

УДК 579.61+615.246

## ОЦЕНКА МЕТАБОЛОМА ЧЕЛОВЕКА КАК МЕТОД МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ

© 2022 г. Г. А. Шиловский<sup>1</sup>, \*, Е. В. Сорокина<sup>1</sup>, Т. С. Путьгина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

\*e-mail: gregory\_sh@list.ru

Поступила в редакцию 04.12.2021 г.

После доработки 21.12.2021 г.

Принята к публикации 30.12.2021 г.

Анализ метаболома является ключевым моментом для понимания динамических процессов, происходящих в организме. При нормальных условиях концентрация тех или иных соединений в тканях определяется их ролью в метаболических процессах и, как правило, меняется в небольших пределах. Однако при патологии метаболомный профиль пораженной ткани может резко измениться. Изучая динамику состава и концентрации метаболитов, можно понять молекулярные основы возникновения множества заболеваний или, по крайней мере, выявить их биомаркеры. В обзоре рассмотрены исследования взаимосвязи между кишечной флорой и колоректальным раком; хотя конкретный механизм этого процесса до сих пор неясен. Литературные данные и результаты исследований свидетельствуют о важной роли взаимодействия метаболитов пробиотических культур: продуктов расщепления белков, углеводов, в частности лактозы, бактериоцинов пептидной природы, антиоксидантов, соединений, функционирующих как нейромедиаторы и нейрогормоны. Эти вещества выступают в качестве сигнальных молекул внутри микробного консорциума и в то же время влияют на организм хозяина в целом. Используемые в качестве пробиотиков благоприятные для здоровья человека микроорганизмы (лактобациллы, бифидобактерии и молочнокислые стрептококки) формируют естественную иммунную защиту, ускоряют процесс регенерации эпителия, а также принимают активное участие в процессах фагоцитоза, показывая высокую эффективность в лечении различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Таким образом, принципиальное значение имеет поддержание баланса между данными микроорганизмами и условно патогенными бактериями. Также возможно использование пробиотиков в профилактике и лечении колоректального рака.

**Ключевые слова:** метаболом, метаболиты, колоректальный рак, лактобактерии, пробиотики, диагностика

**DOI:** 10.31857/S0042132422020077

### ВВЕДЕНИЕ

Метаболомное профилирование тканей и сыворотки крови подопытных животных — экспериментальных моделей заболеваний человека — способствует пониманию механизмов биохимических процессов, протекающих в организме в норме и патологии, что можно в дальнейшем использовать для диагностики, профилактики и терапии различных заболеваний (Пирузян, 2005; Зеленцова и др., 2019).

От экзогенных и эндогенных микроорганизмов, в совокупности формирующих микробиом человека, зависит здоровье или болезненное состояние человека. Значительную роль в организме хозяина играет кишечная микробиота. Изменение состава микробиома связано с различными патологиями: ожирением, диабетом, некоторыми видами рака, заболеваниями кишечника, сердеч-

но-сосудистой системы и патологией почек (Le Chatelier et al., 2013).

Проникновение бактерий через стенку кишечника приводит к увеличению количества микроорганизмов или их метаболитов в кровотоке, что приводит к активации иммунной системы. Это воздействие имеет решающее значение, особенно при повреждении тканей, потому что модуляция воспаления или репаративных процессов может повлиять на тяжесть возникшего повреждения (Andrianova et al., 2020). Помимо воздействия на иммунную систему, микробиота кишечника может взаимодействовать с почками через производство различных соединений, в частности короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Эти кислоты, представленные в основном ацетатом, пропионатом и бутиратом, являются основными продуктами ферментативного расщепления слож-

ных полисахаридов бактериями толстого кишечника. Определенные КЦЖК очень важны для здорового функционирования кишечника. КЦЖК обновляют и питают кишечные энтероциты, являясь для них энергетическим субстратом. Также КЦЖК способствуют поддержанию кислого pH, угнетая тем самым условно-патогенные и патогенные микроорганизмы и поддерживая нормальный здоровый биоценоз.

Мы представляем обзор исследований таких изменений состава микробиоты кишечника, которые влияют на частоту и прогрессирование колоректального рака (КРР), представляющего собой злокачественную опухоль из эпителиальной ткани сигмовидного (толстого) кишечника и прямой кишки.

КРР – третий по распространенности рак, а также вторая по значимости причина смерти от рака во всем мире (Hou et al., 2021). Уровни заболеваемости КРР и смертности от него растут с каждым годом. Это связано с изменениями в образе жизни и диетических привычках человека, что позволяет предположить наличие взаимосвязи между состоянием флоры кишечника человека и развитием КРР. В патогенезе рака толстой кишки существенное значение имеет повреждение слизистой оболочки кишки в результате длительного воздействия механических, токсических, аллергических факторов, что приводит к нарушению двигательной и секреторной функций кишки (Ahmed, Umar, 2018). Существующие в настоящий момент варианты скрининговых тестов имеют ряд недостатков. Коммерческие тесты на основе состояния стула демонстрируют низкую чувствительность и высокий уровень ложноположительных результатов, что отрицательно влияет на процент обнаружения канцерогенеза на ранней стадии. Стандартная колоноскопия имеет низкую популярность из-за инвазивности и ощущения дискомфорта. Вследствие этого перспективным направлением диагностики КРР становится изучение метаболома и микрофлоры кишечника и возможность выявить микробные популяции, ассоциированные с данной патологией, подобрать эффективные пути лечения данного заболевания. Предполагается, что по метаболомному профилю тканей кишечника возможно диагностировать не только КРР, но и целый ряд различных заболеваний, выбрать оптимальный путь их профилактики и лечения (Пирузян, 2005; Tilg et al., 2018).

#### КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Кишечная флора, эпителиальные клетки слизистых оболочек, пищевые пробиотические компоненты и небольшие молекулы, включая гормоны, ферменты, слизь и соли желчных кислот, составляют сложную кишечную микроэкосистему –

микробиом (Klimko et al., 2020). Пробиотики – это полезные бактерии, которые в норме обитают в нашем организме, а пребиотики – это соединения, которые становятся пищей для этих бактерий. Основные пробиотические штаммы: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Streptococcus thermophilus*, а также патогенные бактерии, в том числе *Enterococcus faecalis*, *Enterotoxigenic bacteroides fragilis*, *Streptococconterium*, *Clostridium*, *Streptococmonterium*, составляют кишечную флору.

Химические канцерогены окружающей среды, ксенобиотики в продуктах питания, чрезмерное применение антибактериальных препаратов, неправильное использование слабительных средств и другие факторы существенно влияют на состояние микрофлоры кишечника, вызывая количественные и качественные нарушения соотношений между различными микробными популяциями (Конев, 2005). Развивается дисбиоз, характеризующийся нарушением соотношения микробных популяций в различных отделах кишечника, усиленным размножением условно-патогенной флоры. Показано, что профили микробиоты у больных КРР отличаются от таковых у здоровых людей, а бактериальные флотипы различаются в зависимости от местоположения первичной опухоли. Однако композиционные вариации микробного профиля не ограничиваются опухолевой тканью и различаются даже в случае рака проксимального и дистального отделов толстой кишки (Kim et al., 2020). На модельных объектах КРР было показано, что бактерии-драйверы вызывают воспаление, повышенную пролиферацию клеток и усиливают выработку генотоксических веществ, способствующих мутациям, связанным с последовательностью аденома–карцинома. Экспериментальные данные на животных моделях также указывают на связь между кишечной микробиотой и развитием КРР (Wang et al., 2017).

Одним из отличительных признаков рака является нарушение регуляции метаболизма. Ввиду этого метаболомика представляет собой оптимальный подход для изучения метаболических механизмов онкогенеза (Nannini et al., 2020). Для выявления различий в профилировании кишечной флоры и фекальных метаболитов между здоровыми людьми и больными КРР используется метод метаболомической дактилоскопии, сочетающий пиросеквенирование с газовой хроматографией–масс-спектрометрией. Показано (Ohara et al., 2010), что у всех больных КРР обнаружены дисбиотические сдвиги различной степени выраженности по типу уменьшения нормофлоры и заселения условно-патогенными бактериями. Количество бифидобактерий снижено у 82.7% больных, лактобактерий – у 71.1%, молочнокислых бактерий – у 53.8%, энтерококков – у 48%, эшерихий с нормальной ферментацией – у 50% больных. Увеличение количества гемолитических *E. coli*

выявлено у 11.5% больных. Повышенная численность условно-патогенной микрофлоры имела место у 48% больных КРР. Особо выделяются: *Klebsiella pneumoniae* – у 13.5%, *Enterobacter* spp. – у 7.6%, *Proteus* spp. – у 1.9%, *Citrobacter* spp. – у 3.8%, дрожжеподобные грибы рода *Candida* выявлены у 7.6%, *Staphylococcus aureus* – у 5.8%, *Pseudomonas aeruginosa* – у 3.8%, *Acinetobacter* – у 1.9%, *Clostridium* – у 1.9% больных (Ohara et al., 2010).

Известно, что КЦЖК – основные метаболиты, образующиеся в результате микробной ферментации нерастворимых пищевых волокон в кишечнике, – могут напрямую активировать рецепторы GPCRs, связанную с G-белком (G-protein-coupled receptors), ингибировать гистоновые деацетилазы HDACs (histone deacetylases) и служить энергетическими субстратами для связи режима питания и микробиоты кишечника, тем самым улучшая его здоровье (Hou et al., 2021).

Проанализирована (Wang et al., 2017) фекальная микробиота пациентов (со средним возрастом 52.5 года), среди которых были здоровые люди и больные КРР. Анализ микробной ДНК в человеческих фекалиях проводился методом пиросеквенирования для специфического обнаружения области V4 бактериальной рибосомной 16S РНК на изолированной геномной ДНК. В фекальной микробиоте больных КРР и здоровых лиц были обнаружены следующие бактериальные филы: Verrucomicrobia, Tenericutes, Synergistetes, Proteobacteria, Fusobacteria, Firmicutes, Cyanobacterium, Chlorobacteria, Bacteroidetes, Actinobacteria, Acidobacteria, Crenarchaeota и Euryarchaeota. В данном исследовании не обнаружено достоверных различий в фекальной кишечной микробиоте пациентов с КРР и здоровых лиц на уровне бактериальных фил. Тем не менее, выявлены достоверные различия в кишечном фекальном микробиоценозе на уровне родов и видов. У больных КРР, по сравнению с кишечным биоценозом здоровых людей, преобладают следующие рода: *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. Многие виды из представителей данных родов обладают протеолитической и липолитической активностями. Вместе с тем у больных КРР преобладают виды: *Citrobacter farmeri*, а также *Akkermansia muciniphila* – муциндеградирующая бактерия, которая может привести к развитию КРР при наличии предрасположенности (Azcarate-Peril et al., 2011).

В фекальном биоценозе здоровых людей преобладают следующие рода и виды: *Megamonas hypermegale*, *Anaerosporeobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Dorea formicigenerans*, *Adlercreutzia* spp., *Faecalibacterium* spp., *Dialister* spp., *Prevotella* spp., *Roseburia* spp., *Ruminococcus* spp., *Pseudobutyrvibrio* spp., *Bacteroides* spp. Многие из перечисленных микроорганизмов входят в основной состав микробиоты и яв-

ляются продуцентами КЦЖК. У больных КРР, по сравнению с профилем здоровых лиц, обнаружено повышенное содержание КЦЖК: уксусной, валериановой, масляной, изовалериановой кислот. Концентрация изомаляной кислоты выше в фекальном метаболитном профиле здоровых лиц, а концентрация пропионата – практически одинакова. Считается, что КЦЖК, особенно масляная кислота, обладают противораковым действием: защищают от возникновения и прогрессирования КРР (Wang et al., 2017). Большинство микроорганизмов, населяющих кишечник, – гликолитического типа, принадлежат к филам Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria. При попадании в толстую кишку белковых остатков пищи происходит замена основного источника питания – пребиотической субстанции – белковой субстанцией, что приводит к бактериальному протеолизу с образованием конечных продуктов – крезола, индола, сероводорода, скатола, меркаптанов и т.д.

Данные продукты являются токсичными для кишечных энтероцитов. Далее происходит изменение соотношений бактериальных фил – Firmicutes/Bacteroidetes и Bacteroidetes/Actinobacteria, защелачивание внутренней среды толстой кишки, увеличение количества условных патогенов и патогенов, обладающих протеолитической активностью, – представителей родов *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Proteus* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Akkermansia* spp. и т.д.

Если изменения в микробиоме не поддаются компенсаторной адаптации, это может привести к развитию патологий. Следовательно, выявленные изменения в популяциях кишечной микрофлоры у больных КРР позволяют говорить о целесообразности применения препаратов для восстановления нормальной микрофлоры на всех этапах лечения и реабилитации больных (Ohgashi et al., 2011; Zhang et al., 2012).

Штаммы *Clostridium difficile*, являясь частью нормальной кишечной микробиоты человека, бывают как токсигенными, так и нетоксигенными (Gerding et al., 2015). Бактерии *Clostridium* вырабатывают наибольшее количество токсинов, по сравнению с другими бактериями, что может приводить к различным патологиям (Popoff, Bouvet, 2009). Генетические характеристики токсигенных клостридий свидетельствуют о возможности горизонтального переноса генов токсинов (Gantois et al., 2006). Появляется все больше свидетельств того, что лакто- и бифидобактерии, которые являются частью кишечной микробиоты, проявляют антимикробную активность и участвуют в защите желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) хозяина. Поэтому предполагается, что основной механизм, посредством которого пробиотические штаммы оказывают свое благотворное влияние, заключается в сбалансированном производстве

КЦЖК. Механизмы, с помощью которых борются с желудочно-кишечными патогенами, являются комплексными и включают конкурентные метаболические взаимодействия и выработку антимикробных молекул.

### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ ПРОБИОТИКОВ

Молочнокислые бактерии могут применяться в виде пероральных и парентеральных препаратов с целью замещения потенциально патогенной микрофлоры. Пробиотические культуры устойчивы к неблагоприятной среде верхних отделов пищеварительного тракта. Это позволяет им достигать толстой кишки, где в основном и реализуется их полезный эффект. В частности, эти бактерии могут подавлять размножение вредных гнилостных и патогенных бактерий, а также вытеснять патогены – возбудители кишечных и нозокомиальных инфекций, часто полирезистентных к широко используемым антибиотикам (Стоянова, Габриэлян, 2017).

Антибиотики и пробиотики сегодня не рассматриваются как полностью несовместимые группы лечебных препаратов или антагонисты. Их совместное рациональное использование создает предпосылки для достижения максимального результата в широком спектре клинических ситуаций. Среди разрабатываемых новых эффективных и безопасных альтернативных профилактических или терапевтических стратегий лечения КРР рассматривается применение пробиотиков. Они способны оптимизировать различные физиологические функции организма-хозяина и могут быть использованы в том числе и у людей с подавленным иммунитетом. Противоопухолевый потенциал пробиотических штаммов обусловлен метабиотиками, обладающими эпигенетическим, антимуtagenным, иммуномодулирующим, апоптотическим и антиметастатическим эффектами (Sharma, Shukla, 2016).

Главная особенность пробиотических штаммов заключается в их способности предотвращать рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов за счет синтеза антимикробных метаболитов: молочной и уксусной кислот, перекисей, диацетила и др., но ведущее место отводится специфическим антимикробными веществам белковой природы – бактериоцинам. Бактериоцины даже в очень низких концентрациях обладают способностью образовывать поры в мембранах бактерий.

Бактериоциновые фрагменты живут недолго в организме человека или окружающей среде, что сводит к минимуму возможность штаммов взаимодействовать с деградированными фрагментами

антибиотиков: это общая отправная точка в развитии устойчивости к бактериоцинам, по сравнению с обычными антибиотиками, которые являются вторичными метаболитами (Lahtinen et al., 2011; Fiorda et al., 2017). Бактериоцины, в отличие от антибиотиков, полностью расщепляются в организме, и вероятность возникновения осложнений от бактериоцинов минимальна, а применение антибиотиков часто имеет для человека отрицательные последствия.

Продуцентами бактериоцина являются лактококки *Lactococcus lactis* – стрептококки серологической группы N, которые по систематическому положению выделены из группы микроорганизмов рода *Streptococcus*, включающего патогенные формы, и названы *Lactococcus*, они не вызывают инфекционных заболеваний человека и животных (Vernbom et al., 2006). Растет интерес к бактериоцинообразующим лактококкам, которые вследствие своей безвредности, высокой ферментативной и антимикробной активности являются объектом фундаментальных исследований по созданию новых активных пробиотиков и биологических консервантов. Установлено, что низинообразующие штаммы имеют функцию поддержания равновесия группы молочнокислых бактерий кишечного тракта человека и животных. Низин эффективен, в основном, только против грамположительных споровых бактерий и не эффективен против патогенов, относящихся к грамтрицательным бактериям и микроскопическим грибам, колонизирующим пищевые продукты при хранении, являющихся основной причиной их порчи и вызывающих заболевания у людей (Willey, van der Donk, 2007). Также образующиеся летучие жирные кислоты являются важнейшими регуляторами углеводного, липидного и энергетического метаболизма в ЖКТ, печени и в других тканях (Устюгова и др., 2012; Шендеров, 2013).

Показано, что использование пробиотических препаратов на основе молочнокислых бактерий оказывает положительное влияние на функционирование органов и тканей организма человека, в том числе на иммунную и эндокринную системы. Пробиотики обладают антиканцерогенной, антимуtagenной, антиоксидантной активностями, подавляют патогенные и условно-патогенные микроорганизмы кишечника (Стоянова и др., 2020).

Эффективность молочнокислых пробиотических бактерий доказана также при профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи, которая возникает при нарушении состава и активности нормальной микрофлоры ЖКТ человека. У взрослых при профилактике диареи хорошую эффективность показал прием продуктов, содержащих пробиотический штамм *L. casei* DN 114001 (Hickson et al., 2007). У детей молочнокислые бак-

терии, принимаемые внутрь, способны предотвращать возникновение диарей или уменьшать побочные эффекты, связанные с приемом антибиотиков, например амоксициллина (Шендеров, 1998). Выявлено положительное влияние штамма *L. casei* DN 114001 и при проведении эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у детей (Sýkora et al., 2004).

В последние годы все больше внимания уделяется поиску новых штаммов, обладающих антимикробным потенциалом. Ведется усиленный поиск продуцентов антибиотических веществ среди непатогенных для человека бактерий с широким спектром антимикробного действия (Стоянова и др., 2020), а пробиотические штаммы способны образовывать антибиотические вещества, которые строго специфичны.

Ниже перечислены известные пробиотики:

– *Bifidobacterium bifidum* доминирует в толстом кишечнике, поддерживает выработку витаминов в кишечнике, подавляет вредные бактерии, поддерживает реакцию иммунной системы и предотвращает диарею;

– *Lactobacillus acidophilus* улучшает толерантность к лактозе, снижает на 61% уровень кишечной палочки, уровень холестерина, снимает газообразование в животе;

– *Bifidobacterium longum* поддерживает функцию печени, уменьшает воспаление, выводит свинец и тяжелые металлы;

– *Lactobacillus casei* поддерживает иммунитет, подавляет *Helicobacter pylori* и помогает бороться с различными инфекциями;

– *Bifidobacterium infantis* снижает диарею и запоры;

– *Lactobacillus brevis* повышает клеточный иммунитет, усиливает естественные Т-киллерные клетки и убивает бактерии *Helicobacter pylori*;

– *Bacillus subtilis* – пробиотик, вызывает мощный иммунный ответ, подавляет рост вредных бактерий, в частности сальмонелл, и других патогенных микроорганизмов;

– *Lactobacillus bulgaricus* – пробиотический штамм, который борется с вредными бактериями, вторгающимися в пищеварительную систему, нейтрализует токсины и естественным образом вырабатывает собственные антибиотики;

– *Lactobacillus rhamnosus* поддерживает бактериальный баланс, помогает бороться с инфекциями мочевыводящих путей и ЖКТ.

Пробиотики вовлечены в повышение уровня иммунной защиты хозяина и таким образом понижают частоту и продолжительность инфекций, значительно облегчают антибиотик-ассоциированную диарею и острую диарею различных причин. Показан большой потенциал пробиотиков и для лечения КРП (Ohigashi et al., 2011; Zhang et al.,

2012; Raman et al., 2013). Лактобактерии обладают выраженной антагонистической активностью и способностью к адгезии, что обеспечивает важную роль этих микроорганизмов в поддержании колонизационной резистентности. Благодаря этим свойствам лактобактерии подавляют рост и размножение поступающих извне представителей посторонней микрофлоры, предотвращают приживление последних, блокируя рецепторы клеток слизистых оболочек от адгезинов потенциально патогенных бактерий. Лактобактерии и структурные компоненты этих клеток могут оказывать выраженный эффект на иммунную систему через стимуляцию миграции моноцитов, активацию фагоцитарной активности, индукцию гиперчувствительности замедленного типа (Соловьева и др., 2010). Применение биологически активных добавок с пробиотическим действием может рассматриваться как один из наиболее физиологичных и клинически значимых способов коррекции дисбиотических нарушений при заболеваниях ЖКТ, в том числе и КРП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные данные позволяют сделать вывод, что по метаболомному профилю кишечника можно не только диагностировать заболевания человека, в частности колоректальный рак, но и выбрать оптимальный путь профилактики и лечения заболевания. Подобные исследования расширяют границы понимания феномена здоровья человека в аспекте эндоэкологии и открывают перспективы развития биотерапии (Шендеров, 2017). В конечном счете, результаты исследований служат основой для разработки профилактических и терапевтических подходов к лечению многих заболеваний, связанных с измененным кишечным микробиомом (и его метаболитами) в эпоху растущей антибиотикорезистентности патогенов человека.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Зеленцова Е.А., Центалович Ю.П., Яньшолэ Л.В. и др. Метаболом – молекулярное “зеркало” жизни // Наука из первых рук. 2019. № 5–6. С. 6–15.
- Конева Ю.В. Дисбиозы и их коррекция // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 6. С. 432–437.

- Пирузян Л.А. Метаболический паспорт человека – основа новой стратегии в фармакологии // *Анестезиол. реаниматол.* 2005. № 2. С. 4–11.
- Соловьева Н.В., Лейхтер С.Н., Бажукова Т.А. и др. Коррекция дисбиотических нарушений при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени биологически активными добавками с пробиотическим действием // *Обзоры клин. фармакол. лекар. терап.* 2010. Т. 8. № 3. С. 48–57.
- Стоянова Л.Г., Габриэлян Н.И. Перспективность использования пробиотических штаммов *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* при лечении госпитальных инфекций // *Журн. инфектол.* 2017. Т. 9. № 4. С. 110.
- Стоянова Л.Г., Сорокина Е.В., Дбар С.Д. Скрининг перспективных штаммов *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* для создания нетоксичных антимиотиков // *Пробл. мед. микол.* 2020. Т. 22. № 4. С. 46–53.
- Устюгова Е.А., Тимофеева А.В., Стоянова Л.Г. и др. Характеристика и идентификация бактериоцинов, образуемых *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* 194-К // *Прикл. биохим. микробиол.* 2012. Т. 48. № 6. С. 618–625.
- Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. М.: Грантъ, 1998. 287 с.
- Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот // *Соврем. мед. наука.* 2013. № 1–2. С. 21–50.
- Шендеров Б.А. Метабиотики – новая технология профилактики заболеваний, связанных с микробиологическим дисбалансом человека // *Вестн. восстановит. мед.* 2017. Т. 4. № 80. С. 40–49.
- Ahmed I., Umar S. Microbiome and colorectal cancer // *Curr. Col. Cancer Rep.* 2018. V. 14. № 6. P. 217–225. <https://doi.org/10.1007/s11888-018-0416-7>
- Andrianova N.V., Popkov V.A., Klimenko N.S. et al. Microbiome-metabolome signature of acute kidney injury // *Metabolites.* 2020. V. 10. № 4. P. 142. <https://doi.org/10.3390/metabo10040142>
- Azcárate-Peril M.A., Sikes M., Bruno-Bárcena J.M. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011. V. 301. № 3. P. 401–424. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00110.2011>
- Bernbom N., Licht T.R., Brogren C.H. et al. Effects of *Lactococcus lactis* on composition of intestinal microbiota: role of nisin // *Appl. Environ. Microbiol.* 2006. V. 72. № 1. P. 239–244. <https://doi.org/10.1128/AEM.72.1.239-244.2006>
- Fiorda F.A., de Melo Pereira G.V., Thomaz-Soccol V. et al. Microbiological, biochemical, and functional aspects of sugary kefir fermentation – a review // *Food Microbiol.* 2017. V. 66. P. 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2017.04.004>
- Gantois I., Ducatelle R., Pasmans F. et al. Butyrate specifically down-regulates *Salmonella* pathogenicity island 1 gene expression // *Appl. Environ. Microbiol.* 2006. V. 72. № 1. P. 946–949. <https://doi.org/10.1128/AEM.72.1.946-949.2006>
- Gerding D.N., Meyer T., Lee C. et al. Administration of spores of nontoxigenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection: a randomized clinical trial // *JAMA.* 2015. V. 313. №. 17. P. 1719–1727. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3725>
- Hickson M., D'Souza A., Muthu N. et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial // *BMJ.* 2007. V. 335. P. 80–85. <https://doi.org/10.1136/bmj.39231.599815.55>
- Hou H., Chen D., Zhang K. et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and colorectal cancer: ready for clinical translation // *Cancer Lett.* 2021. V. 526. P. 225–235. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.11.027>
- Kim M., Vogtmann E., Ahlquist D.A. et al. Fecal metabolomic signatures in colorectal adenoma patients are associated with gut microbiota and early events of colorectal cancer pathogenesis // *mBio.* 2020. V. 11. P. e03186-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.03186-19>
- Klimko A.I., Cherdyntseva T.A., Brioukhanov A.L., Netrusov A.I. In vitro evaluation of probiotic potential of selected lactic acid bacteria strains // *Prob. Antimicrob. Proteins.* 2020. V. 12. № 3. P. 1139–1148. <https://doi.org/10.1007/s12602-019-09599-6>
- Lahtinen S., Ouwehand A., Salminen S., von Wright A. Lactic acid bacteria: microbiological and functional aspects. Fourth edition. Boca Raton: CRC Press, 2011. 764 p. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000300018>
- Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // *Nature.* 2013. V. 29. № 500. P. 541–546. <https://doi.org/10.1038/nature12506>
- Nannini G., Meoni G., Amedei A., Tenori L. Metabolomics profile in gastrointestinal cancers: update and future perspectives // *World J. Gastroenterol.* 2020. V. 26. № 20. P. 2514–2532. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i20.2514>
- Ohara T., Yoshino K., Kitajima M. Possibility of preventing colorectal carcinogenesis with probiotics // *Hepatogastroenterology.* 2010. V. 57. № 104. P. 1411–1415.
- Ohigashi S., Hoshino Y., Ohde S., Onodera H. Functional outcome, quality of life, and efficacy of probiotics in postoperative patients with colorectal cancer // *Surg. Today.* 2011. V. 41. № 9. P. 1200–1206. <https://doi.org/10.1007/s00595-010-4450-6>
- Popoff M.R., Bouvet P. Clostridial toxins // *Future Microbiol.* 2009. V. 4. № 8. P. 1021–1064. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.72>
- Raman M., Ambalam P., Kondepudi K.K. et al. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer // *Gut Microbes.* 2013. V. 4. № 3. P. 181–192. <https://doi.org/10.4161/gmic.23919>
- Sharma M., Shukla G. Metabiotics: one step ahead of probiotics; an insight into mechanisms involved in anticancerous effect in colorectal cancer // *Front. Microbiol.* 2016. V. 7. P. 1940. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01940>
- Sýkora J., Malán A., Záhlava J. et al. Gastric emptying of solids in children with *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative non-ulcer dyspepsia // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004. V. 39. P. 246–252. <https://doi.org/10.1097/00005176-200409000-00004>

- Tilg H., Adolph T.E., Gerner R.R., Moschen A.R. The intestinal microbiota in colorectal cancer // *Cancer Cell*. 2018. V. 33. № 6. P. 954–964.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.004>
- Wang X., Wang J., Rao B., Deng L. Gut flora profiling and fecal metabolite composition of colorectal cancer patients and healthy individuals // *Exp. Ther. Med.* 2017. V. 13. № 6. P. 2848–2854.  
<https://doi.org/10.3892/etm.2017.4367>
- Willey J.M., van der Donk W.A. Lantibiotics: peptides of diverse structure and function // *Annu. Rev. Microbiol.* 2007. V. 61. P. 477–501.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.micro.61.080706.093501>
- Zhang J.W., Du P., Gao J. et al. Preoperative probiotics decrease postoperative infectious complications of colorectal cancer // *Am. J. Med. Sci.* 2012. V. 343. № 3. P. 199–205.  
<https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31823aace6>

## Assessment of Human Metabolome as a Method for Molecular Diagnostics of Colorectal Cancer. Prevention and Therapy

G. A. Shilovsky<sup>a</sup>, \*, E. V. Sorokina<sup>a</sup>, and T. S. Putyatina<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia*

\**e-mail: gregory\_sh@list.ru*

The analysis of the metabolome is a key point for understanding the dynamic processes occurring in the body. Under normal conditions, the concentration of certain compounds in tissues is determined by their role in metabolic processes and, as a rule, varies within small limits. However, with pathology, the metabolic profile of the affected tissue can change dramatically. By studying the dynamics of the composition and concentration of metabolites, one can understand the molecular basis of the occurrence of many diseases, or at least identify their biomarkers. The review focuses on the relationship between intestinal flora and colorectal cancer; however, the exact mechanism of the intestinal flora that causes this cancer is still unclear. Literature data and results indicate the role of metabolites of probiotic cultures: the products of the breakdown of proteins, carbohydrates, in particular lactose, bacteriocins, peptide nature, antiants, compounds functioning as neurotransmitters and neurohormones. These substances act as signaling molecules within the microbial consortium and at the same time affect the host as a whole. Microorganisms favorable for human health (lactobacilli, bifidobacteria and lactic streptococci) used as probiotics form a natural immune defense, accelerate the process of regeneration of the epithelium, and also take an active part in the process of phagocytosis, showing high efficiency in the treatment of various diseases of the gastrointestinal tract. Thus, it is important to maintain a balance between these microorganisms and opportunistic bacteria. They may also be used as probiotics in the prevention and early detection of colorectal cancer.

*Keywords:* metabolome, metabolites, colorectal cancer, lactobacilli, probiotics, diagnostics