

В.И. Чалала – научный сотрудник
Т.М. Итани – кандидат биологических наук

Information about the authors

B.S. Imangaliev* – Researcher

V.I. Chalapa – Researcher

T.M. Itani – Candidate of Sciences (Biology)

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

imangaliev_bs@niivirom.ru

УДК: 616-006:579

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Кантари Джасмин Эльмостафовна, Мокашева Екатерина Николаевна, Мокашева Евгения Николаевна

Кафедра микробиологии

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»

Минздрава России

Воронеж, Россия

Аннотация

Введение. Изменения в составе микробиоты человека на различных участках тела могут способствовать развитию патологии. **Цель исследования** – изучить научную литературу, в которой описывается роль микробиоты в формировании ряда онкологических заболеваний. **Материал и методы.** Проведен анализ литературы, в которой содержатся данные исследований о взаимосвязи изменений микробиоты и развития онкологии. **Результаты.** Количество некоторых микроорганизмов в составе микробиома может являться показателем наличия того или иного онкологического заболевания. Повышение уровня определенных представителей микробиома отмечается при раке следующих структур: молочной железы, легких, пищевода, толстого кишечника, предстательной железы. **Выводы.** Изучение научной литературы, в которой содержатся данные о роли микробиоты в формировании онкологической патологии, поможет в исследовании этиологии и патогенеза данной группы заболеваний, что в будущем позволит улучшить диагностику и лечение опухолей на ранней стадии развития.

Ключевые слова: микробиота, онкологическая патология, пробиотики, микробиом, иммунитет.

THE INFLUENCE OF MICROBIOTA ON THE FORMATION OF ONCOLOGICAL PATHOLOGY

Kantari Jasmin Elmostafovna, Mokasheva Ekaterina Nikolaevna, Mokasheva Evgeniya Nikolaevna

Department of Microbiology

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko

Voronezh, Russia

Abstract

Introduction. Changes in the composition of the human microbiota in various parts of the body can contribute to the development of pathology. **The aim of the study** is to study the scientific literature describing the role of microbiota in the formation of a number of oncological diseases. **Material and methods.** The literature is analyzed, which contains research data on the relationship between changes in the microbiota and the development of oncology. **Results.** The number of certain microorganisms in the microbiome may be an indicator of the presence of a particular oncological disease. An increase in the level of certain representatives of the microbiome is noted in cancers of the following structures: breast, lung, esophagus, colon, prostate. **Conclusion.** The study of scientific literature, which contains data on the role of microbiota in the formation of oncological pathology, will help in the study of the etiology and pathogenesis of this group of diseases, which in the future will improve the diagnosis and treatment of tumors at an early stage of development.

Keywords: microbiota, oncological pathology, probiotics, microbiome, immunity.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота – это совокупность вирусов, симбионтов, простейших, бактерий, грибов и бактериофагов, которые постоянно присутствуют в организме человека. Микроорганизмы микробиоты человека можно встретить на коже и эпителиальных тканях, в респираторном тракте, в тканях молочной, поджелудочной железы, мочевом пузыре, влагалище, матке,

плаценте, желудочно-кишечном тракте, в головном мозге [1, 2]. Изменения в составе микробиоты человека на различных участках тела могут способствовать развитию патологии.

Цель исследования – изучить научную литературу, в которой описывается роль микробиоты в формировании ряда онкологических заболеваний.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературы, в которой содержатся данные исследований о взаимосвязи изменений микробиоты и развития онкологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2001 г. в первый раз было введено понятие «микробиом» для обозначения коллективных геномов микробных популяций человека, также под микробиомом имеют в виду комплекс всех генов в организме.

Метагеномные методы исследования представляют собой анализ видового разнообразия (микробиом) исследуемого материала без необходимости выделения и культивирования микроорганизмов. Метод построен на секвенировании гена 16S рРНК. Стоит отметить тот факт, что изучение микробиома на метагеномном уровне возможно не только с применением методик, базирующихся на секвенировании только последовательности генов 16S рРНК, но и всех генов и некодирующих участков (так называемое шотган-секвенирование). В результате чего появилось представление о таксономическом составе микробиоты различных локусов организма, о ее функциональном потенциале - через определение относительной представленности генов, кодирующих те или иные белки.

Состав микробиома у пациентов в течение времени может изменяться при некоторых хронических заболеваниях воспалительного и невоспалительного генеза, среди которых злокачественные новообразования, болезнь Крона, диабет первого и второго типов, язвенный колит и псориаз. Количество некоторых микроорганизмов в составе микробиома может являться показателем наличия того или иного онкологического заболевания [3].

Метагеномные исследования имеют ряд ограничений. Они указывают на микробный состав опухоли, в которой осуществляется воспалительный ответ, выражающийся в процессах инфильтрации иммунными клетками и нарушением клеточного метаболизма (гипоксия, понижение рН). Также метагеномный анализ не указывает на распределение микроорганизмов, конкретно, об организации микробных сообществ и биопленок [4]. Данный метод часто не позволяет отличить бактерии разных видов одного рода друг от друга [5].

При раке молочной железы в опухолевых тканях у пациенток был повышен уровень таких представителей микробиоты, как *Bacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Comamonadaceae*, *Bacteroidetes* [6]; *Alistipes spp.*, *Sphingomonas spp.*, *Methylbacterium* [7]; *Fusobacterium*, *Atopobium*, *Hydrogenophaga*, *Gluconacetobacte*, *Lactobacillus* [8]. Отмечено понижение *Prevotella*, *Lactococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Micrococcus* [6].

При раке легких возрастает уровень *Acidovorax*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Tepidimonas*, *Rhodofera spp.*, *Klebsiella*, *Leptothrix*, *Polaromonas*, *Anaerococcus* [9]. У пациентов с диагностированным раком пищевода повышается уровень *Fusobacterium nucleatum* [10]; *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella* [11]. Ряд исследований выявил у больных с раком предстательной железы в опухолевых тканях повышение уровня *Astroviridae*, *Borrelia*, *Candida*, *Capillaria*, *Entamoeba*, *Enterobius*, *Histoplasma*, *Legionella*, *Mansonella*, *Porphyromonas*, *Shigella*, *Streptobacillus* [12]; *Streptococcus anginosus*, *Anaerococcus lactolyticus*, *Anaerococcus obesiensis*, *Acti-nobaculum schaalii*, *Varibaculum cambriense*, *Propionimicrobium lymphophilum* [13]. При колоректальном раке повышен уровень *Fusobacterium*, энтеротоксигенные *Bacteroides fragilis* (ЕТВФ) [14], *Seimonas*, *Leptotrichia* [15].

Существенная роль в развитии онкологических заболеваний отведена микробиоте желудочно-кишечного тракта, так как она вмешивается в метаболизм химиотерапевтических препаратов. Микробиота оказывает прямое и косвенное влияние на токсичность и эффективность химиотерапевтических препаратов. Снижение разнообразия видов бактерий в следствие химиотерапии приводит к нарушению метаболических путей, участвующих в воспалении и деградации ксенобиотиков, что приводит к развитию мукозита [16].

Для нормализации микробиоты Всемирная организация здравоохранения предлагает определенный тип препаратов – пробиотики, представляющие из себя «живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу для здоровья хозяина». Для того чтобы быть помеченным как пробиотик, научные доказательства пользы для здоровья человека должны быть задокументированы [17].

Замедление прогрессирования опухоли через противоопухолевые Т-клеточные реакции организма связывают с применением пробиотика, содержащего *Bifidobacterium spp.* [18]. Считается, что именно бактерии *Lactobacillus spp.* взаимосвязаны с уменьшением количества потенциально патогенных бактерий и модуляцией иммунного ответа кишечника при периоперационном ведении пробиотиков пациентам с колоректальным раком [19]. Также, прием пробиотиков на базе *Lactobacillus spp.* стимулирует восстановление микробиоты кишечника, поэтому применение данных препаратов возможно для профилактики рака толстой кишки [20].

ВЫВОДЫ

Изучение научной литературы, в которой содержатся данные о роли микробиоты в формировании онкологической патологии, поможет в исследовании этиологии и патогенеза данной группы заболеваний, что в будущем позволит улучшить диагностику и лечение опухолей на ранней стадии развития.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Вечерковская М. Ф. Микробиота и онкологические заболевания (обзор литературы) / М. Ф. Вечерковская, Г. В. Тец, В. В. Тец // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. – 2020. – Т. 27 № 4. – С. 14-27.
2. Чаплин А.В. Микробиом человека / А.В. Чаплин, Д.В. Ребриков, М.Н. Болдырева // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 5-13.
3. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы / Н. С. Багиров, И. Н. Петухов, Н. В. Дмитриев, З. В. Григорьевская // Злокачественные опухоли. – 2018. – № 3s1. – С. 56-69
4. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers / C. M. Dejea, E. C. Wick, E. M. Hechenbleikner [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2014. – Vol. 111 №51. – P. 18321-18326.
5. MetaMLST: multi-locus strain-level bacterial typing from metagenomic samples / M. Zolfo, A. Tett, O. Jousson [et al.] // Nucleic acids research. – 2017. – Vol. 45 №2. – P. 7-8.
6. The Microbiota of Breast Tissue and Its Association with Breast Cancer / C. Urbaniak, G. B Gloor, M. Brackstone [et al.] // Applied and environmental microbiology. – 2016. – Vol. 82. № 16. – P. 5039-5048.
7. The Relationship Between Gut Microbiome Estrobolome and Breast Cancer: A Systematic Review of Current Evidences / N. Mahno, D. Tay, N. Khalid [et al.] // Indian J Microbiol. – 2024. – № 1. – P. 1-19.
8. Resident bacteria in breast cancer tissue: pathogenic agents or harmless commensals? / H. O'Connor, J. MacSharry, Y. Bueso [et al.] // Discov Med. – 2018. – № 142. – P. 93-102.
9. Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer / K. L. Greathouse, A. J. Vargas, J. A. Beck [et al.] // Genome Biology. – 2018. – Vol. 19 No. 1. – P. 123-124.
10. Human Microbiome *Fusobacterium Nucleatum* in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis. / K. Yamamura, Y. Baba, S. Nakagava [et al.] // Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. – 2016. – Vol. 22 № 22. – P. 5574-5581.
11. Alteration of the esophageal microbiota in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma / J. Lv, L. Guo, J. Liu [et al.] // World J Gastroenterol. – 2019. – №18. – P.2149-2161
12. Microbiome signatures in prostate cancer / S. Banerjee, j. Alwin., Z. Wei [et al.] // Carcinogenesis. – 2019. – Vol. 40 №6. – P. 749-764.
13. Profiling the Urinary Microbiome in Men with Positive versus Negative Biopsies for Prostate Cancer / E. Shrestha, J. White, S. Yu [et al.] // The Journal of urology. – 2018. – Vol. 199 №1. – P. 161-171.
14. Association of oncogenic bacteria with colorectal cancer in South China / Y. Zhou, H. He, H. Zhou // Oncotarget. – 2016. – № 49. – P. 80794-80802.
15. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment / A. Kostic, E. Chun, L. Robertson [et al.] // Cell host & microbe. – 2013. – Vol. 14 № 2. – P. 207-215.
16. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome / E. Montassier, T. Gastinne, P. Vangay [et al.] // Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2015. – Vol. 42 № 5. – P. 515-528.
17. Андреева, И.В. Место пробиотиков в практических рекомендациях по гастроэнтерологии: реальность и ближайшие перспективы / И.В. Андреева, О.У. Стецок // Consilium Medicum. – 2018. – № 8. – С. 67-72.
18. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy / A. Sivan, L. Corrales, N. Gubert [et al.] // Science (New York, N.Y.). – 2015. – Vol. 350 № 6264. – P.1084-1089.
19. A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. / L. Gianotti, L. Morelli, F. Galbiati [et al.] // World journal of gastroenterology. – 2010. – Vol. 16 № 2. – P. 167-175.
20. Effects of *Lactobacillus salivarius* Ren on cancer prevention and intestinal microbiota in 1, 2-dimethylhydrazine-induced rat model2 / M. Zhang, X. Ming, B. Fang [et al.] // Journal of microbiology (Seoul, Korea). – 2015. – Vol. 53 № 6. – P. 398-405.

Сведения об авторах

Д.Э. Кантари* – студент

Е.Н. Мокашева – ассистент кафедры

Information about the authors

J.E. Kantari* – Student

E.N. Mokasheva – Department Assistant

*Автор, ответственный за переписку (The author responsible for the correspondence):

kantari.jasmine@mail.ru

УДК 618.15

ПОИСК ОСОБЕННОСТЕЙ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ КЛИНИКИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ВЛАГАЛИЩА У ПАЦИЕНТОК С НОРМОЦЕНОЗОМ

Карякина Анастасия Евгеньевна¹, Кишиева Лейла Анар кызы¹, Трошина Виктория Игоревна¹, Зорников Данила Леонидович^{1,2}, Ворошилина Екатерина Сергеевна^{1,2,3}

¹Кафедра медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики

²Лаборатория генетических и эпигенетических основ прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

³Медицинский центр «Гармония»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Нормальная микробиота влагалища преимущественно представлена лактобациллами, уменьшение количества которых приводит к снижению колонизационной резистентности биотопа. В свою очередь, дисбиотические изменения во влагалище могут приводить к развитию инфекционно-воспалительной патологии. Однако в клинической практике встречаются пациентки с признаками инфекционно-воспалительной патологии влагалища даже среди женщин с нормоценозом. Вопрос об этиологии данной патологии у пациенток с нормоценозом остается открытым. **Цель исследования** – оценить связь отдельных групп микроорганизмов с наличием клиники инфекционно-воспалительной патологии влагалища у пациенток с нормоценозом. **Материал и методы.** Методом ПЦР в режиме реального времени определяли общую бактериальную массу, количества и доли 21 группы микроорганизмов в образцах вагинального отделяемого от 317 пациенток с нормоценозом. **Результаты.** Все женщины с нормоценозом влагалища были поделены на две группы: пациентки с клиникой инфекционно-воспалительной патологии влагалища (Группа 1, n = 149) и здоровые женщины (Группа 2, n = 168). У пациенток Группы 1 отмечали снижение доли лактобацилл на 0,2% (p = 0,033), двукратное увеличение количества и десятикратное увеличение доли бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (p <= 0.05). Несмотря на статистическую значимость данных различий, их реальная клиническая значимость представляется сомнительной. **Выводы.** У пациенток с сохранной долей лактобацилл отмечаются минимальные изменения вагинальной микробиоты в случае наличия клиники инфекционно-воспалительной патологии влагалища.

Ключевые слова: вагинальные лактобациллы, нормоценоз, инфекционно-воспалительная патология влагалища

RESEARCH FOR THE FEATURES OF VAGINAL MICROBIOTA ASSOCIATED WITH SIGNS AND SYMPTOMS OF INFECTIOUS INFLAMMATORY PATHOLOGY IN THE VAGINA AMONG WOMEN WITH HIGH LACTOBACILLI LEVEL

Kariakina Anastasia Evgenievna¹, Kishieva Leila Anar kyzy¹, Troshina Viktoriya Igorevna¹, Zornikov Danila Leonidovich^{1,2}, Voroshilina Ekaterina Sergeevna^{1,2,3}

¹Department of Microbiology, Virology, and Immunology

²Laboratory of Genetic and Epigenetic Basis of the Human Ontogenesis Abnormalities and Human Senescence

Ural State Medical University

³Medical Center «Garmonia»

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The normal vaginal microbiota is mainly represented by lactobacilli. The depletion of lactobacilli compromises the colonization resistance of the vagina and leads to dysbiosis. In turn, dysbiotic changes in the vagina can predispose to the development of infectious inflammatory pathology. However, in clinical practice, there are patients with signs and symptoms of infectious inflammatory pathology in the vagina even among women with normal vaginal microbiota. The etiology of this pathology often remains unclear. **The aim of the study** was to assess the association of 21 microbial groups with the presence of signs and/or symptoms of infectious inflammatory pathology in the vagina