

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

© Колектив авторів, 2007
УДК 616-006.6-022.7

К. Алібек, Л.А. Гречаний, Т.П. Клименко, С.В. Олішевський, А.Л. Севко **БАКТЕРІЙМОЖУТЬ СПРИЧИНЯТИ РАК: ОЧЕВИДНО ЧИ НЕЙМОВІРНО?**

Науково-виробничий онкологічний і кардіологічний центр «Макс-Велл», Бориспіль

Хронічні інфекційні захворювання, спричинені різними патогенними бактеріями і часто супроводжуювані в'яло перебігаючим запаленням, підвищеною клітинною проліферацією, пригніченим апоптозом і стимульованим ангиогенезом, є потенційними чинниками ризику розвитку раку. Наведений аналіз експериментальних, клінічних та епідеміологічних досліджень щодо участі хронічних бактерійних інфекцій в ініціації або промоції пухлинного росту. Основну увагу сфокусовано на різних аспектах поведінки бактерій, а також можливої канцерогенної ролі їх метаболітів, що підтверджує очевидність залежності розвитку неопластичних процесів від персистенції бактерій в організмі людини.

Ключові слова: бактерійні інфекції, бактерійні токсини, злоякісна трансформація, канцерогенез, рак, проліферація, хронічне запалення.

Припущення про те, що бактерійні інфекції можуть спричиняти рак, вперше було зроблено ще в кінці XVIII століття. Проте протягом майже 100 років дослідження в цьому напрямі характеризувалися лише випадковими спостереженнями і розрізненими фактами виявлення різних патогенних бактерій в нормальних і пухлинних тканинах організму, через що не можливо було сформулювати і науково обґрунтувати теорію бактерійного канцерогенезу.

Нижче наведена історична довідка про формування уявлень про роль бактерій в розвитку раку.

1890 р. – патологоанатом В. Расселл (W. Russell), Шотландія, вперше знайшов у клітинах пухлин людини мікроорганізми, яких назвав «фуксиновими тільцями» [1].

1899 р. – опублікована стаття «Parasite Cancer» [2], в якій В. Расселл ставить під сумнів висунутий ним паразитарну теорію виникнення раку.

1920 р. – акушер Дж. Янг (J. Young), Шотландія, неодноразово виділяв і вирощував плеоморфні бактерії зі зразків різних пухлин [3].

1925 р. – лікар Дж. Нузум (J. Nuzum), США, виділив з тканини пухлини молочної залози бактерії кокової форми [4], а хірург М. Скотт (M. Scott), США, підтвердив знахідку Дж. Янга і вказав, що досліджуваний ним мікроорганізм має три стадії життєвого циклу: кока, палички і спорангія [5].

1930 р. – В. фон Бремер (W. von Brehmer), Німеччина, описав мікроорганізми, виявлені в крові онкологічних хворих [6].

1941 р. – лікар Г. Мазет (G. Mazet), Франція, знайшов плеоморфні бактерії в крові у хворих з лімфомою Ходжкіна, а пізніше підтвердив свої спостереження, досліджуючи інші форми злоякісних новоутворень, включаючи лейкоз [6].

1950 р. – клітинний біолог І. Диллер (I. Diller), США, знайшла грибоподібні мікроорганізми в пухлинних клітинах людини і мишей [7].

1960-1965 рр. – біохімік Ф. Сайберт з колегами (F. Seibert), США, знайшла плеоморфні кислотостійкі мікроорганізми, схожі на збудника туберкульозу, в різних пухлинах людини [8].

1950-1970 рр. – лікар В. Лівінгстон-Вілер (V.W.-C. Livingston-Wheeler), США, і мікробіолог Е. Александер-Джексон (E. Alexander-Jackson), США, розробили метод забарвлення для ефективного виявлення мікроорганізмів у нормальних і пухлинних клітинах [9, 10].

1970-1978 рр. – мікробіолог Тадеші з колегами (G. Tadeschi), Італія, знайшли в еритроцитах периферичної крові здорових і хворих на рак людей «гранули», які виявилися бактеріями і були культивовані в лабораторних умовах [6].

Бактерії і рак: сучасний стан питання

Згідно з результатами численних епідеміологічних досліджень, захворюваність людини злоякісними новоутвореннями, в етіології яких провідну роль відіграють різні інфекційні агенти, складає від 20 до 25 % у країнах, що розвиваються, і від 7 до 10 % випадків у державах з високим рівнем життя [11]. Деякі дослідники схильні вва-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

жати, що хронічні інфекції причетні до виникнення не менше третини всіх реєстрованих випадків виникнення раку в світі [12].

Механізми індукції злоякісної трансформації клітин і розвитку пухлини в організмі під впливом бактерій, особливо молекулярно-біологічні аспекти бактерійного канцерогенезу, з'ясовані не до кінця і не зовсім зрозумілі [13, 14]. На сьогодні достовірно відомо, що бактерія *Helicobacter pylori* призводить до розвитку виразки, а потім – до виникнення раку шлунка [15] або пухлин лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою оболонкою MALT-лімфом (*MALT – mucosa-associated lymphoid tissue*) [16, 17]. У 1994 р. робоча група Міжнародного агентства з дослідження раку віднесла *H. pylori* до канцерогенних агентів I ступеня [18]. Таким чином, на сьогодні *H. pylori* є єдиною бактерією, участь якої в процесі канцерогенезу у людини доведена і визнана офіційно.

Для доказу існування зв'язку між *H. pylori* і виникненням раку шлунка у людини були використані експериментальні тварини, інфіковані *H. pylori* або іншими спорідненими бактеріями роду *Helicobacter* [19]. На моделі гелікобактерної інфекції, яка найбільш адекватно відображає процес розвитку вказаного захворювання у людини, було встановлено, що дана бактерія здатна індукувати аденокарциному шлунка [20]. У дослідженнях з використанням лабораторних тварин, інфікованих *H. mustelae* і *H. felis*, було доведено участь цих бактерій у процесах розвитку хронічного запалення і лімфомогенезу [21, 22]. Одним з важливих доказів ролі *H. pylori* у виникненні злоякісних пухлин є їх регресія під впливом антибіотиків [23, 24].

Паралельно з *H. pylori* вивчалися також інші бактерії на предмет їх можливої причетності до виникнення раку [14, 25-28]. В експериментальних модельних системах з використанням нокаутних мишей, дефіцитних за геном IL-10, одержані докази ролі деяких кишкових бактерій в процесі злоякісної трансформації клітин. Показано, що три основні види бактерій – *Citrobacter rodentium*, *H. hepaticus* і *Enterococcus faecalis*, колонізуючих кишечник у мишей, посилюють розвиток хронічного ентероколіту, проте не здатні самостійно призводити до розвитку неопластичного процесу [29]. Виявлено, що *C. rodentium* має виражений стимулювальний вплив на 2-диметилгідразин-індукований канцерогенез [30], а також значно підвищує появу аденом кишечника в генетично схильних до цього мишей [31]. *H. hepaticus* – бактерія,

що призводить до розвитку хронічного гепатиту, раку печінки і ентериту у мишей, може бути причиною виникнення колоректального раку, але тільки в умовах вже існуючого хронічного запального процесу [32]. Подібні відомості отримано й відносно опортуністичного кишкового патогену *E. faecalis*, раніше відомого як стрептокок групи D, або *Streptococcus faecalis* [33]. Крім того, *Salmonella typhimurium* [34] і облигатний внутрішньоклітинний бактерійний патоген *Lawsonia intracellularis* [35] також часто асоціюються з гіперпроліферацією кишкового епітелію і відомі як потенційні «біомаркери ризику» виникнення раку.

Слід зазначити, що пошук доказів участі *H. pylori* в процесі канцерогенезу в шлунку людини ускладнювався наступними обставинами. По-перше, через різноманітність ізолятів *H. pylori*, здатних мутувати в межах одного інфікованого індивіда, одна людина могла бути інфікована декількома квазі-видами цієї бактерії, що володіють різною вірулентністю. Це значно утруднювало визначення ведучої ролі тих або інших вірулентних чинників у патогенезі спричиненого *H. pylori* захворювання [26]. По-друге, генетичний поліморфізм у популяції людей визначає різну сприйнятливість «господаря» до інфекції *H. pylori*, що відповідно відображається на частоті виникнення раку [36].

З початку 90-х років XX століття було опубліковано більше 30 ретроспективних сероепідеміологічних досліджень методом «випадок-контроль», в яких був виявлений зв'язок між титром IgG до *H. pylori* і ризиком виникнення раку шлунка. На жаль, не в усіх цих дослідженнях проводилося коректування до таких відомих чинників ризику розвитку раку шлунка, як низький соціально-економічний статус, харчування, куріння і т.ін. [16, 37, 38]. Метааналіз 10 проспективних когортних досліджень, в яких вивчалися зразки крові, узяті у здорових людей, в яких надалі розвинувся рак шлунка, і контрольної групи, яка також представляла членів когорти, показав, що у інфікованих *H. pylori* індивідів статистично достовірно підвищений ризик розвитку раку шлунка. Ця асоціація виявилася найбільш вираженою у разі раку дистального відділу шлунка. Таким чином, на підставі епідеміологічних досліджень, які в цілому показали, що інфікованість *H. pylori* більш ніж у 2 рази підвищує ризик виникнення аденокарциноми шлунка, роль *H. pylori* в етіології раку шлунка можна визнати доведеною [39-41].

Інфікування *H. pylori* також є причиною виникнення MALT-лімфоми шлунка [17, 42, 43]. Численні

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

дослідження вказують на те, що більше 90 % хворих на лімфому шлунка є носіями *H. pylori*, а інфікування цією бактерією в 3 рази і більше підвищує ризик розвитку MALT-лімфом [40, 42, 43]. Подібний зв'язок між інфекцією, спричиненою *H. pylori*, і виникненням лімфом інших локалізацій не був підтверджений [44-46]. Слід зазначити, що автори однієї з останніх робіт вперше представили статистично достовірні дані також про можливу асоціацію між інфікуванням *H. pylori* матері й ризиком подальшого розвитку лейкозу в дитини [47].

Високий ступінь асоціації *H. pylori* і MALT-лімфоми шлунка привів до формування гіпотези, що даний мікроорганізм забезпечує хронічну антигенну стимуляцію, сприяючи розвитку лімфоми в шлунку, тому останнім часом антибіотики часто включаються в схему комплексного лікування хворих з новоутвореннями такого роду [48]. Встановлено, що антибіотикотерапія може приводити до гістологічної регресії MALT-лімфом у більшості пацієнтів з інфекцією *H. pylori* [24, 49, 50]. Проте деякі дослідники все ж таки вважають, що з ряду методичних причин ефективність вживання антибіотиків у даної категорії хворих не можна визнати остаточно доведеною [51].

Механізми розвитку раку під впливом бактерій

Канцерогенез, або виникнення і розвитку в організмі злоякісних новоутворень, є багатостадійним процесом, що складається з трьох основних стадій: ініціації, промоції і прогресії [13]. На даний момент можна виділити декілька основних механізмів, які беруть участь у виникненні або прогресії раку під впливом бактерій або продуктів їх метаболізму: хронічне запалення, порушення нормального функціонування імунної системи організму «господаря», модуляція проліферативно-антипроліферативних й інших шляхів сигнальної трансдукції, а також індукція нестабільності геному клітин «господаря» [14, 26, 27, 52, 53].

Хронічне запалення. Розвиток хронічного запалення часто є характерною картиною, яка супроводжує багато інфекційних процесів. Основною ознакою інфекції *H. pylori* є розвиток хронічного запалення слизової оболонки шлунка, яке супроводжується локальною продукцією великих кількостей таких цитокінів, як IL-1 β , TNF- α і IL-8 [54, 55]. Показано, що у інфікованих *H. pylori* хворих на рак шлунка в сироватці крові спостерігаються також підвищені рівні супероксиддисмутази і малонового діальдегіду, що може свідчити про участь реактивних форм кисню й оксиду азоту, що вивільняють-

ся під час хронічного запалення, в процесі індукованого *H. pylori* канцерогенезу [56, 57].

Показано, що в процесі хронічного запалення, спричиненого *H. pylori*, важливу роль відіграє вакуолізуючий токсин VacA, який індукує посилення секреції прозапальних цитокінів [58]. В експериментах *in vitro* виявлено, що білок CagA, кодований острівцем патогенності *cag*, індукує експресію COX-1 (*cyclooxygenase*), а також підвищує експресію IL-8 [58]. Крім того, результати останніх досліджень свідчать про те, що в процесі індукованого *H. pylori* канцерогенезу можуть брати участь епігенетичні механізми регуляції експресії генів, зокрема, інфекція *H. pylori* індукує метилювання ряду генів у клітинах слизової оболонки шлунка, серед яких – ген COX-2 [59].

Порушення балансу між мікроорганізмами, що колонізують кишечник, також може призводити до розвитку запальних процесів [60]. Патогенетична роль нормальної кишкової мікрофлори в розвитку ентероколіту і раку кишечника була встановлена в експериментах з використанням C57Bl/6 IL-10-нокаутних мишей, введення яким пробіотичних бактерій штаму *Lactobacillus salivarius* spp. *salivarius* UCC118 значно знижувало інтенсивність запального процесу, а також частоту появи пухлин кишечника – з 50 до 10 % [61]. В експериментах *in vitro* виявлена здатність токсину *A Clostridium difficile* викликати гіперпродукцію клітинами раку кишечника такого медіатора хронічного запалення, як IL-8 [62].

Порушення нормального функціонування імунної системи організму «господаря».

Персистуючи в організмі, патогенні бактерії здатні викликати хронічну антигенну модуляцію імунної системи «господаря» для того, щоб уникнути розпізнавання й елімінації імунокомпетентними клітинами. Хронічна імуномодуляція часто негативно відображається на функціонуванні системи імунобіологічного нагляду організму; остання втрачає здатність зупинити проліферацію і клональну експансію виникаючих пухлинних клітин. До основних стратегій, за допомогою яких патогенні бактерії уникають впливу імунної системи, належать: утворення і вироблення різних варіантів бактерійних антигенів, пригнічення ряду важливих білків в організмі «господаря» (наприклад, антигенів гістосумісності), втручання в процесинг антигенів, інактивація комплементу, пригнічення функції антитіл та ін. [52].

Механізм модулюючої дії бактерій на імунну систему задіяний, наприклад, на перших етапах

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

патогенезу MALT-лімфом, що розвиваються під впливом хронічної антигенної стимуляції з боку *H. pylori* [16, 17]. Також було показано, що колонізація *H. pylori* слизової оболонки шлунка може викликати утворення аутоантитіл до парієтальних клітин, виробляючих кислоту, що призводить до постійної загибелі останніх і супроводжується гіперпроліферацією стовбурових клітин слизової оболонки шлунка, неминуче призводячи до формування аденоматозних вогнищ [63].

Модуляція проліферативно-антипроліферативних та інших шляхів сигнальної трансдукції в клітині. Процес хронічного запалення, як правило, характеризується підвищеною проліферативною активністю клітин запаленої ділянки, необхідною для швидкого відновлення пошкодженої клітинної популяції [64]. Тривала стимуляція поділу клітин може призвести до виникнення пухлини за рахунок накопичення мутацій в генах, які кодують білки, що відіграють важливу роль у процесах сигнальної трансдукції, клітинного циклу і забезпечують контроль проліферації клітин [53]. Одержані докази того, що *H. pylori* призводить до активації генів JNK (*c-Jun amino-terminal kinase*) [65] і фосфоліпази A₂ [66]. Експресія гену *cadE* *H. pylori* забезпечує опосередковану через мітоген-активовану протеїнкіназу підвищену активацію цикліну D1 [67], що асоціюється з укрій несприятливим прогнозом відносно виникнення раку легень і кишечника [68, 69]. Виявлено, що токсин *H. pylori* *VacA*, крім індукції вакуолізації й апоптозу, призводить до активації в клітинах p38 і ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) [58].

Запальний процес не завжди є типовою картиною бактерійної інфекції, що супроводжується активною клітинною проліферацією. Як приклади можна навести викликану *S. rodentium* гіперплазію слизової оболонки кишечника, яка лише зрідка супроводжується запальною реакцією [70]. *L. intracellularis* також викликає інфекційний процес, що індукує підвищену клітинну проліферацію з мінімальними ознаками запалення [71]. Подібно цьому, інфекція, викликана *Pasteurella multocida*, індукує гіперпроліферацію клітин при повній відсутності якого-небудь прояву імунної відповіді, звичайно характерного для розвитку запального процесу [72]. Важливою особливістю *P. multocida* є утворення мітогенного токсину PMT (*Pasteurella multocida toxin*), який, проникаючи в клітини, примушує їх долати контактне гальмування ймовірно за рахунок активації одного або декількох гетеромерних G-білків, що призводить до стимуляції

різних сигнальних шляхів регуляції клітинного поділу з участю цілого ряду протоонкогенів [58].

У патогенезі захворювань судин, спричинених представниками бактерій роду *Bartonella*, також присутній процес посиленої проліферації клітин. *Bartonella bacilliformis*, *B. quintana* або *B. henselae*, інфікуючи ендотелій судин людини, призводять до підвищеної проліферації ендотеліальних клітин, що клінічно виявляється у вигляді утворення пухлин судин, особливо в ситуації зниженого функціонування імунної системи організму [73, 74]. Крім того, пілі *B. henselae* індукують продукцію VEGF (*vascular endothelial growth factor*), що є потенційним мітогеном і стимулятором пухлинного ангіогенезу, що також може мати важливі наслідки як для ініціації, так і прогресії пухлинного росту [75].

Висловлено припущення, що *S. bovis* продукує канцероген, який викликає рак кишечника [76]. Ellmerich із співавторами [77] у своїх дослідженнях показали, що *S. bovis*, а також антигени клітинної стінки цієї бактерії здатні підвищувати не тільки продукцію IL-8 клітинами слизової оболонки кишечника у щурів, але й посилюють експресію таких проліферативних маркерів, як клітинний ядерний антиген проліферації і поліаміни. Дослідження Biarc із співавторами [78] продемонстрували, що антигени *S. bovis* мають високий ступінь спорідненості з багатьма мікробними патоген-асоційованими молекулярними патернами і після сполучення з відповідними розпізнавальними рецепторами на поверхні клітин можуть впливати на різні шляхи сигналіну, індукуючи запальну відповідь, проліферацію і трансформацію клітин.

Виявлено, що багато людських ізолятів *Escherichia coli* експресують цитотоксичний некротизуючий чинник (CNF), здатний активувати всі білки родини Rho, запускаючи каскад сигнальних подій, що призводять до поділу клітин, які до того перебували у стані спокою [79]. Епідермальний чинник пригнічення диференціювання (EDIN – *epidermal differentiation-inhibiting factor*), який експресується деякими штамами *Staphylococcus aureus*, при підшкірному введенні також здатний модифікувати Rho-білки і викликати транзиторну гіперплазію епідермісу [80]. Токсин *Bacteroides fragilis* (BFT) є металопротеазою, яка розщеплює E-кадгерин – білок, що відіграє важливу роль у міжклітинних взаємодіях. Крім того, BFT взаємодіє з цитоскелетом клітини через α - і β -катеніни, які мігрують з цитоплазми в ядро, зв'язуються з транскрипційними факторами й активують експресію

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

генів *c-myc* і цикліну D, що призводить до посиленої клітинної проліферації [81].

Порушення регуляції апоптозу у бік пригнічення або повної блокади цього процесу також є одним з важливих моментів, за рахунок якого бактерії проявляють свій онкогенний потенціал. Відомо, що інфікування клітин *Mycoplasma spp.* призводить до NF-κB (*nuclear factor κB*)-залежного пригнічення апоптозу, при цьому в клітинах відзначається підвищена експресія онкогенів *H-ras* і *c-myc* [26]. Підвищення активації COX2, спостережуване при ряді хронічних бактерійних інфекцій, наприклад, при викликаному *H. pylori* запальному процесі, також призводить до пригнічення апоптозу. Показано, що гіперекспресія COX2 у клітинах молочної залози трансгенних мишей викликає розвиток пухлин за рахунок гіперекспресії Bcl-2 і пригнічення апоптозу [82]. Бактерії роду *Bartonella* використовують подібні *H. pylori* стратегії для запобігання апоптозу інфікованих клітин [83]. За рахунок індукції IL-10 *S. pneumoniae* також викликає зниження регуляції апоптозу, що веде до хронізації інфекційного процесу [84, 85].

Індукція нестабільності геному клітин «господаря». Індукція нестабільності геному є ключовою подією в процесі канцерогенезу, призводячи до трансформації клітин з подальшою їх малігнізацією. Незважаючи на те, що цей механізм є більш характерним для канцерогенної дії агентів вірусної етіології, все ж таки є окремі повідомлення про те, що деякі бактерії і мікоплазми [86, 87] також можуть порушувати стабільність клітинного геному. Так, в експериментах *in vitro* показано дозозалежне утворення мікроядер у клітинах, інкубованих з лізатом *H. pylori* [88].

Є численні відомості про те, що багато бактерійних токсинів, які володіють ферментативною активністю, здатні безпосередньо пошкоджувати ДНК, інші опосередковано беруть участь у порушенні цілісності ДНК, провокуючи процес запалення, що супроводжується утворенням генотоксичних реактивних форм кисню й азоту [89]. Деякі бактерійні токсини володіють вираженою інгібіцією процесів репарації ДНК в клітині [58].

У пацієнтів з жовчнокам'яною хворобою цей механізм задіяний у виникненні й прогресії раку жовчних проток. Lowenfels [90] відзначив наявність зв'язку між неспецифічною бактерійною колонізацією жовчного міхура і розвитком жовчнокам'яної хвороби, а також злоякісних пухлин жовчного міхура. При цьому він припустив, що у хворих на калькульозний холецистит вторинна

бактерійна інфекція бере участь в утворенні метаболітів жовчних кислот з потенційною онкогенною активністю [91], тоді як Kinoshita і Gelboin [92] показали, що при дії бактерійної глюкуронідази на поліциклічні вуглеводні глюкуроніди жовчі утворюється активний проміжний продукт, який, зв'язуючись з ДНК, проявляє безпосередній генотоксичний ефект. Відносно недавно був знайдений і охарактеризований токсичний метаболіт *S. typhi* (CDT), який утворюється лише у разі внутрішньоклітинної локалізації цієї бактерії [93]. Роль зазначеного токсину в канцерогенезі жовчного міхура і печінки остаточно не з'ясована, хоча припускають, що CDT *S. typhi* реалізує онкогенний потенціал за рахунок безпосереднього генотоксичного ефекту [58].

Багато грамнегативних бактерій також утворюють CDT, субодиниця CdtB якого є ДНК-азою і, подібно до дії радіаційного випромінювання, спричинює двониткові розриви ДНК, що призводить до запуску репаративних механізмів і викликає зупинку клітинного циклу в точці G2, що супроводжується акумуляцією фосфорильованої форми циклін-залежної кінази 2 (*cyclin dependent kinase 2*, Cdc2), яка взаємодіє з цикліном B [94, 95].

Комплексність механізмів бактерійного канцерогенезу. Якщо розглядати канцерогенний вплив на організм людини і тварин окремо взятого виду бактерій, стає очевидним, що процес бактерійного канцерогенезу здійснюється якщо не за всіма, то за декількома з описаних вище механізмів, що згодом призводять до виникнення і прогресії раку. Один з цих механізмів може бути провідним, інші ж безпосередньо або опосередковано задіяні у здійсненні інших етапів канцерогенезу або ко-канцерогенезу. Типовим прикладом може бути *Campylobacter jejuni*, який, як було показано на моделі мишей-гнотобіонтів, персистуючи в пейєрових бляшках і мезентеріальних лімфатичних вузлах, секретує токсин CdtB, що ушкоджує ДНК в ядрах лімфоїдних клітин [96]. Разом з цим, *C. jejuni* здатний значно посилювати вироблення IgA В-лімфоцитами слизової оболонки кишечника. Хронічна персистуюча інфекція *C. jejuni* супроводжується безперервною стимуляцією секреторної активності В-клітин, що, у свою чергу, призводить до експансії клонів В-лімфоцитів, секретуючих IgA, і селекції клону, секретуючого α-важкі ланцюги IgA. Було показано, що ерадикація джерела персистуючого антигену за допомогою антибактерійної терапії може зупинити інтенсивну проліферацію популяції плазматичних клітин [97,

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

98]. Більше того, існує думка, що *C. jejuni* взагалі не відіграє первинної ролі у процесі лімфомогенезу в тонкому кишечнику, а може тільки сприяти процесу малігнізації в сприятливих умовах, що вже склалися [99].

Асоціативний зв'язок деяких інфекційних станів, викликаних бактерійними патогенами, з розвитком неопластичних процесів

Роль *S. typhi* у виникненні раку жовчного міхура і печінки. Найбільш доведеним прикладом асоціації інфекції з подальшим виникненням раку, за винятком *H. pylori*, є *S. enterica*, серовар *Typhi* (*S. typhi*) – бактерія, яка спричиняє черевний тиф і здатна призводити до хронічного інфікування жовчного міхура [100]. Порівняльні епідеміологічні дослідження, проведені Welton із співавторами [101], показали, що частота смертності від гепатобіліарного раку у жителів Нью-Йорка, які мали в анамнезі хронічне носійство *S. typhi*, була в 6 разів вища порівняно з перехворілими на тиф індивідами, в яких не формувалося хронічне бактеріоносійство. За допомогою подальших епідеміологічних досліджень вдалося підтвердити спостережувану закономірність [102, 103]. Подібний зв'язок між хронічним носійством *S. typhi/paratyphi* у людей, які перенесли вказані інфекції, і ризиком виникнення раку печінки був відзначений при дослідженні мешканців Великої Британії з тифом в анамнезі [104, 105]. Більше того, автори відзначають, що для цих хворих характерний значний ризик розвитку не тільки раку жовчних проток і печінки, але й злоякісних новоутворень інших локалізацій, серед яких пухлини підшлункової залози, легень і прямої кишки [104, 105]. Strom із співавторами [106] також повідомили про підвищений в 12 разів ризик виникнення раку жовчного міхура у хворих з Болівії і Мексики, які перенесли черевний тиф. Подібна ситуація була відзначена і в Північній Індії, де спостерігається дуже висока частота спалахів тифу [107, 108]. Крім того, Nath із співавторами [107] у своїх дослідженнях показали, що при аналізі мікробіологічних посівів жовчі пацієнтів з раком жовчного міхура і хворих з жовчнокам'яною хворобою за відсутності ознак неоплазії *S. typhi* набагато частіше виявлялася в першому, ніж у другому випадку.

Причетність *Chlamydia psittaci* до виникнення злоякісної лімфоми ока. Питання щодо ролі *C. psittaci* у виникненні й розвитку лімфоми ока залишається не до кінця з'ясованим. В 2004 р. Ferreri із співавторами [109] повідомили про те,

що ДНК *C. psittaci* була знайдена в 87 % випадків проаналізованих зразків тканини лімфоми придатків ока, і висунули припущення про безпосередню причетність даної бактерії до злоякісної трансформації лімфоїдної тканини. Це припущення підтверджувалося тим, що у 48 % пацієнтів з передбачуваною асоціацією між інфекцією *C. psittaci* і виникненням лімфоми ока спостерігалася повна або часткова ремісія пухлинного процесу після проведення антибіотикотерапії з використанням доксицикліну [110]. Подібний факт був підтверджений також у дослідженнях Moslehi із співавторами [111]. Проте однозначне тлумачення результатів, одержаних Ferreri із співавторами [110], значно утруднює той факт, що у хворих з лімфомою ока і невиявленою інфекцією *C. psittaci* також спостерігалася позитивна клінічна відповідь пухлини на терапію доксицикліном. Це наводить на думку про можливе існування інших чутливих до доксицикліну бактерій, що беруть участь в патогенезі лімфоми ока. Крім того, більшість інших епідеміологічних досліджень також не дозволяє встановити чіткий зв'язок між інфекцією, викликану *C. psittaci*, і виникненням злоякісної лімфоми ока [112-116]. Проте одні з останніх результатів досліджень, одержані Chanudet із співавторами [117], все ж таки підтверджують асоціативний зв'язок між *C. psittaci* і розвитком MALT-лімфом ока, однак при цьому вказують на надзвичайно високу варіабельність зазначеного явища.

Роль *C. pneumoniae* в розвитку раку легень. Достатньо успішними можна вважати дослідження щодо виявлення асоціації між *C. pneumoniae* і раком легень. Laurila із співавторами [118] в 1997 р. вперше припустили, що *C. pneumoniae* може брати участь у процесі канцерогенезу в легенях. Підставою для цього послужили два тісно зв'язаних між собою спостереження: по-перше, інфікування *C. pneumoniae* веде до підвищеного ризику хронічного бронхіту і бронхіальної астми [118, 119]; по-друге, такі умови створюють сприятливий ґрунт для підвищеного ризику розвитку раку легень [120]. У результаті було зроблено припущення про те, що в патогенезі раку легень провідну роль, очевидно, відіграє викликаний *C. pneumoniae* хронічний процес з участю основних медіаторів запалення [121]. Можлива асоціація хронічної інфекції *C. pneumoniae* і виникнення раку легень була вивчена щонайменше в 6 незалежних епідеміологічних дослідженнях у індивідів із серологічно підтвердженою інфекцією

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

C. pneumoniae в анамнезі. Аналіз результатів цих досліджень з високим ступенем достовірності вказує на значний ризик (від 50 до 100 %) розвитку раку легень у пацієнтів з підвищеним титром IgA до даної бактерії, що свідчить про її участь у патогенезі такої пухлини [122-124].

Інфікованість *C. pneumoniae* також значно підвищує ризик виникнення раку легень в індивідів, які курять, що свідчить про синергізм канцерогенної дії двох різних етіологічних чинників [123].

Роль *C. trachomatis* в утворенні злоякісних пухлин шийки матки і яєчника. Відомо, що *C. trachomatis* є одним з найпоширеніших патогенних агентів, що передається статевим шляхом. Тому цілий ряд досліджень був спрямований на вивчення можливої ролі цієї бактерії в патогенезі інвазивного раку шийки матки [125, 126]. Результати порівняно недавно опублікованих досліджень підтвердили існування високого ризику виникнення сквамозноклітинної карциноми шийки матки при інфікуванні *C. trachomatis*, проте з раніше встановленою в анамнезі інфекцією, викликаною вірусом папіломатозу [127]. Koskela із співавторами [128] виявили, що рівень антитіл до *C. trachomatis* серотипу G асоціюється, принаймні, з подвоєним ризиком виникнення раку шийки матки, враховуючи поправку на можливий вплив куріння і папіломавірусної інфекції. Дана асоціація пізніше була підтверджена і для інших серотипів *C. trachomatis* [129].

У наймасштабнішому дослідженні 117 жінок з раком яєчника Ness із співавторами [130] відзначили надзвичайно високу вірогідність виникнення раку в жінок, у цитологічних препаратах яких були знайдені елементарні тільця хламідій, а також у разі виявлення високого рівня антитіл до хламідійного білка теплового шоку 60-1. Проте, всупереч попередньому повідомленню, автори двох останніх досліджень не змогли підтвердити наявність асоціативного зв'язку між хламідійною інфекцією і розвитком раку яєчника [126, 131].

Участь *Mycoplasma sp.* у виникненні злоякісних новоутворень. Мікоплазми – дуже маленькі за розміром мікроорганізми з внутрішньоклітинним способом паразитування. Ці мікроорганізми призводять до формування в інфікованих клітинах різних хромосомних аномалій, наділяючи такі клітини певним онкогенним потенціалом [86, 87, 132, 133]. За допомогою методу ПЛР ДНК *Mycoplasma sp.* була виявлена в клітинах пухлин різної локалізації: рак шлунка – в 56 % випадків,

рак кишечника – в 55 %, рак стравоходу – в 51 %, рак легень – в 53 %, рак молочної залози і гліоми – в 40 % [134], рак нирки – в 71 % [135] і рак яєчника – в 59,3 % випадків [136]. У дітей з гострим лімфобластним лейкозом досліджувана частота була дуже низькою і коливалася в межах від 1,2 до 13 % [137]. Незважаючи на високий ступінь контамінації пухлин мікоплазмами, остаточна роль цих мікроорганізмів як ініціаторів або промоторів пухлинного росту не доведена. Хоча, як було показано, за рахунок розвитку синдрому набутого імунodefіциту пацієнтам з ослабленою імунною системою властиве надзвичайно високе інфікування *M. fermentans* і *M. penetrans*, індукуючих клітинну трансформацію [87], а також *M. hyorhinis*, яка здатна підвищувати інвазивність пухлинних клітин і пригнічувати їх контактне гальмування [138]. Результати деяких досліджень вказують також на асоціацію між інфекцією *M. pneumoniae* у матері та подальшим ризиком виникнення лейкозу у дитини [137, 139, 140]. Разом з цим, є роботи, які не виявили статистично достовірної кореляції цих двох явищ [47].

Причетність *Propionibacterium acnes* до розвитку раку простати. Як свідчать дані багатьох досліджень, запальні процеси в простаті також часто можуть бути асоційовані з інфекціями [141]. Хоча асоціація між *P. acnes* і простатитом не може свідчити про безпосередню участь цієї бактерії в індукції раку простати, сучасні дослідження свідчать про те, що хронічному запаленню належить провідна роль у розвитку такого типу раку [142]. Порівняно недавно Cohen et al. [143] повідомили про статистично достовірний зв'язок між запаленням, ступенем його прояву і частотою виявлення *P. acnes* в простаті у пацієнтів з необструктивним раком простати. Спостереження Shannon et al. [144] також вказують на причетність хронічного запалення, викликаного *P. acnes* в урогенітальному каналі чоловіків, до розвитку раку простати. Канцерогенна роль *P. acnes* була підтверджена в іншому ретроспективному дослідженні, в ході якого у цитологічному матеріалі хворих з гіперпластичними змінами епітелію простати і подальшим розвитком раку з високою частотою (біля 23 %) була виявлена 16S РНК даної бактерії [145].

Роль мікрофлори травного каналу у виникненні злоякісних новоутворень. Ще в 1970 р. було висунуте припущення про участь бактерійної мікрофлори травного каналу в патогенезі злоякісних новоутворень кишечника [146]. Незважаючи на те, що ще в 1951 р. McCoy і Mason [147]

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

вперше припустили існування взаємозв'язку між раком кишечника і інфекційним ендокардитом, тільки в 1974 р. асоціація між *S. bovis* і розвитком неопластичних процесів у прямій кишці була остаточно підтверджена [148-150]. Waisberg із співавторами [151] повідомляють про те, що, за даними різних авторів, частота асоціації між раком кишечника й інфекцією *S. bovis* складає від 25 до 80 %. При цьому показано, що злоякісні новоутворення можуть виникати в кишечнику через багато років після бактеріємії або інфекційного ендокардиту [152, 153]. Доведено, що високий рівень антитіл до *S. bovis* у сироватці крові може служити маркером, який вказує на ризик розвитку в майбутньому раку кишечника [154, 155].

Більше того, як виявилось, ендокардит, спричинений іншими стрептококами, серед яких *S. faecalis* і *S. equines* [151], а також бактеріємія, викликана *S. sanguis*, *S. equines*, *S. salivaris* і *S. Milleri*, також мають зв'язок з розвитком неопластичних процесів у кишечнику [156-160]. Одержані дані, які вказують ще й на можливу асоціацію між *Escherichia coli* і підвищеним ризиком виникнення колоректального раку [161].

Численними дослідженнями виявлена причетність популяцій *Bacteroides vulgatus*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus torques*, *S. hansenii*, *Bifidobacterium longum*, *R. albus*, *Peptostreptococcus productus*, *B. stercoris*, *B. angulatum*, *E. eligens*, *R. gnavus*, *Fusobacterium prausnitzii*, *E. cylindroids* до ризику появи і розвитку неопластичних утворень в кишечнику [60]. Проте факт, який свідчить про те, що *B. longum* і *B. angulatum*, а також загальна кількість біфідобактерій можуть бути асоційовані з високим ризиком виникнення раку кишечника, безпосередньо суперечить спостереженням, які підтверджують, що вживання препаратів на основі біфідобактерій може підвищувати захист проти виникнення пухлинного росту. Як виявилось, тільки *Lactobacillus S06* і *E. aerofaciens*, а також загальна кількість лактобацил статистично достовірно асоційовані з низьким ризиком розвитку малігнізації в кишечнику [162, 163].

Участь інших бактерій у процесі злоякісної трансформації клітин. У пошуку доказів можливої причетності бактерій до виникнення раку група учених з Великобританії спробувала виділити й ідентифікувати бактерії із зразків пухлинної тканини, одержаних від хворих зі сквамозноклітинною карциномою ротової порожнини [164]. У результаті в пухлинній тканині було знайдено й ідентифіковано надзвичайно широку не тільки за

видовою, але й за родовою приналежністю різноманітність бактерій. Більш того, як припускають дослідники, декілька видів бактерій були відкриті вперше. Чіткі відмінності при порівнянні видового складу бактерій, ізольованих з пухлинної тканини порівняно з контрольними зразками нормальних тканин, свідчать про певну специфічність колонізуючої пухлину мікрофлори, що також не виключає можливої участі її представників в якомусь-небудь з етапів ініціації або прогресії злоякісного росту.

Дуже цікавими є дослідження Fujiki із співавторами [165], вказуючі на існування в ротовій порожнині людини резистентного до тютюнового диму штаму *S. aureus*, володіючого вираженим канцерогенним потенціалом. Більш того, як показують результати досліджень цих авторів, куріння призводить не тільки до пригнічення росту більшості бактерій, що колонізують ротову порожнину, але й до спрямованої селекції не чутливих до тютюнового диму бактерій, здатних викликати рак.

Swidsinski із співавторами [166] при визначенні бактерій в зразках біопсії кишечника здорових людей і онкологічних хворих за допомогою методу ПЛР відзначали підвищену колонізацію внутрішньоклітинної *E. coli* слизової оболонки кишечника у пацієнтів з колоректальним раком порівняно з нормальною слизовою оболонкою.

В літературі останніх років описано декілька випадків виникнення пухлин, асоційованих з лімфоїдною тканиною бронхів – BALT-лімфом у хворих, інфікованих мікобактеріями [76, 167, 168]. Ці поодинокі випадки вказують на те, що хронічне запалення, викликане *Mycobacterium avium* або *M. tuberculosis*, може бути стимулом для розвитку даної онкопатології.

Показано, що *Borrelia burgdorferi* і *C. jejuni* досить часто асоціюються з MALT-лімфомами шкіри [169-172] і тонкого кишечника [45, 173] відповідно. Проте разом з цим, дані досліджень не дозволяють стверджувати про причетність *B. burgdorferi* до виникнення В-клітинної лімфоми шкіри, ймовірно, вказуючи на різний онкогенний потенціал різних штамів даної бактерії [174]. Причетність *C. jejuni* до виникнення лімфоми тонкого кишечника була доведена в дослідженнях із застосуванням методу ПЛР з праймерами до універсальної бактерійної 16S рДНК, а також FISH та імуногістохімічного методів аналізу. На користь певної ролі цієї бактерії у виникненні лімфопроліферативних новоутворень тонкого кишечника свідчать також спостереження стрімкої регресії захворювання у хво-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

рих після проведення курсу антибактерійної терапії [45].

Порівняно недавно з'явилися дані щодо *B. quintana* як причини виникнення пухлин судин у процесі перебігу бацилярного ангіоматозу у хворих на СНІД або осіб зі зниженим імунітетом [83]. Показано, що існування і ріст індукованих *Bartonella* судинних новоутворень залежать від присутності в пухлинному вогнищі даної бактерії, а у разі використання антибактерійної терапії часто вдається досягти ремісії або повної регресії пухлини [175].

Незважаючи на те, що *H. hepaticus* раніше вважалася бактерією, патогенною для мишей, в дослідженні Pradhan і Dali [176] показано, що ця бактерія також може мати відношення до виникнення раку жовчного міхура у людини. Із 7 пацієнтів з виявленою аденокарциномою жовчного міхура носіями інфекції, викликані *H. hepaticus*, виявилися 6 (85,7 %) пацієнтів, і лише в одного хворого ця бактерія не була знайдена.

Виявлена асоціація між інфікуванням *Clostridium septicum* і розвитком злоякісних новоутворень кишечника і гемобластозів, які відзначені у 81 % обстежених пацієнтів [177]. Також в літературі описаний єдиний випадок асоціації викликаного *S. trachomatis* кон'юнктивіту і MALT-лімфому ока [178].

Таким чином, представлені дані численних досліджень щодо ролі бактерійних інфекцій у процесі канцерогенезу часто дуже суперечливі, хоча більшість з них все ж таки підтверджує існування асоціативного зв'язку між деякими збудниками інфекційних захворювань і раком. У тих випадках, коли цей зв'язок можливий, але недостатньо достовірний, на допомогу можуть прийти масштабні епідеміологічні дослідження, а також більш глибоке вивчення механізмів участі бактерій у патогенезі раку, що, ймовірно, дозволить наблизитися до остаточного висновку про участь цілого ряду бактерійних інфекцій у процесі канцерогенезу.

Подвійна роль процесу запалення в імунобіологічному нагляді організму. Запалення є одним з можливих захисних механізмів з боку імунної системи, що запускаються у відповідь на вторгнення в організм інфекційного агента або фізико-хімічне пошкодження васкуляризованої тканини. Гостра запальна реакція, яка здатна запобігти розвитку генералізованого інфекційного процесу й обмежити розповсюдження патогену в організмі, є багатоступінчастим процесом, що починається з активації резидентних клітин неспе-

цифічного імунного захисту і каскаду комплементу, що приводить до вироблення і вивільнення ряду прозапальних цитокінів, протеаз і перфоруєчих мембрану агентів, рекрутуванню й активації інших запальних клітин з периферії, неспецифічному лізису і фагоцитозу чужорідних клітин і бактерій [64, 179].

Проте досить часто запалення набуває хронічної форми і при цьому характеризується млявим безсимптомним перебігом, а також відсутністю яких-небудь клінічних проявів. При цьому виникає великий ризик виникнення супутньої патології, у тому числі і злоякісних новоутворень. Одним з найочевидніших механізмів канцерогенної дії мікроорганізмів є запалення, зумовлене хронічною інфекцією [64, 179].

Припущення про те, що рак виникає в місцях хронічного запалення, було зроблено ще в 1863 р. Рудольфом Вірховим, який вважав, що різні «подразники» спочатку викликають пошкодження тканини, що спричиняє за собою запальний процес і, як наслідок, підвищену проліферацію клітин [64, 180, 181]. Показано, що хронічне запалення, викликане рядом бактерійних [18], вірусних [182] і паразитарних [18, 144] патогенів, безпосередньо причетне до виникнення раку. Якщо при проникненні якого-небудь інфекційного агенту в організмі не розвивається ефективна імунна відповідь, спрямована на знищення останнього, розвивається хронічний процес, і, чим довше він триває, тим вище вірогідність виникнення раку [18, 182, 183].

Гістопатологічні особливості хронічного запалення характеризуються превалюванням макрофагів і лімфоцитів, інтенсивним ростом структурно-гетерогенних і добре проникних малих кров'яних судин, фіброзом і некрозом [179]. Тривала стимуляція імунної системи антигенами мікробного походження, як правило, супроводжується надмірним синтезом і вивільненням клітинами імунної системи ряду медіаторів біологічної відповіді, таких як цитокіни, ферменти, простагландини, реактивні форми кисню й оксиду азоту, що бере участь в реалізації різних етапів запального процесу [64, 179]. Утворення цих субстанцій в організмі асоціюється з такими процесами, як підвищена клітинна проліферація, мутагенез, активація онкогенів і стимуляція ангіогенезу [184]. Багато які з цих субстанцій можуть брати безпосередню участь в процесі багатостадійного канцерогенезу. Різні реактивні форми кисню й азоту можуть пошкоджувати ДНК в окремих клітинах, які

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

надалі продукують клони генетично аномальних клітин унаслідок посиленої проліферації [64].

Клітини, що беруть активну участь в запаленні, у великих кількостях вивільняють метаболіти арахідонової кислоти, або так звані ейкозаноїди, включаючи лейкотрієни і простагландини, синтез яких регулюється COX-2. Показано, що клітини, які беруть участь в запаленні, а також трансформовані клітини характеризуються підвищеним рівнем експресії ізоформи COX-2. При цьому метаболіти арахідонової кислоти, що утворюються під контролем даного ферменту, мають вплив на різні шляхи канцерогенезу [179]. Результати ряду епідеміологічних досліджень свідчать про те, що нестероїдні протизапальні препарати, основною мішенню яких є COX-2, значно знижують ризик розвитку злоякісних новоутворень травного каналу [185, 186]. Разом з цим є повідомлення про підвищену експресію зазначеного ферменту в клітинах колоректального раку, яка складає до 85 % випадків [187]. Через продукцію простагландинів COX-2 сприяє клітинній проліферації [188], ангиогенезу [189], а також пригніченню апоптозу [190].

За рахунок своїх виражених ангиогенних властивостей IL-8 також діє як промотор пухлинного росту в разі недрібноклітинного раку легень у людини [123]. Деякі вчені вважають, що індуквана бактеріями активація експресії гену TNF- α часто може бути важливим біомаркером канцерогенезу в організмі людини [191].

Велика кількість експериментальних, клінічних та епідеміологічних досліджень свідчить про те, що багато бактерійних субстанцій володіють вираженою протипухлинною дією за рахунок індукції в організмі неспецифічної імунної відповіді, що супроводжується гострою запальною реакцією [27]. Ще в 1934 р. С. Jacobsen [192] стверджував, що зростання частоти виникнення раку на початку XX століття пов'язане з очевидним прогресом у боротьбі з гострими інфекційними хворобами. Ця думка була неодноразово підтверджена іншими дослідниками, які відзначали, що в країнах з підвищеною смертністю від інфекційних хвороб, населення яких постійно стикається із загрозою перенесення гострих інфекційних захворювань, захворюваність і смертність від раку набагато нижчі [193, 194].

Роль гострого запалення, зумовленого інфекційними агентами або продуктами їх метаболізму, в гальмуванні пухлинного росту і формуванні протективного протипухлинного імунітету відома ще

з часів відкриття, зробленого в 1880 р. нью-йоркським хірургом W. Coley, який поклав початок так званої «імуностимулюючої» терапії раку [195]. Цей лікар-онколог вперше застосував абсолютно нову для свого часу стратегію лікування онкологічних хворих: він вводив живі бактерії *S. pyogenes* окремо або разом із *Serratia marcescens* безпосередньо в пухлину, а також достатньо успішно застосовував неочищені бактерійні екстракти, що одержали назву «токсини Coley». А. Krieg з колегами в середині 90-х років XX століття знайшли виражені імуностимулюючі і протипухлинні властивості бактерійної ДНК [196]. Для пояснення імуностимулювальної активності ДНК, що містить неметильовані CpG-последовності, була висунута теорія «сигналу небезпеки», згідно з якою бактерійна ДНК, потрапивши в організм, сприймається імунною системою як патогенний агент, здатний викликати інфекційний процес [197]. Реакція організму на CpG ДНК, у першу чергу, полягає в стрімкій і могутній активації різних неспецифічних механізмів імунного захисту, що є першою «лінією оборони» проти інфекційних збудників, паразитів і трансформованих клітин [198, 199]. Це відкриття на сьогодні дозволило створити цілий ряд синтетичних олігонуклеотидних аналогів CpG ДНК, що ефективно застосовуються в імунотерапії різних захворювань і раку в тому числі [198, 199, 200].

Таким чином, активація імунної відповіді, характерної для гострого запалення, що розвивається в організмі у відповідь на попадання потенційно небезпечного інфекційного агента, не тільки спрямована на запобігання загрози розвитку інфекції, але також може використовуватися як успішна стратегія для боротьби з раком, тоді як процес хронічного запалення достатньо часто є однією з провідних причин виникнення раку в організмі.

Висновок

Незважаючи на численні докази участі ряду патогенних бактерій у виникненні й розвитку раку в організмі людини, на сьогодні тільки *H. pylori* включений робочою групою Міжнародного агентства з вивчення раку у список потенційно небезпечних канцерогенів бактерійної етіології. Проте результати багатьох експериментальних і клінічних досліджень дозволяють не тільки говорити про причетність багатьох збудників хронічних інфекційних захворювань до розвитку в організмі неопластичних змін, але й віднести їх до категорії важливих біомаркерів ризику виник-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

нення злякисних новоутворень. Залишається загадкою, чому, враховуючи велику кількість існуючих збудників бактерійних інфекцій у людини, тільки в небагатьох випадках вдалося простежити асоціативний зв'язок з розвитком раку. Передбачуваних пояснень цьому може бути декілька: а) рак і більшість хронічних бактерійних інфекцій характеризуються тривалим безсимптомним періодом, протягом якого на патогенез цих захворювань може впливати багато ендо- або екзогенних чинників, здатних як посилювати, так і ослабляти канцерогенний ефект хронічного запалення; б) вплив на організм хворих різних ксенобіотиків у процесі лікування зумовлює участь у процесі канцерогенезу інших чинників ризику виникнення раку; в) роль генетичного поліморфізму, що пояснює різну сприйнятливість окремих індивідів людської популяції до інфекційних агентів і відповідну схильність до подальшого виникнення неоплазії.

Багато з одержаних на сьогодні фактів канцерогенної дії бактерій або їх метаболітів вимагають подальшого підтвердження з використанням більш адекватних експериментальних модельних систем, наприклад, трансгенних тварин, що володіють генетичною схильністю до розвитку різних злякисних новоутворень. Це дозволить більш точно встановити можливу дію бактерійних агентів на процес канцерогенезу.

Одним з багатьох невирішених питань залишається можливість зміни природної історії розвитку раку в організмі шляхом проведення корекції мікрофлори кишечника за допомогою вживання пробіотиків і вакцинних препаратів.

Подальше виявлення й ідентифікація інфекційних агентів бактерійної природи, здатних призводити до виникнення і розвитку в організмі раку, а також глибше вивчення механізмів бактерійного канцерогенезу в майбутньому дозволять розробити нові стратегії в діагностиці та лікуванні онкологічних хворих.

Література

1. Russell W. An address on a characteristic organism of cancer // *Br. Med. J.* – 1890. – N 2. – P. 1356-1360.
2. Russell W. The parasite of cancer // *Lancet.* – 1899. – V. 153, N 3948. – P. 1138-1141.
3. Young J. Description of an organism obtained from carcinomatous growths // *Edinburgh. Med. J. (New Series).* – 1921. – N 27. – P. 212-221.
4. Nuzum J.W. The experimental production of metastasizing carcinoma in the breast of the dog and primary epithelioma in man by repeated inoculation of a micrococcus isolated from human breast cancer // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1925. – N 11. – P. 343-352.
5. Scott M.J. The parasitic origin of carcinoma // *Northwest Med.* – 1925. – N 24. – P. 162-166.
6. Cantwell A.R.Jr. The Cancer microbe: the hidden killer in cancer, AIDS, and other immune diseases. – Los Angeles: Aries Rising Press. – 1990. – 210 p.
7. Diller I.C. Growth and morphologic variability of pleomorphic, intermittently acid-fast organisms isolated from mouse, rat, and human malignant tissues // *Growth.* – 1962. – N 26. – P. 181-209.
8. Seibert F.B., Yeomans F., Baker J.A. et al. Bacteria in tumors // *Trans. N.Y. Acad. Sci.* – 1972. – V. 34, N 6. – P. 504-533.
9. Alexander-Jackson E. A specific type of microorganism isolated from animal and human cancer: Bacteriology of the organism // *Growth.* – 1954. – N 18. – P. 37-51.
10. Livingston-Wheeler V.W.C., Wheeler O.W. The Microbiology of Cancer. – San Diego: Livingston Wheeler Medical Clinic Publication. – 1977.
11. Pisani P., Parkin D.M., Munoz N., Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990 // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1997. – V. 6, N 6. – P. 387-400.
12. Ames B.N., Gold L.S. The causes and prevention of cancer: gaining perspective. *Environ. Health Perspect.* – 1997. – V. 105, Suppl. 4. – P. 865-873.
13. Канцерогенез: Руководство / Под ред. Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
14. Vogelmann R., Amieva M.R. The role of bacterial pathogens in cancer // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2007. – V. 10, N 1. – P. 76-81.
15. Zhang C., Yamada N., Wu Y.L. et al. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – V. 11, N 6. – P. 791-796.
16. Hsu P.I., Lai K.H., Hsu P.N. et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric malignancy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – V. 102, N 4. – P. 725-730.
17. Wotherspoon A.C., Ortiz-Hidalgo C., Falzon M.R., Isaacson P.G. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma // *Lancet.* – 1991. – V. 338. – P. 1175-1176.
18. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, Liver Flukes, and Helicobacter pylori // *Lyon: IARC.* – 1994. – V. 61. – P. 177-240.
19. Nedrud J.G. Animal models for gastric Helicobacter immunology and vaccine studies // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 1999. – N 24. – P. 243-250.
20. Watanabe T., Tada M., Nagai H. et al. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils // *Gastroenterology.* – 1998. – V. 115. – P. 642-648.
21. Blaser M.J., Perez-Perez G.I., Kleanthous H. et al. Infection with Helicobacter pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach // *Cancer Res.* – 1995. – N 55. – P. 2111-2115.
22. Peek R.M., Moss S.F., Tham K.T., et al. Helicobacter pylori cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1997. – N 89. – P. 863-868.
23. Erdman S.E., Correa P., Coleman L.A. et al. Helicobacter mustelae associated gastric MALT lymphoma in ferrets // *Am. J. Pathol.* – 1997. – N. 151. – P. 273-280.
24. Montalban C., Santon A., Boixeda D., Bellas C. Regression of gastric high-grade mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma after Helicobacter pylori eradication // *Gut.* – 2001. – N 49. – P. 584-587.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

25. Caygill C.P.J. Bacterial infection and human cancer: association or causation? // *Commun. Dis. Rep. CDR Rev.* – 1992. – V. 2, N 1. – P. 7-9.
26. Lax J.L., Thomas W. How bacteria could cause cancer: one step at a time // *Trends Microbiol.* – 2002. – V. 10, N 6. – P. 293-299.
27. Mager D. Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review // *J. Transl. Med.* – 2006. – N 4. – P. 14-31.
28. Parsonnet J. Bacterial infection as a cause of cancer // *Env. Health Perspect.* – 1995. – N 103, Suppl. 8. – P. 263-268.
29. Kuhn R., Lohler J., Rennick D. et al. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis // *Cell.* – 1993. – V. 75. – P. 263-274.
30. Barthold S.W., Jonas A.M. Morphogenesis of early 1, 2-dimethylhydrazine-induced lesions and latent period reduction of colon carcinogenesis in mice by a variant of *Citrobacter freundii* // *Cancer Res.* – 1977. – V. 37. – P. 4352-4360.
31. Newman J.V., Kosaka T., Sheppard B.J. et al. Bacterial infection promotes colon tumorigenesis in *ApcMin/+* mice // *J. Infect. Dis.* – 2001. – V. 184. – P. 227-230.
32. Ward J.M., Anver M.R., Haines D.C., Benveniste R.E. Chronic active hepatitis in mice caused by *Helicobacter hepaticus* // *Am. J. Pathol.* – 1994. – V. 145. – P. 959-968.
33. Balish E., Warner T. *Enterococcus faecalis* induces inflammatory bowel disease in interleukin-10 knockout mice // *Am. J. Pathol.* – 2002. – V. 160. – P. 2253-2257.
34. Abrams G.D., Schneider H., Formal S.B., Spintz H. Cellular renewal and mucosal morphology in experimental enteritis // *Lab. Invest.* – 1963. – V. 12. – P. 1241-1248.
35. McOrist S., Gebhart C.J., Lawson G.H. Enterocyte proliferation and intracellular bacteria in animals // *Gut.* – 1994. – V. 35. – P. 1483-1486.
36. Magnusson P.K.E., Enroth H., Eriksson I. et al. Gastric cancer and human leukocyte antigen: distinct Dq and DR alleles are associated with development of gastric cancer and infection by *Helicobacter pylori* // *Cancer Res.* – 2001. – N 61. – P. 2684-2689.
37. Минушкин О.Н., Бурков С.Г., Бурдина Е.Г., Сербин А.М. Некоторые аспекты взаимосвязи хеликобактерной инфекции, полипоза и рака желудка // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол.* – 2001. – № 3. – С. 7-10.
38. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – V. 345, N 11. – P. 784-789.
39. Роккасс Ф. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака желудка: современные доказательства // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол.* – 2002. – № 3. – С. 66-70.
40. Фишелева Е.Л. *Helicobacter pylori* и злокачественные опухоли желудка // *Там же.* – 1996. – Том 6, № 4. – С. 23-25.
41. Peek R.M.J., Crabtree J.E. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia // *J. Pathol.* – 2006. – V. 208, N 2. – P. 233-248.
42. Bouzourene H., Haefliger T., Delacretaz F., Saraga E. The role of *Helicobacter pylori* in primary gastric MALT lymphoma // *Histopathology.* – 1999. – V. 34, N 2. – P. 118-123.
43. Gisbert J.P., Aguado B., Luna M. et al. Gastric MALT lymphoma: clinical characteristics and prevalence of *H. pylori* infection in a series of 37 cases // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2006. – V. 98, N 9. – P. 655-665.
44. Grunberger B., Wöhrer S., Streubel B. et al. Antibiotic treatment is not effective in patients infected with *Helicobacter pylori* suffering from extragastric MALT lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – V. 24, N 9. – P. 1370-1375.
45. Lecuit M., Abachin E., Martin A. et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni* // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – V. 350, N 3. – P. 239-248.
46. Malekzadeh R., Kaviani M.J., Tabei S.Z. et al. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and immunoproliferative small intestinal disease // *Arch. Iran Med.* – 1999. – N 2. – P. 1-4.
47. Lehtinen M., Ogmundsdottir H.M., Bloigu A. et al. Associations between three types of maternal bacterial infection and risk of leukemia in the offspring // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – V. 162, T 7. – P. 662-667.
48. Bertoni F., Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal zone lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – T. 23. – P. 6415-6420.
49. Fischbach W., Goebeler-Kolve M.E., Dragosics B. et al. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series // *Gut* – 2004. – V. 53, T. 1. – P. 34-37.
50. Zucca E., Bertoni F., Roggero E., Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type // *Blood.* – 2000. – V. 96. – P. 410-419.
51. Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне // *Практ. онкол.* – 2001. – №3 (7). – С. 3-8.
52. Herrera L.A., Benitez-Bribiesca L., Mohar A., Ostrosky-Wegman P. Role of infectious diseases in human carcinogenesis // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2005. – V. 45, N 2-3. – P. 284-303.
53. Moore M.A., Tsuda H. Chronically elevated proliferation as a risk factor for neoplasia // *Eur. J. Cancer Prev.* – 1998. – V. 7, N 5. – P. 353-385.
54. Crabtree J.E., Shallcross T.M., Heatley R.V., Wyatt J.I. Mucosal tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis // *Gut.* – 1991. – V. 32. – P. 1473-1477.
55. Crabtree J.E., Wyatt J.I., Trejdosiewicz L.K. et al. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal and neoplastic gastroduodenal mucosa // *J. Clin. Pathol.* – 1994. – V. 47. – P. 61-66.
56. Khanzode S.S., Khanzode S.D., Dakhale G.N. Serum and plasma concentration of oxidant and antioxidants in patients of *Helicobacter pylori* gastritis and its correlation with gastric cancer // *Cancer Lett.* – 2003. – V. 195, N 1. – P. 27-31.
57. Naito Y., Yoshikawa T. Molecular and cellular mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation and oxidative stress // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002. – V. 33, N 3. – P. 323-336.
58. Lax A.J. Opinion: Bacterial toxins and cancer – a case to answer? // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2005. – V. 3, N 4. – P. 343-349.
59. Ushijima T. Epigenetic field for cancerization // *J. Biochem. Mol. Biol.* – 2007. – V. 40, N 2. – P. 142-150.
60. Yang L., Pei Z. Bacteria, inflammation, and colon cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – V. 12, N 42. – P. 6741-6746.
61. O'Mahony L., Feeney M., O'Halloran S. et al. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumour development in IL-10 knockout mice // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – V. 15. – P. 1219-1225.
62. Jung H.C., Eckmann L., Yang S.K., et al. A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion // *J. Clin. Invest.* – 1995. – V. 95, N 1. – P. 55-65.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

63. Guruge J.L., Falk P.G., Lorenz R.G. et al. Epithelial attachment alters the outcome of *Helicobacter pylori* infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – V. 95. – P. 3925-3930.
64. Infection and inflammation: impacts on oncogenesis / Ed. by T. Dittmar, K.S. Zaenker, A. Schmidt, Karger. – 2006. – 246 p.
65. Mitsuno Y., Yoshida H., Maeda S. et al. *Helicobacter pylori* induces transactivation of SRE and AP-1 through the ERK signalling pathway in gastric cancer cells // *Gut.* – 2001. – V. 49. – P. 18-22.
66. Nardone G., Holicky E.L., Uhl J.R. et al. In vivo and in vitro studies of cytosolic phospholipase A2 expression in *Helicobacter pylori* infection // *Infect. Immun.* – 2001. – V. 69. – P. 5857-5863.
67. Hirata Y., Maeda S., Mitsuno Y. et al. *Helicobacter pylori* activates the cyclin D1 gene through mitogenactivated protein kinase pathway in gastric cancer cells // *Ibid.* – 2001. – V. 69. – P. 3965-3971.
68. Jin M., Inoue S., Umemura T., et al. Cyclin D1, p16 and retinoblastoma gene product expression as a predictor for prognosis in non-small cell lung cancer at stages I and II // *Lung Cancer.* – 2001. – V. 34. – P. 207-218.
69. Pasz-Walczak G., Kordek R., Faflik M. P21 (WAF1) expression in colorectal cancer: correlation with p53 and cyclin D1 expression, clinicopathological parameters and prognosis // *Pathol. Res. Pract.* – 2001. – V. 197. – P. 683-689.
70. Luperchio S.A., Schauer D.B. Molecular pathogenesis of *Citrobacter rodentium* and transmissible murine colonic hyperplasia // *Microbes Infect.* – 2001. – N 3. – P. 333-340.
71. Smith D.G.E., Lawson G.H.K. *Lawsonia intracellularis*: getting inside the pathogenesis of proliferative enteropathy // *Vet. Microbiol.* – 2001. – V. 82. – P. 331-345.
72. Lax A.J., Grigoriadis A.E. *Pasteurella multocida* toxin: the mitogenic toxin that stimulates signalling cascades to regulate growth and differentiation // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2001. – V. 291. – P. 261-268.
73. Dehio C. Interactions of *Bartonella henselae* with vascular endothelial cells // *Curr. Opin. Microbiol.* – 1999. – N 2. – P. 78-82.
74. Dehio C. Recent progress in understanding *Bartonella*-induced vascular proliferation // *Ibid.* – 2003. – V. 6, N 1. – P. 61-65.
75. Kempf V.A., Volkmann B., Schaller M. et al. Evidence of a leading role for VEGF in *Bartonella henselae*-induced endothelial cell proliferations // *Cell Microbiol.* – 2001. – N 3. – P. 623-632.
76. Klein T.O., Soll B.A., Issel B.F., Fraser C. Bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma and *Mycobacterium tuberculosis* infection: an unusual case and a review of the literature // *Respir. Care.* – 2007. – V. 52, N 6. – P. 755-758.
77. Ellmerich S., Schuller M., Duranton B. et al. Promotion of intestinal carcinogenesis by *Streptococcus bovis* // *Carcinogenesis.* – 2000. – V. 21, N 4. – P. 753-756.
78. Biarc J., Nguen I.S., Pini A. et al. Carcinogenic properties of proteins with pro-inflammatory activity from *Streptococcus infantarius* (formely *S. bovis*) // *Ibid.* – 2004. – V. 25, N 8. – P. 1477-1484.
79. Landraud L., Pulcini C., Gounon P. et al. *E. coli* CNF1 toxin: a two-in-one system for host-cell invasion // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2004. – V. 293, N 7-8. – P. 513-518.
80. Sugai M., Hashimoto K., Kikuchi A. et al. Epidermal cell differentiation inhibitor ADP-ribosylates small GTP-binding proteins and induces hyperplasia of epidermis // *J. Biol. Chem.* – 1992. – V. 267, N 4. – P. 2600-2604.
81. Wu S., Morin P.J., Maouyo D., Sears C.L. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces c-Myc expression and cellular proliferation // *Gastroenterology.* – 2003. – V. 124, N 2. – P. 392-400.
82. Liu C.H., Chang S.H., Narko K. et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice // *Biol. Chem.* – 2001. – V. 276, N 21. – P. 18563-18569.
83. Dehio C. *Bartonella*-host-cell interactions and vascular tumour formation // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2005. – V. 3, N 8. – P. 621-631.
84. Fan T., Lu H., Hu H. et al. Inhibition of apoptosis in chlamydia-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome c release and caspase activation // *J. Exp. Med.* – 1998. – V. 187, N 4. – P. 487-496.
85. Geng Y., Shane R.B., Berencsi K. et al. *Chlamydia pneumoniae* inhibits apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells through induction of IL-10 // *J. Immunol.* – 2000. – V. 164, N 10. – P. 5522-5529.
86. Leung W.K., Kim J.J., Kim J.G. et al. Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer // *Am. J. Pathol.* – 2000. – V. 156, N 2. – P. 537-543.
87. Tsai S., Wear D.J., Shih J.W., Lo S.C. *Mycoplasmas* and oncogenesis: persistent infection and multistage malignant transformation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – V. 92, N 22. – P. 10197-10201.
88. Schmausser B., Mueller S.O., Eck M. et al. *Helicobacter pylori* induces DNA damage in vitro // *Cancer Lett.* – 2000. – V. 152, N 2. – P. 145-149.
89. Haqqani A.S., Sandhu J.K., Birnboim H.C. Expression of interleukin-8 promotes neutrophil infiltration and genetic instability in mutator tumors // *Neoplasia.* – 2000. – N 2. – P. 561-568.
90. Lowenfels A.B. Does bile promote extra-colonic cancer? // *Lancet.* – 1978. – V. 2, N 8083. – P. 239-241.
91. Lowenfels A.B., Domellöf L., Lindström C.G. et al. Cholelithiasis, cholecystectomy, and cancer: a case-control study in Sweden // *Gastroenterology.* – 1982. – V. 83, N 3. – P. 672-676.
92. Kinoshita N., Gelboin H.V. β -glucuronidase catalysed hydrolysis of benzo[a]pyrene-3-glucuronide and binding to DNA // *Science.* – 1978. – V. 199. – P. 307-310.
93. Haghjoo E., Galán J.E. *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. – V. 101, N 13. – P. 4614-4619.
94. Frisan T., Cortes-Bratti X., Thelestam M. Cytolethal distending toxins and activation of DNA damage-dependent checkpoint responses // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2002. – V. 291, N 6-7. – P. 495-499.
95. Hassane D.C., Lee R.B., Pickett C.L. *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin promotes DNA repair responses in normal human cells // *Infect. Immun.* – 2003. – V. 71, N 1. – P. 541-545.
96. Lara-Tejero M., Galón J.E. A bacterial toxin that controls cell cycle progression as a deoxyribonuclease I-like protein // *Science.* – 2000. – V. 290, N 5490. – P. 354-357.
97. Ogra P.L., Lamm M.E., Mestecky J., et al. *Mucosal immunology.* – 2nd ed.— San Diego: Academic Press. – 1999. – V. 1.
98. Skirrow M.B., Blaser M.J. *Campylobacter jejuni* // Blaser M.J., Smith P.D., Ravdin J.I., Greenberg H.B., Guerrant R.L.,

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

- eds. Infections of the gastrointestinal tract. – New York: Raven Press, 1995. – P. 825–848.
99. Parsonnet J., Isaacson F.R., Path C. Bacterial infection and MALT lymphoma // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – V. 350, N 3. – P. 213-215.
100. Lazcano-Ponce E.C., Miquel J.F., Mutoz N. et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer // *CA Cancer J. Clin.* – 2001. – V. 51. – P. 349-364.
101. Welton J.C., Marr J.S., Friedman S.M. Association between hepatobiliary cancer and typhoid carrier state // *Lancet.* – 1979. – N 1. – P. 791-794.
102. El-Zayadi A., Ghoneim M., Kabil S.M. et al. Bile duct carcinoma in Egypt; possible etiological factors // *Hepato-Gastroenterol.* – 1991. – V. 38. – P. 337-340.
103. Mellema A., Gaarsley K. Risk of hepatobiliary cancer in carriers of Salmonella typhi // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1988. – V. 80. – P. 288.
104. Caygill C.P.J. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers // *Lancet.* – 1994. – N 343. – P. 83-84.
105. Caygill C.P.J., Braddick M., Hill M.J. et al. The association between typhoid carriage, typhoid infection and subsequent cancer at a number of sites // *Eur. J. Cancer Prev.* – 1995. – N 4. – P. 187-193.
106. Strom B.L., Soloway R.D., Rios-Dalenz J.L. et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study // *Cancer.* – 1995. – V. 76, N 10. – P. 1747-1756.
107. Nath G., Singh H., Shukla V.K. Chronic typhoid carriage and carcinoma of the gallbladder // *Eur. J. Cancer Prev.* – 1997. – N 6. – P. 557-559.
108. Shukla V.K., Singh H., Pandey M. et al. Carcinoma of the gallbladder – is it a sequel of typhoid? // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – N 45. – P. 900-903.
109. Ferreri A.J., Guidoboni M., Ponzoni M. et al. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2004. – V. 96, N 8. – P. 586-594.
110. Ferreri A.J., Ponzoni M., Guidoboni M., et al. Bacteria-eradicating therapy with doxycycline in ocular adnexal MALT lymphoma: a multicenter prospective trial // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – V. 98, N 19. – P. 1375-1382.
111. Moslehi R., Devesa S.S., Schairer C., Fraumeni J.F. Rapidly increasing incidence of ocular non-hodgkin lymphoma // *Ibiol.* – 2006. – V. 98, N 13. – P. 936-939.
112. Gracia E., Froesch P., Mazzucchelli L., et al. Low prevalence of Chlamydia psittaci in ocular adnexal lymphomas from Cuban patients // *Leuk. Lymphoma.* – 2007. – V. 48, N 1. – P. 104-108.
113. Mulder M.M., Heddema E.R., Pannekoek Y. et al. No evidence for an association of ocular adnexal lymphoma with Chlamydia psittaci in a cohort of patients from the Netherlands // *Leuk. Res.* – 2006. – V. 30, N 10. – P. 1305-1307.
114. Rosado M.F., Byrne G.E., Ding F., et al. Ocular adnexal lymphoma: a clinicopathologic study of a large cohort of patients with no evidence for an association with Chlamydia psittaci // *Blood.* – 2006. – V. 107, N 2. – P. 467-472.
115. Vargas R.L., Fallone E., Felgar R.E. et al. Is there an association between ocular adnexal lymphoma and infection with Chlamydia psittaci? The University of Rochester experience // *Leuk. Res.* – 2006. – V. 30, N 5. – P. 547-551.
116. Zucca E., Bertoni F. Chlamydia or not Chlamydia, that is the question: which is the microorganism associated with MALT lymphomas of the ocular adnexa? // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – V. 98, N 19. – P. 1348-1349.
117. Chanudet E., Zhou Y., Bacon C.M., et al. Chlamydia psittaci is variable associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions // *J. Pathol.* – 2006. – V. 209. – P. 344-351.
118. Laurila A.L., Von Hertzen L., Saikku P. Chlamydia pneumoniae and chronic lung diseases // *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* – 1997. – N 104. – P. 34-36.
119. Hammerschlag M.R. Chlamydia pneumoniae and the lung // *Eur. Respir. J.* – 2000. – V. 16, N 5. – P. 1001-1007.
120. Littman A.J., Thornquist M.D., White E. et al. Prior lung disease and risk of lung cancer in a large prospective study // *Cancer Causes Control.* – 2004. – V. 15, N 8. – P. 819-827.
121. Laurila A.L., Anttila T., Laara E. et al. Serological evidence of an association between Chlamydia pneumoniae infection and lung cancer // *Int. J. Cancer.* – 1997. – V. 74, N 1. – P. 31-34.
122. Kocazeybek B. Chronic Chlamydia pneumoniae infection in lung cancer, a risk factor: a case-control study // *J. Med. Microbiol.* – 2003. – V. 52, N 8. – P. 721-726.
123. Littman A.J., Jackson L.A., Vaughan T.L. Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – V. 14, N 4. – P. 773-778.
124. Littman A.J., White E., Jackson L.A. et al. Chlamydia pneumoniae infection and risk of lung cancer // *Ibid.* – 2004. – V. 13, N 10. – P. 1624-1630.
125. Кисина В.И., Новикова Е. Г., Михалко О.Е. и др. Роль инфекционных агентов в патологии шейки матки // *Рос. онкол. журн.* – 2000. – № 2. – С. 18-26.
126. Мухтарулина С.В., Ашрафян Л.А., Киселев В. и др. Вирусная и бактериальная инфекции при злокачественных эпителиальных опухолях яичников // *Там же.* – 2006. – № 3. – С. 11-15.
127. Smith J.S., Munoz N., Herrero R. et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines // *J. Infect. Dis.* – 2002. – V. 185, N 3. – P. 324-321.
128. Koskela P., Anttila T., Bjorge T. et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer // *Int. J. Cancer.* – 2000. – V. 85, N 1. – P. 35-39.
129. Anttila T., Saikku P., Koskela P. et al. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma // *JAMA.* – 2001. – V. 285, N 1. – P. 47-51.
130. Ness R.B., Goodman M.T., Shen C., Brunham R.C. Serologic evidence of past infection with Chlamydia trachomatis, in relation to ovarian cancer // *J. Infect. Dis.* – 2003. – V. 187, N 7. – P. 1147-1452.
131. Wong A., Maclean AB., Furrows S.J., et al. Could epithelial ovarian cancer be associated with chlamydial infection? // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2007. – V. 28, N 2. – P. 117-120.
132. Cimolai N. Do mycoplasmas cause human cancer? // *Can. J. Microbiol.* – 2001. – V. 47, N 8. – P. 691-697.
133. Feng S.H., Tsai S., Rodriguez J., Lo S.C. Mycoplasma infections prevent apoptosis and induce malignant transformation of interleukin-3-dependent 32D hematopoietic cells // *Mol. Cell Biol.* – 1999. – V. 19, N 2. – P. 7995-8002.
134. Huang S., Li J.Y., Wu J. et al. Mycoplasma infections and different human carcinomas // *World J. Gastroenterol.* – 2001. – V. 7, N 2. – P. 266-269.
135. Pehlivan M., Pehlivan S., Onay H., et al. Can mycoplasma-mediated oncogenesis be responsible for formation of conventional renal cell carcinoma? // *Urology.* – 2005. – V. 65, N 2. – P. 411-414.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

136. Chan P.J., Seraj I.M., Kalugdan T.H., King A. Prevalence of mycoplasma conserved DNA in malignant ovarian cancer detected using sensitive PCR-ELISA // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – V. 63, N 2. – P. 258-260.
137. Alexander F.E. Is Mycoplasma pneumonia associated with childhood acute lymphoblastic leukemia? // *Cancer Causes Control.* – 1997. – V. 8, N 5. – P. 803-811.
138. Schmidhauser C., Dudler R., Schmidt T., Parish R.W. A mycoplasma protein influences tumour cell invasiveness and contact inhibition in vitro // *J. Cell Sci.* – 1990. – V. 95, N 3. – P. 499-506.
139. Hall J.E., Cox F., Krauss J.S. et al. Mycoplasma pneumonia in acute childhood leukemia // *Pediatr. Pulmonol.* – 1985. – V. 1, N 6. – P. 333-336.
140. Petridou E., Dalamaga M., Mentis A. et al. Evidence on the infectious etiology of childhood leukemia: the role of low herd immunity (Greece) // *Cancer Causes Control.* – 2001. – V. 12, N 7. – P. 645-652.
141. Kohnen P.W., Drach G.W. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study // *J. Urol.* – 1979. – V. 121, N 6. – P. 755-760.
142. Platz E.A., De Marzo A.M. Epidemiology of inflammation and prostate cancer // *Ibiol.* – 2004. – V. 171, N 2. – P. 36-40.
143. Cohen R.J., Ahannon B.A., McNeal J.E. et al. Propionibacterium acnes associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution? // *Ibid.* – 2005. – V. 173. – P. 1969-1974.
144. Shannon B.A., Garrett K.L., Cohen R.J. Links between Propionibacterium acnes and prostate cancer // *Future Oncol.* – 2006. – V. 2, N 2. – P. 225-232.
145. Alexeyev O., Bergh J., Marklund I., et al. Association between the presence of bacterial 16S RNA in prostate specimens taken during transurethral resection of prostate and subsequent risk of prostate cancer (Sweden) // *Cancer Causes Control.* – 2006. – V. 17, N 9. – P. 1127-1133.
146. Hill M.J., Drasar B.S., Hawksworth G., et al. Bacteria and aetiology of cancer of large bowel // *Lancet.* – 1971. – V. 1, N 7690. – P. 95-100.
147. McCoy W.C., Mason J.M. Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid; report of a case // *J. Med. Assoc. State. Ala.* – 1951. – V. 21, N 6. – P. 162-166.
148. Keusch G.T. Opportunistic infections in colon carcinoma // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1974. – V. 27, N 12. – P. 1481-1485.
149. Klein R.S., Recco R.A., Catalano M.T., et al. Association Streptococcus bovis with carcinoma of the colon // *N. Engl. J. Med.* – 1977. – V. 279. – P. 800-802.
150. Lepout C., Bure A., Lepout J., Vilde J.L. Incidence of colonic lesions in Streptococcus bovis and enterococcal endocarditis // *Lancet.* – 1987. – V. 1, N 8535. – P. 748.
151. Waisberg J., Matheus C.O., Pimenta J. Infectious endocarditis from Streptococcus bovis associated with colonic carcinoma: case report and literature review // *Arq. Gastroenterol.* – 2002. – V. 39, N 3. – P. 177-180.
152. Friedrich I.A., Wormser G.P., Gottfrid E.B. The association of remote Streptococcus bovis bacteremia with colonic neoplasia // *Am. J. Gastroenterol.* – 1982. – V. 77. – P. 82-84.
153. Zarkin B.A., Lillimoe K.D., Cameron J.L. et al. The triad of Streptococcus bovis bacteremia, colonic pathology and liver disease // *Ann. Surg.* – 1990. – V. 211. – P. 786-792.
154. Beeching N.J., Chirstmas T.L., Ellis-Pegler R.B., Nicholson G.I. Streptococcus bovis bacteremia requires rigorous exclusion of colonic neoplasia and endocarditis // *QJM.* – 1985. – V. 56. – P. 439-450.
155. Darjee R., Gibb A.P. Serological investigation into the association between Streptococcus bovis and colonic cancer // *J. Clin. Pathol.* – 1993. – V. 46. – P. 1116-1119.
156. Macaluso A., Simmang C., Anthony T. Streptococcus sanguis bacteremia and colorectal cancer // *South. Med. J.* – 1998. – V. 91, N 2. – P. 206-207.
157. Marinella M.A. Streptococcus sanguis bacteremia associated with cecal carcinoma: case report and review of the literature // *Am. J. Gastroenterol.* – 1997. – V. 92, N 9. – P. 1541-1542.
158. Roses D.F., Richman H., Localio S.A. Bacterial endocarditis associated with colorectal carcinoma // *Ann. Surg.* – 1974. – V. 179, N 3. – P. 190-191.
159. Siegert C.E., Overbosch D. Carcinoma of the colon presenting as Streptococcus sanguis bacteremia // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – V. 90, N 9. – P. 1528-1529.
160. Smit E.F., Wijnja L., Manson W.L. Bacteremia caused by Streptococcus salivarius and S. Milleri, and colonic carcinoma // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 1994. – V. 138, N 30. – P. 1529-1531. (Article in Dutch).
161. Martin H.M., Campbell B.J., Hart C.A. et al. Enhanced Escherichia coli adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer // *Gastroenterology.* – 2004. – V. 127, N 1. – P. 80-93.
162. Brady L.J., Gallaher D.D., Busta F.F. The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer // *J. Nutr.* – 2000. – V. 130. – P. 410-414.
163. Moore W.E, Moore L.H. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1995. – V. 61. – P. 3202-3207.
164. Hooper S.J., Crean S.J., Lewis M.A. et al. Viable bacteria present within oral squamous cell carcinoma tissue // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – V. 44, N 5. – P. 1719-1725.
165. Fujiki H., Takeuchi H., Nishitani N. et al. Carcinogenic potential of tobacco tar-resistant Staphylococcus aureus in the buccal cavity // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2004. – V. 130. – P. 301-305.
166. Swidsinski A., Khilkin M., Kerjaschki D. et al. Association between intraepithelial Escherichia coli and colorectal cancer // *Gastroenterology.* – 1998. – V. 115, N 2. – P. 281-286.
167. Gaur S., Trayner E., Aish L., Weinstein R. Bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma arising in a patient with bronchiectasis and chronic Mycobacterium avium infection // *Am. J. Hematol.* – 2004. – V. 77, N 1. – P. 22-25.
168. Inadome Y., Ikezawa T., Oyasu R., Noguchi M. Malignant lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) coexistent with pulmonary tuberculosis // *Pathol. Int.* – 2001. – V. 51, N 10. – P. 807-811.
169. Goodlad J.R., Davidson M.M., Hollowood K. et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and Borrelia burgdorferi infection in patients from the Highlands of Scotland // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2000. – V. 24, N 9. – P. 1279-1285.
170. Goodlad J.R., Davidson M.M., Hollowood K. et al. Borrelia burgdorferi-associated cutaneous marginal zone lymphoma: a clinicopathological study of two cases illustrating the temporal progression of B. burgdorferi-associated B-cell proliferation in the skin // *Histopathology.* – 2000. – V. 37, N 6. – P. 501-508.
171. Grange F., Wechsler J., Guillaume J.C. et al. Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – V. 47, N 4. – P. 530-534.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

172. Roggero E., Zucca E., Mainetti C. et al. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin // *Hum. Pathol.* – 2000. – V. 31, N 2. – P. 238-263.
173. Peek R.M. Discussion 1267-8. Intestinal malignancy and *Campylobacter jejuni* // *Gastroenterology.* – 2004. – V. 127, N 4. – P. 1266-1267.
174. Wood G.S., Kamath N.V., Guitart J. et al. Absence of *Borrelia burgdorferi* DNA in cutaneous B-cell lymphomas from the United States // *J. Cutan. Pathol.* – 2001. – V. 28, N 10. – P. 502-507.
175. Koehler J.E., Tappero J.W. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus // *Clin. Infect. Dis.* – 1993. – V. 17, N 4. – P. 612-624.
176. Pradhan S.B., Dali S. Relation between gallbladder neoplasm and *Helicobacter hepaticus* infection // *Kathmandu Univ. Med. J.* – 2004. – V. 2, N 4. – P. 331-335.
177. Kornbluth A.A., Danzig J.B., Bernstein L.H. Clostridium septicum infection and associated malignancy. Report of 2 cases and review of the literature // *Medicine (Baltimore).* – 1989. – V. 68. – P. 30-37.
178. Yeung L., Tsao Y.P., Chen P.Y. et al. Combination of adult inclusion conjunctivitis and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in young adult // *Cornea.* – 2004. – V. 23. – P. 71-75.
179. Schottenfeld D., Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia // *CA Cancer J. Clin.* – 2006. – V. 56, N 2. – P. 69-83.
180. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? // *Lancet.* – 2001. – V. 357, N 9255. – P. 539-545.
181. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer // *Nature.* – 2002. – V. 420, N 6417. – P. 860-867.
182. Payne R.J., Nowak M.A., Blumberg B.S. Analysis of a cellular model to account for the natural history of infection by the hepatitis B virus and its role in the development of primary hepatocellular carcinoma // *J. Theor. Biol.* – 1992. – V. 159. – P. 215-240.
183. Schottenfeld D., Beebe-Dimmer J. Advances in cancer epidemiology: understanding causal mechanisms and the evidence for implementing interventions // *Ann. Rev. Public Health.* – 2005. – V. 26. – P. 37-60.
184. Shacter E., Weitzman S.A. Chronic inflammation and cancer // *Oncology (Williston Park).* – 2002. – V. 16, N 2. – P. 217-226.
185. Giardiello F.M., Hamilton S.R., Krush A.J. et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – V. 328. – P. 1313-1316.
186. Thun M.J., Namboodiri M.M., Calle E.E. et al. Aspirin use and risk of fatal cancer // *Cancer Res.* – 1993. – V. 53. – P. 1322-1327.
187. Kargman S.L., O'Neill G.P., Vickers P.J. et al. Expression of prostaglandin G/H synthase-1 and -2 protein in human colon cancer // *Ibid.* – 1995. – V. 55. – P. 2556-2559.
188. Sheng H., Shao J., Washington M.K., DuBois R.N. Prostaglandin E2 increases growth and motility of colorectal carcinoma cells // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276. – P. 18075-18081.
189. Gately S. The contributions of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis // *Cancer Metast. Rev.* – 2000. – V. 19. – P. 19-27.
190. Sheng H., Shao J., Morrow J.D., et al. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells // *Cancer Res.* – 1998. – V. 58. – P. 362-366.
191. Fujiki H., Suganuma M., Okabe S., et al. Involvement of TNF-alpha changes in human cancer development, prevention and palliative care // *Mech. Ageing Dev.* – 2002. – V. 123, N 12. – P. 1655-1663.
192. Jacobsen C. Chronic irritation of reticulo-endothelial system: a hindrance to cancer // *Arch. Dermatol. Syph.* – 1934. – V. 169. – P. 562-576.
193. Hopton Cann S.A., van Netten J.P., van Netten C. Acute infections as a means of cancer prevention: opposing effects to chronic infections? // *Cancer Detect. Prev.* – 2006. – V. 30, N 1. – P. 83-93.
194. Mastrangelo G., Fadda E., Milan G. Cancer increased after a reduction of infections in the first half of this century in Italy: etiologic and preventive implications // *Eur. J. Epidemiol.* – 1998. – V. 14, N 8. – P. 749-754.
195. Hopton Cann S.A., van Netten J.P., van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future // *Postgrad. Med. J.* – 2003. – V. 79, N 938. – P. 672-680.
196. Krieg A.M., Yi A.-K., Matson S. et al. CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation // *Nature.* – 1995. – V. 374, N 6522. – P. 546-549.
197. Wagner H. Bacterial CpG DNA activates immune cells to signal infectious danger // *Adv. Immunol.* – 1999. – V. 73. – P. 329-368.
198. Krieg A.M. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects // *Annu. Rev. Immunol.* – 2002. – V. 20. – P. 709-760.
199. Olishesky S.V., Kozak V.V., Yanish Y.V., Shlyakhovenko V.A. Immunostimulatory CpG DNA in cancer vaccinotherapy // *Exp. Oncol.* – 2003. – V. 25, N 2. – P. 83-92.
200. Олишевский С.В., Козак В.В., Яниш Ю.В. и др. Иммуностимулирующая CpG ДНК: перспективы клинического применения в онкологии // *Онкология.* – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 209-217.

BACTERIA CAN CAUSE CANCER: EVIDENTLY & INCREDIBLY?

K. Alibek, L.A. Hrechany, T.P. Klymenko, S.V. Olishesky, A.L. Sevko

SUMMARY. *Chronic infectious diseases that are caused by various pathogenic bacteria and often associated with low-grade inflammation, elevated cellular proliferation, suppressed apoptosis and promoted angiogenesis are well established as risk factors for cancer development. Analysis of experimental, clinical and epidemiological studies concerning actual involvement of chronic bacterial infections into initiation or promotion of tumor growth is presented in the article. Moreover, this paper concentrates attention on various aspects of bacteria behavior and possible carcinogenic role of their metabolites that can provide real evidence of relation between bacteria and human neoplasia.*

Key words: *bacterial infections, bacterial toxins, cancer, carcinogenesis, chronic inflammation, malignant transformation, proliferation.*