

<https://doi.org/10.17116/molgen20193702158>

## Состав бактериальной микрофлоры человека: генотоксические и канцерогенные эффекты, ассоциированные с его изменениями в различных органах

Е.Д. БАРАНОВА, В.Г. ДРУЖИНИН

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 650000, Кемерово, Россия

### РЕЗЮМЕ

Бактериальная микрофлора, населяющая наш организм, составляет сложнейшее сообщество микроорганизмов, называемое микробиотой. Эволюционно закрепившаяся в организме человека микробиота значимо влияет на поддержание здоровья и функций жизнедеятельности человека. До настоящего времени без должного внимания остается изучение генотоксического потенциала микрофлоры, тесно связанного с бактериальным онкогенезом. При нарушении баланса здоровой микрофлоры под действием различных факторов, в том числе мутагенов и канцерогенов окружающей среды, происходит трансформация состава микробиоты в «агрессивную» форму. Есть предположения, что такие изменения приводят к функциональным сдвигам метаболизма в бактериальных сообществах, что ведет к прогрессии злокачественного роста в этих участках организма-хозяина. Бактерии способны влиять на патогенетические процессы, протекающие в ходе заболевания, продуцируя эффекторы повреждения ДНК в клетках организма-хозяина или модифицируя способность организма к метаболизму мутагенов и канцерогенов. В данном обзоре мы представляем фактологию и гипотезы о способности патогенных и комменсальных бактерий с генотоксическим потенциалом приводить к развитию онкологических заболеваний. В обзоре рассмотрены отдельные органы (кишечник, желудок, респираторный тракт, желчный пузырь и молочная железа), в канцерогенезе которых известно влияние бактерий, способных повреждать ДНК клеток хозяина.

**Ключевые слова:** состав микробиоты человека, бактериальные генотоксины, повреждения ДНК, мутагенез, канцерогенез.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Баранова Елизавета Дмитриевна — e-mail: [baranova-lizett@kemsu.ru](mailto:baranova-lizett@kemsu.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9503-8500>

Дружинин Владимир Геннадьевич — д.б.н., проф., зав. каф. генетики Кемеровского государственного университета; e-mail: [druzhinin\\_vladim@mail.ru](mailto:druzhinin_vladim@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5534-2062>

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Баранова Е.Д., Дружинин В.Г. Состав бактериальной микрофлоры человека: генотоксические и канцерогенные эффекты, ассоциированные с его изменениями в различных органах. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2019;37(2):58-63. <https://doi.org/10.17116/molgen20193702158>

## The human bacterial microflora composition: genotoxic and carcinogenic effects associated with its changes in various organs

E.D. BARANOVA, V.G. DRUZHININ

Kemerovo State University, 650000, Kemerovo, Russia

### ABSTRACT

The bacterial microflora that inhabits our body makes up the most complex microbial community called microbiota. The microbiota, which is evolutionarily fixed in the human body, has a significant effect on the maintenance of human health and functions. To date, the study of the genotoxic potential of microflora, closely related to bacterial oncogenesis, remains without proper attention. When the imbalance of healthy microflora is violated under the influence of various factors, including mutagens and environmental carcinogens, the composition of the microbiota is transformed into an «aggressive» form. There are suggestions that such changes lead to functional metabolism shifts in bacterial communities, which leads to a progression of malignant growth in these parts of the host organism. Bacteria are able to influence pathogenetic processes occurring during the course of the disease, producing effectors of DNA damage in the cells of the host organism or modifying the body's ability to metabolize mutagens and carcinogens. In this review, we present evidence and hypotheses about the ability of pathogenic and commensal bacteria with genotoxic potential to lead to the development of oncological diseases. The review examines individual organs (intestines, stomach, respiratory tract, gallbladder and mammary gland), in the carcinogenesis of which the influence of bacteria that can damage the DNA of the host cells is known.

**Keywords:** human microbiota composition, bacterial genotoxins, DNA damages, mutagenesis, carcinogenesis.

Для корреспонденции: Баранова Елизавета Дмитриевна — e-mail: [baranova-lizett@kemsu.ru](mailto:baranova-lizett@kemsu.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9503-8500>

For correspondence: Baranova E.D. — e-mail: [baranova-lizett@kemsu.ru](mailto:baranova-lizett@kemsu.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9503-8500>

© Е.Д. Баранова, В.Г. Дружинин, 2019

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Baranova E.D. — e-mail: baranova-lizett@kemsu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9503-8500>  
 Druzhinin V.G. — e-mail: druzhinin\_vladim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5534-2062>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Baranova ED, Druzhinin VG. The human bacterial microflora composition: genotoxic and carcinogenic effects associated with its changes in various organs. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya (Molecular Genetics, Microbiology and Virology)*. 2019;37(2):58–63 (Russian). <https://doi.org/10.17116/molgen20193702158>

## Введение

В процессе длительной коэволюции бактерий и человека в нашем организме закрепилось порядка 1000 видов бактерий, населяющих слизистые оболочки. У организма-хозяина сформировались механизмы для поддержания количественных и качественных характеристик микробиоты на том уровне, на котором она является наиболее благоприятной для совместного сосуществования. Главной ступенью на пути к этому было формирование иммунной системы слизистых оболочек, которая при поддержании адаптивного иммунного ответа на патогенные бактерии одновременно пребывала бы в состоянии толерантности к комменсальным и симбиотическим бактериям. Путем фагоцитоза бактерии способны обмениваться генетическим материалом с клетками человека, в результате чего микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее невидимой для иммунной системы. Эпителиальные ткани в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены [1].

Баланс микрофлоры может быть нарушен под действием различных факторов, в том числе мутагенов и канцерогенов окружающей среды, вызывающих трансформацию состава микробиоты в «агрессивную» форму. Например, чрезмерное применение антибактериальных препаратов, ксенобиотики в продуктах питания, неправильное использование слабительных средств, а также профессиональные вредности способны влиять на состояние микрофлоры, вызывая в конечном итоге количественные и качественные изменения привычного таксономического состава бактериальной микробиоты в конкретной локации. Стоит отметить, что в результате травм или заболеваний, сопровождающихся нарушением метаболических процессов в органе (гипоксия, дистрофия, атрофия и т.д.), меняется метаболизм бактериальной микрофлоры, что также ведет к изменению ее таксономического состава. Сдвиги таксономических бактериальных профилей могут быть диагностическими показателями течения каких-либо заболеваний.

Микрофлора способна индуцировать и модулировать мутационный процесс в клетках организма-хозяина [2]. Наибольшую активность в данном случае могут проявлять бактериальные токсины. Они являются главными эффекторами повреждений молекулы ДНК, которые обуславливают возникновение серьезных изменений в ходе клеточного цикла. К бактериальным токсинам относятся генотоксины, а также отдельные метаболиты микроорганизмов, образуемые в результате их жизнедеятельности.

Известны 3 бактериальных генотоксина, способных напрямую индуцировать мутации в клетках хозяина. Генотоксин, продуцируемый штаммами *Escherichia coli* филогенетической группы B2, — колибактин [3], цитотолетальный растягивающий токсин (CDT), производимый рядом грам-отрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Haemophilus ducreyi*, *Shigella dysenteriae*,

*Campylobacter jejuni*, *Helicobacter* spp.) [4], и тифозный токсин (ТТ), продуцируемый *Salmonella enterica serovar typhi* [5]. Последние 2 генотоксина являются белками и имеют одинаковую активную субъединицу (cdtB), которая является функциональным и структурным гомологом ДНКазы I млекопитающих [6]. Этот фермент способен расщеплять ДНК как в виде голой плазмиды [7], так и в высокоорганизованной форме ДНК эукариот [8]. Колибактин имеет пептид-поликетидную природу [3]. Колибактин и CDT действуют в течение G2/M фаз клеточного цикла, вызывая мутации и препятствуя точной репликации ДНК.

Помимо генотоксинов, существуют и другие бактериальные эффекторы повреждений ДНК в клетках эукариот [9—11]. В этих случаях мутагенез в клетках организма-хозяина связан с оксидативным стрессом либо иммунной модуляцией клеток организма-хозяина.

В современной медицинской микробиологии наблюдается резко нарастающее число исследований микробиоты человека в контексте анализа корреляций ее состава и динамики с метаболическими и воспалительными заболеваниями мультифакториального генеза, различными формами рака. Бактерии способны влиять на патогенетические процессы, протекающие в ходе заболевания, продуцируя эффекторы повреждения ДНК в клетках организма-хозяина или модифицируя способность организма к метаболизму мутагенов и канцерогенов.

В данном обзоре мы представляем фактологию и гипотезы о способности патогенных и комменсальных бактерий с генотоксическим потенциалом приводить к онкологическим заболеваниям. Далее будут рассмотрены отдельные органы, в канцерогенезе которых известно влияние бактерий, способных повреждать ДНК клеток хозяина. Поиск соответствующих исследований проводили в PubMed, Google Scholar и Science Direct.

### Кишечник

Изменению состава кишечной микробиоты у больных с воспалительными заболеваниями кишечника посвящено множество исследований. С болезнью Крона и язвенным колитом ассоциированы инвазивные штаммы *E. coli*, *K. pneumonia* и *Helicobacter* spp., а с колоректальным раком — *B. fragilis*, *pks* + *E. coli*, *E. faecalis*. [12—16]. В работе Y. Zhou и соавт. было показано, что в опухолевых тканях пациентов, страдающих колоректальным раком (CRC), повышено количество *E. faecalis* и *B. fragilis* по сравнению с тканями толстой кишки здоровых доноров [16]. Также выполнены исследования, показывающие, что у пациентов с CRC происходит увеличение доли бактерий, относящихся к родам *Enterococcus*, *Escherichia*, *Shigella*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella* и группе *Bacteroides-Prevotella* по сравнению с контролем. Кроме того, было отмечено истощение видов бактерий, принадлежащих к семейству *Lachnospiraceae* [17, 18]. Важно отметить, что практически все бакте-

рии, ассоциированные с представленными выше заболеваниями, обладают способностью повреждать ДНК. Так, например, некоторые штаммы *B. fragilis* могут вырабатывать энтеротоксин (Vft), который вызывает острое диарейное заболевание, а также связан с колоректальным раком [19]. В результате воспалительного процесса, вызванного *B. fragilis*, происходит повышение уровня катаболического фермента сперминоксидазы, который активируется воспалением и генерирует свободные формы кислорода (ROS). Показано, что Vft действует косвенно, вызывая высокие уровни ROS, которые в свою очередь повреждают ДНК клеток хозяина [20]. Еще один распространенный кишечный комменсал *E. faecalis*, входящий в состав нормальной микрофлоры пищеварительного тракта человека, продуцирует внеклеточный супероксид, а также такие производные ROS, как перекись водорода и гидроксильный радикал. Следовательно, инфицирование *E. faecalis* способно приводить к геномной нестабильности в клетках кишечника [21]. Как уже упоминалось выше, *E. coli* и *Helicobacter* spp. продуцируют бактериальный генотоксин CDT. Данный токсин индуцирует разрывы ДНК и приводит к остановке клеточного цикла, либо к гибели клеток в зависимости от их типа или от используемой дозы токсина. Помимо прямого генотоксического действия, CDT оказывает сильное влияние на физиологию инфицированных клеток (воспаление, модуляция иммунного ответа, повреждение тканей) и, следовательно, он может потенциально быть вовлечен в развитие некоторых форм рака [22].

Последние исследования микрофлоры кишечника у больных с аденомой также показали значимое изменение таксономического состава бактерий по сравнению с контролем [23]. Изучение бактериальных профилей в резецированных тканях аденокарцином толстого кишечника и прилегающих здоровых тканях показало увеличение видов бактерий, относящихся к типу *Bacteroidetes*, и уменьшение количества видов типа *Firmicutes* в опухолевых тканях по сравнению с контролем [24]. V. Hale и соавт. указывают на тот факт, что особенности кишечной среды у больных с аденомой способствуют поддержанию роста бактерий, устойчивых к желчи, таких как *Bilophililia* и *Desulfovibrio*. Эти виды способны продуцировать воспалительные метаболиты, обладающие генотоксической активностью (сероводород и вторичные желчные кислоты), которые в свою очередь могут играть роль в катализе развития аденомы и, в конечном итоге, рака ободочной кишки [23].

Постепенно накапливаются доказательства, указывающие на то, что дисбактериоз (дисбиоз) кишечника способствует производству генотоксинов и метаболитов, связанных с мутагенезом и канцерогенезом, а также индуцирует дисрегуляцию иммунного ответа [25]. В качестве примера влияния дисбиоза на чувствительность клеток организма-хозяина к действию ДНК-повреждающих факторов можно привести результаты модельного эксперимента I. Maier и соавт. [26], где проводили облучение мышей, различающихся по составу кишечной микробиоты (СМ — нормальный состав, RM — ограниченный состав), протонами с высокой линейной передачей энергии. Оказалось, что частота радиационно-индуцированных повреждений ДНК была значимо выше в лимфоцитах крови мышей, имеющих редуцированную микробиоту кишечника. Авторы делают вывод о том, что модельная линия мышей с RM более подвержена радиационно-индуцируемым повреждениям хромосом вследствие дисбиоза микрофлоры, которая

не может должным образом «инструктировать» клетки хозяина о необходимости запуска репарации ДНК.

### Респираторный тракт

В результате исследований, сравнивающих респираторную микробиоту у больных с различными заболеваниями легких и здоровых людей, также были обнаружены значительные различия в составе микробного сообщества [27]. Описано увеличение количества видов при хронических заболеваниях воздухоносных путей, чаще со сдвигом в составе сообщества от типа *Bacteroidetes*, доминирующего в микробиоме здоровых легких, к типу *Proteobacteria*, содержащему множество родственных легочных грамотрицательных бактерий. Недавние исследования показали, что некоторые отдельные бактерии, а также дисбиоз респираторной микробиоты коррелируют с развитием рака легких [28]. Ранее S. Laroumagne и соавт. [29] обнаружили повышенное присутствие некоторых грамотрицательных бактерий в респираторном тракте больных раком легкого, таких как *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* spp. и *E. coli*. Было выявлено значимое увеличение представителей родов *Campytophaga*, *Selenomonas* и *Veillonella* с одновременным уменьшением представительства *Neisseria* и *Streptococcus* в слюне пациентов с раком легкого по сравнению с контролем. Последующая валидация результатов показала, что увеличение содержания в слюне *Campytophaga* и *Veillonella* может служить потенциальным биомаркером для выявления рака [30].

Результаты нескольких исследований указывают на возможную роль бактерий в стимулировании развития рака легких. Например, таким фактором может быть повышенная бактериальная колонизация при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [31], которая является известным фактором риска для развития рака легких. Уже существуют доказательства того, что бактерии, присутствующие в легких и респираторном тракте, играют роль в этиологии доброкачественных заболеваний дыхательных путей: ХОБЛ и бронхиальной астмы [32, 33]. В частности, у пациентов, страдающих тяжелой формой ХОБЛ, было обнаружено существенное изменение бактериального состава легких по сравнению со здоровыми индивидами [34, 35]. Повышенная секреция слизи, характерная для респираторной патологии, приводит к появлению локальных очагов повышенной температуры, понижает снабжение этих участков кислородом, что также избирательно благоприятствует росту известных болезнетворных бактерий [36]. Кроме того, было показано, что генерация катехоламинов и воспалительных цитокинов, наблюдаемая при респираторных заболеваниях, способствует росту отдельных видов бактерий, обладающих ДНК-повреждающим действием (например, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*) [37—39]. *S. pneumoniae* — грамположительный факультативный анаэроб, некоторые штаммы которого могут нести ген пируватоксидазы (SpxB). Колонизация этих штаммов сопровождается усиленной секрецией перекиси водорода, приводящей к эндогенному окислительному стрессу, с последующей индукцией двунитевых разрывов ДНК (DSB) и апоптоза [40]. Также известно, что токсин пневмолизин, высвобождающийся во время бактериального лизиса, способен индуцировать DSB. Повреждение ДНК, вызванное токсином, предшествует остановке клеточного цикла и вызывает апоптоз [41]. *P. aeruginosa* — грамотрицательная условно-патогенная бактерия. Генотоксическим эффектором *P. aeruginosa* является один из ее экзотоксинов ExoS, кото-



рый вводится в цитоплазму клетки-хозяина через систему секреции III типа (Т3SS) [42, 43]. Дальнейшее перемещение токсина к ядру клетки происходит через эндосомы, эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Сам ExoS не обладает нуклеазной активностью, но характеризуется GTPase-активирующим белком (GAP) активности и доменом ADP-рибозилтрансферазы (ADP-RT). Конечные механизмы, приводящие к повреждению ДНК под воздействием инфекции *P. aeruginosa*, остаются неизвестными. Не исключается, что активные радикалы кислорода и азота могут играть роль в образовании DSB [42]. В связи со способностью *P. aeruginosa* повреждать ДНК в клетках млекопитающих интересным представляется недавнее сообщение о присутствии синегнойной палочки в опухолевой ткани больных плоскоклеточной карциномой слизистой оболочки рта [44].

Состав микробиома мокроты как возможного источника неинвазивных бактериальных биомаркеров для выявления рака легких был определен в недавнем исследовании. Было показано увеличение содержания в мокроте больных с подтвержденным диагнозом рака легкого представителей *Streptococcus viridans* и 16 других видов бактерий, включая *Neisseria gonorrhoeae*, которые были выявлены только в мокроте больных раком легкого, но не в контроле [45]. Инфицирование *N. gonorrhoeae* вызывает двойные и одиночные разрывы ДНК, с образованием репарационных фокусов, содержащих  $\gamma$ H2AX и 53BP1. Кроме этого, наблюдается повышение уровней p21 и p27 ингибиторов циклинзависимой киназы, в то время как увеличения уровня p53 не происходит. Все это в конечном итоге приводит к задержке инфицированных клеток на стадии G<sub>1</sub>, способствуя тем самым выживаемости клеток хозяина, несмотря на присутствие повреждений ДНК, что в свою очередь может стимулировать их злокачественную трансформацию [46].

### Желудок

Рак желудка является ярким примером бактериального канцерогенеза, что связано с инфицированием *H. pylori* половины населения Земли. Эта бактерия отнесена международным агентством исследований рака (IARC) к канцерогенам 1-го класса, может приводить к развитию гастрита, язвенной болезни желудка и в конечном итоге к раку желудка, двенадцатиперстной кишки, лимфоме, а также аденокарциноме желудка [47—49]. Поселяясь на слизистой оболочке желудка, *H. pylori* вызывает пожизненное воспаление, предрасполагающее к геномной нестабильности и повреждениям в ДНК хозяина.

M. Arabski и соавт. [50] заключили, что инфекция *H. pylori* связана с окислительным стрессом, вызывающим накопление повреждений ДНК в клетках-мишенях, и что эти события можно рассматривать как маркер риска возникновения рака желудка, связанного с инфекцией. Было показано, что вирулентные (CagA+, VacA+ и NapA+) штаммы *H. pylori* индуцируют более высокие уровни экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-8, которые вызывают окислительный стресс и окислительные повреждения ДНК в инфицированной слизистой оболочке, тем самым способствуя геномной нестабильности и канцерогенезу [50, 51]. Окислительный стресс, вызванный *H. pylori*, может быть также вызван способностью индуцировать мутагенез в митохондриальной ДНК [52] либо продукцией бактерий свободных форм кислорода (ROS) [53].

### Желчный пузырь

Рак желчного пузыря был ассоциирован с хронической инфекцией *Salmonella typhi* [54, 55], в том числе с *Salmonella enterica serovar typhi*, которая, как указывалось выше, может продуцировать тифозный генотоксин, способный повреждать ДНК [5].

D. Zhou и соавт. [56] был проведен метаанализ 10 исследований; авторы показали, что существует тенденция увеличения колонизации *Helicobacter* spp. у пациентов с раком желчных путей по сравнению с нормальным контролем или с доброкачественными желчными заболеваниями. Кроме того, было установлено, что виды *Helicobacter* могут играть роль в патогенезе гепатобилиарного рака посредством ускорения кинетики билиарных клеток [57]. Антигена против связанных с *H. pylori* антигенов могут быть прогностическим фактором увеличения заболеваемости раком желчных путей [58]. О генотоксических свойствах *H. pylori* упоминалось выше.

### Молочная железа

В качестве еще одного примера бактериального канцерогенеза можно привести результаты сравнительного изучения бактериальных профилей образцов ткани молочной железы, полученных от женщин с раком молочной железы и от здорового контроля, опубликованные в 2016 г. Оказалось, что женщины с раком имели в опухолевой ткани более высокое число бактерий семейств *Bacillus*, *Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus* по сравнению с образцами, полученными от здоровых женщин, а также по сравнению с собственными образцами, отобранными из здоровых тканей, расположенных в непосредственной близости от опухоли. Из опухолевой ткани были выделены потенциально опасные штаммы *E. coli* и *Staphylococcus*, после чего было продемонстрировано, что они успешно индуцируют двойные разрывы ДНК в клетках HeLa [59].

### Заключение

Следует подчеркнуть, что с учетом длительной коэволюции микробиоты с высшими организмами, влияние бактериальной микрофлоры на стабильность генома хозяина не является неожиданным. Бактерии используют различные стратегии для обеспечения собственной выживаемости и репликации, в том числе путем подавления репарации ДНК клеток хозяина, способствуя выживаемости инфицированных клеток, несмотря на наличие в них повреждений ДНК. Таким образом, можно говорить о том, что индуцируемые микробиотой генотоксические эффекты являются своеобразным «побочным продуктом» реализации этих бактериальных стратегий в организме хозяина. Тем не менее такая «побочность» не умаляет той роли, которую играет мутагенез, индуцируемый и (или) модулируемый бактериями.

Приведенные выше примеры изменений таксономического состава микробиоты, сопровождающих патологические состояния разных органов и систем, приводят к пониманию того факта, что при определенных заболеваниях микрофлора пораженных органов может быть обогащена бактериями, имеющими генотоксический (ДНК-повреждающий) потенциал воздействия на клетки организма-хозяина.

Не вызывает сомнения тот факт, что микробиота связана с канцерогенезом в различных тканях и органах. Из-

менения бактериального состава могут отражать течение конкретных патологических процессов, или наоборот, наличие заболевания может приводить к трансформации состава микробиоты, делая ее «агрессивной». Долговременная колонизация органа определенными видами бактерий, вызывающими локальный генотоксический стресс, может стать причиной клеточной трансформации и в конечном счете привести к раку. Генотоксический стресс в свою очередь может быть следствием хронического воспаления, вызванного бактериями, накопления их метаболитов в тканях и органах. Такие метаболиты, как активные формы кислорода и генотоксины, приводят к увеличению повреждений ДНК и блокировке систем репарации. Одной из главных причин бактериального канцерогенеза также может быть нарушение функций барьера, который не позволяет бактериям напрямую взаимодействовать с клетками хозяина. Сбой работы барьера приводит к увеличению пря-

мых контактов микробиоты с клетками хозяина, что также может вызывать воспаление и запускать механизмы канцерогенеза, но и наоборот, воспаление и канцерогенез могут приводить к нарушению функций барьера.

Понимание причин и механизмов бактериального канцерогенеза в конкретном органе, вероятно, в ближайшем будущем сделает реальностью использование в медицинской практике учета состава бактериальной микрофлоры для прогнозирования и профилактики многих онкологических заболеваний.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №18-14-00022).*

*This work was supported by the Russian Science Foundation (Project No. №18-14-00022).*

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflict of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shui W, Gilmore SA, Sheu L, Liu J, Keasling JD, Bertozzi CR. Quantitative Proteomic Profiling of Host — Pathogen interactions: The Macrophage Response to Mycobacterium tuberculosis Lipids. *J Proteome Res*. 2009;8(1):282-289.
- Druzhinin VG, Matskova LV, Fucic A. Induction and modulation of genotoxicity by the bacteriome in mammals. *Mutat Res*. 2018;776:70-77.
- Nougayrède JP, Homburg S, Taieb F, Boury M, Brzuszkiewicz E, Gottschalk G, et al. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science*. 2006;313:848-851.
- Guerra L, Cortes-Bratti X, Guidi R, Frisan T. The biology of the cytolethal distending toxins. *Toxins (Basel)*. 2011;3(3):172-190.
- Haghjoo E, Galan J. Salmonella typhi encodes a functional cytolethal distending toxin that is delivered into host cells by a bacterial-internalization pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(13):4614-4619.
- Nesic D, Hsu Y, Stebbins C. Assembly and function of a bacterial genotoxin. *Nature*. 2004;429(6990):429-433.
- Elwell C, Dreyfus L. DNAase I homologous residues in CdtB are critical for cytolethal distending toxin-mediated cell cycle arrest. *Mol Microbiol*. 2000;37(4):952-963.
- Frisan T, Cortes-Bratti X, Chaves-Olarte E, Stenerlöv B, Thelestam M. The Haemophilus ducreyi cytolethal distending toxin induces DNA double strand breaks and promotes ATM-dependent activation of RhoA. *Cell Microbiol*. 2003;5:695-707.
- Lemercier C. When our genome is targeted by pathogenic bacteria. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(14):2665-2676.
- Chumduri C, Gurumurthy RK, Zietlow R, Meyer TF. Subversion of host genome integrity by bacterial pathogens. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(10):659-673.
- Wang X, Yang Y, Huycke MM. Microbiome-driven carcinogenesis in colorectal cancer: Models and mechanisms. *Free Radic Biol Med*. 2017;105:3-15.
- Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM, Akin ML, Demirkalem P, Celenk T, et al. A possible role of Bacteroides fragilis enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:782-786.
- Balamurugan R, Rajendiran E, George S, Samuel GV, Ramakrishna BS. Realtime polymerase chain reaction quantification of specific butyrate-producing bacteria, Desulfovibrio and Enterococcus faecalis in the feces of patients with colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:1298-1303.
- Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:713-739.
- Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*. 2012;338:120-123.
- Zhou Y, He H, Xu H, Li Y, Li Z, Du Y, et al. Association of oncogenic bacteria with colorectal cancer in South China. *Oncotarget*. 2016;6(7):80794-80802.
- Sanapareddy N, Legge RM, Jovov B, McCoy A, Burcal L, Araujo-Perez F, et al. Increased rectal microbial richness is associated with the presence of colorectal adenomas in humans. *ISME J*. 2012;6:1858-1868.
- Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One*. 2011;6(1):e16393.
- Sears CL. Enterotoxigenic Bacteroides fragilis: a rogue among symbiotes. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):349-369.
- Goodwin AC, Destefano Shields CE, Wu S, Huso DL, Wu X, Murray-Stewart TR, et al. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic Bacteroides fragilis-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(37):15354-15359.
- Huycke M, Moore D. In vivo production of hydroxyl radical by Enterococcus faecalis colonizing the intestinal tract using aromatic hydroxylation. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(6):818-826.
- Fais T, Delmas J, Serres A, Bonnet R, Dalmasso G. Impact of CDT Toxin on Human Diseases. *Toxins (Basel)*. 2016;8(7):pii: E220.
- Hale VL, Chen J, Johnson S, Harrington SC, Yab TC, Smyrk TC, et al. Shifts in the Fecal Microbiota Associated with Adenomatous Polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(1):85-94.
- Marchesi JR, Dutilleul BE, Hall N, Peters WH, Roelofs R, Boleij A, Tjalsma H. Towards the human colorectal cancer microbiome. *PLoS One*. 2011;6:e20447.
- Tomasello G, Tralongo P, Damiani P, Sinagra E, Di Trapani B, Zeenny MN, et al. Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: changes in response of colocytes. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18121-18130.
- Maier I, Berry DM, Schiestl RH. Intestinal microbiota reduces genotoxic endpoints induced by high-energy protons. *Radiat Res*. 2014;181(1):45-53.
- Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7:245-257.
- Mao Q, Jiang F, Yin R, Wang J, Xia W, Dong G, et al. Interplay between the lung microbiome and lung cancer. *Cancer Lett*. 2018;415:40-48.
- Laroumagne S, Salinas-Pineda A, Hermant C, Murriss M, Gourraud PA, Do C, et al. Incidence and characteristics of bronchial colonisation in patient with lung cancer: a retrospective study of 388 cases. *Rev Mal Respir*. 2011;28(3):328-335.
- Yan X, Yang M, Liu J, Gao R, Hu J, Li J, et al. Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer. *Am J Cancer Res*. 2015;5:3111-3122.
- Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, Wendt C, Isaacson RE. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE*. 2012;7:e47305.
- Lin KW, Li J, Finn PW. Emerging pathways in asthma: Innate and adaptive interactions. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1810:1052-1058.
- Han MK, Huang YJ, Lipuma JJ, Boushey HA, Boucher RC, Cookson WO, et al. Significance of the microbiome in obstructive lung disease. *Thorax*. 2012;67:456-463.

34. Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S, Elliott WM, McDonough JE, Gosselink JV, et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1073-1080.
35. Engel M, Endesfelder D, Schloter-Hai B, Kublik S, Granitsiotis MS, Boschetto P, et al. Influence of lung CT changes in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on the human lung microbiome. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180859.
36. Goleva E, Jackson LP, Harris JK, Robertson CE, Sutherland ER, Hall CF, et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:1193-1201.
37. Porat R, Clark BD, Wolff SM, Dinarello CA. Enhancement of growth of virulent strains of *Escherichia coli* by interleukin-1. *Science*. 1991;254:430-432.
38. Lyte M, Ernst S. Catecholamine induced growth of gram negative bacteria. *Life Sci*. 1992;50:203-212.
39. Freestone PP, Hirst RA, Sandrini SM, Sharaff F, Fry H, Hyman S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* — catecholamine inotrope interactions: a contributory factor in the development of ventilator associated pneumonia? *Chest*. 2012;142:1200-1210.
40. Rai P, Parrish M, Tay IJ, Li N, Ackerman S, He F, et al. *Streptococcus pneumoniae* secretes hydrogen peroxide leading to DNA damage and apoptosis in lung cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(26):3421-3430.
41. Rai P, He F, Kwang J, Engelward BP, Chow VT, et al. Pneumococcal Pneumolysin Induces DNA Damage and Cell Cycle Arrest. *Sci Rep*. 2016;6:22972.
42. Elsen S, Collin-Faure V, Gidrol X, Lemercier C. The opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa* activates the DNA double-strand break signaling and repair pathway in infected cells. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(22):4385-4397.
43. Hauser A. The type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*: Infection by injection. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(9):654-665.
44. Al-Hebshi NN, Nasher AT, Maryoud MY, Homeida HE, Chen T, Idris AM, et al. Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2017;7(1):1834.
45. Cameron SJS, Lewis KE, Huws SA, Hegarty MJ, Lewis PD, Pachebat JA, et al. A pilot study using metagenomic sequencing of the sputum microbiome suggests potential bacterial biomarkers for lung cancer. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177062.
46. Vielfort K, Söderholm N, Weyler L, Vare D, Löfmark S, Aro H, et al. *Neisseria gonorrhoeae* infection causes DNA damage and affects the expression of p21, p27 and p53 in non-tumor epithelial cells. *J Cell Sci*. 2013;126(1):339-347.
47. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest*. 2007;117:60-69.
48. Peek RMJr, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nature Rev Cancer*. 2002;2:28-37.
49. Kim JM, Kim JS, Lee JY, Kim YJ, Youn HJ, Kim IY, et al. Vacuolating cytotoxin in *Helicobacter pylori* water-soluble proteins upregulates chemokine expression in human eosinophils via Ca<sup>2+</sup> influx, mitochondrial reactive oxygen intermediates, and NF-kappa B activation. *Infect Immun*. 2007;75(7):3373-3381.
50. Arabski M, Klupinska G, Chojnacki J, Kazmierczak P, Wisniewska-Jaroszinska M, Drzewoski J, et al. DNA damage and repair in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa cells. *Mutat Res*. 2005;570(1):129-135.
51. Eftang LL, Esbensen Y, Tannæs TM, Bukholm IR, Bukholm G. Interleukin-8 is the single most up-regulated gene in whole genome profiling of *H. pylori* exposed gastric epithelial cells. *BMC Microbiol*. 2012;12:9.
52. Machado AM, Figueiredo C, Touati E, Máximo V, Sousa S, Michel V, et al. *Helicobacter pylori* infection induces genetic instability of nuclear and mitochondrial DNA in gastric cells. *Clin Cancer Res*. 2009;15(9):2995-3002.
53. Peek RM Jr, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nature Rev Cancer*. 2002;2:28-37.
54. Samaras V, Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Peppas G, Falagas ME. Chronic bacterial and parasitic infections and cancer: a review. *J Infect Dev Ctries*. 2010;4:267-281.
55. Nagaraja V, Eslick GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic *Salmonella typhi* carrier status and gallbladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(8):745-750.
56. Zhou D, Wang JD, Weng MZ, Zhang Y, Wang XF, Gong W, et al. Infections of *Helicobacter* spp. in the biliary system are associated with biliary tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(4):447-454.
57. Fukuda K, Kuroki T, Tajima Y, Tsuneoka N, Kitajima T, Matsuzaki S, et al. Comparative analysis of *Helicobacter* DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer. *Carcinogenesis*. 2002;23(11):1927-1931.
58. Murphy G, Michel A, Taylor PR, Albanes D, Weinstein SJ, Virtamo J, et al. Association of seropositivity to *Helicobacter* species and biliary tract cancer in the ATBC study. *Hepatology*. 2014;60(6):1963-1971.
59. Urbaniak C, Gloor GB, Brackstone M, Scott L, Tangney M, Reid G. The Microbiota of Breast Tissue and Its Association with Breast Cancer. *Appl Environ Microbiol*. 2016;82(16):5039-5048.

Поступила 22.08.18

Received 22.08.18

После доработки 17.09.18

Revised 17.09.18

Принята к печати 30.09.18

Accepted 30.09.18