microbiota. *Front. Microbiol.* 2018; 9:1869. doi: 10.3389/fmicb.2018.01869.
49. Gromova L.V., Ermolenko E.I., Sepp A.L. et al. Gut Digestive Function and Microbiome after Correction of Experimental Dysbiosis in Rats by Indigenous Bifidobacteria. *Microorganisms.* 2021;9(3):522.
50. Ermolenko E.I., Erofeev N.P., Zakharova L.B., Pariyskaya E.N., Kotyleva M.P., Suvorov A.N., Feature of the composition of the microbiota and intestinal motility after correction of experimental dysbiosis with probiotics and autoprobiotic enterococci. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2017;7(143):89–96. (in Russ.)
Ермоленко Е.И., Ерофеев Н.П., Захарова Л.Б., Парийская Е.Н., Котылева М.П., Суворов А.Н. Особенности состава микробиоты и моторики кишечника после коррекции экспериментального дисбиоза пробиотическими и аутопробиотическими энтерококками. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;7 (143):89–96.
51. Alferova L.S., Ermolenko E.I., Chernikova A.T., Novikova N.S., Anopova A.D. Vasyukova E.A., et al. Autoprobiotic enterococci as a component of complex therapy for metabolic syndrome. *Russian Journal of Personalized Medicine.* 2023;2(6):98–114. (in Russ.) doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-6-98-114.
Алферова Л.С., Ермоленко Е.И., Черникова А.Т., Новикова Н.С., Анопова А.Д., Васюкова Е.А., и др. Аутопробиотические энтерококки как компонент комплексной терапии метаболического синдрома. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;2(6):98–114. doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-6-98-114.
52. Artemyev I.A., Ermolenko E.I., Kotyleva M.P. et al. The use of autoprobiotics in complex therapy of axial spondylarthritis. *Russian journal of Personalized Medicine.* 2023;3 (1):80–97. (in Russ.)
Артемиев И.А., Ермоленко Е.И., Котылева М.П. и др. Использование аутопробиотиков при комплексной терапии аксиального спондилоартрита. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(1):80–97.
53. Ermolenko E.I., Milyukhina I.V., Tsapieva A.N., Alyokhina G.G., Istomina A.S. Gracheva E.V., Kotyleva M.P., Suvorov A.N. A method for reducing the severity of non-motor symptoms in patients suffering from Parkinsons disease. RF patent No. 2734718 dated October 22, 2020. (in Russ.)
Ермоленко Е.И., Милыхина И.В., Цапиева А.Н., Аলেখина Г.Г., Истомина А.С., Грачева Е.В., Котылева М.П., Суворов А.Н. Способ уменьшения выраженности немоторных симптомов у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Патент РФ № 2734718 от 22.10.2020 г.
54. Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Ermolenko E.I. et al. The use of probiotic and autoprobiotic *Enterococcus faecium* in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2022;14(1):77–88. (in Russ.) doi: 10.17816/mechnikov104795.
Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ермоленко Е.И. и др. Использование пробиотических и аутопробиотических *Enterococcus faecium* в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2022;14(1):77–88. doi: 10.17816/mechnikov104795.
55. Revicki D.A., Wood M., Wiklund I., Crawley J. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Qual Life Res.* 1998 Jan;7(1):75–83. doi: 10.1023/a:1008841022998.
56. Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473–83. PMID: 1593914.
57. Baryshnikova N.V., Belousova L.N., Petrenko V.V., Pavlova E.Y. Assessment of the quality of life of gastroenterological patients. *Vrach.* 2013; 7: 62–65. (in Russ.)
Барышников Н.В., Белоусова Л.Н., Петренко В.В., Павлова Е.Ю. Оценка качества жизни гастроэнтерологических больных. Врач. 2013; 7: 62–65.