

DOI 10.58351/2949-2041.2026.30.1.010

Бакакина Яна Геннадьевна

ФГБОУ ВО Московская Государственная Академия
Ветеринарной Медицины и Биотехнологии – МВА имени К.И.Скрябина

Денисенко Татьяна Евгеньевна

ФГБОУ ВО Московская Государственная Академия
Ветеринарной Медицины и Биотехнологии – МВА имени К.И.Скрябина

Джикия Екатерина Левоновна

ФГБУ Российской Научный Центр Рентгенорадиологии Минздрава России

РОЛЬ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Аннотация. В представленном аналитическом обзоре систематизированы современные данные о роли микробиоты кишечника как эндогенного фактора канцерогенеза колоректальной локализации. Детально рассматриваются патофизиологические механизмы онкогенного влияния дисбиоза, включая прямую бактериальную генотоксичность, индукцию хронического пролиферативного воспаления, модуляцию сигнальных путей (Wnt/β -катенин, NF- κ B) и супрессию противоопухолевого иммунитета. Особое внимание уделено конкретным бактериальным таксонам-драйверам (*Fusobacterium nucleatum*, pks+ *Escherichia coli*) и их молекулярным эффекторам. Анализ выполнен на основе актуальных отечественных и международных исследований.

Ключевые слова: Колоректальный рак, микробиота кишечника, дисбиоз, канцерогенез, генотоксичность, хроническое воспаление, иммунное микроокружение опухоли.

Введение. Колоректальный рак (КРР) представляет собой многофакторное заболевание, в патогенезе которого, наряду с генетической предрасположенностью и факторами среды, существенную роль играют эпигенетические и микробные факторы [1]. Кишечная микробиота, представляющая собой сложный симбиотический консорциум, выполняет функции виртуального эндокринного и иммунного органа, активно участвуя в гомеостазе слизистой оболочки толстой кишки [2]. Нарушение экологического баланса микробного сообщества (дисбиоз) приводит к функциональным сдвигам, способствующим формированию провоспалительной и пролиферативной среды, что рассматривается в качестве одного из ключевых звеньев в цепи событий, инициирующих и поддерживающих опухолевый рост [3]. Настоящий обзор посвящен анализу молекулярных механизмов проонкогенного влияния дисбиотической микробиоты.

Дисбиоз характеризуется специфическими изменениями в составе микробного сообщества, которые носят не случайный, а направленный характер. Определенные комменсалльные бактерии продуцируют факторы, непосредственно повреждающие ДНК эпителиоцитов, выступая таким образом в роли прямых инициаторов канцерогенеза. Наиболее изученным примером являются штаммы *Escherichia coli*, несущие геномный остров поликетидсинтазы (pks), кодирующий синтез пептид-поликетидного гибридного токсина – колибактина [4]. Данный метаболит индуцирует межцепочечные сшивки и двухцепочечные разрывы ДНК, приводя к хромосомной нестабильности и мутагенезу. Аналогичным генотоксическим потенциалом обладает и фрагилизин (BFT), секрецируемый энтеротоксигенными штаммами *Bacteroides fragilis* [5].

Одновременно дисбиоз характеризуется критическим снижением численности бактерий, продуцирующих противовоспалительные короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), прежде



всего бутирата, который служит основным энергетическим субстратом для колоноцитов и обладает выраженными противовоспалительными свойствами [6]. Дефицит бутирата приводит к ослаблению эпителиального барьера и повышению его проницаемости для микробных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, таких как липополисахарид грамотрицательных бактерий. Это инициирует персистирующую активацию провоспалительного сигнального пути NF-кВ в иммунных и стромальных клетках слизистой оболочки, с последующей гиперпродукцией цитокинов, включая ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1 β [3]. Создаваемая таким образом хроническая воспалительная микросреда выполняет роль мощного промотора опухолевого роста, стимулируя пролиферацию эпителиальных клеток, ангиогенез и подавляя апоптоз.

Помимо опосредованного влияния через воспаление, некоторые бактерии способны напрямую модулировать ключевые клеточные сигнальные каскады, контролирующие пролиферацию и дифференцировку. Ярким примером является *Fusobacterium nucleatum*, который через свой поверхностный адгезин FadA взаимодействует с рецептором Е-кадгерина на мембране эпителиальных клеток [7]. Это взаимодействие приводит к активации эволюционно консервативного сигнального пути Wnt/ β -катенин – краеугольного камня в канцерогенезе КРР. Активация данного пути стимулирует транскрипцию генов, ответственных за клеточный цикл и поддержание стволового фенотипа, тем самым непосредственно способствуя опухолевой трансформации.

Еще одним критическим аспектом онкогенного влияния дисбиотической микробиоты является формирование иммуносупрессивного микроокружения опухоли. *F. nucleatum* обладает доказанной способностью рекрутировать в опухолевую нишу популяции миелоидных клеток с супрессорной активностью и регуляторных Т-лимфоцитов [8]. Более того, бактерия может экспрессировать специфические лиганды, такие как Fap2, которые взаимодействуют с ингибиторным рецептором TIGIT на поверхности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, подавляя их эффекторные функции. Таким образом, патобионы активно участвуют в создании иммунологически «холодного» фенотипа опухоли, который характеризуется резистентностью как к естественному иммунному надзору, так и к современным методам иммунотерапии.

Заключение. Таким образом, микробиота кишечника перестала рассматриваться как пассивный свидетель патологического процесса и утвердилась в качестве активного участника многоступенчатого канцерогенеза кишечной локализации. Комплексное воздействие дисбиотического сообщества, реализуемое через взаимосвязанные механизмы генотоксичности, хронического воспаления, активации онкогенных сигнальных путей и иммуносупрессии, формирует уникальную permissive microenvironment, благоприятствующую развитию и прогрессии опухоли. Дальнейшее углубленное изучение этих сложных взаимодействий на молекулярном, клеточном и системном уровнях представляется крайне перспективным направлением фундаментальной онкологии, способным не только углубить понимание биологии рака толстой кишки, но и обозначить новые векторы для поиска терапевтических мишеней.

Список литературы:

1. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Старинский В.В. и др. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2023.
2. Ардатская М.Д. Кишечный микробиом: современное состояние проблемы и перспективы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; (1):75-83.
3. Григорьев Е.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. и др. Роль дисбиоза кишечника в развитии хронического воспаления и кишечного канцерогенеза. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2019;29 (5):56-66.



4. Ивкин Д.Ю., Маев И.В., Андреев Д.Н. Бактерии- «водители» в канцерогенезе кишечного рака: роль *Escherichia coli*, продуцирующей колибактин. Клин микробиол антимикроб химиотер. 2021;23 (4):346-354.
5. 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.
6. Лусс Л.В., Шульженко А.Е. Короткоцепочечные жирные кислоты как метаболиты микробиома. Иммунология. 2020;41 (1):65-79.
7. Kostic A.D., Chun E., Robertson L. et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. Cell Host Microbe. 2013;14 (2):207-215.
8. Bullman S., Pedamallu C.S., Sicinska E. et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. Science. 2017;358 (6369):1443-1448

