

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

## CURRENT IDEAS ABOUT THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN COLORECTAL CANCER

**G. Pogosov  
V. Oshchepkov  
E. Rudaeva  
V. Efetov**

*Summary.* Currently, there is increasing evidence of the pathogenetic significance of the intestinal microbiome in the development of colorectal cancer. The purpose of the study. Analysis of current understanding of the intestinal microbiota in colorectal cancer, including the possibilities of clinical application of this knowledge and known methods for stratifying the risk of disease development, using intestinal strains as biomarkers. An analysis of the literature was carried out in the following electronic scientific databases: PubMed, Cochrane Library, Springer, Scopus, Cyberleninka, eLibrary.ru — for the period from 2011 to 2024. The review included original research results, reviews, and meta-analyses. Editorials articles, conference abstracts, and letters to the editor were excluded. Protocols studies, interim results of ongoing studies were included. Key words used to define the terms of participation in the review: 'intestinal microbiome', «colorectal cancer», «metagenomic research», «bowel cancer», 'microbiota transplantation', «colorectal cancer markers», «probiotics», 'prebiotics'. Priority was given to articles published within three and five years prior to the writing of the review, as well as original studies investigating the microbiota in colorectal cancer. Microbiota features in colorectal cancer by means of modern methods of sequencing; and studies demonstrating the clinical application of knowledge of disease-specific changes in the gut microbiome, and non-invasive methods of predicting disease progression by recording the enrichment/deficiency of specific strains. The analysis of literature data shows the involvement of the intestinal microbiome in carcinogenesis, changes in the taxonomic composition of the microbiome associated with colorectal cancer. Colorectal cancer is accompanied by changes in the abundance of *F. nucleatum*, *B. fragilis*, *P. micra*, *S. moorei* and *P. Stomatidis*, *A. finegoldii*, *P. asaccharolytica*, *R. intestinalis* and *F. Prausnitzii*. This knowledge has been successfully applied in clinical practice, by complementing traditional therapeutic strategies with pro- and prebiotics, and the possibility of fecal transplantation is being actively explored. In addition, new methods for predicting and diagnosing the disease are being developed by analyzing changes in the microbiome. The described scientific results may be useful in future studies to confirm the association of the microbiome with colorectal cancer, develop new therapeutic strategies and prognostic approaches.

*Keywords:* intestinal microbiome, colorectal cancer, metagenomic studies, microbiota transplantation, probiotics, prebiotics, markers of colorectal cancer.

**Погосов Гарри Сергеевич**

врач-онколог, ООО Клиника Генезис, г. Симферополь  
Madkemerovo@mail.ru

**Ощепков Василий Николаевич**

кандидат медицинских наук, главный врач,  
ГБУЗ С СГОД им. А.А. Задорожного, г. Севастополь  
basile-os@yandex.ru

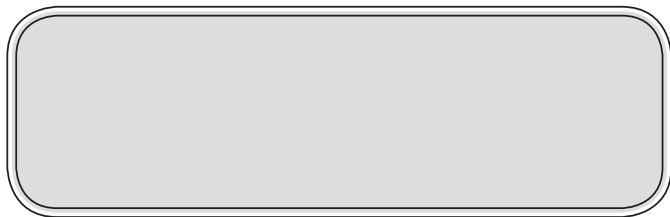
**Рудаева Елена Владимировна**

кандидат медицинских наук, доцент,  
ФГБОУ ВО Кемеровский государственный  
медицинский университет  
rudaeva@mail.ru

**Ефетов Владимир Сергеевич**

врач-онколог, ООО Клиника Генезис, г. Симферополь  
bint@mail.ru

*Аннотация.* В настоящее время, появляется всё больше доказательств патогенетического значения кишечного микробиома в развитии колоректального рака. *Цель исследования.* Анализ современных представлений о микробиоте кишечника при колоректальном раке, включая возможности клинического применения этих знаний и известные методы стратификации риска развития заболевания, путем использования кишечных штаммов в качестве биомаркеров. Проведен анализ литературы в следующих электронных научных базах: PubMed, Cochrane Library, Springer, Scopus, Киберленка, eLibrary.ru — за период с 2011 по 2024 гг. В обзор были включены оригинальные результаты исследований, обзоры, мета-анализы. Редакционные статьи, тезисы конференций, письма в редакцию были исключены. Протоколы исследований, промежуточные результаты продолжающихся исследований были учтены. Ключевые слова, используемые для определения условий участия в обзоре: «кишечный микробиом», «колоректальный рак», «метабеномные исследования», «рак кишечника», «трансплантация микробиоты», «маркеры колоректального рака», «пробиотики», «пребиотики». Приоритет был отдан статьям, опубликованным в течении трех и пяти лет до написания обзора, а также оригинальным исследованиям, изучающим особенности микробиоты при колоректальном раке посредством современных методов секвенирования, а также исследованиям, демонстрирующим клиническое применения знаний о специфичных для заболевания изменений кишечного микробиоценоза, и неинвазивные методы прогнозирования развития заболевания путем регистрации обогащения/дефицита определенных штаммов. Проведенный анализ литературных данных показал вовлеченность кишечного микробиома в канцерогенез, изменения таксономического состава микробиома ассоциированного с колоректальным раком. В частности, колоректальный рак сопровождается изменениями численности *F. nucleatum*, *B. fragilis*, *P. micra*, *S. moorei* и *P. Stomatidis*, *A. finegoldii*, *P. asaccharolytica*, *R. intestinalis* и *F. Prausnitzii*. Эти знания успешно применяются в клинической практике, путем дополнения традиционных терапевтических стратегий про- и пребиотиками, исследуется возможность фекальной трансплантации. Помимо этого, разрабатываются новые методы прогнозирования и диагностики заболевания, путем анализа изменений микробиома. Описанные научные результаты могут быть полезны в буду-



## Введение

Можно смело утверждать, что ученые для того и существуют, чтобы задаваться странными вопросами о том или ином явлении природы и изучать их, а после составлять научные трактаты. Эти научные труды, по мнению многих, являются свидетельством научного прогресса. В то же время, по меткому выражению Стивена Хокинга: «Прогресс состоит не в замене неверной теории на верную, а в замене одной неверной теории на другую неверную, но уточненную. К числу популярных в последнее время, но далеких от очевидности, можно отнести теорию о роли микробиоты кишечника в возникновении целого ряда заболеваний, как не связанных с пищеварительным трактом, например депрессия, так и связанных, но не очевидным образом, например таких, как злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта [1].

Кишечная микробиота представляет собой сложное сообщество микроорганизмов, которые населяют пищеварительную систему человека и живут в симбиозе с хозяином. Непосредственная близость к колоректальному эпителию, позволяет популяции кишечной микрофлоры взаимодействовать с клетками хозяина, тем самым регулируя значительный пласт физиологических процессов, включая метаболические реакции и иммунный ответ [2]. Микробиота обеспечивает барьерные функции воздействия канцерогенных факторов на эпителий кишечника и является значимым элементом супрессии опухолевого процесса [3]. С другой стороны, имеется ряд свидетельств о самостоятельной роли микробиоты желудочно-кишечного тракта в канцерогенезе опухолей толстой кишки, причем ряд авторов отдает ключевую роль микроорганизмам колонизирующих ротовую полость [4]. В целом, при оценке роли микробиоты канцерогенезе опухолей кишечника превалирует экологическая модель, подразделяющая микроорганизмы на «хорошие» и «вредные» [5]. В то же время нет однозначных подтверждающих исследований этой модели. И это при том, что около 10 % всех новых случаев рака приходится на колоректальный рак, что выводит заболевание на второе место по смертности и третье место по заболеваемости среди всех злокачественных новообразований в мире [2]. Согласно некоторым прогнозам, колоректальный рак может стать наиболее доминирующим злокачественным новообразованием в мире, превзойдя по заболеваемости наиболее распространен-

щих исследованиях, для подтверждения связи ассоциации микробиома с колоректальным раком, разработки новых терапевтических стратегий и прогностических подходов.

*Ключевые слова:* кишечный микробиом, колоректальный рак, метагеномные исследования, трансплантация микробиоты, пробиотики, пребиотики, маркеры колоректального рака.

ные, на сегодняшний день, рак молочной железы и рак легких примерно к 2030 и 2040 годам соответственно [6]. Последнее делает проблему крайне актуальной и требующей скрупулезного изучения.

Наиболее достоверным методом исследования изменений микробного состава и экологии пищеварительного тракта у пациентов с колоректальным раком, являются генетические исследования. Секвенирование 16S рРНК и метагеномные исследования, позволили идентифицировать различные роды и виды кишечных микроорганизмов, которые были ассоциированы с колоректальным раком (были истощены или обогащены у больных колоректальным раком). Помимо этого, в современном научном пространстве уделяется внимание функциональным исследованиям на животных моделях, для более точной идентификации роли конкретных штаммов в колоректальном канцерогенезе, например, *Fusobacterium nucleatum* и некоторые штаммы *Escherichia coli* и *Bacteroides fragilis*. Полученные знания о штаммах, предикторах колоректального рака, активно используются для разработки точных прогностических методов ранней диагностики заболевания.

В статье представлен анализ современных представлений о микробиоте кишечника при колоректальном раке, включая возможности клинического применения этих знаний и известные методы стратификации риска развития заболевания, путем использования кишечных штаммов в качестве биомаркеров.

## Материалы и методы

Был проведен анализ литературы в следующих электронных научных базах: PubMed, Cochrane Library, Springer, Scopus, Киберленинка, elibrary.ru — за период с 2011 по 2024 гг. В обзор были включены оригинальные результаты исследований, обзоры, мета-анализы. Редакционные статьи, тезисы конференций, письма в редакцию были исключены. Протоколы исследований, промежуточные результаты продолжающихся исследований были учтены. Ключевые слова, используемые для определения условий участия в обзоре: «кишечный микробиом», «колоректальный рак», «метагеномные исследования», «рак кишечника», «трансплантация микробиоты», «маркеры колоректального рака», «пробиотики», «пребиотики». Приоритет был отдан статьям, опубликованным в течении трех и пяти лет до написания обзо-

ра, а также оригинальным исследованиям, изучающим особенности микробиоты при колоректальном раке посредством современных методов секвенирования, а также исследованиям, демонстрирующим клиническое применение знаний о специфичных для заболевания изменениях кишечного микробиоценоза и неинвазивные методы прогнозирования развития заболевания путем регистрации обогащения/дефицита определенных штаммов. Ограничений на языковой уклон публикации введено не было.

#### Изменения кишечного микробиоценоза, ассоциированные с колоректальным раком

К наиболее известным видам бактерий, обсемененность которыми достоверно повышается при колоректальном раке, относятся *F. nucleatum*, *B. fragilis*, *P. micra*, *S. moorei* и *P. Stomatis* [7,8]. Данные виды бактерий чаще всего встречаются в исследованиях глобальных когорт, которые включали участников из разных этнических групп и географических регионов. Менее известны и выявлены в ограниченном ряде исследований количественные изменения видов *A. finegoldii*, *P. asaccharolytica*, *R. intestinalis* и *F. Prausnitzii* [9].

*Fusobacterium nucleatum* считается основной онкобактерией и по данным целого ряда публикаций ассоциирован с развитием колоректального рака [10]. Обнаружено, что у больных с метастатическим колоректальным раком, которые не реагировали на иммунотерапию, отмечалось увеличение численности *Fusobacterium nucleatum* и повышенный уровень янтарной кислоты [11]. *Fusobacterium nucleatum* индуцирует химиорезистентность к колоректальному раку, посредством модулирования аутофагии [12].

*P. Asaccharolytica*, грамотрицательная анаэробная палочка и инфекционный патоген, демонстрирующий доминирование при колоректальном раке [9]. Также в недавних исследованиях был выявлен новый род в типе *Bacteroides* — *Alistipes*. Считается, что *Alistipes* может играть существенную роль в патогенезе колоректального рака и некоторых психических расстройств [13].

#### Клиническое применение знаний о роли микробиоты в развитии колоректального рака

Huang и коллеги оценили потенциальную эффективность пробиотикотерапии у пациентов с колоректальным раком, получающих химиотерапию после радикальной операции. Было проведено высокопроизводительное секвенирование 16S рРНК и анализ короткоцепочечных жирных кислот (SCFA) до операции и после первого цикла химиотерапии после операции. Исследование показало, что прием комбинированных пробиотиков в начале послеоперационного периода и до окончания курса химиотерапии способствует ослаблению желудочно-кишечных осложнений, таких как

тошнота, кислотный рефлюкс, болевой синдром, вздутие живота, запор и диарея. Помимо этого, химиотерапия значительно снижает бактериальное разнообразие кишечной микробиоты у пациентов, наблюдается снижение уровня Firmicutes (*Prevotella*, *Lactobacillus* и *Roseburia*) и увеличение численности Bacteroidetes, Proteobacteria и Verrucomicrobia (*Akkermansia* и *Clostridium*). А введение пробиотиков позволяет значительно восстановить микробиологическое разнообразие [14].

В другом исследовании было показано, что прием лакто- и бифидобактерий может менять кишечное микробиоценоз, что подтверждается снижением уровня провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C и IL-22) у пациентов с колоректальным раком. Однако, диарея после химиотерапии наблюдалась у всех участников, вне зависимости от приема пробиотиков [15].

Предпринимаются попытки восстановления кишечного дисбаланса у пациентов с колоректальным раком, посредством диетических вмешательств. В частности, путем увеличения пребиотических продуктов. Проведены исследования, положительно оценившие роль бобовых в улучшении микробного разнообразия у больных с колоректальной неоплазией. Было показано увеличение количества *Faecalibacterium*, *Eubacterium* и бифидобактерий [16]. Другие исследования также отмечают положительное влияние пребиотиков, в частности, фруктоолигосахаридов, ксилоолигосахаридов, полидекстрозы и декстрина на иммунные функции и общую структуру кишечной микробиоты у периперационных пациентов с колоректальным раком. Пребиотики позволили повысить численность симбиотических микроорганизмов, а также бифидобактерий и энтерококков, которые значительно пострадали, в том числе при воздействии хирургического стресса, и уменьшить количество условно-патогенных микроорганизмов и симбиотической микробиоты, что подтверждалось результатами секвенирования [17].

В пользу диетической коррекции свидетельствуют проведенные эпидемиологические исследования, демонстрирующие повышение риска развития колоректального рака при чрезмерном потреблении красного и переработанного мяса [18]. Помимо этого, диетический подход подкреплен результатами сравнительных анализов влияния диетических профилей на подтвержденные биомаркеры риска развития рака кишечника [19,20]. Также, известно, что пища, богатая гемовым железом обуславливает негативные изменения кишечной микробиоты, а микробная ферментация пищи растительного происхождения приводит к увеличению кишечных короткоцепочечных жирных кислот, которые обеспечивают противоопухолевую активность за счет ингибирования гистондеацетилазы, стимулирования апоптоза и повышения количества фитохимических ве-

ществ, активированных кишечными микроорганизмами [21,22]. Полифенолы, демонстрируют выраженные антиоксидантные и противовоспалительные свойства [23].

В качестве перспективного метода подавления прогрессирования колоректального рака рассматривается трансплантация фекальной микробиоты. Исследовательский интерес к данной терапевтической стратегии обусловлен растущей заболеваемостью, а также связан с тем, что традиционные методы лечения колоректального рака, такие как хирургическая резекция тканей, разрушение или ингибирование опухолевых клеток посредством химио- или радиотерапии, повреждают здоровые ткани, ослабляют иммунную систему, что делает пациента более уязвимым к инфекциям и новым злокачественным новообразованиям. Экспериментальные исследования демонстрируют, что здоровая микробиота донора способна ингибировать развитие колоректального рака у реципиента путем торможения и обращения вспять кишечных микробных нарушений, уменьшения чрезмерного воспаления кишечника, а также посредством тесного взаимодействия с антиканцерогенными иммунными реакциями [23,24,25].

#### Перспективные методы прогнозирования и диагностики колоректального рака путем определения уровня штаммов-предикторов

В настоящее время, разрабатываются различные скрининговые подходы для ранней диагностики колоректального рака, посредством выявления особенностей микробиоценоза кишечника [26]. Предлагаются алгоритмы классификации на основе микробиома, как одного из важных биомаркеров пригодного для скрининга колоректального рака, наряду с диетой, образом жизни и иными лабораторными показателями [27]. Помимо этого, повышенное внимание уделяется идентификации филогенетических и функциональных особенностей бактериальных биомаркеров, которые могут потенциально ассоциироваться с колоректальным раком. Wu и коллеги, на основании крупного метагеномного секвенирования, моделируют точный биномиальный классификатор, с высокой чувствительностью и специфичностью, призванный облегчить диагностику колоректального рака [13].

Проводится проспективное перекрестное исследование, в котором планируется использование панели из четырех бактериальных генных маркеров, для максимально возможной точной оценки диагностики предраковых поражений и запущенной неоплазии с использованием количественного метода ПЦР. Исследование еще продолжается [28]. Другие исследователи прибегают к использованию жидкостной хроматографии с возможностями масс-спектрометрии (LC-MS) с целью тестирования панели сывороточных метаболитов, которые могут быть связаны с кишечной микрофлорой, для скрининга

колоректального рака или поздних стадий аденом кишечника [29].

Согласно результатам исследования Xie и коллег, в качестве биомаркера для раннего и неинвазивного выявления колоректального рака потенциально пригоден штамм *C. Symbiosum*. Сочетание определения *C. Symbiosum*, фекального иммунохимического теста, и карциноэмбрионального антигена, по предположениям исследователей, будет более эффективным, чем сочетание с определением *F. Nucleatum* [17]. Исследователи отмечают, насколько важно определение *Fusobacterium nucleatum* в неинвазивном прогнозировании колоректального рака и колоректальной аденомы. Было обнаружено, что высокое содержание *F. nucleatum* в фекалиях служит независимым фактором риска развития метастатического аденом. Данное исследование было проведено в ретроспективной когорте, затем подтверждено в проспективной когорте со специфичностью 65,00 % и чувствительностью 73,04 % [30]. Показана роль *Fusobacterium nucleatum* и *Escherichia coli* с геном *pks* в ранней диагностике колоректального рака. Методика демонстрировала наибольшую эффективность в комбинации с определением обычных опухолевых маркеров, таких как анализ кала на скрытую кровь (FOBT) и маркеры CEA, CA19-9 [31]. Также отмечено, что ПЦР анализ уровня *Fusobacterium nucleatum* и отдельных генов токсина *Escherichia coli* в кале может быть полезно при включении в более широкую панель биомаркеров для неинвазивного тестирования на колоректальный рак [32].

Определенно, результаты описанных исследований могут в дальнейшем играть важную роль для стратификации риска и ранней диагностики колоректального рака на основе микробиома.

#### Заключение

Проведенный нами анализ литературного материала продемонстрировал вовлеченность кишечной микробиоты в канцерогенез. С другой стороны, наблюдается дефицит проспективных исследований связи микробиома и колоректальных новообразований. Изменения микробного разнообразия ассоциированы с колоректальным раком, однако, требуются дальнейшие проспективные исследования.

Большинство авторов свидетельствуют о высоком потенциале использования микробиоты в качестве биомаркера колоректального рака для дополнительного изучения пребиотической эффективности и положительного эффекта пробиотических вмешательств, в качестве, как минимум, новых альтернативных или суплементарных терапевтических стратегий. А в перспективе, о разработке новых методов профилактики или лечения колоректального рака на основе знания механизмов модуляции микробиоты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. J.M. Sasso, R.M. Ammar, R. Tenchov, et al. Gut Microbiome–Brain Alliance: A Landscape View into Mental and Gastrointestinal Health and Disorders// *ACS Chem Neurosci*. 2023 May 17; 14(10): 1717–1763.
2. Wong S.H., Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Nov;16(11):690–704. doi: 10.1038/s41575-019-0209-8. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31554963.
3. Sadrekarimi H., Gardanova Z.R., Bakhshesh M., Ebrahimpzadeh F., Yaseri A.F., Thangavelu L., Hasanpoor Z., Zadeh F.A., Kahrizi M.S. Emerging role of human microbiome in cancer development and response to therapy: special focus on intestinal microflora. *J Transl Med*. 2022 Jul 6;20(1):301.
4. Stasiewicz M., Karpiński T.M. The oral microbiota and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2022 Nov;86(Pt 3):633–642.
5. Cheng Y., Ling Z., Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2020 Nov 30; 11:615056.
6. Soerjomataram I., Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070. *Nat Rev Clin Oncol* (2021) 18(10):663–72. doi: 10.1038/s41571-021-00514-z
7. Byrd D.A., Vogtmann E., Ortega-Villa A.M., Wan Y., Gomez M., Hogue S., Warner A., Zhu B., Dagnall C., Jones K., Hicks B., Albert P.S., Murphy G., Sinha R. Prospective and Cross-sectional Associations of the Rectal Tissue Microbiome with Colorectal Adenoma Recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023 Mar 6;32(3):435–443. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0608. PMID: 36525653; PMCID: PMC9992132.
8. Yu L., Zhao G., Wang L., Zhao X., Sun J., Li X., et al. A systematic review of microbial markers for risk prediction of colorectal neoplasia. *Br J Cancer* (2022) 126(9):1318–28. doi: 10.1038/s41416-022-01740-7
9. Dai Z., Coker O.O., Nakatsu G., Wu W.K.K., Zhao L., Chen Z., et al. multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome* (2018) 6(1):70. doi: 10.1186/s40168-018-0451-2.
10. Wang N., Fang J.Y. *Fusobacterium nucleatum*, a key pathogenic factor and microbial biomarker for colorectal cancer. *Trends Microbiol*. 2023 Feb;31(2):159–172. doi: 10.1016/j.tim.2022.08.010.
11. Jiang S.S., Xie Y.L., Xiao X.Y., Kang Z.R., Lin X.L., Zhang L., Li C.S., Qian Y., Xu P.P., Leng X.X., Wang L.W., Tu S.P., Zhong M., Zhao G., Chen J.X., Wang Z., Liu Q., Hong J., Chen H.Y., Chen Y.X., Fang J.Y. *Fusobacterium nucleatum*-derived succinic acid induces tumor resistance to immunotherapy in colorectal cancer. *Cell Host Microbe*. 2023 May 10;31(5):781–797.e9. doi: 10.1016/j.chom.2023.04.010.
12. Yu T., Guo F., Yu Y., Sun T., Ma D., Han J., Qian Y., Kryczek I., Sun D., Nagarsheth N., Chen Y., Chen H., Hong J., Zou W., Fang J.Y. *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell*. 2017 Jul 27;170(3):548–563.e16. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.008.
13. Wu X., Tang Z., Zhao R., Wang Y., Wang X., Liu S., Zou H. Taxonomic and functional profiling of fecal metagenomes for the early detection of colorectal cancer. *Front Oncol*. 2023 Aug 3; 13:1218056. doi: 10.3389/fonc.2023.1218056.
14. Huang F., Li S., Chen W., Han Y., Yao Y., Yang L., Li Q., Xiao Q., Wei J., Liu Z., Chen T., Deng X. Postoperative Probiotics Administration Attenuates Gastrointestinal Complications and Gut Microbiota Dysbiosis Caused by Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients. *Nutrients*. 2023 Jan 11;15(2):356. doi: 10.3390/nu15020356. PMID: 36678227; PMCID: PMC9861237.
15. 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. PMID: 31340751; PMCID: PMC6657028
16. Zhang X., Irajizad E., Hoffman K.L., Fahrman J.F., Li F., Seo Y.D., Browman G.J., Dennison J.B., Vykoukal J., Luna P.N., Siu W., Wu R., Murage E., Ajami N.J., McQuade J.L., Wargo J.A., Long J.P., Do K.A., Lampe J.W., Basen-Engquist K.M., Okhuysen P.C., Kopetz S., Hanash S.M., Petrosino J.F., Scheet P., Daniel C.R. Modulating a prebiotic food source influences inflammation and immune-regulating gut microbes and metabolites: insights from the BE GONE trial. *EBioMedicine*. 2023 Dec; 98:104873. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104873
17. Xie X., He Y., Li H., Yu D., Na L., Sun T., Zhang D., Shi X., Xia Y., Jiang T., Rong S., Yang S., Ma X., Xu G. Effects of prebiotics on immunologic indicators and intestinal microbiota structure in perioperative colorectal cancer patients. *Nutrition*. 2019 May; 61:132–142. doi: 10.1016/j.nut.2018.10.038.
18. Di Y., Ding L., Gao L., Huang H. Association of meat consumption with the risk of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023 Aug 23;23(1):782
19. Sofi F., Dinu M., Pagliai G., Pierre F., Gueraud F., Bowman J., Gerard P., Longo V., Giovannelli L., Caderni G., de Filippo C. Fecal microbiome as determinant of the effect of diet on colorectal cancer risk: comparison of meat-based versus pesco-vegetarian diets (the MeaTlc study). *Trials*. 2019 Dec 9;20(1):688. doi: 10.1186/s13063-019-3801-x. PMID: 31815647; PMCID: PMC6902610.
20. Abu-Ghazaleh N., Chua W.J., Gopalan V. Intestinal microbiota and its association with colon cancer and red/processed meat consumption. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;36(1):75–88. doi: 10.1111/jgh.15042. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32198788.
21. Martin O.C., Lin C., Naud N., Tache S., Raymond-Letron I., Corpet D.E., Pierre F.H. Antibiotic suppression of intestinal microbiota reduces heme-induced lipoperoxidation associated with colon carcinogenesis in rats. *Nutr Cancer*. 2015; 67:119–125. doi: 10.1080/01635581.2015.976317.
22. Bultman S.J. Molecular pathways: gene-environment interactions regulating dietary fiber induction of proliferation and apoptosis via butyrate for cancer prevention. *Clin Cancer Res*. 2014; 20:799–803. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2483.
23. O’Keefe S.J. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13:691–706. doi: 10.1038/nrgastro.2016.165.
24. Yu H., Li X.X., Han X., Chen B.X., Zhang X.H., Gao S., Xu D.Q., Wang Y., Gao Z.K., Yu L., Zhu S.L., Yao L.C., Liu G.R., Liu S.L., Mu X.Q. Fecal microbiota transplantation inhibits colorectal cancer progression: Reversing intestinal microbial dysbiosis to enhance anti-cancer immune responses. *Front Microbiol*. 2023 Apr 18; 14:1126808. doi: 10.3389/fmicb.2023.1126808. PMID: 37143538; PMCID: PMC10151806.
25. Кочкина С.О., Гордеев С.С., Мамедли З.З. Влияние микробиоты человека на развитие колоректального рака // *Хирургия и онкология*. 2019. №3. С.11–17.

26. Kværner A.S., Birkeland E., Bucher-Johannessen C., Vinberg E., Nordby J.I., Kangas H., Bemanian V., Ellonen P., Botteri E., Natvig E., Rognes T., Hovig E., Lyle R., Ambur O.H., de Vos W.M., Bultman S., Hjartåker A., Landberg R., Song M., Blix H.S., Ursin G., Randel K.R., de Lange T., Hoff G., Holme Ø., Berstad P., Rounge T.B. The CRCbiome study: a large prospective cohort study examining the role of lifestyle and the gut microbiome in colorectal cancer screening participants. *BMC Cancer*. 2021 Aug 18;21(1):930. doi: 10.1186/s12885-021-08640-8. PMID: 34407780; PMCID: PMC8371800.
27. Еремеева И.А., Багдасарова Д.В., Артемова Е.В., Коломейцева А.А., Феденко А.А. Колоректальный рак и микробиота кишечника. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2024;13(2):60-66.
28. Liang J.Q., Li T., Nakatsu G., Chen Y.X., Yau T.O., Chu E., et al.. A novel faecal *Lachnoclostridium* marker for the non-invasive diagnosis of colorectal adenoma and cancer. *Gut* (2020) 69(7):1248–57. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318532.
29. Chen F., Dai X., Zhou C.C., Li K.X., Zhang Y.J., Lou X.Y., et al.. Integrated analysis of the faecal metagenome and serum metabolome reveals the role of gut microbiome-associated metabolites in the detection of colorectal cancer and adenoma. *Gut* (2022) 71(7):1315–25. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323476
30. Xue J.H., Xie Y.H., Zou T.H., Qian Y., Kang Z.R., Zhou C.B., Pan S.Y., Xia T.X., Chen Y.X., Fang J.Y. Fecal *Fusobacterium nucleatum* as a predictor for metachronous colorectal adenoma after endoscopic polypectomy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct;36(10):2841–2849. doi: 10.1111/jgh.15559. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34121231.
31. Liu K., Yang X., Zeng M., Yuan Y., Sun J., He P., Sun J., Xie Q., Chang X., Zhang S., Chen X., Cai L., Xie Y., Jiao X. The Role of Fecal *Fusobacterium nucleatum* and *pks+* *Escherichia coli* as Early Diagnostic Markers of Colorectal Cancer. *Dis Markers*. 2021 Nov 22; 2021:1171239. doi: 10.1155/2021/1171239. PMID: 34853619; PMCID: PMC8629656.
32. Tunsjø H.S., Gundersen G., Rangnes F., Noone J.C., Endres A., Bemanian V. Detection of *Fusobacterium nucleatum* in stool and colonic tissues from Norwegian colorectal cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Jul;38(7):1367–1376. doi: 10.1007/s10096-019-03562-7. Epub 2019 Apr 25. Erratum in: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jan;39(1):213. doi: 10.1007/s10096-019-03712-x. PMID: 31025134.

---

© Погосов Гарри Сергеевич (Madkemerovo@mail.ru); Ощепков Василий Николаевич (basile-os@yandex.ru);  
Рудаева Елена Владимировна (rudaevae@mail.ru); Ефетов Владимир Сергеевич (bint@mail.ru)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»