

УЧАСТИЕ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА В ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

УДК 579:612.33]:616.3-006.6-02

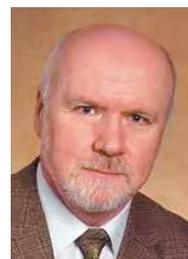
Олег Кузнецов,

директор Института биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени С.И. Гельберга Гродненского государственного медицинского университета, кандидат биологических наук;
olegkuznetsov@inbox.ru



Владимир Цыркунов,

профессор кафедры инфекционных болезней Гродненского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук;
tvm111@mail.ru



Сообщества бактерий, вирусов и грибов, обитающих почти на каждом участке тела человека, формируют его микробиоту (микробиом) – собирательное название микроорганизмов, находящихся в симбиозе и постоянном взаимодействии с организмом хозяина, способствуя жизнедеятельности либо вызывая

болезни. Постоянно верифицируются новые микробные виды и вирусы, содействующие развитию аутоиммунных и воспалительных заболеваний, создающие дисфункцию посредством вмешательства в обмен веществ. Также они способны влиять на экспрессию генов, при этом кумулятивный эффект изменений в метаболизме может привести к гибели клетки [1].

Микробиота играет уникальную роль в формировании здоровья человека. Предпринимаются шаги, направленные на регулирование процессов, происходящих в микробных сообществах. Цели таких исследований многогранны, начиная с регулирования метаболизма человека, иммунной и воспалительной реакцией до предотвращения канцерогенеза, ингибирования прогрессирования опухоли и повышения эффективности лечения онкологических заболеваний. В 2007–2008 гг. под эгидой Национального института здоровья США реализован проект «Микробиом человека», в результате которого расшифровано 900 полных геномов микробов и создана подробная карта микробиоты, населяющей организм 300 здоровых добровольцев. Установлено: организм человека наделен 8 млн генов микробов, кроме собственных генов (около 22 тыс.). В Канаде и России существуют группы по метагеномным исследованиям, например «Русский метагеномный проект». В Беларуси публикации пока единичны и носят локальный характер [2].

В настоящее время остается не до конца изученным вопрос о значимости состава микробиоты при возникновении опухолей, о его вмешательстве в метаболизм человека и изменение экспрессии генов.

Цель данной работы – оценить степень участия МБ в развитии пред- и опухолевого процесса желудочно-кишечного тракта.

Геном микробиоты. Патогенез заболеваний и способы их лечения могут быть связаны с ферментативной и биохимической активностью микробиоты, следовательно, не всегда

Аннотация. В статье оценивается степень участия микробиоты (МБ) в развитии пред- и опухолевого процесса желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Показана необходимость изучения патологии ЖКТ на генетическом уровне во взаимосвязи с персистенцией микроорганизмов, влияющих на экспрессию генов человека: их белки и метаболиты взаимодействуют с геномом, видоизменяя его. Представлена роль условно-патогенной микробиоты в регуляции иммунного ответа у пациентов с колоректальным раком и изменений в микробиоте при поражении толстого кишечника, печени и поджелудочной железы, а также значение в канцерогенезе.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, микробиоты, метаболизм, канцерогенез.

Для цитирования: Кузнецов О., Цыркунов В. Участие микробиоты кишечника в опухолевом процессе желудочно-кишечного тракта / Наука и инновации. 2022. №7. С. 74–79. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2022-7-74-79>

правильно изучать болезнь отдельно от генома МБ. Тысячи белков и метаболитов микроорганизмов постоянно взаимодействуют с геномом человека, трансформируя его. Персистенция микроорганизмов и вирусов, например цитомегаловирусов (ЦМВ), *M. tuberculosis*, *B. burgdorferi*, *Ch. trachomatis*, *Asp. fumigatus*, влияет на экспрессию генов. Показано, что по меньшей мере 463 из них изменяется в присутствии *M. tuberculosis*. На этом примере и вирусе Эпштейна-Барр (ВЭБ) изучена способность данных патогенов выживать в клетках человека и непосредственно вмешиваться в процессы транскрипции, трансляции и восстановления ДНК. Если накопление ошибок, возникающих в результате этой интерференции, превышает способность механизмов восстановления клеток, наступает состояние нестабильности функционирования органов и систем организма. *M. tuberculosis* и ВЭБ выживают вследствие подавления экспрессии гена ядерного рецептора витамина D (VDR) из группы орфановых рецеп-

торов. Определенное время VDR изучался в контексте метаболизма кальция. Но сейчас уже известно: этот рецептор ответственен за экспрессию 1 тыс. генов человека, участвует в обмене не только кальция и фосфора (метаболизме костной ткани), но и регулирует функции иммунной системы, рост и дифференцировку клеток. Он определяется главным образом в почках, кишечнике и костной ткани, в небольших количествах его обнаруживают и в других тканях человека. Активность VDR в присутствии *M. tuberculosis* снижается более чем в 3 раза, в присутствии ВЭБ – более чем в 10 раз. Такое подавление приводит к тому, что микроорганизмы могут избегать элиминации из организма человека вследствие нарушения в системе врожденного иммунитета. Рецептор VDR также экспрессирует гены, связанные с развитием опухоли, включая белок-супрессор метастазов (MTSS1), играющий ключевую роль в апоптозе и подавлении клеточного цикла в опухолевых клетках. VDR регулирует выработку толл-подобного

рецептора (TLR2), который «позволяет» иммунной системе распознавать бактериальные полисахариды, влияет на экспрессию кателицидина и некоторых антимикробных пептидов, жизненно важных для распознавания внутриклеточных патогенов [3].

Белки и метаболиты, образующиеся в результате жизнедеятельности микробиома, проникают в ткани человека и взаимодействуют с его белками, что влияет на спектр метаболических процессов в организме. Поэтому, например, люди по-разному воспринимают лекарственные препараты. Это осложняется тем, что структуры большинства микробных белков идентичны или очень похожи на структуры генома человека. В результате белки и метаболиты, созданные микробами, встраиваются в процессы обмена человека вместо его собственных, нарушая функции организма. Такая «мимикрия» достаточно широко распространена [4].

Состав МБ у пациента со временем может изменяться, например на фоне диабета, язвенного колита, псориаза, злокачественных новообразований. Количество некоторых микроорганизмов может служить своеобразным биомаркером состояния человека. Известно, что число *Bacteroidetes* и *Firmicutes phyla* снижено в опухолевых тканях, а *Fusobacterium spp.* – повышено. *F. nucleatum* может ускорять прогрессирование опухолевого процесса и ингибировать иммунные ответы, опосредуемые Т-клетками, при колоректальном раке (КРР). При обследовании 1069 пациентов, страдающих этим заболеванием,

в микробиоме кишечника выявлены высокие концентрации *F. nucleatum*, что ассоциировалось с худшим прогнозом [5].

Общее количество микроорганизмов группы *Fusobacterium spp.* в тканях опухоли при КРР было в 400 раз выше, чем в здоровых тканях. Следовательно, данный факт может служить потенциальным прогностическим биомаркером. Микробиом пациента с установленным диагнозом практически всегда отличается от МБ здорового человека, что, в свою очередь, позволяет предположить связь наличия болезни, обусловленной инфекцией, с изменениями в микробных сообществах, а не с одним каким-либо патогеном. При таком выводе постулаты Коха, которые диктуют, что одно инфекционное заболевание должно быть вызвано одним патогеном, становятся под сомнение [6].

Исследования микробиома практически всегда осложняются влиянием на него множества факторов окружающей среды, способных вызывать сдвиги в микробных популяциях: географическое положение, определенные продукты питания, вода, лекарственные средства и др. Идентификация микроорганизмов у пациентов дает сведения о болезни, но нельзя сосредоточиться только на их изучении. Необходимо детально исследовать особенности их жизнедеятельности, чтобы научиться влиять на процессы их метаболизма при наличии заболевания, ведь именно под этим воздействием происходят изменения в клетках, определенная кумуляция, что впоследствии проявится симптомами заболевания.

Микробиом и канцерогенез.

Канцерогенез – многофакторный процесс. Ежегодно в мире регистрируется около 15,4–17,8% случаев опухолей, связанных с инфекциями, при этом в развивающихся странах – в 21,0–26,3%, а в развитых – 5–9%. Среди миллионов микроорганизмов и вирусов, обитающих на планете, лишь немногие определены Международным агентством по изучению рака как канцерогенные факторы. К ним относятся *H. pylori*, вирусы гепатитов В и С, папилломы человека (ВПЧ), ВЭБ, ВИЧ 1, герпес-вирусы человека 8-го типа, Т-клеточный лимфотропный вирус человека тип 1, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, *Schistosoma haematobium* и некоторые другие [7].

Микробиом, совместно с другими причинами, комплексно может нести ответственность за процесс канцерогенеза. Опубликовано достаточно работ, предполагающих, что исследования в этом направлении будут способствовать снижению заболеваемости и смертности от рака путем улучшения профилактики, диагностики и лечения, и что микробный дисбиоз восприимчив к опухоли посредством множественных, еще до конца не изученных механизмов.

Карциномы желудочно-кишечного тракта тесно связаны с такими факторами риска, как ВПЧ и ВЭБ, хотя особенности патогенеза еще не полностью ясны. В дополнение к вирусам и бактериальные инфекции могут способствовать развитию злокачественных новообразований. Описана высокая численность бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в желудке пациентов с эзофагитом, анти-

биотики могут трансформировать микробиом пищевода пациентов с гастроэзофагальным рефлюксом, МБ кишечника изменяется при лечении ингибиторами протонной помпы. Однако все еще не установлены положительные и отрицательные аспекты этих процессов [8].

Рак желудка признают опухолью, связанной с воспалением. Повышенное накопление воспалительных цитокинов обнаруживается в желудке пациентов, инфицированных *H. pylori*, что стимулирует иммунные клетки: периферические мононуклеарные, тучные и дендритные, лимфоциты, эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы. Генерация факторов, связанных с воспалением, может приводить к инактивированию генов опухолевых супрессоров (например, индуцированная мутация P53). Микробиом человека, колонизированного *H. pylori*, характеризуется увеличением в своем составе одних бактерий (*Proteobacteria*, *Spirochaetes* и *Acidobacteria*) и уменьшением других (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, и *Firmicutes*). МБ людей без *H. pylori* содержит высокое количество *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*. Пациенты с раком желудка различаются составом микробиоты: примером является снижение количества микроорганизмов *Porphyromonas*, *Neisseria*, *Prevotella pallens*, *Streptococcus sinensis*, с повышением *Lactobacillus coleohominis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Lachnospiraceae spp.* Для выяснения изменений характера и состава МБ в патогенезе рака желудка необходимы дальнейшие исследования [9].

При колоректальном раке микроорганизмы кишечника, вероятнее всего, влияют на его развитие, воздействуя на механизмы обменных процессов, регулируя физиологическую функцию и систему пищеварения. В основе связи скорее всего лежит выработка токсичных метаболитов путем ферментации ингредиентов продуктов питания. Они могут связывать рецепторы поверхности клеток кишечника и впоследствии влиять на трансдукцию внутриклеточного сигнала. Возникновение КРР может быть связано и с рядом других факторов риска, среди которых наиболее значим пищевой рацион.

Ряд известных метаболитов МБ кишечника обладает либо опухолегенными, либо противоопухолевыми характеристиками. Липополисахарид, экспрессируемый в колониях, ингибирует гибель клеток, активирует клеточный иммунный ответ через TLR2, а затем стимулирует передачу сигнала для выработки провоспалительных цитокинов, что приводит к канцерогенезу. Употребление в пищу продуктов с высоким содержанием жиров повышает относительное количество сульфатредуцирующих бактерий (с потенциальной онкогенностью), таких как *Desulfovibrio vulgaris*, которые участвуют в метаболизме желчных кислот, например литохолевой и дезоксихолевой. Масляная – важная короткоцепочечная жирная кислота, которая образуется из ферментируемых волокон при питании кишечных бактерий, как было показано, отличается противоопухолевыми свойствами. Она используется митохондриями колоноцитов для поддер-

жания здорового энергетического баланса и способствует пролиферации клеток эпителия кишечника. Хроническое воспаление опосредуется воспалительными медиаторами (интерлейкин-6, интерлейкин-1b, фактор некроза опухоли), которые активируют транскрипционный ядерный фактор (NF-kB), что способствует канцерогенезу в толстой кишке [10].

Воспалительные заболевания кишечника (колит) практически всегда связаны с высоким риском развития КРР. Микробиом кишечника у таких пациентов имеет меньшее разнообразие и дисбактериоз, который характеризуется низким содержанием *Firmicutes* и *Bacteroidetes* по сравнению со здоровыми индивидами. Энтеротоксигенные *Bacteroides fragilis* обнаруживают связь с воспалительным процессом в кишечнике: пациенты с ним и КРР имеют худший прогноз, чем без него. Токсины, секретруемые *B. fragilis*, могут приводить к онкогенезу в толстой кишке. Аденоматозные полипы и аденомы считаются предраковыми заболеваниями. Доказательство того, что у страдающих КРР в микробиоме выявлено больше *Proteobacteria* и меньше *Bacteroidetes* по сравнению со здоровыми, позволило сделать вывод, что дисбиоз кишечной микробиоты способствует процессу образования опухолей в толстой кишке [11].

Один из злокачественных видов опухолей – аденокарцинома протока поджелудочной железы. Рядом исследований показано, что микробиом кишечника может влиять на ее канцерогенез, активируя иммунный ответ и вызывая воспаление. *H. pylori* участвует

в развитии не только острого и хронического, но и аутоиммунного панкреатита. Микроорганизмы МБ инициируют иммунные ответы и воспалительные реакции, приводящие в итоге к заболеванию раком.

Описанные в литературе исследования микробиоты при ожирении доказывают наличие микробного дисбиоза и увеличение вероятности возникновения различных видов опухолей, в том числе таких, как рак печени. При этом состоянии плотность эпителиального слоя кишечника изменяется, увеличивается его проницаемость, количество бактерий и их метаболитов, проникающих в кровоток вследствие хронического воспаления. В ответ интерлейкин-6 и ингибитор активатора плазминогена, концентрации которого резко увеличиваются при ожирении, также приводят к воспалительным реакциям и активации канцерогенеза. В эксперименте на мышцах с ожирением количество грамположительных бактерий, как и уровень дезоксихолевой кислоты резко увеличивались в сыворотке крови, что указывает на их роль в прогрессировании ожирения и рака печени [12].

Печень обычно считается стерильной, состояние ее внутренней среды в значительной степени зависит от микроорганизмов, составляющих микробиом ЖКТ, и их метаболитов, которые через венозную систему могут влиять на внутреннюю среду органа. Печень «защищается» от негативного воздействия микробных сообществ путем фильтрации кровотока, очищения его от продуктов метабо-

лизма, нейтрализации токсинов кишечных микробов. Нарушение микробного соотношения (дисбиоз, дисбактериоз) может способствовать гепатокарциногенезу, так как микроорганизмы и микробные метаболиты встраиваются в процессы обмена человека и модифицируют его. Рядом ученых было выдвинуто предположение, что чрезмерный рост микроорганизмов и дисбактериоз кишечника может способствовать развитию рака печени. Значимых исследований в этом направлении в последние годы не проводилось, в связи с чем данное предположение требует дополнительного изучения [13].

Иммунная система, канцерогенез и микробиом кишечника, безусловно, могут иметь взаимосвязь. МБ кишечника и легких постоянно подвергаются воздействию различных факторов окружающей среды, что влияет на иммунитет. Они рассматриваются учеными как функционирующие «в контакте с внешней средой»: опровергается информация о наличии «барьера» между ними, обусловленного расстоянием или функциональными различиями. Кишечная микрофлора усиливает барьер кишечника и, стимулируя созревание Т-/В-клеток, обеспечивает защиту слизистых благодаря антителам. Данный эффект распространяется на слизистые оболочки посредством лимфатической и кровеносной систем, а иммунологический ответ будет получен и в других локусах: микроорганизмы и их продукты достигают разных участков и модулируют его в организме в целом. Анализируя иммунную систему и микробиом вместе, можно предполо-

жить, что микрофлора, с высокой долей вероятности, связана с развитием новообразований.

Пребиотики, пробиотики и лекарственные средства (антибиотики) часто применяются для управления микрофлорой кишечника и ее восстановления. Пребиотики определены ВОЗ как «нежизнеспособный пищевой компонент, который приносит пользу здоровью хозяина, связанную с модуляцией микробиоты». Они ориентированы на конкретную микробную группу, являются хорошим способом восстановить микрофлору, усилить функцию «барьера» и иммунной системы. Для эффективной химиотерапии адекватный уровень естественной микрофлоры микробиома также важен. Было показано, что МБ кишечника влияет на противоопухолевые методы лечения, включая химиотерапию и иммунотерапию.

Исследования последнего десятилетия по тестированию иммунодепрессантов говорят, что эти средства на фоне улучшения самочувствия пациента угнетают иммунную систему до нарушения гомеостаза микробиома организма. Данная ситуация ухудшает течение заболевания, и пациенты становятся уязвимыми к приобретению новых антигенов/патогенов. В то же время микроорганизмы усиливают терапевтический эффект иммунотерапии злокачественных новообразований за счет блокады цитотоксического действия белков, связанных с Т-лимфоцитами (CTLA-4), что является следствием жизнедеятельности *Bacteroides* (*B. Thetaiotaomicron*, *B. Fragilis*) [12].

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при вве-

дении в определенных количествах приносят пользу. Назначение пробиотика, содержащего *Bifidobacterium spp.*, в дополнение к основной терапии связывают со значительным замедлением прогрессирования опухоли – подавлением процессов развития КРП посредством влияния на силу ответа иммунной системы, апоптозом, снижением окислительного стресса и улучшением состояния микрофлоры кишечника. Значительному уменьшению численности условно-патогенной микрофлоры семейства *Enterobacteriaceae* и регуляции иммунного ответа у пациентов с КРП способствуют *Lactobacillus spp.* (*Bifidobacterium longum* не оказывает подобного эффекта). Таким образом, для профилактики рака толстой кишки предложено использовать подобные пробиотики, а также обогащенные олигофруктозой и мальтодекстрином и имеющие в составе *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacteria bifidum* и *Bifidobacteria infantum*. Применение подобных средств уменьшает количество *Pseudomonas*, *Congregibacter*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Helicobacter* при одновременном увеличении количества лактобацилл, что помогает регуляции иммунного ответа у пациента.

Кишечная микрофлора, пополняемая бактериями *Prevotella spp.* и *Oscillibacter spp.*, формирует условия для активации противовоспалительных механизмов. Терапия инфекции, обусловленной *H. pylori* (амоксциллин, кларитромицин, ингибитор протонной помпы), изменяет МБ кишечника, что сопряжено с развитием резистентности к анти-

биотикам. В то же время при назначении пробиотиков он сохраняет свою стабильность и нормальное функционирование, несмотря на противомикробную терапию [14].

Авторам представляется очевидной необходи-

мость дальнейших исследований для определения связи между микробиомом, иммунной системой человека и канцерогенезом, что приведет к пониманию механизма развития опухолевого процесса желудочно-кишечного тракта. ■

■ **Summary.** The article assesses the degree of participation of the microbiome in the development of the pre-tumor process of the gastrointestinal tract. The necessity of studying the pathology of the gastrointestinal tract at the genetic level in relation to the persistence of microorganisms that affect the expression of human genes is shown: their proteins and metabolites interact with the genome, modifying it. The role of opportunistic microflora in the regulation of the immune response in patients with cancer and changes in microbiocenosis in lesions of the large intestine, liver and pancreas, as well as its significance in carcinogenesis are presented. The need for further studies of the mechanisms of development of the tumor process of the gastrointestinal tract and determination of the relationship between the microbiome, the human immune system and carcinogenesis is emphasized.

■ **Keywords:** gastrointestinal tract, microbiome, metabolism, carcinogenesis.

■ <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2022-7-74-79>

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. А.М. Курильщикова. Методы и объекты метагеномных исследований / А.М. Курильщикова, Н.В. Тикунова, М.Р. Кабилов // Вестник НГУ, Серия: Биология, клиническая медицина. 2012. Том 12 (выпуск 1). С. 191–201.
2. P.J. Turnbaugh. The human microbiome project / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M. Hamady [et al.] // Nature. 2007. Vol. 449 (7164). P. 804–810. doi: 10.1038 / nature06244.
3. S.P. Yenamandra. Nuclear receptors and their role in Epstein-Barr virus induced B cell transformation. Review / S.P. Yenamandra, G. Klein, E. Kashuba // Experimental Oncology. 2009. Vol. 31 (2). P. 67–73.
4. T.A. Clayton. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism / T.A. Clayton, D. Baker, J.C. Lindon [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106 (34). P. 28–33. doi:10.1073/pnas.0904489106.
5. K. Mima. Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis / K. Mima, R. Nishihara, Z.R. Qian [et al.] // Gut. 2016. Vol. 65 (12). P. 1973–1980. doi:10.1136 / gutjnl-2015–310101.
6. J. Repass. Biology RPC. Registered report: Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma / J. Repass, N. Maherali, K. Owen // Elife. 2016. 5. P. 10–12. doi:10.7554/eLife.10012.
7. О.Е. Кузнецов. Вирусассоциированный рак печени / О.Е. Кузнецов, В.М. Цыркунов // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. Том 5(1). С. 17–24. doi.org/10.25298/2616–5546–2021–5–1–17–24.
8. A.G. Neto. Microbiome and potential targets for chemoprevention of esophageal adenocarcinoma / A.G. Neto, A. Whitaker, Z. Pei // Semin Oncol. 2016. Vol. 43. P. 86–96. doi:10.1053/j.seminoncol.
9. F. Aviles-Jimenez. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer / F. Aviles-Jimenez, F. Vazquez-Jimenez, R. Medrano-Guzman [et al.] // Sci Rep. 2014. Vol. 4:4202. doi:10.1038/srep04202.
10. E.D. Kuugbee. Structural change in microbiota by a probiotic cocktail enhances the gut barrier and reduces cancer via TLR2 signaling in a rat model of colon cancer / E.D. Kuugbee, X. Shang, Y. Gamallat [et al.] // Dig Dis Sci. 2016. Vol. 61 (10). P. 2908–2920. doi:10.1007/s10620–016–4238–7.
11. B. Ou. Survival of colorectal cancer in patients with or without inflammatory bowel disease: a metaanalysis / B. Ou, J. Zhao, S. Guan, A. Lu // Dig Dis Sci. 2016. Vol. 61 (3). P. 881–889. doi:10.1007/s10620–015–3940–1.
12. O.I. Coleman. Role of the microbiota in colorectal cancer: updates on microbial associations and therapeutic implications / O.I. Coleman, T. Nunes // Biores Open Access. 2016. Vol. 5 (1). P. 279–288. doi:10.1089/biores.2016.0028.
13. W. Borena. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults / W. Borena, S. Strohmaier, A. Lukanova [et al.] // Int. J. Cancer. 2012. Vol.131(1). P. 193–200. doi:10.1002/ijc.26338.
14. P. Ambalam. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention / P. Ambalam, M. Raman, R.K. Purama, M. Doble // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016. Vol. 30 (1). P. 119–131. doi:10.1016/j.bpg.2016.02.009.

Статья поступила в редакцию 30.11.2021 г.