

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-28-10>

УДК 616.348+616.351]-006.6:616.34-008.8]-07-085

## НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОФЛОРИ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ З КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ

Тюлюкін І. О.

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна*

*Анотація.* Медичне визначення злоякісної пухлини слизової оболонки товстої кишки позначають як колоректальний рак (КРР). Товстою кишкою у людини називають відділ кишечника від ілеоцекального клапана (структура, що розділяє тонку та товсту кишку) до ануса (задньопрохідного отвору). Частини товстої кишки – сигмоподібна кишка, ободова кишка, сліпа кишка, пряма кишка. Іноді пряму кишку виділяють окремо. Пухлини проявляються схожими симптомами, виникають однакові ускладнення в різних відділах товстої кишки та мають подібні механізми. Саме тому всі ці захворювання об'єднані одним терміном «колоректальний рак». Це небезпечне захворювання, що потребує профілактичних, просвітницьких заходів і комплексного лікування.

Метою роботи є вивчення досліджень і наукових доробок щодо порушень мікрофлори товстої кишки у хворих на колоректальний рак.

Матеріали та методи. Огляд та узагальнення літератури, сучасних науково-експериментальних досліджень, які стосуються вивчення цієї проблематики.

Результати дослідження: Приблизно 45% хворих на діагноз КРР помирають від цієї патології, незважаючи на лікування. Дослідження підтверджують, що, незважаючи на організацію та проведення скринінгових заходів, у 14,7–60,0% хворих КРР діагностують уперше у зв'язку з виникненням ускладнень – гострої кишкової непрохідності, кровотечі, перфорації і перитоніту. Високий відсоток невідкладних операцій у пацієнтів похилого віку з притаманною йому хронічною супровідною патологією, що є причиною великої кількості післяопераційних ускладнень (24,0–80,0%) і летальності (11,0–36,0%). Дослідження доводять, що важливу роль у розвитку інфекційних ускладнень відіграє мікрофлора товстої кишки. Порушення функціонування кишкової мікрофлори призводить до розвитку значної кількості захворювань (інфекційних, метаболічних, аутоімунних, онкологічних, неврологічних та ендокринних), у тому числі колоректального раку.

Висновки. Через порушення функціонування кишкової мікрофлори підвищується ризик розвитку значної кількості захворювань (інфекційних, метаболічних, аутоімунних, онкологічних, неврологічних та ендокринних), у тому числі колоректального раку.

**Ключові слова:** колоректальний рак, товста кишка, мікрофлора, лікування.

**Вступ.** В Україні захворюваність на КРР становить 20,5 на 100 тисяч населення, співвідношення смертності та захворюваності, яке опосередковано характеризує стан онкологічної допомоги населенню, становить 51,7%, що є одним із найгірших показників серед цілої низки держав і свідчить про суттєві недоліки в діагностиці та лікуванні хворих на колоректальний рак, а також у профілактиці цього захворювання. Ураження колоректальним раком (КРР) населення світу коливаються від 32,1% на 100 тис. населення в Північній Європі до 4,9% на 100 тис. населення в Південно-Центральній Азії [5].

В Україні цей показник становить 20,5% на 100 тис. населення. Показники смертності перебувають у межах від 15,2% на 100 тис. населення в Центральній та Східній Європі до 3,6% на 100 тис. населення в Південно-Центральній Азії. В Україні цей показник перебуває на рівні 10,6% на 100 тис. населення. Якщо порівнювати захворюваність у регіонах, розподілених за класифікацією ООН, то найвищі значення припадають на Австралію, Нову Зеландію (СВЗ 44,8% на 100 тис. чоловічого та 32,3% на 100 тис. жіночого населення), найнижчі – на Західну Африку (4,5% та 3,8% на 100 тис. населення відповідно). Майже в 55% випадків КРР зустрічається в більш розвинених регіонах світу, проте в багатьох країнах менша поширеність виявленого раку може бути пов'язана з відсутністю або неповним охо-

пленням населення реєстрами раку. Достеменно відомо, що існують значні відмінності між частками населення, охопленого реєстрами раку, між країнами з високим і низьким рівнем доходів [6].

У США в останні десятиліття колоректальний рак вийшов на перше місце серед злоякісних пухлин травного тракту, хвороба становить більше половини всіх випадків раку шлунково-кишкового тракту. За даними світової статистики, колоректальний рак (КРР) є третім за поширеністю цієї хвороби у чоловіків (10% від загальної кількості злоякісних новоутворень) і другим – у жінок (9,2%). У різних країнах поширеність цього захворювання дуже велика: найчастіше воно реєструється у країнах з розвинутою економікою, значно рідше – у державах, що розвиваються [7].

**Мета дослідження** – здійснити теоретичний аналіз наукової літератури та досліджень щодо порушень мікрофлори товстої кишки у хворих на колоректальний рак.

**Матеріали та методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети було використано теоретичні методи дослідження, а саме: аналіз, синтез, порівняння, узагальнення, систематизація вітчизняної та зарубіжної наукової літератури з проблеми порушень мікрофлори товстої кишки у хворих на колоректальний рак.

**Результати та обговорення.** На цей час приблизно 45% хворих на діагноз КРР помирають від цієї патології, незважаючи на лікування. Дослідження підтверджують, що, незважаючи на організацію та проведення скринінгових заходів, у 14,7–60% хворих КРР діагностують вперше у зв'язку з виникненням ускладнень – гострої обтураційної кишкової непрохідності, кровотечі, перфорації і перитоніту [1; 3].

На думку науковців і лікарів Renzi C. et al. (2019), Кye Bong-Hyeon et al. (2020), високий ризик невідкладних операцій, обумовлений здебільшого похилим і старечим віком пацієнтів із притаманною йому хронічною супровідною патологією, є визначальною причиною великої кількості післяопераційних ускладнень (24–80%) і летальності (11–36%) [20; 25].

Pourhoseingholi M. (2014), Arnold M. (2016) у своїх доробках доводять, що смертність від КРР у Північній Америці та Західній Європі знижується, а в Азії, Африці та Латинській Америці – зростають і смертність, і захворюваність [23; 8].

Evgard B. (2011) наголошує, що у зв'язку з удосконаленням методів лікування захворювання спостерігалось помірне поліпшення структури наслідків захворювання та тривалості життя, у тому числі в пацієнтів з метастатичним раком. Однак витрати на лікування при цьому збільшилися більшою мірою, ніж покращилися результати. Тому було проведено модельні дослідження, які показали, що розвиток скринінгу є економічно вигідним [12].

У 2010 році у Великій Британії дослідниками Atkin W.S., Edwards R., Kralj-Hans I., et al. опубліковано дані рандомізованого клінічного дослідження одноразового скринінгу з використанням гнучкої сигмоскопії. Після 11 років спостереження було доведено статистично значуще зниження захворюваності на 23,0% та смертності на 31,0% від КРР. Після поправки на «фактор відбору» встановлено, що зниження захворюваності на КРР доходило до 33,0% та на 43,0% відбулося зниження смертності. Зниження захворюваності припадало більше на ураження дистального відділу товстої кишки і лише 2,0% – проксимального відділу, а з виявленням адемом великих розмірів проводилася додаткова колоноскопія [9].

Проведені дослідження Paratheodoridis G.V. et al. (1996) показали, що наявність аденом у ректосигмоїдному відділі може говорити про захворюваність у проксимальному відділі товстої кишки [30]. Rex D.K. et al. (2011) довели, що в 66 із 74% випадків проксимального раку товстої кишки не виявлені дистальні аденоми [22].

На думку науковців Захараш М. П., Харченко Н. В., Музыка С. В. (2010), одним з очевидних недоліків діагностики гнучкої сигмоскопії є огляд лише лівої половини товстої кишки, що може бути причиною пропуску правосторонніх локалізацій КРР. Специфічність ендоскопіч-

ного огляду дуже висока й досягає 98,0–100%, але його чутливість для виявлення поліпів та раку у всіх відділах товстої кишки перебуває в межах 35,0–70,0% [2].

Пілотна група зі скринінгу колоректального раку у Великій Британії UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group (2011) довела, що наразі недостатньо мати високочутливі методики скринінгу раннього виявлення КРР, тому що «стирання» симптомів захворювання є причиною пізньої діагностики проблеми. Незважаючи на суттєвий прорив у стратегії ведення пацієнтів зі злякисними новоутвореннями товстої кишки, що передбачає хірургічне лікування, молекулярно-таргетну терапію, поліхіміотерапію, променеву терапію, велика група пацієнтів направляється в хірургічне відділення в рамках комбінованого чи комплексного лікування [28].

Durban A., Abellan J., Ponce M. et al. (2011) наголошують на тому, що важливу роль у розвитку інфекційних ускладнень відіграє мікрофлора товстої кишки. Людина існує в тісному зв'язку з величезною кількістю мікроорганізмів, що мешкають на шкірі, слизових, у ротовій порожнині, уrogenітальному та гастроінтестинальному трактах. Бактерії відіграють ключову роль у багатьох процесах, що відбуваються в товстій кишці, включно з ферментацією протеїнів та карбогідратів, трансформацією жовчних кислот і жирів, метаболізмом ксенобіотичних субстанцій, стимуляцією імунної системи, а також активацією та утилізацією мутагенних метаболітів. Результати життєдіяльності бактерій значно впливають на організм людини в багатьох аспектах – анатомічному, фізіологічному, біохімічному та генетичному [11].

Ткач С. М. (2014), зі свого боку, стверджує, що мікрофлора товстої кишки сприяє розвитку та регуляції роботи імунної системи (особливо місцевої), перешкоджаючи колонізації товстого кишечника патогенними агентами [4].

На думку Prakash S. (2011), Walter J. (2011), кишкова мікробіота стимулює вироблення слизу й антимікробних білків, зміцнюючи бар'єр між порожниною та тканинами кишечника, регулює процеси клітин кишечника (проліферацію, ріст, диференціювання, виживання та загибель), контролює ангиогенез у навколишніх тканинах [24].

Flint H.J. (2012) доводить, що склад мікробіоти людини залежить від низки факторів: наявності поживних речовин, рН, присутності кисню, впливу лікарських препаратів (антибіотики), секреції жовчних кислот і травних ферментів, цілісності слизових оболонок та взаємодії з імунною системою пацієнта [13].

У ситуаціях, коли бактеріальний баланс у товстому кишечнику порушений унаслідок різних зовнішніх чи внутрішніх чинників, кількість і різноманітність патогенних бактерій збільшується, що саме по собі є основою розвитку запальних змін кишкової стінки [ ].

За даними досліджень R.S. Klein et al. (1977), *Streptococcus gallolyticus* (раніше *S. Bovі* біотип I) є за визначенням патогенним мікроорганізмом для людини, викликає бактеріємію, ендокардит та інфекції сечовивідних шляхів і можуть провокувати розвиток колоректального раку [17].

A. Voleij, H. Tjalsma (2012) опублікували результати метааналізу на основі шести незалежних досліджень (загальна кількість пацієнтів 340), продемонструвавши, що у хворих з великим бактеріальним навантаженням *S. Gallolyticus* (біотип I) був більш високий ризик розвитку новоутворення товстої кишки порівняно з пацієнтами, у яких був відзначено посилене зростання інших видів *S. Bovі*. Однак основним недоліком представлених результатів було те, що дослідники не робили поділ *S. Bovі* на біотики. Таким чином, незважаючи на той факт, що *S. Gallolyticus* інфекція, вона може бути за своєю суттю індикатором розвитку колоректального раку [10].

Науковці N. Wu et al. (2013) провели порівняльне дослідження мікрофлори товстої кишки пацієнтів з КРР та здорових людей. Авторами не було виявлено значних відмінностей між зразками для більшості бактерій, за винятком *Fusobacteria*, яка перебувала в більшій кількості у фекаліях пацієнтів із злякисними новоутвореннями товстої кишки. Також у групі пацієнтів із

KPP відзначалася підвищена кількість бактерій Eubacteriaceae, Clostridiales, Staphylococcaceae та Enterococcaceae порівняно з контрольною групою здорових людей [30].

Дослідники Torpak N. Ulger et al. (2006) представили дані, у яких методом бактеріологічного посіву культивування бактерій проводилося виділення ентеротоксигенних штамів *B. Fragilis* (ETBF) з фекалій пацієнтів з діагнозом колоректальний рак. Після цього за допомогою осадження етанолом і повторного суспендування воді з культивованих колоній *B. Fragilis* виділяли ДНК, з його подальшим ПЛР-аналізом. За результатами досліджень було виявлено, що в пацієнтів з колоректальним раком відсоток виявлення штаму ETBF значно вищий, ніж у контрольній групі: 28,8% та 8,5 % відповідно [27].

A. N. McCoy et al. (2013), C. Gur, (2015) виявили зв'язок бактерій роду *Fusobacterium* з розвитком KPP. Під час зіставлення груп досліджуваних було виявлено, що у зразках калу пацієнтів із злоякісним новоутворенням товстої кишки *Fusobacteria* присутній у значно більшій кількості порівняно з пацієнтами з аденомою товстої кишки та зі здоровими людьми. Автори запропонували використовувати *Fusobacterium* як потенційний біомаркер колоректального канцерогенезу. А факт підвищеної експресії гена *Fad A*, який спостерігаємо в товстокишковому епітелії у хворих з виявленою колоректальною карциномою, вказує на можливість використання *Fad A* як діагностичного показника та терапевтичного впливу [21].

У роботах Voleij A.(2012), Koropatkin, N. (2012) було відзначено зниження бактеріального різноманіття, збільшення кількості грамнегативних бактерій роду *Fusobacterium* і *Porphyromonas*, що належать до прозапальних бактерій у товстій кишки у пацієнтів з KPP [10; 18].

Namer H. (2008), Kostic A. (2013) довели, що *Fusobacterium*, анаеробні грамнегативні бактерії, найчастіше є причиною формування запальних вогнищ ротової порожнини, а також на тлі поточного запалення та пухлинного ураження може колонізувати товстокишковий епітелій [16; 19].

**Висновки.** Аналіз літературних джерел, опрацювання й узагальнення проведених досліджень свідчать про те, що ведеться безліч наукових розвідок і дискусій щодо того, чи є зміни складу мікрофлори товстої кишки та (або) зміна співвідношення концентрації будь-яких мікроорганізмів причиною, чи наслідком раку товстої кишки. Узагальнюючи результати проведеної роботи, можна констатувати, що в пацієнтів з KPP існує той чи інший прояв дисбіозу, який проявляється або характеризується зниженням анаеробної мікрофлори та збільшенням умовно-патогенних бактерій. Наукові розробки низки вчених доводять, що через порушення функціонування кишкової мікрофлори підвищується ризик розвитку значної кількості захворювань (інфекційних, метаболічних, аутоімунних, онкологічних, неврологічних та ендокринних), у тому числі колоректального раку.

Разом із тим особливої уваги заслуговують поглиблені дослідження окремих аспектів діагностики та лікування ускладненого колоректального раку. Це дасть змогу покращити якість надання допомоги хворим з ускладненими формами колоректального раку не лише на етапі лікування в умовах загальнохірургічного стаціонару, а й у віддалений післяопераційний період, на етапі допомоги у спеціалізованих онкологічних стаціонарах.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойко В. В., Лихман В. М., Шевченко А. М., Меркулов А. О., Османов Р. Р. Застосування малоінвазивних операцій у лікуванні хворих на колоректальний рак, ускладнений непрохідністю кишечника. *Міжнародний медичний журнал*. 2018. Т. 24, № 2. С. 16–19. URL: <http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi>.
2. Захараш М. П., Харченко Н. В., Музыка С. В. Скринінг передракових захворювань та раку товстої кишки : методичні рекомендації. Київ : Медицина, 2010. 18 с.
3. Мельничук Н. І., Шабат Г. І., Чурпій І. К. Коротко про скринінг колоректального раку. *Art of Medicine*. 2019. № 3 (11). С. 105–109. URL: <https://art-of-medicine.ifnm.edu.ua/index.php/aom/article/view/366>.

4. Ткач С. М., Пучков К. С. Сизенко А. К. Кишкова мікробіота в нормі та при патології. Сучасні підходи до діагностики та лікування кишкового дисбіозу. Київ : Твіса ЛТД, 2014. 149 с.
5. Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й., Гулак Л. О. та ін. Рак в Україні, 2017–2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*, № 20. Київ : Поліум, 2019. 102 с.
6. Федоренко З. П., Колеснік О. О., Гулак Л. О., Рижов А. Ю., Сумкіна О. В. Колоректальний рак в Україні: епідеміологічні та організаційні аспекти проблеми. *Practical oncology*. 2019. Вип. 2. № 2 С. 2–9. <https://doi.org/10.22141/2663-3272.2.2.2019.176026>.
7. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017–2019. Atlanta: American Cancer Society, 2017. 36 p.
8. Arnold M., Sierra S., Laversanne M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017. Vol. 66 (4). P. 683–691. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912. URL: <https://gut.bmj.com/content/66/4/683>.
9. Atkin W.S., Edwards R., Kralj-Hans I., et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 1624–1633. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60551-X.
10. Boleij A., Tjalsma H. The itinerary of *Streptococcus gallolyticus* infection in patients with colonic malignant disease. *Lancet Infectious Diseases*. 2013. Vol. 13, № 8. P. 719–724. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70107-5.
11. Durban A., Abellan J., Ponce M., et al. Assessing Gut Microbial Diversity from Feces and Rectal Mucosa. *Aquatic Microbial Ecology*. 2011. Vol. 61. P. 123–133. DOI: 10.1007/s00248-010-9738-y.
12. Evrard B., Coudeyras S., Dosgilbert A., et al. Dose-dependent immunomodulation of human dendritic cells by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35. *PLoS One*. 2011. Vol. 6, No. 4. P. e18735. DOI: 10.1371/journal.pone.0018735.
13. Flint H.J., Scott K.P., Louis P., et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2012. No. 9 (10). P. 577–589. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.156.
14. Global Cancer Observatory: Colorectal cancer. [Internet]. Lyon. Fr. *International Agency for Research on Cancer*. Cancer 2018. URL: <https://gco.iarc.fr/today>.
15. Gur C., Ibrahim Y., Isaacson B., et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity*. 2015. Vol. 42, No. 2. P. 344–355. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.01.010.
16. Hamer H.M., Jonker S.D., Venema K. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008. Vol. 15, No. 27 (2). P. 104–119. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x.
17. Klein R.S., Recco R.A., Catalano M.T. [et al.] Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. *New England Journal of Medicine*. 1977. Vol. 297, No. 15. P. 800–802. DOI: 10.1056/NEJM197710132971503.
18. Koropatkin N.M., Cameron E.A., Martens E.C. How Glycan Metabolism Shapes the Human Gut Microbiota. *Nature Reviews Microbiology*. 2012. Vol. 10. P. 323–335. DOI: 10.1038/nrmicro2746.
19. Kostic A.D., Chun E., Robertson L., et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host & Microbe*. 2013. Vol. 14, No. 2. P. 207–215. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.007.
20. Kye Bong-Hyeon et al. The optimal time interval between the placement of self-expandable metallic stent and elective surgery in patients with obstructive colon cancer. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. (1). P. 9502. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-66508-6>.
21. McCoy A.N., Araujo-Perez F., Azcarate-Peril A., et al. *Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. P. e53653. DOI: 10.1371/journal.pone.0053653.
22. Papatheodoridis G.V., Triantafyllou K., Tzouvala M., Paspatis G., Xourgias V., Karamanolis D.G. Characteristics of rectosigmoid adenomas as predictors of synchronous advanced proximal colon neoplasms. *American Journal of Gastroenterology*. 1996. Vol. 91. P. 1809–1913.
23. Pourhoseingholi M.A. Epidemiology and burden of colorectal cancer in Asia-Pacific region: what shall we do now? *Translational Gastrointestinal Cancer*. 2014. Vol. 3, No 4. URL: <http://tgc.amegroups.com/article/view/4445/5581/>.

24. Prakash S., Rodes L., Coussa-Charley M. [et al.] Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics*. 2011. No. 5. P. 71–86. Doi: 10.2147/BTT.S19099.
25. Renzi C. et al. Contrasting effects of comorbidities on emergency colon cancer diagnosis: a longitudinal data-linkage study in England. *BMC Health Services Research*. 2019. Vol. 19. P. 1–14. DOI: 10.1186/s12913-019-4075-4.
26. Rex D.K., Chak A., Vasudeva R., et al. Prospective determination of distal colon findings in average-risk patients with proximal colon cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2011. Vol. 49. P. 727–730. DOI: 10.1016/s0016-5107(99)70290-7.
27. Toprak U.N., Yagci A., Gulluoglu B.M. [et al.] A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clinical microbiology and infectious*. 2006. Vol. 12, No. 8. P. 782–786. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01494.x.
28. UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *British Medical Journal*. 2004. Vol. 329 (7458). P. 133. DOI: 10.1136/bmj.38153.491887.7C.
29. Walter J., Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annual Review of Microbiology*. 2011. No. 65. P. 411–429. DOI: 10.1146/annurev-micro-090110-102830.
30. Wu N., Yang X., Zhang R. et al. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. *Microbial Ecology*. 2013. Vol. 66. P. 462–470. DOI: 10.1007/s00248-013-0245-9.

## REFERENCES

1. Boyko, V.V., Lykhman, V.M., Shevchenko, A.M., Merkulov, A.O., & Osmanov, R.R. (2018). Zastosuvannya maloinvazyvnykh operatsii u likuvanni khvorykh na kolorektalni rak, uskladneni neprokhidnistiu kyshechnyky [The use of minimally invasive operations in the treatment of patients with colorectal cancer complicated by intestinal obstruction]. *Int. Med. J.* 2 (24): 16–19. Retrieved from: <http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi> [Ukrainian].
2. Zakharash, M.P., Kharchenko, N.V., & Music, S.V. (2010). Skryninh peredrakovykh zakhvoriuvan ta raku tovstoi kyshky [Screening for precancerous diseases and colon cancer]. *Methodological recommendations*. Kyiv: Medicine. 18 p. [Ukrainian].
3. Melnychuk, N.I., Shabat, G.I., & Churpii, I.K. (2019). Korotko pro skryninh kolorektalnoho raku [Colorectal cancer screening in brief]. *Art of Medicine*: 105–109. Retrieved from <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/366> [Ukrainian].
4. Tkach, S.M. (2014). Kyshkova mikrobiota v normi ta pry patolohii. Suchasni pidkhody do diahnozyky ta likuvannya kyshkovoho dysbiozu [Intestinal microbiota in normal and pathological conditions. Modern approaches to the diagnosis and treatment of intestinal dysbiosis]. Kyiv: Tvysa LTD; 149 p. [Ukrainian].
5. Fedorenko, Z.P., Mykhailovych, Yu.Y., & Gulak, L.O. (2019). Rak v Ukraini, 2017–2018. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2017–2018. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service]. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*, No. 20. PPPolium. 102 p. [Ukrainian].
6. Fedorenko, Z.P., Kolesnik, O.O., Gulak, L.O., Ryzhov, A.Y.U., & Sumkina, O.V. (2019). Kolorektalni rak v Ukraini: epidemiologichni ta orhanizatsiini aspekty problemy [Colorectal cancer in Ukraine: epidemiological and organizational aspects of the problem]. *Practical oncology*. 2.2: 2–9. Retrieved from <https://doi.org/10.22141/2663-3272.2.2.2019.176026> [Ukrainian].
7. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2017–2019*. Atlanta: American Cancer Society, 2017. 36 p.
8. Arnold, M., Sierra, M.S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2017). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. Apr; 66 (4): 683–691. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26818619. Available at: <https://gut.bmj.com/content/66/4/683>.
9. Atkin, W.S., Edwards, R., Kralj-Hans, I., Wooldrage, K., Hart, A.R., Northover, J.M., Parkin, D.M., Wardle, J., Duffy, S.W., & Cuzick, J. (2010). UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 May 8; 375 (9726): 1624–1633. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60551-X. Epub Apr 27. PMID: 20430429.

10. Boleij, A., & Tjalsma, H. (2013). The itinerary of *Streptococcus gallolyticus* infection in patients with colonic malignant disease. *Lancet Infect Dis.* 2013 Aug; 13 (8): 719–724. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70107-5. Epub Jul 5. PMID: 23831427.
11. Durbán, A., Abellán, J.J., Jiménez-Hernández, N., Ponce, M., Ponce, J., Sala, T., D’Auria, G., Latorre, A., & Moya, A. (2010). Assessing gut microbial diversity from feces and rectal mucosa. *Microb Ecol.* 2011 Jan; 61 (1): 123–133. DOI: 10.1007/s00248-010-9738-y. Epub Aug 24. PMID: 20734040.
12. Evrard, B., Coudeyras, S., Dosgilbert, A., Charbonnel, N., Alamé, J., Tridon, A., & Forestier, C. (2011). Dose-dependent immunomodulation of human dendritic cells by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35. *PLoS One.* Apr 18; 6(4): e18735. DOI: 10.1371/journal.pone.0018735. PMID: 21533162; PMCID: PMC3078917.
13. Flint, H.J., Scott, K.P., Louis, P., & Duncan, S.H. (2012). The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Sep 4; 9 (10): 577–589. DOI: 10.1038/nrgastro.156. PMID: 22945443.
14. Global Cancer Observatory (2018). Colorectal cancer [Internet]. Lyon. Fr. Int. Agency Res. Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
15. Gur, C., Ibrahim, Y., Isaacson, B., Yamin, R., Abed, J., Gamliel, M., Enk, J., Bar-On, Y., Stanietzky-Kaynan, N., Copenhagen-Glazer, S., Shussman, N., Almogy, G., Cuapio, A., Hofer, E., Mevorach, D., Tabib, A., Ortenberg, R., Markel, G., Miklić, K., Jonjic, S., Brennan, C.A., Garrett, W.S., Bachrach, G., & Mandelboim, O. (2015). Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity.* Feb 17; 42 (2): 344–355. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.01.010. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25680274; PMCID: PMC4361732.
16. Hamer, H.M., Jonkers, D., Venema, K., Vanhoutvin, S., Troost, F.J., & Brummer, R.J. (2008). Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther.* Jan 15; 27 (2): 104–119. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x. Epub 2007 Oct 25. PMID: 17973645.
17. Klein, R.S., Recco, R.A., Catalano, M.T., Edberg, S.C., Casey, L., Steigbigel, N.H. (1977). Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. *N Engl J Med.* Oct 13; 297 (15): 800–802. DOI: 10.1056/NEJM197710132971503. PMID: 408687.
18. Koropatkin, N.M., Cameron, E.A., & Martens, E.C. (2012). How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol.* Apr 11; 10 (5): 323–335. DOI: 10.1038/nrmicro2746. PMID: 22491358; PMCID: PMC4005082.
19. Kostic, A.D., Chun, E., Robertson, L., Glickman, J.N., Gallini, C.A., Michaud, M., Clancy, T.E., Chung, D.C., Lochhead, P., Hold, G.L., El-Omar, E.M., Brenner, D., Fuchs, C.S., Meyerson, M., & Garrett, W.S. (2013). *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe.* Aug 14; 14 (2): 207–215. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.007. PMID: 23954159; PMCID: PMC3772512.
20. Kye, B.H., Kim, J.H., Kim, H.J., Lee, Y.S., Lee, I.K., Kang, W.K., Cho, H.M., Ahn, C.H., & Oh, S.T. (2020). The optimal time interval between the placement of self-expandable metallic stent and elective surgery in patients with obstructive colon cancer. *Sci Rep.* Jun 11; 10 (1): 9502. DOI: 10.1038/s41598-020-66508-6. PMID: 32528099; PMCID: PMC7289825.
21. McCoy, A.N., Araújo-Pérez, F., Azcárate-Peril, A., Yeh, J.J., Sandler, R.S., & Keku, T.O. (2013). *Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas. *PLoS One.* 2013; 8 (1): e53653. DOI: 10.1371/journal.pone.0053653. Epub Jan 15. PMID: 23335968; PMCID: PMC3546075.
22. Papatheodoridis, G.V., Triantafyllou, K., Tzouvala, M., Paspatis, G., Xourgias, V., & Karamanolis, D.G. (1996). Characteristics of rectosigmoid adenomas as predictors of synchronous advanced proximal colon neoplasms. *Am J Gastroenterol.* Sep; 91 (9): 1809–13. PMID: 8792703.
23. Pourhoseingholi, M.A. (2014). Epidemiology and burden of colorectal cancer in Asia-Pacific region: what shall we do now? *Translational Gastrointestinal Cancer.*; 4 (3). DOI: 10.3978/j.issn.2224-4778.2014.08.10.
24. Prakash, S., Rodes, L., Coussa-Charley, M., & Tomaro-Duchesneau, C. (2011). Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics.* 2011; 5: 71–86. DOI: 10.2147/BTT.S19099. Epub Jul 11. PMID: 21847343; PMCID: PMC3156250.
25. Renzi, C., Lyratzopoulos, G., Hamilton, W., Maringe, C., & Rachet, B. (2019). Contrasting effects of comorbidities on emergency colon cancer diagnosis: a longitudinal data-linkage study in

England. BMC Health Serv Res. May 15; 19 (1): 311. DOI: 10.1186/s12913-019-4075-4. PMID: 31092238; PMCID: PMC6521448.

26. Rex, D.K., Chak, A., Vasudeva, R., Gross, T., Lieberman, D., Bhattacharya, I., Sack, E., Wiersema, M., Farraye, F., Wallace, M., Barrido, D., Cravens, E., Zeabart, L., Bjorkman, D., Lemmel, T., & Buckley, S. (2019). Prospective determination of distal colon findings in average-risk patients with proximal colon cancer. *Gastrointest Endosc.* 1999 Jun; 49 (6): 727–30. DOI: 10.1016/s0016-5107(99)70290-7. PMID: 10343217.

27. Toprak, N.U., Yagci, A., Gulluoglu, B.M., Akin, M.L., Demirkalem, P., Celenk, T., & Soyletir, G. (2006). A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clin Microbiol Infect.* Aug; 12 (8): 782–786. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01494.x. PMID: 16842574.

28. UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *BMJ.* 2004 Jul 17; 329 (7458): 133. DOI: 10.1136/bmj.38153.491887.7C. Epub 2004 Jul 5. PMID: 15237087; PMCID: PMC478217.

29. Walter, J., & Ley, R. (2011). The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annu Rev Microbiol.*; 65: 411–29. DOI: 10.1146/annurev-micro-090110-102830. PMID: 21682646.

30. Wu, N., Yang, X., Zhang, R., Li, J., Xiao, X., Hu, Y., Chen, Y., Yang, F., Lu, N., Wang, Z., Luan, C., Liu, Y., Wang, B., Xiang, C., Wang, Y., & Zhao, F., Gao, GF., Wang, S., Li, L., Zhang, H., & Zhu, B. (2013). Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. *Microb Ecol.* Aug; 66 (2): 462–70. DOI: 10.1007/s00248-013-0245-9. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23733170.

## SCIENTIFIC RESEARCH OF THE MICROFLORA OF THE COLON IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Tylyukin I.O.

*Abstract.* The medical definition of a malignant tumor of the mucous membrane of the large intestine is called colorectal cancer (CRC). The large intestine in humans is the part of the intestine from the ileocecal valve (the structure that separates the small and large intestines) to the anus (anus). Parts of the large intestine – sigmoid colon, colon, cecum, rectum. Sometimes the rectum is isolated separately.

*Tumors show similar symptoms, the same complications occur in different parts of the colon and have similar mechanisms. That is why all these diseases are united under one term “colorectal cancer”. This is a dangerous disease that requires preventive, educational measures and comprehensive treatment.*

*The purpose of the work is the study of research and scientific developments regarding disturbances of the microflora of the colon in patients with colorectal cancer.*

*Materials and methods.* Review and generalization of the literature, modern scientific and experimental studies, which are related to the study of this issue.

*Research results:* Approximately 45% of patients diagnosed with CRC die from this pathology, despite treatment. Studies confirm that despite the organization and implementation of screening measures, 14.7–60.0% of patients with CRC are diagnosed for the first time due to the occurrence of complications – acute intestinal obstruction, bleeding, perforation and peritonitis. Approximately 45% of patients diagnosed with CRC die from this pathology, despite treatment. Studies confirm that despite the organization and implementation of screening measures, 14.7–60.0% of patients with CRC are diagnosed for the first time due to the occurrence of complications – acute intestinal obstruction, bleeding, perforation and peritonitis.

*Conclusion.* In the case of disturbances in the functioning of the intestinal microflora, the risk of developing a significant number of diseases (infectious, metabolic, autoimmune, oncological, neurological and endocrine), including colorectal cancer, increases.

**Key words:** colorectal cancer, colon, microflora, treatment.

Тюлюкін Ілля Олегович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-2922>

Надійшла до редакції 11.11.2024