

МИКРОБИОЦЕНОЗ ТКАНИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ

Н. И. Симоненко², Е. Ю. Златник^{1✉}, Н. И. Панова¹, О. Г. Шульгина¹, А. Ю. Максимов¹

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. Онкодиспансер, г. Шахты, Российская Федерация

✉ elena-zlatnik@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка влияния включения препарата лактоглобулина в комплекс предоперационной подготовки больных раком ободочной кишки на состав микробиоты опухоли и ткани, взятой по линии резекции.

Материалы и методы. 40 больным раком ободочной кишки II–III стадий, у которых операция была первым этапом лечения, в курсе стандартной предоперационной подготовки вводили препарат антител против условно-патогенных микроорганизмов кишечника, полученный из молозива иммунизированных коров, по 2 г 2 раза в день перорально перед операцией в течение 3-х дней (суммарная доза 12 г) (основная группа); 40 больных получали стандартную антибиотикопрофилактику (контрольная группа). В образцах удаленной опухоли и ткани линии резекции определяли количественный состав микробиоты.

Результаты. У больных основной группы общая микробная обсемененность опухоли была в 9,2 раза ниже контрольной; частота выделения *E.coli* и *Clostridiaceae* была также статистически значимо ниже ($p = 0,004$ и $0,03$ соответственно). В опухолях больных основной группы из двенадцати исследованных представителей микроорганизмов количество шести было статистически значимо ниже контроля, а три из обнаруженных в контрольной группе не выявлялись. Поскольку они относились к потенциально патогенным (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, грибы рода *Candida*), микробный состав опухоли больных основной группы можно считать более благоприятным, чем контрольной. Подобные различия отмечены и в неопухоловой ткани кишки, в которой содержание *Enterobacter spp*, *Streptococci*, *Clostridiaceae*, *Peptostreptococci* было статистически значимо ниже, чем в контроле.

Заключение. Итак, пероральное применение антительного препарата лактоглобулина вызывает положительные изменения микробиоты опухоли и неопухоловой ткани кишки. Учитывая возможное влияние состава микробиоты на ответ больного на дальнейшую химио- и иммунотерапию, считаем целесообразным использование препарата для подготовки к адьювантному лечению.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, микробиота опухоли и интактной ткани кишечника, лактоглобулин

Для цитирования: Симоненко Н. И., Златник Е. Ю., Панова Н. И., Шульгина О. Г., Максимов А. Ю. Микробиоценоз ткани аденокарциномы ободочной кишки в зависимости от варианта предоперационной подготовки больных. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(4): 23-31. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-3>, <https://elibrary.ru/etosyk>

Для корреспонденции: Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: elena-zlatnik@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457

ResearcherID: AAI-1311-2020

Scopus Author ID: 6603160432

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания № 2 от 22.01.2021 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности: авторы выражают благодарность директору ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора д.м.н. Т. И. Твердохлебовой за предоставление лактоглобулина.

Статья поступила в редакцию 15.03.2023; одобрена после рецензирования 08.10.2023; принята к публикации 09.12.2023.

© Симоненко Н. И., Златник Е. Ю., Панова Н. И., Шульгина О. Г., Максимов А. Ю., 2023

MICROBIOCENOSIS OF ADENOCARCINOMA TISSUE IN COLON CANCER PATIENTS WITH DIFFERENT PREOPERATIVE PREPARATION

N. I. Simonenko², E. Yu. Zlatnik^{1✉}, N. I. Panova¹, O. G. Shulgina¹, A. Yu. Maksimov¹

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Oncological Dispensary, Shakhty, Russian Federation

✉ elena-zlatnik@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To assess the effect of inclusion of lactoglobulin in complex preoperative preparation of colon cancer patients on their tumor and resection line tissue microbiota.

Materials and methods. 40 patients with colon cancer stages II–III, in whom the operation was the first stage of treatment, during standard preoperative preparation, were injected with a preparation of antibodies against opportunistic intestinal microorganisms obtained from colostrum of immunized cows, 2 g twice a day orally before surgery for 3 days (total dose of 12 g) (main group); 40 patients received standard antibiotic prophylaxis (control group). The quantitative composition of the microbiota was determined in the samples of the removed tumor and tissue of the resection line.

Results. The total microbial contamination of the tumor was 9.2 times lower in the main group relative to the control group; the frequency of *E. coli* and *Clostridia* excretion was also statistically significantly lower ($p = 0.004$ and 0.03 , respectively). In the tumors of patients of the main group out of twelve studied representatives of microorganisms, the number of six was statistically significantly lower than in control group, and three of those found in the control group were not detected. Since they were potentially pathogenic (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, fungi of the *Candida* spp.), the microbial composition of the tumor of patients in the main group can be considered more favorable than the control group. Similar differences were noted in non-tumor intestinal tissue, in which the content of *Enterobacter* spp, *Streptococcus*, *Clostridia*, *Peptostreptococci* was statistically significantly lower than in the control group.

Conclusion. Thus oral administration of colostrum antibodies caused positive changes in tumor and colon tissue microbiota. We suggest the application of lactoglobulin to be useful for surgical treatment of such patients taking into account the possible impact of microbiota in patients' response to chemo- and immunotherapy.

Keywords: colon cancer, tissue microbiota, tumor and intact colon tissue, lactoglobulin

For citation: Simonenko N. I., Zlatnik E. Yu., Panova N. I., Shulgina O. G., Maksimov A. Yu. Microbiocenosis of adenocarcinoma tissue in colon cancer patients with different preoperative preparation. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(4): 23-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-3>, <https://elibrary.ru/etosyk>

For correspondence: Elena Yu. Zlatnik – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher at the laboratory of tumor immunophenotyping, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: elena-zlatnik@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457

ResearcherID: AAI-1311-2020

Scopus Author ID: 6603160432

Compliance with ethical standards: the research was carried out according to the ethical principles, set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee at the National Medical Research Center for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 2 dated 01/22/2021. Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to the T. I. Tverdokhlebova, Dr. Sci. (Med.), CEO of the Rostov Scientific Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rospotrebnadzor, for providing lactoglobulin.

The article was submitted 15.03.2023; approved after reviewing 08.10.2023; accepted for publication 09.12.2023.

В последние годы внимание исследователей во всем мире привлекает к себе определение роли микробиоты при онкологической патологии. Все больше научных аргументов накапливается о том, что дисбаланс кишечной микробиоты способствует канцерогенезу и опухолевому росту; прежде всего это относится к колоректальному раку [1–3]. Показано влияние состава микробиоты на чувствительность колоректального рака к действию противоопухолевых иммунопрепаратов нового поколения – ингибиторов контрольных точек [4], а также цитостатиков [5; 6].

В связи с этим коррекция микробиоты у онкологических больных все чаще входит в актуальную повестку дня [7]. При развитии опухоли в толстой кишке выявляется избыточный рост условно-патогенных бактерий, накапливающиеся метаболиты которых могут стать причиной угнетения нормальной микрофлоры, что сопровождается изменением трофической, защитной, метаболической и иммунологической функций автохтонных микроорганизмов толстого кишечника [8]. В результате происходит усиление биохимической активности микрофлоры, изменение pH, что создает благоприятную среду для размножения условно-патогенных видов бактерий, усиления гнилостных процессов и воспаления в толстой кишке, т. е., возникает порочный круг. Формирование дисбиоза ведет к снижению иммунной реактивности организма и способствует прогрессированию опухолевого процесса [9; 10]. Несмотря на то, что опубликовано много работ, описывающих состав микробиоты толстой кишки при различной патологии, в т. ч., онкологической, публикаций по изучению микробиоты самой опухоли существенно меньше [11; 12].

Современные стандартные лечебные технологии подготовки больных раком толстой кишки не имеют цели устранить микробиологические нарушения. Напротив, ввиду назначения профилактического курса антибиотикотерапии, они могут способствовать усугублению дисбиоза. Между тем, присутствие в толстой кишке больных повышенного количества условно-патогенных микроорганизмов является неблагоприятным фоном послеоперационного течения заболевания. Этот недостаток можно нивелировать путем назначения пробиотиков в предоперационный период [13].

Лактоглобулин, не являясь в строгом смысле пробиотиком, предназначен для коррекции микробиоты. Такое действие он оказывает благодаря на-

личию в его составе молозивных антител к условно-патогенным микроорганизмам (*Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella thyphimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella dublin*), а также лактоферрина, бифидогенных факторов, вследствие чего он способствует угнетению условно-патогенных и стимулирует симбионтных микроорганизмов [14].

Цель исследования: оценка влияния включения препарата лактоглобулина в комплекс предоперационной подготовки больных раком ободочной кишки на состав микробиоты опухоли и ткани слизистой, взятой по линии резекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования явились образцы опухоли и ткани, взятой по линии резекции, при проведении операции по поводу рака ободочной кишки, у 80 больных, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Возраст больных составлял от 40 до 80 лет, средний возраст соответствовал $65,6 \pm 4,5$ лет, среди них было 32 мужчины и 48 женщин (40 и 60 % соответственно). У всех был диагностирован рак ободочной кишки II–III стадии, операция была первым этапом лечения. Во всех случаях по гистологическому строению опухоль представляла собой аденокарциному. 40 больных были включены в основную, и 40 – в контрольную группу; группы были сопоставимы по полу, возрасту, стадии заболевания. Контрольной группе больных проводили стандартную предоперационную подготовку, включая антибиотико-профилактику послеоперационных осложнений (цефтриаксон 1 г 2 раза в день, метрогил 500 мг 2 раза в день); основная группа больных, кроме того, получала 12 г лактоглобулина перед операцией в течение 3-х дней (по 2 г 2 раза в день перорально). Всем 80 больным в послеоперационном периоде проводилась стандартная антибиотикотерапия. В дальнейшем все больные получали адъювантную химиотерапию по схеме FOLFOX. Во время операции у больных для микробиологического исследования иссекали фрагмент из ткани опухоли и слизистую из интактной кишки, взятой по линии резекции, изучали микробиоценоз в тканях и проводили его сравнительный анализ между двумя группами больных.

Для оценки состава микробиоты применяли микробиологические методы количественного анализа на дисбактериоз (ОСТ 91500.11.0004-2003). Навеску ткани отмывали от просветной микрофлоры, отсекали и для дальнейшего исследования использовали ее внутренние части. Пробоподготовку проводили на аппарате Medimachine. Из полученной взвеси биологического материала готовили серийные разведения, которые засеивали по 0,1 мл на чашки Петри с дифференциально-диагностическими средами. Для посева использовали хромогенный Уриселект агар (Bio-Rad, Франция), кровяной агар (основа колумбийского агара/Columbia blood agar base) с добавлением 5 % дефибрированной лошадиной крови, желточно-солевой агар (солевой агар с маннитом/Mannitol Salt Agar), с добавлением эмульсии яичного желтка/Egg Yolk Emulsion), среду Сабуро (Агар Сабуро с глюкозой и хлорамфениколом/Sabouraud Chloramphenicol), а также среду для выделения лактобактерий лактобакагар, агар Вильсона-Блера для клостридий; все среды, кроме хромогенного Уриселектагара, были производства HiMedia Laboratories Pvt. Limited (Индия). Инкубацию в термостате при 37 °С проводили для аэробной микрофлоры в течение 24–48 час, для анаэробной в условиях анаэростана в течение 6–7 дней, кроме клостридий, которые выращивали в течение 24 часов. Далее проводили подсчет выросших колоний, при необходимости отсеив для выделения чистой культуры и последующей идентификации микроорганизмов, которую проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе Vitek 2 (BioMerieux, Франция).

Микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенным, идентифицировали до рода: *E.coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus*. Результаты выражали в lg/г ткани, а общую

микробную обсемененность выражали в колониеобразующих единицах (КОЕ/г ткани).

Для статистической обработки результатов использовали программы Statistica 12.0 (Stat Soft, США) и MedCalc 19.3.0 (MedCalc Software bv, США). Оценку распределения величин и нормальность распределения анализировали по критерию Шапиро-Уилка (модуль частотного анализа Statistica 12.0). При расчете вариационной статистики использовали модуль описательной статистики Statistica 12.0 с расчетом средней величины (M), ее ошибки (m), медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q25; Q75]. При наличии нормального распределения показателей для оценки статистической значимости различий использовали критерий Стьюдента-Фишера, при отсутствии нормального распределения – критерий Манна-Уитни. При сравнении средних величин независимых выборок критерием значимости различий было значение $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

После проведения предоперационной подготовки с включением и без включения в нее лактоглобулина в исследованных тканях больных основной и контрольной групп наблюдались ряд количественных и качественных различий. В ткани опухоли больных обеих групп были обнаружены представители микрофлоры желудочно-кишечного тракта, однако, степень микробной обсемененности различалась. Так, в ткани опухоли у больных основной группы она варьировала от 10^3 до 10^5 ($M \pm m 1,2 \pm 0,3 \times 10^4/\text{г}$), а в контрольной группе – в пределах 10^4 до 10^7 ($M \pm m 1,1 \pm 0,2 \times 10^5/\text{г}$), то есть была в 9,2 раза выше (рис. 1).

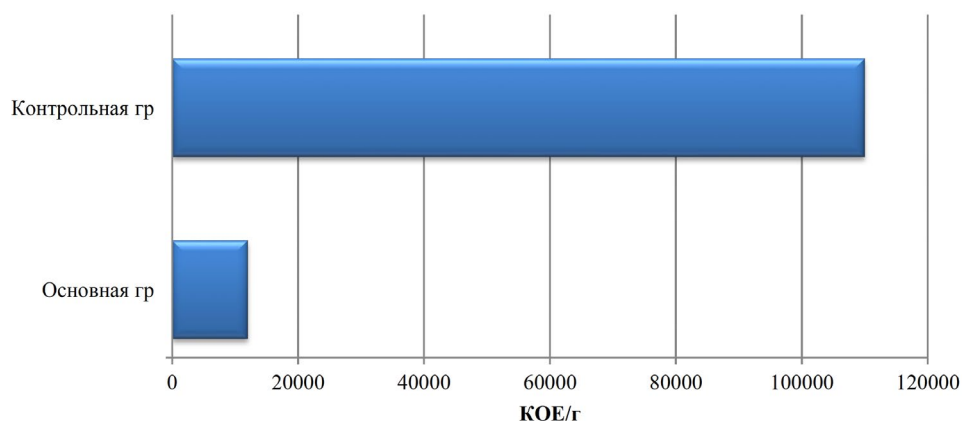


Рис. 1. Микробная обсемененность ткани опухоли (КОЕ/г) толстой кишки в основной и контрольной группах.

Обсемененность слизистой интактной кишки не превышала 10^3 и в основном колебалась в пределах 10^1 – 10^2 .

Частота выделения отдельных микроорганизмов в образцах исследованных тканей отражена в таблице 1, где представлена сравнительная характеристика опухолей больных обеих групп, а также опухолей и интактной кишки в каждой из них.

В ткани опухоли больных обеих групп чаще всего встречались из аэробов *E.coli*, а из анаэробов *Bacteroides spp* и *Clostridiae*. Статистически значимые отличия между группами отмечены только по содержанию в опухоли *E.coli* и *Clostridiae*, которые в ткани опухоли больных основной группы были представлены реже. Частота выявления остальных исследованных представителей микробиоты была также ниже в основной группе, хотя эти различия и не были статистически значимы. Из 12 идентифицированных микроорганизмов в опухоли больных основной группы обнаружено 9, в ткани интактной кишки – 6.

В слизистой толстой кишки, взятой по линии резекции, у больных основной группы почти в поло-

вине наблюдений выявляли бактерииды (47,5 %), в 10 % – *E.coli*, в незначительном проценте наблюдений – *Clostridiae*, *Peptostreptococci*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp*. В основной группе в ткани опухоли по сравнению с интактной кишкой статистически значимо чаще выявлялись *Bacteroides spp.*, тогда как в опухолях больных контрольной группы, кроме бактериидов, статистически значимо чаще обнаруживались *E.coli* и *Clostridiae*.

В контрольной группе в ткани опухоли спектр микроорганизмов был шире, чем в интактной кишке: в ткани опухоли идентифицировали 12 возбудителей, а в интактной кишке – 9 (табл. 1). Частота выявления микроорганизмов в ткани опухоли была статистически значимо выше по сравнению с интактной кишкой в отношении *E.coli*, *Bacteroides spp.*, *Clostridiae*. Обращает на себя внимания факт наличия *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и грибов рода *Candida* в ткани опухоли и отсутствие их слизистой интактной кишки, что не позволило оценить достоверность различий. В интактной кишке чаще других встречались *Bacteroides spp.* (37,5 %),

Таблица 1. Частота выявления микроорганизмов из тканей опухоли и слизистой интактной кишки у больных основной и контрольной групп

Показатель	Образцы тканей									
	Основная группа				p	Контрольная группа				p
	Ткань опухоли		Интактная кишка			Ткань опухоли		Интактная кишка		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
<i>E.coli</i>	6	15	4	10	> 0,05	19	47,5	7	17,5	0,04*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	10	2	5	> 0,05	8	20	3	7,5	> 0,05
<i>Proteus spp.</i>	3	7,5	2	5	> 0,05	6	15	3	7,5	> 0,05
<i>Enterobacter spp.</i>	2	5	0	0	-	5	12,5	2	5,0	> 0,05
<i>Streptococci</i>	2	5	0	0	-	5	12,5	2	5,0	> 0,05
<i>Bacteroides spp</i>	33	82,5	19	47,5	0,002*	36	90	15	37,5	0,03*
<i>Clostridiae</i>	8	20	3	7,5	> 0,05	18	45	8	20,0	0,04*
<i>Peptostreptococci</i>	3	7,5	2	5	> 0,05	7	17,5	2	5,0	> 0,05
<i>Peptococci</i>	1	2,5	0	0	-	2	5	1	2,5	> 0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0	-	3	7,5	0	0	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	0	-	3	7,5	0	0	-
Грибы рода <i>Candida</i>	0	0	0	0	-	1	2,5	0	0	-

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями ткани опухоли и линии резекции в каждой из сравниваемых групп ($p \leq 0,05$); “-” – p невозможно определить из-за фактического отсутствия представителей микробиоты в образцах ткани.

Clostridia (20 %), E.coli (17,5 %) и в единичных наблюдениях – кокковая микрофлора (Peptococci – 2,5 %, Peptostreptococci – 5 %, Streptococci – 5 %) (табл. 1).

Количественные показатели содержания различных микроорганизмов в исследуемых образцах тканей больных основной и контрольной групп отражены в таблице 2.

Как видно из табл. 2, в ткани опухоли количественное содержание почти всех исследованных микроорганизмов у больных основной группы было статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе (рис. 3). Сходная обсемененность ткани опухоли в основной и в контрольной группах была отмечена только для бактериоидов.

Таблица 2. Содержание микроорганизмов в ткани опухоли и слизистой интактной кишки у больных основной и контрольной групп (lgКОЕ/г, $M \pm m$)

Показатель	Образцы тканей					
	Основная группа		Контрольная группа		p 1–3	p 2–4
	Ткань опухоли	Интактная кишка	Ткань опухоли	Интактная кишка		
1	2	3	4			
E.coli	3,5 ± 0,3*	2,3 ± 0,2	6,3 ± 0,7	2,4 ± 0,02	0,015	> 0,05
	$p = 0,027$		$p < 0,001$			
Klebsiella pneumoniae	1,7 ± 0,2*	0,7 ± 0,08	4,6 ± 0,5	0,5 ± 0,02	0,002	> 0,05
	$p = 0,023$		$p < 0,001$		> 0,05	> 0,05
Proteus spp.	3,1 ± 0,4	2,2 ± 0,3	4,5 ± 0,8	2,0 ± 0,07	> 0,05	> 0,05
	$p = 0,046$		$p = 0,004$			
Enterobacter spp.	1,3 ± 0,1*	0,9 ± 0,05**	2,7 ± 0,4	1,3 ± 0,02	0,03	0,04
	$p = 0,048$		$p = 0,005$			
Streptococci	0,6 ± 0,1*	0,3 ± 0,09**	2,6 ± 0,3	0,7 ± 0,03	0,008	0,035
	$p = 0,067$		$p < 0,001$			
Bacteroides spp.	4,2 ± 0,7	2,5 ± 0,1	5,2 ± 0,4	2,4 ± 0,2	> 0,05	> 0,05
	$p = 0,02$		$p < 0,001$			
Clostridia	2,9 ± 0,3*	1,5 ± 0,06**	5,5 ± 0,5	2,0 ± 0,1	0,04	0,045
	$p = 0,01$		$p < 0,001$			
Peptostreptococci	0,3 ± 0,07*	0,2 ± 0,03**	1,7 ± 0,3	0,5 ± 0,08	0,009	0,04
	$p = 0,26$		$p < 0,01$			
Peptococci	1,0	0,1 ± 0,02	1,5 ± 0,2	1,0	-	-
	$p = 0,57$					
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0,4 ± 0,03	0,1 ± 0,03	-	-
			$p < 0,01$			
Staphylococcus aureus	0	0	1,1 ± 0,02	0,2 ± 0,001	-	-
			$p < 0,001$			
Грибы рода Candida	0	0	2,5 ± 0,2	0,5 ± 0,01	-	-
			$p < 0,001$			

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями ткани опухоли; ** – статистически значимые различия между показателями ткани интактной кишки ($p \leq 0,05$); “-” – p невозможно определить из-за фактического отсутствия представителей микробиоты в образцах основной группы больных.

Следует отметить, что после предоперационного применения лактоглобулина из ткани опухоли больных не удалось выделить таких представителей условно-патогенной микрофлоры, как *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, грибов рода *Candida*, а количество других видов, в частности кокковой микрофлоры, оказалось существенно ниже по сравнению с показателями контрольной группы (*Peptococci* – в 1,5 раза, *Peptostreptococci* – на 82 %, *Streptococci* – на 77 %) (табл. 1, 2, рис. 2).

У больных контрольной группы обсеменённость микрофлорой ткани опухоли была достоверно выше по сравнению со слизистой интактной кишки для всех возбудителей. Основные различия сформировались для *Klebsiella pneumoniae* (в 9,2 раза выше по сравнению с интактной кишкой), *Pseudomonas aeruginosa* (в 4 раза), грибов рода *Candida* (в 5 раз) (табл. 2).

На рис. 2 представлено превышение титра микроорганизмов (в %) в ткани опухоли по сравнению с интактной кишкой по линии резекции у больных основной и контрольной группы. У больных контрольной группы эти различия были значительно выше по сравнению с основной группой; в основном, они были характерны для *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococci*, *Peptococci* (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, предоперационное введение препарата лактоглобулина против условно-патогенных микроорганизмов способствует формированию более благоприятного микробного пейзажа опухоли и ткани, взятой по линии резекции, у больных раком ободочной кишки, что проявляется в уменьшении общей микробной обсемененности исследованных образцов тканей, а также в снижении частоты выявления и количества ряда условно-патогенных микроорганизмов. Нами обнаружено высокое количество ряда исследованных представителей микробиоты в опухолевой ткани больных, что соответствует данным литературы об их потенциально проонкогенном действии, которое описано у *Klebsiella pneumoniae* [15], стрептококков [16], пептострептококков [17], клостридий [18; 19]. Поскольку среди механизмов ростостимулирующего действия этих микроорганизмов уделяется внимание продукции токсинов, поддержанию локального воспаления, дисбалансу иммунного микроокружения, представляется важной коррекция микробиоты с помощью иммунного препарата, что особенно относится к ткани линии резекции, так как она остается в организме больного после операции, и состав ее микробиоты может вносить вклад не только в послеоперационную регенерацию тканей, но и отразиться на дальнейшем течении заболевания.

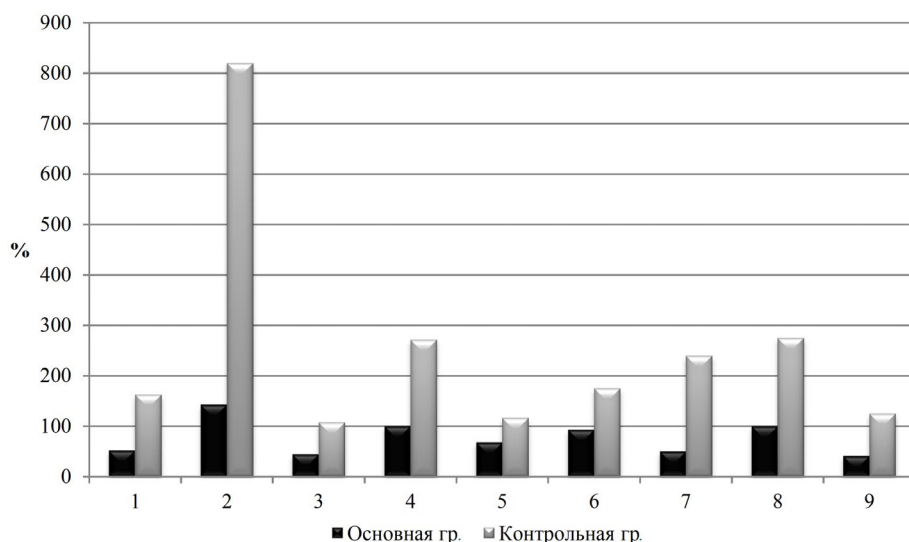


Рис. 2. Сравнительная характеристика содержания микроорганизмов в ткани опухоли у больных основной и контрольной группы (% в ткани опухоли по сравнению с тканью интактной кишки).
Примечание: 1 – *E.coli*, 2 – *Klebsiella pneumoniae*, 3 – *Enterobacter* spp., 4 – *Streptococci*, 5 – *Bacteroides* spp., 6 – *Clostridia*, 7 – *Peptostreptococci*, 8 – *Peptococci*, 9 – *Proteus* spp.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Abreu MT, Peek RM. Gastrointestinal malignancy and the microbiome. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1534–1546.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.001>
2. Багиров Н. С., Петухов И. Н., Дмитриев Н. В., Григорьевская З. В. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы. *Злокачественные опухоли*. 2018;3s1:56–69. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69>
3. Meng C, Bai C, Brown TD, Hood LE, Tian Q. Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2018 Feb;16(1):33–49. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2017.06.002>
4. Xu X, Ying J. Gut Microbiota and Immunotherapy. *Front. Microbiol*. 2022 July 1;13:945887. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.945887>
5. Lehouritis P, Cummins J, Stanton M, Murphy CT, McCarthy FO, Reid G, et al. Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Sci Rep*. 2015 Sep 29;5:14554. <https://doi.org/10.1038/srep14554>
6. Leslie M. Microbiome. Microbes aid cancer drugs. *Science*. 2015 Nov 6;350(6261):614-615. <https://doi.org/10.1126/science.350.6261.614>
7. Ambalam P, Raman M, Purama RK, Doble M. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Feb;30(1):119–131. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.009>
8. Zhao H, Wang D, Zhang Z, Xian J, Bai X. Effect of Gut Microbiota-Derived Metabolites on Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Enemy or Friend? *Molecules*. 2022 Jul 27;27(15):4799. <https://doi.org/10.3390/molecules27154799>
9. Харченко Е. П., Соловьев И. А. Микробиота, иммунная система и колоректальный рак. *Онкологическая колопроктология*. 2017;7:11–19. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-4-11-19>
10. Bartolini I, Risaliti M, Ringressi MN, Melli F, Nannini G, Amedei A, et al. Role of gut microbiota-immunity axis in patients undergoing surgery for colorectal cancer: Focus on short and long-term outcomes. *World J Gastroenterol*. 2020 May 28;26(20):2498–2513. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i20.2498>
11. Mima K, Nishihara R, Qian ZR, Cao Y, Sukawa Y, Nowak JA, et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut*. 2016 Dec;65(12):1973–1980. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310101>
12. Repass J, Maherali N, Owen K, Reproducibility Project: Cancer Biology, Reproducibility Project Cancer Biology. Registered report: *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Elife*. 2016 Feb 11;5:e10012. <https://doi.org/10.7554/eLife.10012>
13. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol*. 2015 Dec;52(12):7577–7587. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1921-1>
14. Алешукина А. В., Вачаев Б. Ф., Юрьева И. Л., Яцкий А. Н. Иммуномодулирующее действие низкомолекулярных пептидов коровьего молозива. *Аллергология и иммунология*. 2009;2(10):301.
15. Chiang MK, Hsiao PY, Liu YY, Tang HL, Chiou CS, Lu MC, et al. Two ST11 *Klebsiella pneumoniae* strains exacerbate colorectal tumorigenesis in a colitis-associated mouse model. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1980348. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1980348>
16. Pe'richon B, Lichtl-Häfele J, Bergsten E, Delage V, Trieu-Cuot P, Sansonetti P, et al. 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>
17. Long X, Wong CC, Tong L, Chu ESH, Ho Szeto C, Go MYY, et al. *Peptostreptococcus anaerobius* promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity. *Nat Microbiol*. 2019 Dec;4(12):2319–2330. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0541-3>
18. Chew SS, Lubowski DZ. *Clostridium septicum* and malignancy. *ANZ J Surg*. 2001 Nov;71(11):647–649. <https://doi.org/10.1046/j.1445-1433.2001.02231.x>
19. Hammond SP, Buckley MW, Petruzzello G, Koo S, Marty FM, Baden LR. Clinical characteristics and outcomes of clostridial bacteraemia in cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014 Aug 1;20(8):752–757. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12462>

Информация об авторах:

Симоненко Николай Иванович – врач-онколог онкологического отделения г. Каменск-Шахтинский, ГБУ РО «Онкодиспансер», г. Шахты, Российская Федерация.

Златник Елена Юрьевна ✉ – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, ResearcherID: AAI-1311-2020, Scopus Author ID: 6603160432

Панова Наталья Ивановна – врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8954-1046>, SPIN: 9180-2033, AuthorID: 735806

Шульгина Оксана Геннадьевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6828-145X>, SPIN: 9668-3042, AuthorID: 886334

Максимов Алексей Юрьевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus Author ID: 56579049500

Участие авторов:

Симоненко Н. И. – проведение лечения больных, взятие образцов тканей;
Златник Е. Ю. – анализ результатов, написание статьи;
Панова Н. И. – выполнение микробиологических исследований;
Шульгина О. Г. – статистическая обработка данных, форматирование текста;
Максимов А. Ю. – разработка концепции.