

РОЛЬ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА, ВОЗНИКНОВЕНИИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ АНАСТОМОЗА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ



В. С. Ногтев¹, А. В. Каравай², Е. О. Патюпо², С. Н. Шаповалова¹

¹Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Колоректальный рак (КРР) – это распространенное заболевание с высоким уровнем смертности. КРР занимает третье место в мире по распространенности у мужчин и второе – у женщин, по версии Всемирной организации здравоохранения. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к изучению взаимосвязи между микробиомом кишечника и развитием КРР. Изменения в микробиоме кишечника у пациентов, страдающих КРР, указывают на возможную роль взаимодействия хозяина и микробов в возникновении и развитии этой злокачественной опухоли, в то же время открывают возможности для новых способов профилактики, диагностики и лечения этого заболевания.

Данный обзор направлен на рассмотрение определенных аспектов влияния микробиома кишечника на развитие КРР и некоторых сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: колоректальный рак, микрофлора кишечника, токсин, фактор риска.

Для цитирования: Роль микробиома кишечника в развитии колоректального рака, возникновении несостоятельности анастомоза в послеоперационном периоде / В. С. Ногтев, А. В. Каравай, Е. О. Патюпо, С. Н. Шаповалова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 4. С. 337-341. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-4-337-341>

Микрофлора кишечника отвечает за основополагающие функции организма: развитие иммунной системы, пищеварение, защиту от внедрения патогенов, однако все эти функции могут корректно выполняться при условии сбалансированности микробиома кишечника. В случае дисрегуляции, вызываемой белковыми токсинами бактерий, микрофлора кишечника может изменить работу от мутуализма к канцерогенезу. Помимо того, состав кишечной микрофлоры способен вызывать осложнения при лечении колоректального рака (КРР), например, несостоятельность анастомоза. Однако имеющиеся в литературе данные о роли микрофлоры кишечника в канцерогенезе КРР, послеоперационных осложнений носят противоречивый характер.

Цель данной работы – анализ имеющихся в литературе данных о роли наиболее изученных бактерий, их токсинов и оказываемого ими эффекта на некоторые аспекты развития КРР, а также таких осложнений хирургического лечения, как несостоятельность анастомоза.

Известно, что белковые токсины могут вызывать нестабильность генома, запускать двухцепочечные разрывы ДНК. Наиболее активными и изученными токсинами признаны расширяющий цитолеты токсин (Cdt), колибактин, BFT, белок авирулентности А (AvrA), FadA [1].

Cdt вырабатывают более 30 видов грамотрицательных бактерий, среди которых *S. typhi* [2]. У людей, больных КРР, вблизи опухоли были обнаружены бактерии, продуцирующие Cdt, тогда как в здоровой части кишечника их не было [3]. Патогенетическое действие токсина заключается в нарушении системы ответа на повреждения ДНК, что ведет к нарушению в репарации ДНК и возможному развитию рака. Помимо того, Cdt

вызывает дисбаланс в транскрипции генов, системе апоптоза, пролиферации [4].

Другой белковый токсин, воздействующий на ДНК – колибактин, который вырабатывается *E. coli* и некоторыми другими бактериями из семейства Enterobacteriaceae. Отметим, что колибактин синтезируют только те штаммы, которые несут в себе группу генов *rks* (*rks*-островок), кодирующих ферменты, ответственные за синтез колибактина. Эффект колибактина интересен тем, что, несмотря на индукцию системы ответа на повреждение ДНК, в то же самое время в качестве побочного эффекта он вызывает неполное восстановление ДНК, хромосомную нестабильность.

Ряд исследований отражают взаимосвязь между присутствием в кишечной микрофлоре *E. coli* с генами *rks* и воспалительными заболеваниями кишечника, а также КРР [4]. Надо также отметить, что продуцирующая колибактин кишечная палочка чаще встречается у лиц с семейным аденоматозным полипозом и раком толстого кишечника, чем у здоровых людей [5].

BFT – это токсин, синтезируемый *Enterotoxigenic bacteroides fragilis* (ETBF), его повреждающее действие заключается в нарушении сигнальных путей клеток. В ряде исследований установлена взаимосвязь между наличием ETBF и предраковыми заболеваниями толстого кишечника, а также КРР. В Иране, где КРР – один из наиболее распространенных видов рака, частота и количество ETBF в образцах биопсии у пациентов с КРР и предраковыми состояниями сравнивались с таковыми у людей, не имеющих отягощенного анамнеза. Полученные результаты показали повышенный уровень ETBF у пациентов с предраковыми и злокачественными поражениями [6].

Заметим также, что мыши, колонизированные синтезирующей колибактин кишечной палочкой и ETBF, показали более быстрое начало опухолевого роста и большую смертность в сравнении с мышами, колонизированными лишь одним штаммом [7].

Белок авирулентности A – белковый токсин, продуцируемый штаммами *Salmonella*. Усиливает пролиферацию клеток, провоцирует онкогенез толстой кишки и его прогрессирование [4].

FadA – это компонент поверхностной адгезии бактериальных клеток. Основной механизм действия заключается в индукции экспрессии факторов транскрипции, онкогенов, воспалительных генов и способствует пролиферации клеток КРР. Помимо того, известно, что количество *FadA* в ткани толстой кишки у пациентов с аденомами и аденокарциномами в 10-100 раз выше по сравнению с аналогичным показателем у здоровых людей. Экспрессия *FadA* у пациентов с КРР коррелирует с увеличением экспрессии воспалительных генов и онкогенов [8].

Сбалансированная кишечная микрофлора обеспечивает устойчивость к колонизации патогенными бактериями за счет использования разных стратегий, таких как конкуренция за питательные вещества и за прикрепление к эпителиальным клеткам толстой кишки.

Таким образом, изменения в составе микробиома кишечника можно рассматривать как фактор риска развития КРР, а определенные патогены – как способствующие возникновению и прогрессированию данного заболевания. Но появление рака нельзя объяснить только наличием патогенов, поскольку они индуцируют рак только при сопутствующих других факторах развития опухоли [9].

Доказаны существенные различия между микробиомом здоровых людей и людей с КРР. Так, в сравнении с контрольной группой, стул людей, больных КРР, содержал большое количество бактерий *Bacteroidetes* – *Prevotella*. У пациентов со злокачественными опухолями преобладают также *Bacteroidetes*, снижено количество *Firmicutes*, в отличие от пациентов с доброкачественными опухолями [10].

С использованием подходов полногеномного секвенирования и секвенирования РНК2 независимые группы показали, что *Fusobacterium* широко распространен в тканях толстой кишки у пациентов с КРР по сравнению с контрольной группой [11].

Среди пациентов с КРР и сопутствующей колонизацией кишечника *F. nucleatum* смертность от КРР выше, чем среди пациентов с КРР, но не колонизированных *F. nucleatum*. Установлено также, что наличие этих бактерий влияет на стадию pT и повышает уровень микросателлитной нестабильности, но не оказывает значимого влияния на стадию по pN, pM и ген BRAF [11].

Согласно некоторым исследованиям, наличие также *S. bovis* в микрофлоре кишечника – фактор риска в развитии КРР [12]. *S. bovis*, как и *E. coli*, *E. faecalis*, ETBF, вписывается в теорию «alpha-bug», согласно которой выделяемые патогенами

токсины не только вызывают опухоль, но также изменяют бактериальное окружение, индуцируют иммунитет, усиливают канцерогенез, избирательно вытесняют бактерии, защищающие от рака. Другая модель поведения получила название «водитель-пассажир». Эта модель подчеркивает: хотя бактерии-водители инициируют КРР, эти бактерии не всегда будут существовать и в последующем будут заменены бактериями-пассажирами, то есть условно-патогенными бактериями, в связи с потерей преимущества роста, тогда как модель «alpha-bug» утверждает, что бактерии-водители постоянно колонизируют кишечник [13].

Подводя промежуточный итог имеющихся публикаций, необходимо отметить, что изменения микробиома у пациентов с КРР могут просто представлять собой следствие изменений окружающей среды, вызванных неопластическими поражениями. Нет однозначного ответа на вопрос – не является ли возникновение рака или предраковых состояний причиной колонизации кишечника патогенной флорой, которая стимулирует уже инициированный процесс? Необходимо отметить, что достоверно не известно, какие факторы окружающей среды способствуют распространению или сокращению количества бактерий [11].

Влияние микробиома кишечника на развитие несостоятельности анастомоза в раннем послеоперационном периоде у пациентов с колоректальным раком

Помимо влияния на развитие и прогноз КРР, кишечная микрофлора влияет и на осложнения, возникающие в раннем послеоперационном периоде у пациентов, прооперированных по поводу данного заболевания, в частности на риск возникновения несостоятельности анастомоза. Еще в 1954 г. И. Кон провел исследование на собаках, продемонстрировав, что обеззараживание толстой кишки полностью предотвращает несостоятельность анастомоза и дает возможность обратить вспять ишемию толстой кишки [14].

Установлено, что несостоятельность анастомоза способны вызывать *E. faecalis* и *P. aeruginosa*, которые продуцируют в большом количестве коллагеназу (матриксная металлопротеиназа – ММП), в основном разновидности ММП-2 и ММП-9. У людей, перенесших операцию, осложненную в последующем несостоятельностью, было обнаружено большое количество *E. faecalis* и *P. aeruginosa*.

Однако такое влияние этих бактерий на анастомоз возможно только при условии, если:

- существует дисбаланс между защищающими и повреждающими микроорганизмами;
- присутствует выраженная воспалительная реакция в области анастомоза;
- патогены достаточно вирулентны для преодоления защитных механизмов хозяина [15].

То есть просто присутствие патогена в образце стула не означает, что весь каскад патогенети-

ческих механизмов произошел или произойдет.

Имеются данные о том, что большое количество *E. faecalis* сохраняется в кишке, несмотря на подготовку кишечника [16]. Необходимо отметить, что окончательного ответа на вопрос о том, как влияет механическая подготовка кишечника и/или пероральная антибактериальная терапия, нет, как нет и доказательств эффективности данных методов уровня А [17].

Согласно некоторым исследованиям, вероятность несостоятельности анастомоза при наличии в просвете кишки *P. aeruginosa* в сочетании с предоперационной лучевой терапией выше, чем у таких же пациентов, но без *P. aeruginosa* [18].

Важно отметить, что у пациентов с КРР после случая несостоятельности наступает период истощения, воспаления, реинфицирования, длительного воздействия антибиотиков, что в совокупности может трансформировать микробиом в патобиом, способный вызвать рецидив заболевания [19]. При данных обстоятельствах важную роль играет и проявляющееся в связи с иммуносупрессией отсутствие резистентности к колонизации патогенными бактериями [20].

Среди наиболее существенных методов предотвращения несостоятельности анастомоза,

индуцированного бактериальным воздействием, можно выделить методику биоразлагаемого внутрипросветного дренажа (с-seal), который изменяет состав микробиома и положительно влияет на риск возникновения несостоятельности анастомоза [21].

Резюмируя сказанное выше, отметим, что белковые токсины, вырабатываемые некоторыми видами бактерий, значимо влияют на развитие и прогноз КРР. Так, сбалансированная микрофлора кишечника обеспечивает устойчивость к колонизации патогенными бактериями. В связи с этим появление рака нельзя объяснить только наличием патогенов, поскольку они индуцируют рак лишь при сопутствующих других факторах развития опухоли.

Нет и убедительных данных, доказывающих, что именно наличие патогенных бактерий вызывает злокачественный процесс, а не уже существующий процесс способствует колонизации кишечника патогенной флорой. Помимо того, необходимо отметить, что у пациентов, прооперированных по поводу КРР, существует взаимосвязь между риском развития несостоятельности анастомоза как раннего послеоперационного осложнения и наличием некоторых бактерий.

Литература

- Gut microbiota and colon cancer: a role for bacterial protein toxins? / C. Fiorentini [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 132-153. – doi: 10.3390/ijms21176201.
- Gargi, A. Bacterial toxin modulation of the eukaryotic cell cycle: are all cytolethal distending toxins created equally? / A. Gargi, M. Reno, S. R. Blanke // *Fron. Cell. Infect. Microbiol.* – 2012. – Vol. 2. – P. 124. – doi: 10.3389/fcimb.2012.00124.
- High prevalence of mucosa-associated *E. coli* producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer / E. Buc [et al.] // *Plos One.* – 2013. – Vol. 8, iss. 2. – Art. e56964. – doi: 10.1371/journal.pone.0056964.
- van Elsland D. Bacterial infections and cancer / D. van Elsland, J. Neefjes // *EMBO Reports.* – 2018. – Vol. 19, iss. 11. – Art. e46632. – doi: 10.15252/embr.201846632.
- Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota / J. C. Arthur [et al.] // *Science.* – 2012. – Vol. 338, iss. 6103. – P. 120-123. – doi: 10.1126/science.1224820.
- Enterotoxigenic bacteroides fragilis: a possible etiological candidate for bacterially-induced colorectal precancerous and cancerous lesions / S. Zamani [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol. 9. – P. 449. – doi: 10.3389/fcimb.2019.00449.
- Bacteroides fragilis* toxin coordinates a pro-carcinogenic inflammatory cascade via targeting of colonic epithelial cells / L. Chung [et al.] // *Cell. Host. Microbe.* – 2018. – Vol. 23, iss. 2. – P. 203-214. – doi: 10.1016/j.chom.2018.01.007.
- Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin / M. R. Rubinstein [et al.] // *Cell. Host. Microbe.* – 2013. – Vol. 14, iss. 2. – P. 195-206. – doi: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
- Jobin, C. Colorectal cancer: looking for answers in the microbiota / C. Jobin // *Cancer Discov.* – 2013. – Vol. 3, iss. 4. – P. 384-387. – doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0042.
- Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients [Electronic resource] / I. Sobhani [et al.] // *Plos One.* – 2011. – Vol. 6, iss. 1. – Art. e16393. – doi: 10.1371/journal.pone.0016393.
- Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis / K. Mima [et al.] // *Gut.* – 2016. – Vol. 65, iss. 12. – P. 1973-1980. – doi: 10.1136/gutjnl-2015-310101.
- Streptococcus bovis* infection of total hip arthroplasty in association with carcinoma of colon / A. Srivastana [et al.] // *J. Surg. Orthop. Adv.* – 2010. – Vol. 19, iss. 2. – P. 125-8.
- Gut microbiota and colorectal cancer / Y. N. Yu [et al.] // *Gastrointest Tumors.* – 2015. – Vol. 2, iss. 1. – P. 26-32. – doi: 10.1159/000380892.
- Antibiotic protection of colon anastomoses / I. Cohn [et al.] // *Ann. Surg.* – 1955. – Vol. 141, iss. 5. – P. 707-717. doi: 10.1097/0000658-195505000-00016.
- Microbiome medicine: this changes everything / J. C. Alverdy // *J. Am. Coll. Surg.* – 2018. – Vol. 226, iss. 5. – P. 719-729. – doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.02.004.
- Significant changes in the intestinal environment after surgery in patients with colorectal cancer / S. Ohigashi [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2013. – Vol. 17, iss. 9. – P. 1657-1664. – doi: 10.1007/s11605-013-2270-x.
- Preparing the bowel for surgery: learning from the past and planning for the future / J. C. Alverdy [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2017. – Vol. 225, iss. 2. – P. 324-332. – doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.05.005.
- Intestinal tissues induce an SNP mutation in *Pseudomonas aeruginosa* that enhances its virulence: possible role in anastomotic leak / A-D. Olivas [et al.] // *Plos One.* – 2012. – Vol. 7, iss. 8. – Art. e44326. – doi: 10.1371/journal.pone.0044326.
- Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment / N. Iida [et al.] // *Science.* – 2013. – Vol. 342, iss. 6161. – P. 967-970. – doi: 10.1126/science.1240527.

20. The gut microbiome shapes intestinal immune responses during health and disease / J. L. Round [et al.] // *Nat. rev. immunol.* – 2009. – Vol. 9, iss. 5. – P. 313-23. – doi: 10.1038/nri2515.
21. Role of the intestinal microbiome in colorectal cancer surgery outcomes / L. Lauka [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 17, iss. 1. – P. 204. – doi: 10.1186/s12957-019-1754-x.

References

1. Fiorentini C, Carlini F, Pia Germinario EA, Maroccia Z, Travaglione S, Fabbri A. Gut microbiota and colon cancer: a role for bacterial protein toxins? *Int J Mol Sci.* 2020;21:132-153. doi: 10.3390/ijms21176201.
2. Gargi A, Reno M, Blanke SR. Bacterial toxin modulation of the eukaryotic cell cycle: are all cytolethal distending toxins created equally? *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:124. doi: 10.3389/fcimb.2012.00124.
3. Buc E, Dubois D, Sauvanet P, Raisch J, Delmas J, Darfeuille-Michaud A, Pezet D, Bonnet R. High prevalence of mucosa-associated *E. coli* producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer. *PLoS One.* 2013;8(2):e56964. doi: 10.1371/journal.pone.0056964.
4. van Elsland D, Neeffes J. Bacterial infections and cancer. *EMBO Rep.* 2018;19(11):e46632. doi: 10.15252/embr.201846632.
5. Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, Campbell BJ, Abujamel T, Dogan B, Rogers AB, Rhodes JM, Stintzi A, Simpson KW, Hansen JJ, Keku TO, Fodor AA, Jobin C. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science.* 2012;338(6103):120-3. doi: 10.1126/science.1224820.
6. Zamani S, Taslimi R, Sarabi A, Jasemi S, Sechi LA, Feizabadi MM. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: A Possible Etiological Candidate for Bacterially-Induced Colorectal Precancerous and Cancerous Lesions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;9:449. doi: 10.3389/fcimb.2019.00449.
7. Chung L, Thiele Orberg E, Geis AL, Chan JL, Fu K, DeStefano Shields CE, Dejea CM, Fathi P, Chen J, Finard BB, Tam AJ, McAllister F, Fan H, Wu X, Ganguly S, Lebid A, Metz P, Van Meerbeke SW, Huso DL, Wick EC, Pardoll DM, Wan F, Wu S, Sears CL, Housseau F. *Bacteroides fragilis* Toxin Coordinates a Pro-carcinogenic Inflammatory Cascade via Targeting of Colonic Epithelial Cells. *Cell Host Microbe.* 2018;23(2):203-214. doi: 10.1016/j.chom.2018.01.007.
8. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesion. *Cell Host Microbe.* 2013;14(2):195-206. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
9. Jobin C. Colorectal cancer: looking for answers in the microbiota. *Cancer Discov.* 2013;3(4):384-387. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0042.
10. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One.* 2011;6(1):e16393. doi: 10.1371/journal.pone.0016393.
11. Mima K, Nishihara R, Qian ZR, Cao Y, Sukawa Y, Nowak JA, Yang J, Dou R, Masugi Y, Song M, Kostic AD, Giannakis M, Bullman S, Milner DA, Baba H, Giovannucci EL, Garraway LA, Freeman GJ. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut.* 2016;65(12):1973-1980. doi: 10.1136/gut-jnl-2015-310101.
12. Srivastana A, Walter N, Atkinson P. *Streptococcus bovis* infection of total hip arthroplasty in association with carcinoma of colon. *J Surg Orthop Adv.* 2010;19(2):125-8.
13. Yu YN, Fang JY. Gut microbiota and colorectal cancer. *Gastrointest Tumors.* 2015;2(1):26-32. doi: 10.1159/000380892.
14. Cohn I, Rives JD. Antibiotic protection of colon anastomoses. *Ann Surg.* 1955;141(5):707-717. doi: 10.1097/00000658-195505000-00016.
15. Alverdy JC. Microbiome medicine: this changes everything. *J Am Coll Surg.* 2018;226(5):219-729. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.02.004
16. Ohigashi S, Sudo K, Kobayashi D, Takahashi T, Nomoto K, Onodera H. Significant changes in the intestinal environment after surgery in patients with colorectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(9):1657-1664. doi: 10.1007/s11605-013-2270-x.
17. Alverdy JC, Hyman N, Gilbert J, Luo JN, Krezalek M. Preparing the bowel for surgery: learning from the past and planning for the future. *J Am Coll Surg.* 2017;225(2):324-332. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.05.005.
18. Olivas AD, Shogan BD, Valuckaite V, Zaborin A, Belogortseva N, Musch M, Meyer F, Trimble WL, An G, Gilbert J, Zaborina O, Alverdy JC. Intestinal tissues induce an SNP mutation in *Pseudomonas aeruginosa* that enhances its virulence: possible role in anastomotic leak. *PLoS One.* 2012;7(8):e44326. doi: 10.1371/journal.pone.0044326.
19. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten R, Molina DA, Salcedo R, Back T, Cramer S, Dai RM. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science.* 2013;342(6161):967-970. doi: 10.1126/science.1240527.
20. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(5):313-23. doi: 10.1038/nri2515.
21. Lauka L, Reitano E, Carra MC, Gaiani F, Gacrilidis P, Brunetti F, de'Angelis N, Sobhani I. Role of the intestinal microbiome in colorectal cancer surgery outcomes. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):204. doi: 10.1186/s12957-019-1754-xa.

THE ROLE OF THE GUT MICROBIOME IN THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER AND THE OCCURENCE OF THE ANASTOMOTIC LEAK IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

V. S. Nohtseu¹, A. V. Karavai², E. O. Patsiupa², S. N. Shapavalava¹

¹Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Colorectal cancer (CRC) is a common disease with a high mortality rate. CRC is the third most common disease in the world in men and the second most common disease in women, according to the World Health Organization. There is currently an increased interest in studying the relationship between the gut microbiome and the development of CRC. Changes in the gut microbiome in patients with CRC suggest a possible role of host-microbe interactions in the onset and development of this malignancy and, at the same time, open possibilities for new ways of preventing, diagnosing and treating this disease.

This review aims to consider certain aspects of the influence of the gut microbiome on the development of CRC and some related diseases.

Keywords: colorectal cancer, gut microflora, toxin, risk factor.

For citation: Nohtseu VS, Karavai AV, Patsiupa EO, Shapavalava SN. The role of the gut microbiome in the development of colorectal cancer, occurrence of the anastomotic leak in the postoperative period. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2023;21(4):337-341. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-4-337-341>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Об авторах / About the authors

*Ногтев Вадим Сергеевич / Nohtseu Vadzim, e-mail: vadim.nogtev@gmail.com

Каравай Александр Владимирович / Karavai Aliaksandr, e-mail: akaravaj@rambler.ru

Патюпо Екатерина Олеговна / Patsiupa Katsiaryna, e-mail: paciupo@gmail.com

Шаповалова Светлана Николаевна / Shapavalava Sviatlana, e-mail: sviatlanashapavalava@gmail.com

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 06.02.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 06.07.2023