

УДК 616.34-008.87-07-06:616.34-006.6

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-112-123>

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

ШУМИЛОВА В. Н.^{1*}, ГОНЧАРОВ А. Е.^{2,1}, ЛАТАРИЯ Э. Л.¹, АСЛАНОВ Б. И.¹¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее распространенных форм онкологической патологии в мире. Целью настоящего обзора литературы является оценка роли микроорганизмов в развитии рака толстой кишки. В статье также обсуждаются возможности использования обнаружения отдельных таксонов микроорганизмов в качестве биомаркеров для скрининга колоректального рака. При развитии рака устанавливается сложное взаимодействие между микробиомом кишечника, микроокружением опухоли и иммунной системой. Фекальный микробиом у пациентов с КРР характеризуется изменениями таксономического состава со снижением представленности микроорганизмов с протективными функциями (*Clostridiales*, *Roseburia*, *Feacalibacterium*) наряду с повышенным содержанием потенциально канцерогенных таксонов (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Escherichia*, *Porphyromonas*, *Prevotella nigrescens*, *Thermanaerovibrio acidaminovorans*). Результаты последних исследований с использованием мета-

геномного секвенирования образцов кала, биоптатов опухолей свидетельствуют о повышенной представленности бактерий – патобионтов ротовой полости в составе кишечного микробиома у пациентов с КРР по сравнению с контрольной группой, что может указывать на их потенциальную этиологическую роль в развитии КРР. Обнаружение вышеуказанных таксонов может использоваться для дифференциации лиц с раком толстой кишки от здоровых лиц.

Перспективы дальнейших исследований связаны с выявлением и подтверждением в проспективных эпидемиологических исследованиях микробных маркеров КРР, применимых для неинвазивного метода скрининга данной патологии.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, биомаркер, микробиом, высокопроизводительное секвенирование.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Шумилова В. Н., Гончаров А.Е., Латария Э. Л., Асланов Б. И. Роль кишечной микробиоты в диагностике колоректального рака. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 112-123. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-112-123>

*Корреспонденцию адресовать:

Шумилова Виктория Николаевна, 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, E-mail: tori.lovass@gmail.com
© Шумилова В. Н. и др.

REVIEW ARTICLE

THE ROLE OF THE GUT MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER

VICTORIA N. SHUMILOVA^{1*}, ARTEMIY E. GONCHAROV^{2,1}, ELGUDZHA L. LATARIYA¹, BATYRBEK I. ASLANOV¹¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation²Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumours, which development significantly depends on the role of gut microbiota. Here we discuss the possibilities of using individual microorganisms as biomarkers for CRC screening. During the tumorigenesis, a complex interaction is established between the gut microbiome, the tumor microenvironment and the immune system. The composition of the fecal microbiome in patients with CRC is characterised by reduced numbers of protective microorganisms (*Clostridiales*, *Roseburia*, *Feecalibacterium*) and increased diversity of potentially carcinogenic taxa (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Escherichia*, *Porphyromonas*, *Prevotella nigrescens*, *Thermanaerovibrio acidaminovorans*). Recent metagenomic studies of

stool samples and tumor biopsies indicate an increased representation of oral pathogenic bacteria in the intestinal microbiome in patients with CRC as compared to the control group, suggesting their potential causative role in CRC. The detection of the abovementioned taxa can be used to differentiate individuals with CRC from healthy individuals. Prospects for further research are associated with the identification of microbial CRC markers in prospective epidemiological studies and their applications for non-invasive screening of CRC.

Keywords: colorectal cancer, screening, biomarkers, microbiome, next generation sequencing.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Victoria N. Shumilova, Artemiy E. Goncharov, Elgudza L. Latariya, Batyrbek I. Aslanov. The role of the gut microbiota in the development of colorectal cancer. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 112-123. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-112-123>

*Corresponding author:

Dr. Victoria N. Shumilova, 41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation, E-mail: tori.lovass@gmail.com
© Victoria N. Shumilova, et al.

Введение

По данным анализа заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями (ЗНО) и смертности от них в 2021 г., показатель заболеваемости ЗНО ободочной кишки составил 28,21 на 100 тыс. населения, ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса – 20,46 на 100 тыс. населения [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, рак толстой кишки является третьим наиболее часто диагностируемым раком у мужчин и вторым у женщин: на него приходится почти 1,4 миллиона новых случаев ежегодно во всем мире [2]. По опубликованным в 2020 г. данным, заболеваемость и смертность от колоректального рака (КРР) в Китае занимают третье и пятое место соответственно среди ЗНО [3]. На сегодняшний день 5-летняя относительная выживаемость варьируется от ~90% для пациентов, у которых диагностирована локализованная стадия КРР, до 10% для пациентов с метастазами, что подчеркивает важность раннего обнаружения [4]. Наиболее эффективным методом предотвращения развития КРР является скрининг.

Согласно заявлению Международного консорциума о роли микробиома в канцерогенезе,

в настоящее время неясно, является ли измененная структура сообщества микроорганизмов фактором риска развития КРР или развивается вторично по отношению к микроокружению опухоли [5]. В отличие от наследуемого человеческого генома, микробиом является приобретенным, динамически изменяющимся на протяжении жизни и содержит от 10 до 20 миллионов неповторяющихся генов [6]. Микробиота кишечника состоит из 4 основных групп бактерий: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [7]. Относительная численность микробиома кишечника человека отличает лиц со здоровой толстой кишкой от людей с аденомами и карциномами [8]. По данным секвенирования было обнаружено, что образцы биопсии слизистой оболочки от пациентов с аденомами содержали большее количество бактерий по сравнению со здоровыми пациентами [9]. Исследования показали, что микробиом КРР отличается измененной структурой сообщества с низким содержанием потенциально защитных таксонов (*Clostridiales*, *Roseburia*, *Feecalibacterium* [8, 10, 11], *Prevotella copri* [12,13]) и повышенным содержанием таксонов с потенциально проканцерогенными свойствами (*Bacteroides* (*Bacteroides caccae*, *Bacteroides nordii*, *Bacteroides fragilis*

[14]), *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Escherichia*, *Porphyromonas* [15, 16], *Prevotella nigrescens* [12], *Thermanaerovibrio acidaminovorans* [17]). В исследовании выявлены большие изменения в опухолевой среде: истощение бактерий типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, в первую очередь – порядка *Clostridiales* [11].

По результатам исследования, у пациентов с КРР снижено разнообразие микробного сообщества ($p = 0,02$), были обнаружены низкая относительная численность *Clostridia* и повышенная численность *Fusobacterium* (ОШ: 4,11; 95% ДИ: 1,62–10,47, $p < 0,001$), *Atopobium* (ОШ= 14,36, 95% ДИ: 2,78–74,30, $p < 0,001$) и *Porphyromonas* (ОШ: 5,17; 95% ДИ: 1,75–15,25, $p < 0,001$) [10]. Однако, по данным метагеномного секвенирования образцов фекалий, обнаружена повышенная численность микроорганизмов, ранее известных, как резидентная микрофлора ротовой полости, у пациентов с КРР по сравнению с контрольной группой (мета-анализ $\mu = 0,23$, 95% ДИ [0,07, 0,39], $p = 0,003$) [18]. Микробное сообщество, обнаруженное в образцах биопсийного материала опухоли КРР, было идентично микроорганизмам, обнаруженным в мазках из ротовой полости (*Porphyromonas*, *Parvimonas* и *Fusobacterium*), которые отрицательно коррелировали с содержанием *Lachnospiraceae* ($p < 0,01$) в толстой кишке [19]. Было идентифицировано несколько видов маркеров КРР: *Fusobacterium nucleatum*, *Solobacterium moorei*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Parvimonas micra*, *Peptostreptococcus stomatis* и *Parvimonas* ssp. [18, 20].

По данным ряда исследований, выявлены представители микробиома кишечника, которые отличают пациентов с КРР от здоровых людей и являются многообещающими биомаркерами для скрининга КРР (таблица 1).

Porphyromonas gingivalis является анаэробной бактерией полости рта, вызывающей хронический пародонтит [21, 22]. *P. gingivalis* продуцирует факторы вирулентности (короткоцепочные жирные кислоты, а именно – масляную кислоту), которые индуцируют молекулярные и клеточные компоненты иммунного ответа хозяина [23]. Клинические исследования показали, что *P. gingivalis* присутствует в злокачественном эпителии полости рта, что указывает на потенциальную связь между *P. gingivalis* и плоскоклеточным раком десны [24]. При анализе микробиома в биопленках полости рта у 156 пациентов с плоскоклеточным раком пищевода было обнаружено, что обилие *P. gingivalis* связано с повы-

шенным риском развития рака пищевода, также наличие *P. gingivalis* связано с поздними клиническими стадиями и плохим прогнозом [25]. Известно, что *P. gingivalis* способствует прогрессированию опухоли, регулируя иммунное микроокружение, способствует пролиферации, инвазии и метастазированию пораженных клеток путем активации эпителиально-мезенхимального перехода и усиления регуляции экспрессии матриксных металлопротеиназ [26]. В ходе национального исследования состояния здоровья и питания выявлено, что пациенты с заболеваниями пародонта имели повышенный риск смерти, связанной с КРР (ОР = 3,58; 95% ДИ = 1,15–11,16), и высокий уровень IgG *P. gingivalis* в сыворотке ($p = 0,06$) связан с повышенной смертностью от рака пищеварительного тракта [27].

Fusobacterium nucleatum является грамотрицательным анаэробным условно-патогенным микроорганизмом из семейства *Bacteroidaceae*, преобладающим микроорганизмом в периодонте. Известно, что *F. nucleatum* связан с развитием плоскоклеточного рака полости рта. *F. nucleatum* может образовывать биопленки с другими оральными микробами посредством адгезии, что необходимо для поддержания нормального состояния полости рта [28]. *F. nucleatum* обладает свойствами коагрегации, что позволяет транспортировать пародонтопатогенные бактерии [29]. Обнаружено, что *F. nucleatum* в тканях кишечника положительно коррелирует с известным анаэробом ротовой полости *Parvimonas*, найденным в фекалиях [30]. Для стимуляции пролиферации *F. nucleatum* прикрепляется к опухоли при помощи поверхностных адгезинов Fap2 и FadA [31]. Было замечено, что взаимодействие FadA на *F. nucleatum* с E-кадгерином на клетках КРР активирует путь NF- κ B, заставляя опухолевые клетки секретировать провоспалительные цитокины IL-6, IL-8 и TNF- α [32]. Авторами обнаружено, что *F. nucleatum* может стимулировать клетки к выработке активных форм кислорода, усиливая экспрессию провоспалительных факторов, и может усиливать высвобождение воспалительных факторов иммунными клетками для создания провоспалительной микросреды, способствующей онкогенезу [33]. Взаимодействие *F. nucleatum* и *P. gingivalis* способствует прогрессированию опухоли путем стимулирования миграции первичных эпителиальных клеток человека [34]. Геномный анализ микробиома колоректальных карцином показывает значительное обогащение видов *Fusobacterium*, особенно фило типов с наиболь-

№	Метод исследования Diagnostic approaches	Материал Biomaterial	Микроорганизмы с высокой представленностью в груп- пе пациентов с колорек- тальным раком Microorganisms frequently found in the gut of patients with colorectal cancer	Микроорганизмы с низкой представленностью в груп- пе пациентов с колорек- тальным раком Microorganisms infrequently found in the gut of patients with colorectal cancer	Источ- ник Source
1	Секвенирование на платформе Illumina MiSeq Personal Sequencing System, Illumina MiSeq Personal Sequencing System	Фекалии Faeces	<i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Phascolarctobacterium</i>	<i>Bacteroides</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Clostridiales</i>	[8]
2	Секвенирование по технологии 454 FLX Titanium Sequencing, 454 FLX Titanium	Биопсийный мате- риал нормальной слизистой оболоч- ки прямой кишки в областях ~ 10–12 см от анального края Rectal mucosa	*у пациентов с аденомами: На уровне типа: <i>TM7</i> , <i>Cyanobacteria</i> и <i>Verrucomicrobia</i> ; На уровне рода: <i>Acidovorax</i> , <i>Aquabacterium</i> , <i>Cloacibacterium</i> , <i>Helicobacter</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> и <i>Pseudomonas</i>	<i>Streptococcus</i>	[9]
3	Секвенирование по технологии 454 FLX Sequencing, 454 FLX Titanium	Фекалии Faeces	<i>Fusobacterium</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Porphyromonas</i> ,	<i>Clostridia</i>	[10]
4	Секвенирование Sequencing	Фекалии Faeces	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Porphyromonas</i> <i>asaccharolytica</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Alistipes finegoldii</i> , <i>Thermanaerovibrio</i> <i>acidaminovorans</i>	<i>Clostridium butyricum</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Streptococcus thermophiles</i> , <i>Carnobacterium</i> <i>maltaromaticum</i> , <i>Lactobacillus gallinarum</i>	[17]
5	Количественная ПЦР Quantitative polymerase chain reaction	Фекалии Faeces	<i>Streptococcus gallolyticus</i> <i>subsp. gallolyticus</i> , <i>островки</i> <i>pks</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>P. micra</i> , *у пациентов с аденомой на ранней стадии – энтеро- токсигенные <i>B. fragilis</i>	-	[42]
6	Секвенирование Illumina HiSeq 2000 Sequencing, Illumina HiSeq 2000	Фекалии Faeces	<i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Peptostreptococcus stomatis</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Solobacterium moorei</i>	-	[47]
7	sRNA-Seq	Фекалии Faeces	<i>Alistipes putredinis</i> , <i>Porphyromonas</i> <i>asaccharolytica</i> (<i>P</i> <0,0001) <i>F. nucleatum</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>B. fragilis</i> ,	-	[48]
8	Секвенирование HiSeq2500 (Illumina) Sequencing, Illumina HiSeq2500	Фекалии Faeces	<i>Escherichia coli</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Solobacterium moorei</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Lachnospiraceae</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	[49]
9	454 Life Sciences GS FLX Sequencing, 454 Life Sciences GS FLX	Фекалии Faeces	<i>Akkermansia muciniphila</i>	-	[50]
10	Секвенирование на платформе Illumina HiSeq 2000/2500 Sequencing, Illumina HiSeq 2000/2500	Фекалии Faeces	<i>Fusobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> (2 подгруппы: <i>F. nucleatum</i> <i>vincentii</i> и <i>F. nucleatum</i> <i>animalis</i>), <i>Porphyromonas</i> <i>asaccharolytica</i> , <i>Peptostreptococcus stomatis</i>	<i>Actinobacteria</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Eubacterium spp. rectale</i> <i>and eligens</i> , <i>Streptococcus</i> <i>salivarius</i>	[57]

Таблица 1.
Базовые характери-
стики и оценка ка-
чества включенных
исследований

Table 1.
Basic characteristics
and quality assess-
ment of the included
studies

шим сходством с *F. nucleatum*, *F. mortiferum*, *F. perfoetens* и *F. necrophorum* [11]. Авторы выявили, что *Fusobacterium* начинают накапливаться на ранних стадиях онкогенеза: был обогащен в образцах биопсии у пациентов с аденомой толстой кишки по сравнению с окружающей тканью ($p < 0,004$) [32]. Дополнительно авторами Yachida S. et al. отмечено повышение содержания *F. nucleatum* от внутрислизистой карциномы до поздних стадий ($p < 0,005$) [35]. В исследовании не было выявлено значительных различий в уровнях *F. nucleatum* в зависимости от локализации рака, стадии опухоли, статуса мутации для KRAS (Kirsten RAt Sarcoma) и BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1). Однако в течение 3–5-летнего периода наблюдения медиана выживаемости у пациентов с высоким содержанием *F. nucleatum* составляла 2 года, по сравнению медианой выживаемости более 3 лет у пациентов с низким содержанием *F. nucleatum* [36]. Авторами исследования подтверждена инвазивность *F. nucleatum* путем получения сходства *F. nucleatum*, выделенной из замороженного образца опухоли, с ранее культивированным изолятом из биоптата слизистой оболочки кишечника. Авторы наблюдали положительную связь численности *Fusobacterium* с метастазированием в регионарные лимфатические узлы ($p = 0,0035$) [37].

Streptococcus gallolyticus subspecies gallolyticus

Впервые о связи *S. gallolyticus subsp. gallolyticus*, упомянутым как *Streptococcus bovis buomuna I*, с раком толстой кишки было сообщено в 1951 году [38]. Была предложена реклассификация группы бактерий, принадлежащих к стрептококкам группы D, на основе последовательности гена марганец-зависимой супероксиддисмутазы (*sodA*) [39]. В настоящее время *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* подразделяется на 3 подвида – *subsp. gallolyticus*, *subsp. pasteurianus* и *subsp. macedonicus*. Только *subsp. gallolyticus* ассоциируется с колоректальным раком. По результатам культуральных методов исследования, кишечное носительство *S. gallolyticus* у людей составляет от 2,5% до 15% [40]. Исследование образцов кала от 99 здоровых добровольцев в Германии с использованием метода ПЦР в режиме реального времени указывает на высокий уровень распространенности *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* (62,5%) [41]. Распространенность *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* значительно выше в группе колоректального рака: частота обнаружения не отлича-

ется в образцах колоректальных аденом (7/23; 30,4%), но значительно увеличивается ($p = 0,02$) в образцах колоректального рака на всех стадиях (41/81, 50,6%) по сравнению с контрольной группой (36/110, 32,5%) [42]. Высокая распространенность *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* была подтверждена среди иранских пациентов с КРР (65): у 39 (60%) пациентов был положительный результат на *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* ($P = 0,006$), тогда как у 33 здоровых лиц из 111 (29,7%) был положительный результат на *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* ($p > 0,05$) [43].

Бактерии, продуцирующие колибактин

Колибактин – генотоксин, вызывающий двухцепочечные разрывы ДНК в эукариотических клетках. Он синтезируется сборочной линией нерибосомной поликетидсинтазы (*pks*), состоящей из 19 генов (от *clbA* до *clbS*), расположенных на геномном острове размером 54 т.п.н. [44]. Островок *pks* присутствует в *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter koseri*, *grynnе B1* и *B2 E. coli*. Авторами исследования был обнаружен ген *clbN*, используемого в качестве маркера 3'-области островка *pks*, с более высокой распространенностью в группе КРР (49,4%), по сравнению с контрольной группой (24%, $p < 0,005$) и с группой колоректальных аденом (30,4%, $p < 0,01$) [41]. Бактериальные биопленки, состоящие из *E. coli* (*pks*+) и *ETBF* (*Enterotoxigenic B. fragilis*), обнаруживаются в слизистой оболочке пациентов с семейным аденоматозным полипозом, синергетический эффект двух токсинов (*bft* и *pks*) способствует развитию опухоли толстой кишки [45].

Bacteroides fragilis относится к *Bacteroidetes*, основному типу микробиоты кишечника человека. *Bacteroides fragilis* считается комменсальной бактерией, тогда как энтеротоксигенная *B. fragilis*, синтезирующая фрагилизин (*bft* +), тесно связана с колоректальным раком. *ETBF* представляет собой кишечный патобионт, продуцирующий сильнодействующий токсин, который расщепляет белок Е-кадгерин, изменяя кишечный барьер и вызывая диарею. Изменение взаимодействий Е-кадгерин/бета-катенин активирует путь Wnt, ведущий к пролиферации клеток. Результаты исследования подтвердили гипотезу «*ETBF* - бактерия-водитель» [46], заключающуюся в инициации развития канцерогенеза бактериями-водителями, которые в ходе опухолевого процесса заменяются бактериями-пассажирами. Распространенность *ETBF* была сильно увеличена в группе колоректальных аденом (19/23 об-

разцах, $p = 0,02$), по сравнению с контрольной группой (48%) или группами колоректального рака (62%). На более поздних стадиях КРР отмечено уменьшение распространенности *ETBF*, что указывает на временную роль бактерии при переходе от аденомы к карциноме [42].

Parvimonas micra является грамположительным анаэробным кокком полости рта. По данным метагеномного профилирования фекальных микробиомов КРР, в разных этнических когортах *P. micra* представлен как новый бактериальный кандидат, участвующий в дисбактериозе, связанном с КРР. Отмечено взаимодействие между *P. micra* и *F. nucleatum*: *P. micra* за счет связывания с липополисахаридами грамотрицательных бактерий вызывает воспалительные реакции. Обогащение этими микроорганизмами начинается уже на II стадии КРР, что позволяет сделать предположение об их роли в прогрессировании КРР [47]. На видовом уровне наибольшей корреляцией с развитием КРР характеризовались *Porphyromonas asaccharolytica* ($p < 0,0001$) [48], однако не обнаружено существенных различий в частоте носительства *P. micra* в стуле у пациентов контрольной группы, у пациентов с колоректальной аденомой и колоректальным раком [42]. Авторы провели предварительный анализ при медиане наблюдения 29 месяцев и обнаружили четыре случая с рецидивом рака и пять случаев с аденомами: численность видов *Parvimonas* была значительно ниже в контроле, больше среди случаев без рецидива и очень высока в случаях с рецидивом рака ($p = 0,0003$) [49].

Распространенность бактерии *Akkermansia muciniphila* из рода *Verrucomicrobia*, ранее известной как представитель микробиоты толстой кишки, была выше в образцах стула у пациентов с КРР ($p < 0,01$), по сравнению с здоровыми участниками исследования [50, 51, 52]. Несмотря на то, что клинические исследования демонстрируют применение *Akkermansia muciniphila* в качестве пробиотика для лечения ожирения, метаболического синдрома [53, 54], эксперименты на мышинной модели показали, что *Akkermansia* с *Bacteroidales* играет роль в модулировании онкогенеза: расщепляет гликаны хозяина, а именно муцин, тем самым нарушается динамический баланс между секрецией и деградацией муцина, уменьшается толщина слоя кишечной слизи, приводя к воспалению кишечника [55, 56]. Связь *Akkermansia muciniphila* с развитием КРР требует дальнейшего изучения.

Авторы исследования выявили, что более 51% от общего числа классификационных моделей микробиома при КРР можно объяснить различиями в численности следующих видов: *Fusobacterium*, *Porphyromonas asaccharolytica* и *Peptostreptococcus stomatis*. Также отмечено, что данные виды коррелируют с прогрессированием КРР от раннего неопластического роста до поздних стадий метастазирования опухолей ($p < 0,001$), сильное обогащение у пациентов с КРР на ранней стадии по сравнению с контролем было очевидным для видов *Fusobacterium* и для *Peptostreptococcus stomatis* [57].

Авторы в 2020 г. идентифицировали маркер гена *Lachnoclostridium* sp., обозначенный как «m3». Ранее *Lachnoclostridium* sp. не был отнесен ни к одному известному виду на момент проведенного исследования в 2017 г. По данным секвенирования, «m3» представляет собой последовательность ДНК из 1935 п.н. [58]. Поскольку ДНК «m3» достаточно длинная и отличается от генов ДНК-полимеразы других микроорганизмов, с единственным специфическим попаданием в *Lachnoclostridium* sp. YL32 (идентификация 97%), авторы заключили, что бактерия-хозяин «m3» принадлежит к бактериальному роду *Lachnoclostridium*. *Lachnoclostridium* – это род высокополифилетического класса *Clostridia* с растущим числом новых видов, идентифицированных в микробиоте кишечника человека за последние годы, таких как *Lachnoclostridium* (*L. edouardi*, *L. pacaense* и *L. touaregense*). Распространенность данного биомаркера была значительно повышена у пациентов с КРР и аденомой по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$). Обилие «m3» не было связано с полом, стадией КРР, локализацией поражения или индексом массы тела.

По данным метагеномного исследования фекалий большой когорты пациентов, распространенность *Atopobium parvulum* и *Actinomyces odontolyticus*, одновременно встречающихся при внутрислизистых карциномах, была значительно повышена ($p < 0,005$) при множественных полипоидных аденомах и/или внутрислизистых карциномах [35]. Было показано, что *A. parvulum* представляет собой бактерию, продуцирующую H_2S , благодаря совместной встречаемости с *Streptococcus* у больных с воспалительным заболеванием кишечника [59]. *A. odontolyticus* часто присутствует в ротовой полости и желудочно-кишечном тракте здоровых людей и, в частности, один из преобладающих

видов *Actinomyces* в развитии биопленок на поверхности зубов [60].

Потенциальным кандидатом в маркеры для скрининга КРР является *Erysipelatoclostridium ramosum* [61], являющаяся оппортунистическим патогеном у пациентов с ослабленным иммунитетом [62]. Известно, что *E. ramosum* секретирует протеазы IgA человека, расщепляющие анти-микробные IgA [63].

Методы диагностики колоректального рака

Широко используемым методом неинвазивной диагностики КРР является фекальный иммунохимический тест (ФИТ). По данным мета-анализа 19 исследований, совокупная чувствительность и специфичность ФИТ для диагностики составляли 79% и 94% соответственно и сильно различались в различных исследованиях. Также ФИТ не чувствителен в отношении аденомы [64]. Чувствительность выявления КРР составила 92,3% при использовании ДНК-теста (количественные молекулярные анализы на мутации KRAS, аберрантное метилирование NDRG4 и BMP3 и β -актин) и 73,8% при тесте ФИТ ($p = 0,002$). Специфичность ДНК-тестирования и ФИТ составила 89,8% и 96,4% соответственно среди здоровых лиц по результатам колоноскопии ($p < 0,001$). ДНК-тестирование образцов кала выявило больше ложноположительных результатов, чем ФИТ [65].

В последнее десятилетие широко исследуется возможность использования микроорганизмов, ассоциированных с КРР, в качестве маркера для диагностики КРР как отдельно, так и совместно с ФИТ для повышения чувствительности теста.

По данным анализа 2889 образцов ФИТ положительных тестов от бессимптомных лиц и с помощью использования алгоритмов машинного обучения был создан двухфазный классификатор, обрабатывающий информацию: пол, возраст, концентрация гемоглобина в образце кала, содержание двух подмножеств четырех таксонов (первая фаза (КРР/не КРР): *Akkermansia* spp., *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides plebeius*; вторая фаза (клинически значимое поражение/нет поражения): *Negativibacillus* spp., *Bacteroides coprocola*, *Bacteroides caccae* Dorea formicigenerans). Данный классификатор разделяет образцы КРР на первом этапе и образцы клинически значимых поражений на втором этапе, авторы достигли 100% чувствительности для КРР и 98,46% – для

клинически значимых поражений, сократив на 20% необоснованные колоноскопии [51].

В выборке из 490 пациентов с помощью ФИТ выявлено 75% случаев рака со специфичностью 97,1%. Модель на основе микробиоты, содержащая 23 микроорганизма семейства *Ruminococcaceae*, семейства *Lachnospiraceae*, род *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Parabacteroides*, *Collinsella* и *Enterobacteriaceae*, выявила 91,7% случаев рака и 45,5% аденом, по сравнению с ФИТ – 75,0% и 15,7% соответственно. Из поражений толстой кишки, пропущенных при использовании ФИТ, модель выявила 70,0% случаев рака и 37,7% аденом [66].

Авторы исследования анализировали возможности скрининга на основании клинических данных (индекс массы тела, возраст, национальность) и данных секвенирования микробиома кишечника. Возраст, национальность и ИМТ были предикторами карциномы ($AUC=0,798$; 95% ДИ: 0,686–0,910; $p < 0,001$). Возраст, пол, национальность и микроорганизмы (*Lachnospiraceae*, *Bacteroides*, *Porphyromonadaceae*, *Bacteroides*, *Clostridium XVIII*) значительно улучшили способность различать здоровых и лиц с пораженной толстой кишкой (аденома или карцинома) ($AUC = 0,936$; 95% ДИ: 0,887–0,985; $p < 0,0001$) [8].

Авторы разработали диагностическую модель, состоящую из 4 бактериальных маркеров («m3», *F. nucleatum*, *Clostridium hathewayi*, *Bacteroides clarus*), демонстрирующую специфичность 80,2%, чувствительность 85,2% на двух независимых азиатских группах (274 КРР, 353 аденомы и 385 лиц из контрольной группы) [58].

Заключение

В настоящее время накоплен массив данных, как экспериментальных, так и клинических, об ассоциации отдельных компонентов микробиома кишечника с развитием колоректального рака. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств онкогенного действия бактерий отдельных таксонов, полученных в крупных проспективных эпидемиологических исследованиях, очевиден неслучайный характер взаимосвязи между изменениями микробиоты и развитием злокачественных опухолей. Потенциально онкогенные микробные сообщества могут быть выявлены культурально-независимыми методами, в частности методами метагеномного секвенирования, что создает дополнительные возможности использования микробных маркеров для неинвазивной диагностики КРР.

Литература:

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Wu C.X., Gu K., Gong Y.M., Zheng R., Wang S., Chen R., Zhang S., Shi Y., Wei W., Fu Ch., He J. Analysis of incidence and mortality of colorectal cancer in China. *China Oncology.* 2020;30(04):241-245. <https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.04.001>
4. Siegel R.L., Miller K.D., Fedewa S.A., Ahnen D.J., Meester R.G.S., Barzi A., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 2017;67(3):177-193. <https://doi.org/10.3322/caac.21395>
5. Scott A.J., Alexander J.L., Merrifield C.A., Cunningham D., Jobin C., Brown R., Alverdy J., O'Keefe S.J., Gaskins H.R., Teare J., Yu J., Hughes D.J., Verstraeten H., Burton J., O'Toole P.W., Rosenberg D.W., Marchesi J.R., Kinross J.M. International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. *Gut.* 2019;68(9):1624-1632. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318556>
6. Lloyd-Price J., Mahurkar A., Rahnava G., Crabtree J., Orvis J., Hall A.B., Brady A., Creasy H.H., McCracken C., Giglio M.G., McDonald D., Franzosa E.A., Knight R., White O., Huttenhower C. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature.* 2017;550(7674):61-66. <https://doi.org/10.1038/nature23889>
7. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front. Physiol.* 2011;2:94. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>
8. Zackular J.P., Rogers M.A., Ruffin M.T., Schloss P.D. The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2014;7(11):1112-1121. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0129>
9. Sanapareddy N., Legge R.M., Jovov B., McCoy A., Bursal L., Araujo-Perez F., Randall T.A., Galanko J., Benson A., Sandler R.S., Rawls J.F., Abdo Z., Fodor A.A., Keku T.O. Increased rectal microbial richness is associated with the presence of colorectal adenomas in humans. *ISME J.* 2012;6(10):1858-1868. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.43>
10. Ahn J., Sinha R., Pei Z., Dominianni C., Wu J., Shi J., Goedert J.J., Hayes R.B., Yang L. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013;105(24):1907-1911. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt300>
11. Kostic A.D., Gevers D., Pedamallu C.S., Michaud M., Duke F., Earl A.M., Ojesina A.I., Jung J., Bass A.J., Tabernero J., Baselga J., Liu C., Shivdasani R.A., Ogino S., Birren B.W., Huttenhower C., Garrett W.S., Meyerson M. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012;22(2):292-298. <https://doi.org/10.1101/gr.126573.111>
12. Obuya S., Elkholy A., Avuthu N., Behring M., Bajpai P., Agarwal S., Kim H.G., El-Nikhely N., Akinyi P., Orwa J., Afaq F., Abdalla M., Michael A., Farouk M., Bateman L.B., Fouad M., Saleh M., Guda C., Manne U., Arafat W. A signature of *Prevotella copri* and *Faecalibacterium prausnitzii* depletion, and a link with bacterial glutamate degradation in the Kenyan colorectal cancer patients. *J. Gastrointest. Oncol.* 2022;13(5):2282-2292. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-116>
13. Zhou P., Yang D., Sun D., Zhou Y. Gut microbiome: New biomarkers in early screening of colorectal cancer. *J. Clin. Lab Anal.* 2022;36(5):e24359. <https://doi.org/10.1002/jcla.24359>
14. Obón-Santacana M., Mas-Lloret J., Bars-Cortina D., Criado-Mesas L., Carreras-Torres R., Díez-Villanueva A., Moratalla-Navarro F., Guinó E., Ibáñez-Sanz G., Rodríguez-Alonso L., Mulet-Margalef N., Mata A., García-Rodríguez A., Duell E.J., Pimenoff V.N., Moreno V. Meta-Analysis and Validation of a Colorectal Cancer Risk Prediction Model Using Deep Sequenced Fecal Metagenomes. *Cancers (Basel).* 2022;14(17):4214. <https://doi.org/10.3390/cancers14174214>
15. Duvallet C., Gibbons S.M., Gurry T., Irizarry R.A., Alm E.J. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat. Commun.* 2017;8(1):1784. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01973-8>
16. Burns M.B., Lynch J., Starr T.K., Knights D., Blekhman R. Virulence genes are a signature of the microbiome in the colorectal tumor microenvironment. *Genome Med.* 2015;7(1):55. <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0177-8>
17. Dai Z., Coker O.O., Nakatsu G., Wu W.K.K., Zhao L., Chen Z., Chan F.K.L., Kristiansen K., Sung J.J.Y., Wong S.H., Yu J. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome.* 2018;6(1):70. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0451-2>
18. Thomas A.M., Manghi P., Asnicar F., Pasolli E., Armanini F., Zolfo M., Beghini F., Manara S., Karcher N., Pozzi C., Gandini S., Serrano D., Tarallo S., Francavilla A., Gallo G., Trompetto M., Ferrero G., Mizutani S., Shiroma H., Shiba S., Shibata T., Yachida S., Yamada T., Wirbel J., Schrotz-King P., Ulrich C.M., Brenner H., Arumugam M., Bork P., Zeller G., Cordero F., Dias-Neto E., Setubal J.C., Tett A., Pardini B., Rescigno M., Waldron L., Naccarati A., Segata N. Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation. *Nat. Med.* 2019;25(4):667-678. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0405-7>
19. Flemer B., Warren R.D., Barrett M.P., Cisek K., Das A., Jeffery I.B., Hurley E., O'Riordain M., Shanahan F., O'Toole P.W. The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut.* 2018;67(8):1454-1463. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314814>
20. Nakatsu G., Li X., Zhou H., Sheng J., Wong S.H., Wu W.K., Ng S.C., Tsoi H., Dong Y., Zhang N., He Y., Kang Q., Cao L., Wang K., Zhang J., Liang Q., Yu J., Sung J.J. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nat. Commun.* 2015;6:8727. <https://doi.org/10.1038/ncomms9727>
21. Andrian E., Grenier D., Rouabhia M. *Porphyromonas gingivalis*-epithelial cell interactions in periodontitis. *J. Dent. Res.* 2006;85(5):392-403. <https://doi.org/10.1177/154405910608500502>
22. Hajishengallis G., Liang S., Payne M.A., Hashim A., Jotwani R., Eskandar M.A., McIntosh M.L., Alsam A., Kirkwood K.L., Lambris J.D., Darveau R.P., Curtis M.A. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe.* 2011;10(5):497-506. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.006>
23. Harris J.I., Russell R.R., Curtis M.A., Aduse-Opoku J., Taylor J.J. Molecular mediators of *Porphyromonas gingivalis*-induced T-cell apoptosis. *Oral Microbiol. Immunol.* 2002;17(4):224-230. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2002.170404.x>
24. Katz J., Onate M.D., Pauley K.M., Bhattacharyya I., Cha S. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in gingival squamous cell carcinoma. *Int. J. Oral Sci.* 2011;3(4):209-215. <https://doi.org/10.4248/IJOS11075>
25. Chen M.F., Lu M.S., Hsieh C.C., Chen W.C. *Porphyromonas gingivalis* promotes tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma. *Cell. Oncol. (Dordr).* 2021;44(2):373-384. <https://doi.org/10.1007/s13402-020-00573-x>
26. Li R., Xiao L., Gong T., Liu J., Li Y., Zhou X., Li Y., Zheng X. Role of oral microbiome in oral oncogenesis, tumor progression, and metastasis. *Mol. Oral Microbiol.* 2023;38(1):9-22. <https://doi.org/10.1111/omi.12403>
27. Ahn J., Segers S., Hayes R.B. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. *Carcinogenesis.* 2012;33(5):1055-1058. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs112>
28. Zhang S., Li C., Liu J., Geng F., Shi X., Li Q., Lu Z., Pan Y. *Fusobacterium nucleatum* promotes epithelial-mesenchymal transition through regulation of the lncRNA MIR4435-2HG/miR-296-5p/Akt2/SNAI1 signaling pathway. *FEBS J.* 2020;287(18):4032-4047. <https://doi.org/10.1111/febs.15233>
29. Signat B., Roques C., Poulet P., Duffaut D. *Fusobacterium nucleatum* in periodontal health and disease. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2011;13(2):25-36.
30. Russo E., Gloria L.D., Nannini G., Meoni G., Niccolai E., Ringressi M.N., Baldi S., Fani R., Tenori L., Taddei A., Ramazzotti M., Amedei A. From adenoma to CRC stages: the oral-gut microbiome axis as a source of potential microbial and metabolic biomarkers of malignancy. *Neoplasia.* 2023;40:100901. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2023.100901>
31. Abed J., Emgård J.E., Zamir G., Faroja M., Almog G., Grenov A., Sol A., Naor R., Pikarsky E., Atlan K.A., Mellul A., Chaushu S., Manson A.L., Earl A.M., Ou N., Brennan C.A., Garrett W.S., Bachrach G. Fap2 Mediates *Fusobacterium nucleatum* Colorectal Adenocarcinoma Enrichment by Binding to Tumor-Expressed Gal-GalNAc. *Cell Host Microbe.* 2016;20(2):215-225. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.02.006>

- chom.2016.07.006
32. Kostic A.D., Chun E., Robertson L., Glickman J.N., Gallini C.A., Michaud M., Clancy T.E., Chung D.C., Lochhead P., Hold G.L., El-Omar E.M., Brenner D., Fuchs C.S., Meyerson M., Garrett W.S. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):207-215. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.007>
33. Park S.R., Kim D.J., Han S.H., Kang M.J., Lee J.Y., Jeong Y.J., Lee S.J., Kim T.H., Ahn S.G., Yoon J.H., Park J.H. Diverse Toll-like receptors mediate cytokine production by Fusobacterium nucleatum and Aggregatibacter actinomycetemcomitans in macrophages. *Infect. Immun.* 2014;82(5):1914-1920. <https://doi.org/10.1128/IAI.01226-13>
34. Lee J., Roberts J.S., Atanasova K.R., Chowdhury N., Han K., Yilmaz Ö. Human Primary Epithelial Cells Acquire an Epithelial-Mesenchymal-Transition Phenotype during Long-Term Infection by the Oral Opportunistic Pathogen, *Porphyromonas gingivalis*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:493. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00493>
35. Yachida S., Mizutani S., Shiroma H., Shiba S., Nakajima T., Sakamoto T., Watanabe H., Masuda K., Nishimoto Y., Kubo M., Hosoda F., Rokutan H., Matsumoto M., Takamaru H., Yamada M., Matsuda T., Iwasaki M., Yamaji T., Yachida T., Soga T., Kurokawa K., Toyoda A., Ogura Y., Hayashi T., Hatakeyama M., Nakagawa H., Saito Y., Fukuda S., Shibata T., Yamada T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat. Med.* 2019;25(6):968-976. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0458-7>
36. Flanagan L., Schmid J., Ebert M., Soucek P., Kunicka T., Liska V., Bruha J., Neary P., Dezeewu N., Tommasino M., Jenab M., Prehn J.H., Hughes D.J. Fusobacterium nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014;33(8):1381-1390. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2081-3>
37. Castellari M., Warren R.L., Freeman J.D., Dreolini L., Krzywinski M., Strauss J., Barnes R., Watson P., Allen-Vercoe E., Moore R.A., Holt R.A. Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012;22(2):299-306. <https://doi.org/10.1101/gr.126516.111>
38. McCoy W.C., Mason J.M. Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid; report of a case. *J. Med. Assoc. State Ala.* 1951;21(6):162-166.
39. Poyart C., Quesne G., Trieu-Cuot P. Taxonomic dissection of the Streptococcus bovis group by analysis of manganese-dependent superoxide dismutase gene (sodA) sequences: reclassification of 'Streptococcus infantarius subsp. coli' as Streptococcus lutetiensis sp. nov. and of Streptococcus bovis biotype 11.2 as Streptococcus pasteurianus sp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2002;52(Pt 4):1247-1255. <https://doi.org/10.1099/00207713-52-4-1247>
40. Sillanpää J., Nallapareddy S.R., Qin X., Singh K.V., Muzny D.M., Kovar C.L., Nazareth L.V., Gibbs R.A., Ferraro M.J., Steckelberg J.M., Weinstock G.M., Murray B.E. A collagen-binding adhesin, Acb, and ten other putative MSCRAMM and pilus family proteins of Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus (Streptococcus bovis Group, biotype I). *J. Bacteriol.* 2009;191(21):6643-6653. <https://doi.org/10.1128/JB.00909-09>
41. Dumke J., Vollmer T., Akkermann O., Knabbe C., Dreier J. Case-control study: Determination of potential risk factors for the colonization of healthy volunteers with Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176515>
42. Périchon B., Lichtl-Häfele J., Bergsten E., Delage V., Trieu-Cuot P., Sansonetti P., Sobhani I., Dramsi S. Detection of Streptococcus gallolyticus and Four Other CRC-Associated Bacteria in Patient Stools Reveals a Potential "Driver" Role for Enterotoxigenic Bacteroides fragilis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:794391. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.794391>
43. Kamali N., Talebi Bezin Abadi A., Abadi B., Rahimi F., Forootan M. Identification of Streptococcus gallolyticus in tumor samples of Iranian patients diagnosed with colorectal cancer. *BMC Res. Notes.* 2022;15(1):316. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06207-9>
44. Johnson J.R., Johnston B., Kuskowski M.A., Nougayre J.P., Oswald E. Molecular epidemiology and phylogenetic distribution of the Escherichia coli pks genomic island. *J. Clin. Microbiol.* 2008;46(12):3906-3911. <https://doi.org/10.1128/JCM.00949-08>
45. Dejea C.M., Fathi P., Craig J.M., Boleij A., Taddese R., Geis A.L., Wu X., DeStefano Shields C.E., Hechenbleikner E.M., Huso D.L., Anders R.A., Giardiello F.M., Wick E.C., Wang H., Wu S., Pardoll D.M., Housseau F., Sears C.L. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science.* 2018;359(6375):592-597. <https://doi.org/10.1126/science.aah3648>
46. Tjalsma H., Boleij A., Marchesi J.R., Dutilh B.E. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012;10(8):575-582. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2819>
47. Yu J., Feng Q., Wong S.H., Zhang D., Liang Q.Y., Qin Y., Tang L., Zhao H., Stenvang J., Li Y., Wang X., Xu X., Chen N., Wu W.K., Al-Aama J., Nielsen H.J., Küllerich P., Jensen B.A., Yau T.O., Lan Z., Jia H., Li J., Xiao L., Lam T.Y., Ng S.C., Cheng A.S., Wong V.W., Chan F.K., Xu X., Yang H., Madsen L., Datz C., Tilg H., Wang J., Brünner N., Kristiansen K., Arumugam M., Sung J.J., Wang J. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut.* 2017;66(1):70-78. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309800>
48. Tarallo S., Ferrero G., Gallo G., Francavilla A., Clerico G., Realis Luc A., Manghi P., Thomas A.M., Vineis P., Segata N., Pardini B., Naccarati A., Cordero F. Altered Fecal Small RNA Profiles in Colorectal Cancer Reflect Gut Microbiome Composition in Stool Samples. *mSystems.* 2019;4(5):e00289-19. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00289-19>
49. Serrano D., Pozzi C., Guglietta S., Fosso B., Suppa M., Gnagnarella P., Corso F., Bellerba F., Macis D., Aristarco V., Manghi P., Segata N., Trovato C., Zampino M.G., Marzano M., Bonanni B., Rescigno M., Gandini S. Serrano D., Pozzi C., Guglietta S., Fosso B., Suppa M., Gnagnarella P., Corso F., Bellerba F., Macis D., Aristarco V., Manghi P., Segata N., Trovato C., Zampino M.G., Marzano M., Bonanni B., Rescigno M., Gandini S. Microbiome as Mediator of Diet on Colorectal Cancer Risk: The Role of Vitamin D, Markers of Inflammation and Adipokines. *Nutrients.* 2021;13(2):363. <https://doi.org/10.3390/nu13020363>
50. Weir T.L., Manter D.K., Sheflin A.M., Barnett B.A., Heuberger A.L., Ryan E.P. Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults. *PLoS One.* 2013;8(8):e70803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070803>
51. Khannous-Lleiffe O., Willis J.R., Saus E., Moreno V., Castellví-Bel S., Gabaldón T., On Behalf Of The Criprev Consortium. Microbiome Profiling from Fecal Immunochemical Test Reveals Microbial Signatures with Potential for Colorectal Cancer Screening. *Cancers (Basel).* 2022;15(1):120. <https://doi.org/10.3390/cancers15010120>
52. Mira-Pascual L., Cabrera-Rubio R., Ocon S., Costales P., Parra A., Suarez A., Moris F., Rodrigo L., Mira A., Collado M.C. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *J. Gastroenterol.* 2015;50(2):167-179. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0963-x>
53. Depommier C., Everard A., Druart C., Plovier H., Van Hul M., Vieira-Silva S., Falony G., Raes J., Maiter D., Delzenne N.M., de Barse M., Loumaye A., Hermans M.P., Thissen J.P., de Vos W.M., Cani P.D. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat. Med.* 2019;25(7):1096-1103. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>
54. Depommier C., Everard A., Druart C., Maiter D., Thissen J.P., Loumaye A., Hermans M.P., Delzenne N.M., de Vos W.M., Cani P.D. Serum metabolite profiling yields insights into health promoting effect of A. muciniphila in human volunteers with a metabolic syndrome. *Gut. Microbes.* 2021;13(1):1994270. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1994270>
55. Baxter N.T., Zackular J.P., Chen G.Y., Schloss P.D. Structure of the gut microbiome following colonization with human feces determines colonic tumor burden. *Microbiome.* 2014;2:20. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-20>
56. Qu S., Zheng Y., Huang Y., Feng Y., Xu K., Zhang W., Wang Y., Nie K., Qin M. Excessive consumption of mucin by over-colonized Akkermansia muciniphila promotes intestinal barrier damage during malignant intestinal environment. *Front. Microbiol.* 2023;14:1111911. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1111911>
57. Zeller G., Tap J., Voigt A.Y., Sunagawa S., Kultima J.R., Costea P.I., Amiot A., Böhm J., Brunetti F., Habermann N., Herczeg R., Koch M., Luciani A., Mende D.R., Schneider M.A., Schrotz-King P., Tournigand C., Tran Van Nhieu J., Yamada T., Zimmermann J., Benes V., Kloor M., Ulrich C.M., von Knebel Doeberitz M., Sobhani I., Bork P. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol. Syst. Biol.* 2014;10(11):766. <https://doi.org/10.15252/msb.20145645>

58. Liang J.Q., Li T., Nakatsu G., Chen Y.X., Yau T.O., Chu E., Wong S., Szeto C.H., Ng S.C., Chan F.K.L., Fang J.Y., Sung J.J.Y., Yu J. A novel faecal *Lachnoclostridium* marker for the non-invasive diagnosis of colorectal adenoma and cancer. *Gut*. 2020;69(7):1248-1257. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318532>
59. Mottawea W., Chiang C.K., Mühlbauer M., Starr A.E., Butcher J., Abujamel T., Deeke S.A., Brandel A., Zhou H., Shokralla S., Hajibabaei M., Singleton R., Benchimol E.I., Jobin C., Mack D.R., Figeys D., Stintzi A. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat. Commun.* 2016;7:13419. <https://doi.org/10.1038/ncomms13419>
60. Könönen E., Wade W.G. Actinomyces and related organisms in human infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015;28(2):419-442. <https://doi.org/10.1128/CMR.00100-14>
61. Iadsee N., Chuaypen N., Techawiwattanaboon T., Jinato T., Patchararakul T., Malakorn S., Petchlorlian A., Praditpornsilpa K., Patarakul K. Identification of a novel gut microbiota signature associated with colorectal cancer in Thai population. *Sci Rep.* 2023;13(1):6702. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33794-9>
62. Milosavljevic M.N., Kostic M., Milovanovic J., Zaric R.Z., Stojadinovic M., Jankovic S.M., Stefanovic S.M. Antimicrobial treatment of *Erysipelatoclostridium ramosum* invasive infections: a systematic review. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2021;63:e30. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163030>
63. Kosowska K., Reinholdt J., Rasmussen L.K., Sabat A., Potempa J., Kilian M., Poulsen K. The *Clostridium ramosum* IgA proteinase represents a novel type of metalloendopeptidase. *J. Biol. Chem.* 2002;277(14):11987-11994. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110883200>
64. Lee J.K., Liles E.G., Bent S., Levin M.R., Corley D.A. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2014;160(3):171. <https://doi.org/10.7326/M13-1484>
65. Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H., Levin T.R., Lavin P., Lidgard G.P., Ahlquist D.A., Berger B.M. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(14):1287-1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311194>
66. Baxter N.T., Ruffin M.T., Rogers S., Schloss P.D. Microbiota-based model improves the sensitivity of fecal immunochemical test for detecting colonic lesions. *Genome Med.* 2016;8(1):37. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0290-3>

References:

1. Kaprina AD, Starinskogo VV, Shakhzadovoi AO., editors. *Zlokachestvennye novobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena - filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2022. (In Russ).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Wu CX, Gu K, Gong YM, Zheng R, Wang S, Chen R, Zhang S, Shi Y, Wei W, Fu Ch, He J. Analysis of incidence and mortality of colorectal cancer in China. *China Oncology.* 2020;30(04):241-245. <https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.04.001>
4. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):177-193. <https://doi.org/10.3322/caac.21395>
5. Scott AJ, Alexander JL, Merrifield CA, Cunningham D, Jobin C, Brown R, Alverdy J, O'Keefe SJ, Gaskins HR, Teare J, Yu J, Hughes DJ, Verstraeten H, Burton J, O'Toole PW, Rosenberg DW, Marchesi JR, Kinross JM. International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. *Gut*. 2019;68(9):1624-1632. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318556>
6. Lloyd-Price J, Mahurkar A, Rahnavard G, Crabtree J, Orvis J, Hall AB, Brady A, Creasy HH, McCracken C, Giglio MG, McDonald D, Franzosa EA, Knight R, White O, Huttenhower C. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature*. 2017;550(7674):61-66. <https://doi.org/10.1038/nature23889>
7. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011;2:94. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>
8. Zackular JP, Rogers MA, Ruffin MT, Schloss PD. The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7(11):1112-1121. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0129>
9. Sanapareddy N, Legge RM, Jovov B, McCoy A, Burcal L, Araujo-Perez F, Randall TA, Galanko J, Benson A, Sandler RS, Rawls JF, Abdo Z, Fodor AA, Keku TO. Increased rectal microbial richness is associated with the presence of colorectal adenomas in humans. *ISME J.* 2012;6(10):1858-1868. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.43>
10. Ahn J, Sinha R, Pei Z, Dominianni C, Wu J, Shi J, Goedert JJ, Hayes RB, Yang L. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(24):1907-1911. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt300>
11. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, Ojesina AI, Jung J, Bass AJ, Tabernero J, Baselga J, Liu C, Shivdasani RA, Ogino S, Birren BW, Huttenhower C, Garrett WS, Meyerson M. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012;22(2):292-298. <https://doi.org/10.1101/gr.126573.111>
12. Obuya S, Elkholy A, Avuthu N, Behring M, Bajpai P, Agarwal S, Kim HG, El-Nikhely N, Akinyi P, Orwa J, Afaq F, Abdalla M, Michael A, Farouk M, Bateman LB, Fouad M, Saleh M, Guda C, Manne U, Arafat W. A signature of *Prevotella copri* and *Faecalibacterium prausnitzii* depletion, and a link with bacterial glutamate degradation in the Kenyan colorectal cancer patients. *J Gastrointest Oncol.* 2022;13(5):2282-2292. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-116>
13. Zhou P, Yang D, Sun D, Zhou Y. Gut microbiome: New biomarkers in early screening of colorectal cancer. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24359. <https://doi.org/10.1002/jcla.24359>
14. Obón-Santacana M, Mas-Lloret J, Bars-Cortina D, Criado-Mesas L, Carreras-Torres R, Díez-Villanueva A, Moratalla-Navarro F, Guinó E, Ibáñez-Sanz G, Rodríguez-Alonso L, Mulet-Margalef N, Mata A, García-Rodríguez A, Duell EJ, Pimenoff VN, Moreno V. Meta-Analysis and Validation of a Colorectal Cancer Risk Prediction Model Using Deep Sequenced Fecal Metagenomes. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):4214. <https://doi.org/10.3390/cancers14174214>
15. Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, Irizarry RA, Alm EJ. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun.* 2017;8(1):1784. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01973-8>
16. Burns MB, Lynch J, Starr TK, Knights D, Blekhman R. Virulence genes are a signature of the microbiome in the colorectal tumor microenvironment. *Genome Med.* 2015;7(1):55. <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0177-8>
17. Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, Wu WKK, Zhao L, Chen Z, Chan FKL, Kristiansen K, Sung JJY, Wong SH, Yu J. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome*. 2018;6(1):70. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0451-2>
18. Thomas AM, Manghi P, Asnicar F, et al. Armanini F, Zolfo M, Beghini F, Manara S, Karcher N, Pozzi C, Gandini S, Serrano D, Tarallo S, Francavilla A, Gallo G, Trompetto M, Ferrero G, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Shibata T, Yachida S, Yamada T, Wirbel J, Schrotz-King P, Ulrich CM, Brenner H, Arumugam M, Bork P, Zeller G, Cordero F, Dias-Neto E, Setubal JC, Tett A, Pardini B, Rescigno M, Waldron L, Naccarati A, Segata N. Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation. *Nat. Med.* 2019;25(4):667-678. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0405-7>
19. Nakatsu G, Li X, Zhou H, Sheng J, Wong SH, Wu WK, Ng SC, Tsoi H, Dong Y, Zhang N, He Y, Kang Q, Cao L, Wang K, Zhang J, Liang Q, Yu J, Sung JJ. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nat Commun.* 2015;6:8727. doi:10.1038/ncomms9727
20. Flemer B, Warren RD, Barrett MP, Cisek K, Das A, Jeffery IB, Hurley E, O'Riordan M, Shanahan F, O'Toole PW. The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut*. 2018;67(8):1454-1463. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314814>
21. Andrian E, Grenier D, Rouabhi M. *Porphyromonas gingivalis*-epithelial cell interactions in periodontitis. *J Dent Res.* 2006;85(5):392-403. <https://doi.org/10.1177/154405910608500502>
22. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskin MA, McIntosh ML, Alsam A, Kirkwood KL, Lambiris JD, Darveau RP, Curtis MA. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe*. 2011;10(5):497-506. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.006>

23. Harris JI, Russell RR, Curtis MA, Aduse-Opoku J, Taylor JJ. Molecular mediators of Porphyromonas gingivalis-induced T-cell apoptosis. *Oral Microbiol Immunol*. 2002;17(4):224-230. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2002.170404.x>
24. Katz J, Onate MD, Pauley KM, Bhattacharyya I, Cha S. Presence of Porphyromonas gingivalis in gingival squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci*. 2011;3(4):209-215. <https://doi.org/10.4248/IJOS11075>
25. Chen M.F., Lu M.S., Hsieh C.C., Chen W.C. Porphyromonas gingivalis promotes tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma. *Cell. Oncol. (Dordr)*. 2021;44(2):373-384. <https://doi.org/10.1007/s13402-020-00573-x>
26. Li R, Xiao L, Gong T, Liu J, Li Y, Zhou X, Li Y, Zheng X. Role of oral microbiome in oral oncogenesis, tumor progression, and metastasis. *Mol Oral Microbiol*. 2023;38(1):9-22. <https://doi.org/10.1111/omi.12403>
27. Ahn J, Segers S, Hayes RB. Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. *Carcinogenesis*. 2012;33(5):1055-1058. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs112>
28. Zhang S, Li C, Liu J, Geng F, Shi X, Li Q, Lu Z, Pan Y. Fusobacterium nucleatum promotes epithelial-mesenchymal transition through regulation of the lncRNA MIR4435-2HG/miR-296-5p/Akt2/SNAI1 signaling pathway. *FEBS J*. 2020;287(18):4032-4047. <https://doi.org/10.1111/febs.15233>
29. Signat B, Roques C, Poulet P, Duffaut D. Fusobacterium nucleatum in periodontal health and disease. *Curr Issues Mol Biol*. 2011;13(2):25-36.
30. Russo E, Gloria LD, Nannini G, Meoni G, Niccolai E, Ringressi MN, Baldi S, Fani R, Tenori L, Taddei A, Ramazzotti M, Amedei A. From adenoma to CRC stages: the oral-gut microbiome axis as a source of potential microbial and metabolic biomarkers of malignancy. *Neoplasia*. 2023;40:100901. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2023.100901>
31. Abed J, Emgård JE, Zamir G, Faroja M, Almog G, Grenov A, Sol A, Naor R, Pikarsky E, Atlan KA, Mellul A, Chaushu S, Manson AL, Earl AM, Ou N, Brennan CA, Garrett WS, Bachrach G. Fap2 Mediates Fusobacterium nucleatum Colorectal Adenocarcinoma Enrichment by Binding to Tumor-Expressed Gal-GalNAc. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):215-225. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.006>
32. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, Clancy TE, Chung DC, Lochhead P, Hold GL, El-Omar EM, Brenner D, Fuchs CS, Meyerson M, Garrett WS. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):207-215. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.007>
33. Park SR, Kim DJ, Han SH, Kang MJ, Lee JY, Jeong YJ, Lee SJ, Kim TH, Ahn SG, Yoon JH, Park JH. Diverse Toll-like receptors mediate cytokine production by Fusobacterium nucleatum and Aggregatibacter actinomycetemcomitans in macrophages. *Infect Immun*. 2014;82(5):1914-1920. <https://doi.org/10.1128/IAI.01226-13>
34. Lee J, Roberts JS, Atanasova KR, Chowdhury N, Han K, Yilmaz Ö. Human Primary Epithelial Cells Acquire an Epithelial-Mesenchymal-Transition Phenotype during Long-Term Infection by the Oral Opportunistic Pathogen, Porphyromonas gingivalis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:493. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00493>
35. Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, Watanabe H, Masuda K, Nishimoto Y, Kubo M, Hosoda F, Rokutan H, Matsumoto M, Takamaru H, Yamada M, Matsuda T, Iwasaki M, Yamaji T, Yachida T, Soga T, Kurokawa K, Toyoda A, Ogura Y, Hayashi T, Hatakeyama M, Nakagawa H, Saito Y, Fukuda S, Shibata T, Yamada T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med*. 2019;25(6):968-976. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0458-7>
36. Flanagan L, Schmid J, Ebert M, Soucek P, Kunicka T, Liska V, Bruha J, Neary P, Dezeewu N, Tommasino M, Jenab M, Pehrn JH, Hughes DJ. Fusobacterium nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(8):1381-1390. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2081-3>
37. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, Barnes R, Watson P, Allen-Vercos E, Moore RA, Holt RA. Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012;22(2):299-306. <https://doi.org/10.1101/gr.126516.111>
38. McCoy WC, Mason JM. Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid; report of a case. *J Med Assoc State Ala*. 1951;21(6):162-166.
39. Poyart C, Quesne G, Trieu-Cuot P. Taxonomic dissection of the Streptococcus bovis group by analysis of manganese-dependent superoxide dismutase gene (sodA) sequences: reclassification of 'Streptococcus infantarius subsp. coli' as Streptococcus lutetiensis sp. nov. and of Streptococcus bovis biotype 11.2 as Streptococcus pasteurianus sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2002;52(Pt 4):1247-1255. <https://doi.org/10.1099/00207713-52-4-1247>
40. Sillanpää J, Nallapareddy SR, Qin X, Singh KV, Muzny DM, Kovar CL, Nazareth LV, Gibbs RA, Ferraro MJ, Steckelberg JM, Weinstock GM, Murray BE. A collagen-binding adhesin, Acb, and ten other putative MSCRAMM and pilus family proteins of Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus (Streptococcus bovis Group, biotype I). *J Bacteriol*. 2009;191(21):6643-6653. <https://doi.org/10.1128/JB.00909-09>
41. Dumke J, Vollmer T, Akkermann O, Knabbe C, Dreier J. Case-control study: Determination of potential risk factors for the colonization of healthy volunteers with Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176515>
42. Périchon B, Lichtl-Häfele J, Bergsten E, Delage V, Trieu-Cuot P, Sansonetti P, Sobhani I, Dramsi S. Detection of Streptococcus gallolyticus and Four Other CRC-Associated Bacteria in Patient Stools Reveals a Potential "Driver" Role for Enterotoxigenic Bacteroides fragilis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:794391. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.794391>
43. Kamali N., Talebi Bezin Abadi A., Abadi B., Rahimi F., Forootan M. Identification of Streptococcus gallolyticus in tumor samples of Iranian patients diagnosed with colorectal cancer. *BMC Res Notes*. 2022;15(1):316. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06207-9>
44. Johnson JR, Johnston B, Kuskowski MA, Nougayrede JP, Oswald E. Molecular epidemiology and phylogenetic distribution of the Escherichia coli pks genomic island. *J Clin Microbiol*. 2008;46(12):3906-3911. <https://doi.org/10.1128/JCM.00949-08>
45. Dejea CM, Fathi P, Craig JM, Boleij A, Taddese R, Geis AL, Wu X, DeStefano Shields CE, Hechenbleikner EM, Huso DL, Anders RA, Giardiello FM, Wick EC, Wang H, Wu S, Pardoll DM, Housseau F, Sears CL. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science*. 2018;359(6375):592-597. <https://doi.org/10.1126/science.aah3648>
46. Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(8):575-582. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2819>
47. Yu J, Feng Q, Wong SH, Zhang D, Liang QY, Qin Y, Tang L, Zhao H, Stenvang J, Li Y, Wang X, Xu X, Chen N, Wu WK, Al-Aama J, Nielsen HJ, Kielerich P, Jensen BA, Yau TO, Lan Z, Jia H, Li J, Xiao L, Lam TY, Ng SC, Cheng AS, Wong VW, Chan FK, Xu X, Yang H, Madsen L, Datz C, Tilg H, Wang J, Brünner N, Kristiansen K, Arumugam M, Sung JJ, Wang J. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut*. 2017;66(1):70-78. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309800>
48. Tarallo S, Ferrero G, Gallo G, Francavilla A, Clerico G, Realis Luc A, Manghi P, Thomas AM, Vineis P, Segata N, Pardini B, Naccarati A, Cordero F. Altered Fecal Small RNA Profiles in Colorectal Cancer Reflect Gut Microbiome Composition in Stool Samples. *mSystems*. 2019;4(5):e00289-19. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00289-19>
49. Serrano D, Pozzi C, Guglietta S, Fosso B, Suppa M, Gnagnarella P, Corso F, Bellerba F, Macis D, Aristarco V, Manghi P, Segata N, Trovato C, Zampino MG, Marzano M, Bonanni B, Rescigno M, Gandini S. Serrano D, Pozzi C, Guglietta S, Fosso B, Suppa M, Gnagnarella P, Corso F, Bellerba F, Macis D, Aristarco V, Manghi P, Segata N, Trovato C, Zampino MG, Marzano M, Bonanni B, Rescigno M, Gandini S. Microbiome as Mediator of Diet on Colorectal Cancer Risk: The Role of Vitamin D, Markers of Inflammation and Adipokines. *Nutrients*. 2021;13(2):363. <https://doi.org/10.3390/nu13020363>
50. Weir TL, Manter DK, Sheflin AM, Barnett BA, Heuberger AL, Ryan EP. Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults. *PLoS One*. 2013;8(8):e70803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070803>
51. Khannous-Lleiffe O., Willis J.R., Saus E., Moreno V., Castellví-Bel S., Gabaldón T., On Behalf Of The Criprev Consortium. Microbiome Profiling from Fecal Immunometabolite Test Reveals Microbial Signatures with Potential for Colorectal Cancer Screening. *Cancers (Basel)*. 2022;15(1):120. <https://doi.org/10.3390/cancers15010120>
52. Mira-Pascual L., Cabrera-Rubio R., Ocon S., Costales P., Parra A., Suarez A., Moris F., Rodrigo L., Mira A., Collado M.C. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *J. Gastroenterol*. 2015;50(2):167-179. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0963-x>
53. Depommier C., Everard A., Druart C., Plovier H., Van Hul M., Vieira-Silva S., Falony G., Raes J., Maiter D., Delzenne N.M., de Barse M.,

- Loumaye A., Hermans M.P., Thissen J.P., de Vos W.M., Cani P.D. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat. Med.* 2019;25(7):1096-1103. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>
54. Depommier C., Everard A., Druart C., Maiter D., Thissen J.P., Loumaye A., Hermans M.P., Delzenne N.M., de Vos W.M., Cani P.D. Serum metabolite profiling yields insights into health promoting effect of *A. muciniphila* in human volunteers with a metabolic syndrome. *Gut. Microbes.* 2021;13(1):1994270. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1994270>
 55. Baxter NT, Zackular JP, Chen GY, Schloss PD. Structure of the gut microbiome following colonization with human feces determines colonic tumor burden. *Microbiome.* 2014;2:20. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-20>
 56. Qu S, Zheng Y, Huang Y, Feng Y, Xu K, Zhang W, Wang Y, Nie K, Qin M. Excessive consumption of mucin by over-colonized *Akkermansia muciniphila* promotes intestinal barrier damage during malignant intestinal environment. *Front Microbiol.* 2023;14:1111911. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1111911>
 57. Zeller G, Tap J, Voigt AY, Sunagawa S, Kultima JR, Costea PI, Amiot A, Böhm J, Brunetti F, Habermann N, Herczeg R, Koch M, Luciani A, Mende DR, Schneider MA, Schrotz-King P, Tournigand C, Tran Van Nhieu J, Yamada T, Zimmermann J, Benes V, Kloor M, Ulrich CM, von Knebel Doeberitz M, Sobhani I, Bork P. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol.* 2014;10(11):766. <https://doi.org/10.15252/msb.20145645>
 58. Liang JQ, Li T, Nakatsu G, Chen YX, Yau TO, Chu E, Wong S, Szeto CH, Ng SC, Chan FKL, Fang JY, Sung JY, Yu J. A novel faecal *Lachnospirillum* marker for the non-invasive diagnosis of colorectal adenoma and cancer. *Gut.* 2020;69(7):1248-1257. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318532>
 59. Mottawea W, Chiang CK, Mühlbauer M, Starr AE, Butcher J, Abujamel T, Deeke SA, Brandel A, Zhou H, Shokralla S, Hajibabaei M, Singleton R, Benchimol EI, Jobin C, Mack DR, Figeys D, Stintzi A. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat Commun.* 2016;7:13419. <https://doi.org/10.1038/ncomms13419>
 60. Könönen E, Wade WG. Actinomyces and related organisms in human infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):419-442. <https://doi.org/10.1128/CMR.00100-14>
 61. Iadsee N, Chuaypen N, Techawiwattanaboon T, Jinato T, Patcharatrakul T, Malakorn S, Petchlorlian A, Praditpornsilpa K, Patarakul K. Identification of a novel gut microbiota signature associated with colorectal cancer in Thai population. *Sci Rep.* 2023;13(1):6702. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33794-9>
 62. Milosavljevic MN, Kostic M, Milovanovic J, Zaric RZ, Stojadinovic M, Jankovic SM, Stefanovic SM. Antimicrobial treatment of *Erysipelatoclostridium ramosum* invasive infections: a systematic review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2021;63:e30. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163030>
 63. Kosowska K, Reinholdt J, Rasmussen LK, Sabat A, Potempa J, Kilian M, Poulsen K. The *Clostridium ramosum* IgA proteinase represents a novel type of metalloendopeptidase. *J Biol Chem.* 2002;277(14):11987-11994. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110883200>
 64. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160(3):171. <https://doi.org/10.7326/M13-1484>
 65. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, Ahlquist DA, Berger BM. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1287-1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311194>
 66. Baxter NT, Ruffin MT 4th, Rogers MA, Schloss PD. Microbiota-based model improves the sensitivity of fecal immunochemical test for detecting colonic lesions. *Genome Med.* 2016;8(1):37. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0290-3>

Сведения об авторах

Шумилова Виктория Николаевна, очный аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0009-0004-4271-6530

Гончаров Артемий Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (197022, Россия, г. Санкт-Петербург, Академика Павлова ул., д. 12); профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0002-5206-6656

Латария Элгуджа Лаврентьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии имени И. И. Грекова, проректор по клинической работе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0002-9569-8485

Асланов Батырбек Исмаилович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0002-6890-8096

Authors

Dr. Victoria N. Shumilova, MD, PhD Student, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0009-0004-4271-6530

Prof. Artemiy E. Goncharov, MD, DSc, Head of the Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Institute of Experimental Medicine (12, Akademika Pavlova Street, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation); Professor, Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5206-6656

Dr. Elgudza L. Latariya, MD, PhD, Associate Professor, I.I. Grekov Department of Faculty Surgery, Chief Clinical Officer, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9569-8485

Prof. Batorybek I. Aslanov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6890-8096

Статья поступила: 29.06.2023 г.
Принята в печать: 29.02.2024 г.
Контент доступен под лицензией
CC BY 4.0.

Received: 29.06.2023
Accepted: 29.02.2024
Creative Commons Attribution
CC BY 4.0.