

# Роль микробиома в развитии рака желудка

А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, В.В. Цуканов

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** проанализировать новую информацию о влиянии микробиома на канцерогенез в желудке.

**Основные положения.** Исследование микробиома у больных раком желудка является одним из бурно развивающихся направлений в современной медицине. Результаты исследований несколько неоднородны и вызывают дискуссию. Метод секвенирования 16S рибосомной рибонуклеиновой кислоты позволил исследовать микроорганизмы, населяющие желудок, которые были недоступны для изучения другими методами. Благодаря этому появилась возможность обнаружить целый ряд бактерий в желудке и изучить их роль в развитии патологии.

**Заключение.** Следует ожидать, что в ближайшие годы мы получим новые данные, подтверждающие влияние развития дисбиоза на процесс канцерогенеза в желудке.

**Ключевые слова:** микробиом, дисбиоз, рак желудка, гастрит, *Helicobacter pylori*.

**Вклад авторов:** Васютин А.В. — написание текста статьи; Тонких Ю.Л. — литературный поиск; Цуканов В.В. — разработка концепции обзора, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Цуканов В.В. Роль микробиома в развитии рака желудка. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 49–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-49-51

## Role of Microbiome in Stomach Cancer Development

A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh, V.V. Tsukanov

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** to analyse new information on the role of microbiome in stomach cancer development.

**Key Points.** Study of microbiome in stomach cancer patients is one of the actively developing areas of modern medicine. Study results are very ambiguous and disputable. Sequencing of 16S ribosomal ribonucleic acid made it possible to study microorganisms that colonise the stomach, which could not be studied with other methods. It allowed identifying a number of gastric bacteria and study their role in pathology.

**Conclusion.** Most likely there will appear new information confirming the role of dysbiosis in gastric carcinogenesis.

**Keywords:** microbiome, dysbiosis, stomach cancer, gastritis, *Helicobacter pylori*.

**Contributions:** Vasyutin, A.V. — text of the article; Tonkikh, Yu.L. — search for references; Tsukanov, V.V. — review concept, article editing, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Tsukanov V.V. Role of Microbiome in Stomach Cancer Development. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 49–51. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-49-51

Длительное время предполагалось, что желудок является стерильным органом. Но после работ J.R. Warren и В.В. Marshall, доказавших влияние *Campylobacter pyloridis* на развитие гастрита и язвенной болезни, возникла инфекционная парадигма возникновения этой патологии [1]. Следует заметить, что в 1981 году, за несколько месяцев до открытия *Helicobacter pylori*, в журнале Lancet появилось сообщение о большом количестве кислотоустойчивых штаммов бактерий в желудке, среди которых преобладали *Streptococcus*, *Neisseria* и *Lactobacillus* [2]. В Советском Союзе в это время также были опубликованы аналогичные работы [3, 4].

Исследование желудочной микробиоты происходило медленно из-за отсутствия простых и надежных диагностических тестов и известных факторов, к которым относятся низкий уровень pH, протеолитическая активность желудочного сока, рефлюкс желчных кислот в желудок, защищающих от проникновения микробов в верхний отдел ЖКТ [5].

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tjulia@bk.ru

Цуканов Владислав Владимирович (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@impn.ru



Ситуацию изменило развитие молекулярных методов, основанных на определении генов 16S рибосомной РНК (рРНК), например флуоресцентной гибридизации, дот-блот-гибридизации с рРНК-целевыми пробами, клонирования и секвенирования рибосомной ДНК (рДНК), которые способствовали появлению новых данных о наличии бактерий в желудке [6, 7].

Большое значение имело изучение микробиоты у здоровых лиц. Е.М. Вик и соавт. проанализировали слизистую оболочку желудка у 23 здоровых взрослых с использованием клонирования 16S рДНК. Авторы идентифицировали 1056 нехеликобактерных клонов, 127 флотипов и 5 доминирующих родов бактерий (*Streptococcus*, *Prevotella*, *Rothia*, *Fusobacterium* и *Veillonella*) [8].

Несколько лет спустя Х.Х. Ли и соавт. изучили желудочную микробиоту у 10 здоровых лиц путем клонирования и секвенирования 16S рРНК и определили 1223 нехеликобактерных клона, 133 флотипа и 5 доминирующих родов (*Streptococcus*, *Prevotella*, *Neisseria*, *Haemophilus* и *Porphyromonas*) [9].

В 2013 году L. Engstrand и M. Lindberg исследовали желудочную микрофлору у 13 здоровых людей с помощью пиросеквенирования и идентифицировали в желудке 200 флотипов и 5 доминирующих родов (*Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Pasteurellaceae*) [10].

S. Delgado и соавт. анализировали желудочный сок и образцы биопсии слизистой оболочки желудка у 12 здоровых лиц, используя культуральный метод и пиросеквенирование, и обнаружили, что наиболее распространенными были роды *Streptococcus*, *Propionibacterium* и *Lactobacillus* [11]. У различных групп населения (афроамериканцев, латиноамериканцев, китайцев и европейцев) желудочная микрофлора имела очевидное сходство. При этом общее количество родов бактерий в желудке достигает 85 [12].

В настоящее время уделяется большое внимание процессам канцерогенеза в желудке [13]. Доминирующая модель патогенеза постулирует, что инфекция *H. pylori* стимулирует развитие хронического активного гастрита, атрофического гастрита, кишечной метаплазии, дисплазии и, в конечном счете, рака желудка [14].

Большое новое исследование в США, в ходе которого авторы наблюдали когорту из 371 813 ветеранов (средний возраст — 62 года) в течение 20 лет, показало, что ведущими факторами риска рака желудка являлись *H. pylori* ( $p < 0,001$ ) и курение табака ( $p < 0,001$ ) [15].

Сейчас принято считать, что хроническое воспаление, индуцируемое *H. pylori* в эпителии желудка, значительно увеличивает продукцию цитокинов и иммунных клеток, которые генерируют окислительные радикалы, повреждающие ДНК организма хозяина [16]. Эрадикация *H. pylori* оказывает выраженное профилактическое воздействие, предотвращает развитие патологических изменений в слизистой желудка [17].

Вместе с тем патофизиология канцерогенеза в желудке сложна [18, 19]. Известно, что 20% пациентов с хроническим гастритом не имеют инфекции *H. pylori*, что позволяет предполагать влияние других микроорганизмов на канцерогенез в желудке [20].

В последние годы появляется много исследований, посвященных состоянию микробиоты у больных раком желудка. Американскими авторами изучена микробиота желудка в популяциях с высоким и низким риском рака желудка в Колумбии. Жители горного г. Тукуеррес имели в 25 раз более высокий риск рака желудка, чем жители прибреж-

ного г. Тумако, несмотря на сходную распространенность *H. pylori*. Были обследованы по 20 человек из каждого города. Микробиота желудка изучалась с помощью глубокого секвенирования амплифицированной 16S рДНК. Обнаружены выраженные различия в микробиоте желудка в исследованных популяциях. *Leptotrichia wadei* и *Veillonella* spp. значительно более распространены в Тукуерресе, а *Staphylococcus* spp. чаще определялись в Тумако [21].

Авторы из Китая изучили микробиоту желудка при помощи секвенирования 16S рРНК у 212 пациентов с хроническим гастритом и у 43 больных раком желудка. Выявлено повышение бактериальной нагрузки ( $p = 0,001$ ) и изменчивости у лиц с раком желудка в сравнении с таковыми у пациентов с гастритом. С раком желудка ассоциировалось увеличение доли *Lactobacillus*, *Escherichia-Shigella*, *Nitrospirae*, *Burkholderia fungorum* и *Lachnospiraceae* [22].

В португальской работе обследованы 54 пациента с раком желудка и 81 человек с хроническим гастритом при помощи секвенирования 16S рРНК. Зарегистрировано снижение частоты встречаемости *H. pylori* и *Neisseria* и увеличение доли *Achromobacter*, *Citrobacter*, *Phyllobacterium*, *Clostridium*, *Rhodococcus* и *Lactobacillus*, что позволяло определить этот процесс как наличие дисбиоза у больных раком желудка [23].

В еще одном китайском исследовании авторы изучили микробиом желудка при помощи секвенирования 16S рРНК у 81 пациента с гастритом и раком желудка. Найден выраженный микробный дисбиоз у больных раком желудка, который определялся наличием *Peptostreptococcus stomatis*, *Streptococcus anginosus*, *Parvimonas micra*, *Slackia exigua* и *Dialister pneumosintes* [24].

В работе из Сингапура и Малайзии у больных раком желудка, в отличие от пациентов с диспепсией, преобладали *Lactococcus*, *Veillonella* и *Fusobacteriaceae* [25].

Несмотря на столь очевидную активность, известные авторы большого систематического обзора, опубликованного в 2020 году, не пришли к конкретному выводу о роли микробиома в развитии рака желудка. Они заключили, что пока только влияние *H. pylori* в канцерогенезе установлено достоверно. Гетерогенность результатов исследований микробиома у пациентов с раком желудка они объясняют недостаточной стандартизацией и действием этнических и географических факторов [26].

В целом ряде наших работ, выполненных у представителей различных этнических групп Восточной Сибири, а также в совместном исследовании с коллегами из Канады, США и Скандинавии мы обнаружили выраженное влияние этнических факторов на взаимодействие микро- и макроорганизма [27–29].

С нашей точки зрения, важным является исследование из Гонконга, опубликованное в журнале Gut в 2020 году. Авторы отобрали 587 *H. pylori*-позитивных пациентов, которые были рандомизированы на две группы, в одной из которых провели эрадикацию *H. pylori*, а участники другой принимали плацебо. Микробиом желудка исследовался при помощи секвенирования 16S рРНК в обеих группах до и через 1 год после эрадикации *H. pylori*.

Ученые пришли к заключению, что у пациентов, не имевших *H. pylori*, ответственность за персистенцию воспаления несут *Acinetobacter lwoffii*, *Streptococcus anginosus* и *Ralstonia*; атрофию и кишечную метаплазию вызывают *Granulicatella*, *Actinomyces*, *Rothia*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Abiotrophia* и *Parvimonas* [30].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Изучение микробиома у больных раком желудка является одним из бурно развивающихся направлений в современной медицине. Результаты исследований несколько неоднозначны и вызывают дискуссию. С нашей точки зрения, влияние других, помимо *Helicobacter pylori*, микроорганизмов на канцерогенез не только не противоречит каскаду Корреа,

но верифицирует его рациональность. Действительно, развитие атрофического гастрита должно сопровождаться снижением кислотопродукции в желудке, которое, в свою очередь, приводит к изменению микробиома. Следует ожидать, что в ближайшие годы мы получим новые данные, подтверждающие влияние развития дисбиоза на процесс канцерогенеза в желудке.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 323(8390): 1311–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6
2. Bacteria in the stomach. *Lancet*. 1981; 318(8252): 906–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)91396-9
3. Сытник С.И. Микробиота слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью. *Клиническая хирургия*. 1980; 8: 48–50. [Sytnik S.I. Microflora of the gastric and duodenal mucosa in peptic ulcer. *Clinical Surgery*. 1980; 8: 48–50. (in Russian)]
4. Рычагов Г.П. Микробная флора язвы и ее значение при хирургическом лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1983; 131(9): 36–40. [Rychagov G.P. Microbial flora of ulcer and its significance in the surgical treatment of the ulcer of the stomach and duodenum. *I.I. Grekov Surgery Bulletin*. 1983; 131(9): 36–40. (in Russian)]
5. Nardone G., Compare D. The human gastric microbiota: is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United European Gastroenterol. J*. 2015; 3(3): 255–60. DOI: 10.1177/2050640614566846
6. Kazar C.E., Mitchell P.M., Lee A.M. et al. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *J. Clin. Microbiol*. 2003; 41(2): 558–63. DOI: 10.1128/jcm.41.2.558-563.2003
7. Fraher M.H., O'Toole P.W., Quigley E.M. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2012; 9(6): 312–22. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.44
8. Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R. et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2006; 103(3): 732–7. DOI: 10.1073/pnas.0506655103
9. Li X.X., Wong G.L., To K.F. et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS One*. 2009; 4(11): e7985. DOI: 10.1371/journal.pone.0007985
10. Engstrand L., Lindberg M. *Helicobacter pylori* and the gastric microbiota. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2013; 27(1): 39–45. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.016
11. Delgado S., Cabrera-Rubio R., Mira A. et al. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microb. Ecol*. 2013; 65(3): 763–72. DOI: 10.1007/s00248-013-0192-5
12. Cao L., Yu J. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the composition of gastric microbiota in the development of gastric cancer. *Gastrointest. Tumors*. 2015; 2(1): 14–25. DOI: 10.1159/000380893
13. Ruge M., Genta R.M., Graham D.Y. et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*. 2016; 65(5): 721–5. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310846
14. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am. J. Surg. Pathol*. 1995; 19(suppl.1): S37–43.
15. Kumar S., Metz D.C., Ellenberg S. et al. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of *Helicobacter pylori* infection: a large cohort study. *Gastroenterology*. 2020; 158(3): 527–36. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.019
16. Diaz P., Valenzuela Valderrama M., Bravo J. et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. *Front. Microbiol*. 2018; 9: 5. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00005
17. Doorakkers E., Lagergren J., Engstrand L. et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population. *Gut*. 2018; 67(12): 2092–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315363
18. Азеева Е.С., Штыгашева О.В., Цуканов В.В. и др. Иммунологические особенности течения гастродуоденальной патологии у жителей Хакасии. *Иммунология*. 2009; 30(3): 162–4. [Ageeva E.S., Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V. et al. Immunological aspects of the clinical course of gastroduodenal diseases in residents of Khakassia. *Immunology*. 2009; 30(3): 162–4. (in Russian)]
19. Cappellesso R., Fassan M., Hanspeter E. et al. HER2 status in gastroesophageal cancer: a tissue microarray study of 1040 cases. *Hum. Pathol*. 2015; 46(5): 665–72. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.02.007
20. Zavros Y., Rieder G., Ferguson A. et al. Gastritis and hypergastrinemia due to *Acinetobacter lwoffii* in mice. *Infect. Immun*. 2002; 70(5): 2630–9. DOI: 10.1128/iai.70.5.2630-2639.2002
21. Yang I., Woltemate S., Piazuolo M.B. et al. Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Sci. Rep*. 2016; 6: 18594. DOI: 10.1038/srep18594
22. Wang L., Zhou J., Xin Y. et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2016; 28(3): 261–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000542
23. Ferreira R.M., Pereira-Marques J., Pinto-Ribeiro I. et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*. 2018; 67(2): 226–36. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314205
24. Coker O.O., Dai Z., Nie Y. et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut*. 2018; 67(6): 1024–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314281
25. Castaño-Rodríguez N., Goh K.L., Fock K.M. et al. Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. *Sci. Rep*. 2017; 7(1): 15957. DOI: 10.1038/s41598-017-16289-2
26. Rajlic-Stojanovic M., Figueiredo C., Smet A. et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2020; 51(6): 582–602. DOI: 10.1111/apt.15650
27. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L. et al. Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection in different Siberian ethnicities. *Helicobacter*. 2017; 22(1): e12322. DOI: 10.1111/hel.12322
28. McMahon B.J., Bruce M.G., Koch A. et al. The diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: expert commentary. *Epidemiol. Infect*. 2016; 144(2): 225–33. DOI: 10.1017/S0950268815001181
29. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S. et al. *Helicobacter pylori* infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer risk in Eastern Siberia. *Helicobacter*. 2011; 16(2): 107–12. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x
30. Sung J.J.Y., Coker O.O., Chu E. et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319826

Поступила / Received: 08.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 19.05.2020