

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Федоров Д.С.<sup>1</sup>, Калюжин О.В.<sup>3</sup>, Афанасьев С.С.<sup>2</sup>, Затевалов А.М.<sup>2</sup>, Жиленкова О.Г.<sup>2</sup>

## СКРИНИНГОВАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА КИШЕЧНИКА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МЕТАЭКСПОСОМНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

<sup>1</sup> ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62», 143515, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л. А. Ворохобова ДЗМ», 123154, Москва, Россия

*Проведено газо-хроматографическое масс-спектрометрическое исследование крови 82 пациентов на содержание компонентов клеточной стенки микроорганизмов в крови. В основную группу были включены 43 пациента с диагнозом рак кишечника, 39 человек были отобраны в группу сравнения. Возраст пациентов в группах составил от 48 до 75 лет (средний возраст 62±10 лет). Статистически значимых отличий в исследуемых группах по возрасту не найдены. Гендерные различия не учитывались. Построены математические модели линейного дискриминантного анализа концентраций компонентов клеточной стенки в крови, позволяющие проводить предиктивную диагностику рака кишечника по диагностическим коэффициентам с точностью 100%. Построена дифференциальная модель линейного дискриминантного анализа, позволяющая диагностировать стадии рака кишечника с точностью 82,9%.*

**Ключевые слова:** рак кишечника; ОМИК-технологии; метаэкспосомика; малые молекулы микробного происхождения; газовая хроматография; масс-спектрометрия; линейный дискриминантный анализ

**Для цитирования:** Федоров Д.С., Калюжин О.В., Афанасьев С.С., Затевалов А.М., Жиленкова О.Г. Скрининговая диагностика рака кишечника по результатам метаэкспосомного исследования. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2024; 29(1): 58-64. DOI: <https://doi.org/10.51620/EIB-2024-29-1-58-64>

**Для корреспонденции:** Затевалов Александр Михайлович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник; e-mail: [zatevalov@gabrigh.ru](mailto:zatevalov@gabrigh.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 28.02.2024

Принята к печати 01.03.2024

Опубликовано 05.03.2024

*Fedorov D.S.<sup>1</sup>, Kalyuzhin O.V.<sup>3</sup>, Afanas'yev S.S.<sup>2</sup>, Zatevalov A.M.<sup>2</sup>, Zhilenkova O.G.<sup>2</sup>*

## SCREENING DIAGNOSIS OF COLOR CANCER ACCORDING TO THE RESULTS OF A METAEXPOSOME STUDY

<sup>1</sup>SBHI Moscow city oncological hospital N62 MHD, 143515, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology Rospotrebnadzora, 125212, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>SBHI Vorokhobov's City Clinical Hospital 67 MHD, 123154, Moscow, Russia

*A gas chromatographic mass spectrometric study of the blood of 82 patients was carried out to determine the content of microorganism cell wall components in the blood. 43 patients diagnosed with colon cancer were selected into the main group, and 39 people were selected into the comparison group. The age of patients in the groups ranged from 48 to 75 years (average age 62±10 years). No statistically significant differences were found in the study groups by age. Gender differences were not taken into account. Mathematical models of linear discriminant analysis of the concentrations of cell wall components in the blood have been constructed, allowing for predictive diagnosis of intestinal cancer using diagnostic coefficients with 100% accuracy. A differential linear discriminant analysis model has been constructed that allows diagnosing the stages of colon cancer with an accuracy of 82.9%.*

**Key words:** colon cancer; OMIK technologies; metaexposomics; small molecules of microbial origin; gas chromatography-mass spectrometry; linear discriminant analysis

**For citation:** Fedorov D.S., Kalyuzhin O.V., Afanas'yev S.S., Zatevalov A.M., Zhilenkova O.G.: Screening diagnosis of color cancer according to the results of a metaexposome study. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29(1): 58-64 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/EIB-2024-29-1-58-64>

**For correspondence:** Zatevalov A.M., Chief Researcher, Laboratory for Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases; e-mail: [zatevalov@gabrigh.ru](mailto:zatevalov@gabrigh.ru)

Information about authors:

Fedorov D.S., <https://orcid.org/0009-0000-8920-0153>;

Kalyuzhin O.V., <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>;

Afanasiev S.S., <https://orcid.org/0000-0001-9456-9211>;

Zatevalov A.M., <https://orcid.org/0000-0002-1460-4361>;

Zhilenkova O.O., <https://orcid.org/0000-0003-3206-6648>.

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 28.02.2024

Accepted 01.03.2024

Published 05.03.2024

**Введение.** Колоректальный рак относится к наиболее распространенным заболеваниям и занимает по данным Всемирной организации здравоохранения 3-е место в мире по распространенности после рака легких и рака молочной железы [1]. На долю колоректального рака приходится около 10% случаев онкологических заболеваний. По данным Международного агентства по изучению рака прослеживается тенденция к увеличению частоты возникновения колоректального рака на 9,7 % в год и на 8,5% в год смертности от него. Сложное и дорогостоящее лечение, недостаточно удовлетворительные, непосредственные и отдаленные результаты – все это определяет актуальность проблемы своевременной диагностики этого заболевания [2]. В настоящее время онкопроктологи сталкиваются, в подавляющем большинстве, с III и IV стадиями рака толстой кишки [2]. Поэтому, несомненно актуальность разработки и внедрения в клиническую практику методов скринингового типа, в том числе предиктивной диагностики и точной медицины.

Точная медицина является перспективным направлением медицины, в рамках которого реализуется системный подход к диагностике и лечению заболеваний [3]. Распределение факторов риска здоровья человека лишь на 10% зависит от уровня медицины и на 50% от образа жизни [4]. Поэтому интегральный подход к мониторингу здоровья человека имеет высокий ресурс эффективности повышения качества жизни.

Для ранней диагностики колоректального рака в качестве сенсоров диагностических критериев можно использовать компоненты клеточной стенки микроорганизмов, циркулирующие в крови [5]. Известно, что микробиом человека имеет высокую степень интеграции с макроорганизмом, а также определенную структуру микробного сообщества, зависимую от состояния макроорганизма и реагирующую на эндогенные и экзогенные, факторы. Факторы влияния на микробиом формируются в результате действия физиологических и патогенетических процессов [4]. Путь компонентов клеточной стенки микроорганизмов в кровь, вероятнее всего, связан с взаимодействием микроорганизмов и физическим, микробиологическим и иммунным защитным барьером организма.

Известно, что организм обладает мощной системой антиинфекционной резистентности (САИР), которая включает в себя физиологические, микробиологические и иммунологические аспекты. Известно, что определенный невысокий уровень эндотоксемии поддерживается в организме при сохраненной барьерной функции слизистых оболочек, так как необходимо для постоянной тренировки иммунной системы. При эндотоксемии, вызванной нарушением барьерной функции слизистых оболочек, условно-

патогенные микроорганизмы достигают эпителиальных клеток и могут распространяться дальше с потоком лимфы. Сложная сетка лимфоузлов, расположенная под эпителием у поверхности кишечника, ротоглотки и других полостей тела, способствует переносу микроорганизмов в региональные лимфоузлы, где они встречаются с макрофагами, выстилающими маргинальные узлы. Макрофаги захватывают микроорганизмы и предотвращают попадание чужеродных частиц в кровь. Эффективность такой фильтрации резко падает при высокой концентрации частиц или большой скорости потока лимфы [6].

Таким образом, можно предположить, что концентрация компонентов клеточной стенки микроорганизмов в крови будет зависеть от степени воспалительного процесса, эффективности барьерной функции слизистых оболочек различных полостей организма, эффективности функционирования иммунной системы, состава микробиоценоза и других факторов. Связь концентраций компонентов клеточной стенки и количеством микроорганизмов - источников данных микроорганизмов, очень условна, так как иммунная система по-разному взаимодействует с индигенной и условно-патогенной микрофлорой.

Таким образом, можно ожидать специфическое соотношение концентраций компонентов клеточной стенки для определенного заболевания и корреляционные связи между концентрациями отдельных компонентов клеточной стенки микроорганизмов и иммунологическими характеристиками воспалительного процесса.

**Цель исследования** - изучение особенностей воспалительного процесса при онкологических заболеваниях органов ЖКТ с помощью математического моделирования концентраций компонентов клеточной стенки микроорганизмов в крови пациентов.

**Материал и методы.** В работе исследовали кровь 82 человек, из которых 43 больных раком кишечника и 39 клинически здоровых донора, проходивших диспансеризацию. Для всех пациентов с диагнозом рак кишечника была установлена стадия заболевания, и они были разбиты по соответствующим подгруппам: подгруппы 1 ( $n=9$ ), 2 ( $n=10$ ), 3 ( $n=12$ ) и 4 ( $n=12$ ) – с раком I, II, III и IV стадий, соответственно. Возраст пациентов в группах составил от 48 до 75 лет (средний возраст  $62 \pm 10$  лет). Статистически значимых отличий в исследуемых группах и подгруппах по возрасту не найдено. Гендерные различия не учитывались. Пациенты обследовались в стационаре хирургического отделения ГКБ № 67 им. Ворохобова ДЗМ.

Пациенты стационарного отделения, участвующие в исследовании, поступали с вновь выявленными опухолями и не проходили курс лучевой и химиотерапии перед оперативным вмешательством. Пациенты получали симптоматическую терапию, характерную для их состояния здоровья, согласно своим индивидуальным

Характеристика пациентов исследуемых подгрупп

Характеристика	Стадии рака кишечника			
	I	II	III	IV
Возраст, годы	60±8	62±10	63±5	64±7
Пол (муж/жен),%	Муж. - 100% (9) Жен. - 0% (0)	Муж. - 60% (6) Жен. - 40% (4)	Муж. - 33% (4) Жен. - 67% (8)	Муж. - 58% (7) Жен. - 42% (5)
Вид опухоли	Неоплазия - 100% (9) Аденокарцинома - 0% (0)	Неоплазия - 80% (8) Аденокарцинома - 20% (2)	Неоплазия - 83% (10) Аденокарцинома - 17% (2)	Неоплазия - 8% (1) Аденокарцинома - 92% (11)
Локализация	Прямая кишка - 11% (1) Сигмовидная кишка - 22% (2) Селезеночный изгиб - 22% (2) Восходящая ободочная кишка - 22% (2) Поджелудочная железа - 11% (1) Слепая кишка - 11% (1)	Прямая кишка - 40% (4) Сигмовидная кишка - 30% (3) Восходящая ободочная кишка - 20% (2) Желудок - 10% (1)	Прямая кишка - 17% (2) Сигмовидная кишка - 17% (2) Восходящая ободочная кишка - 50% (6) Желудок - 17% (2)	Прямая кишка - 54% (7) Сигмовидная кишка - 31% (4) Восходящая ободочная кишка - 15% (2)

особенностям. Перед оперативным вмешательством пациенты получали сульфат марганца с целью очищения кишечника без дегидратации. Анализы крови на исследование у пациентов брали до хирургического вмешательства. Консервативное и симптоматическое лечение пациентам проводилось после хирургического вмешательства. Все исследования проводили с соблюдением этических принципов медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта на основании Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (изменения в 2013 г.). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследований.

Концентрации малых молекул микробного происхождения определяли газовой хроматографией и масс-спектрометрией. Венозную кровь подвергали кислотному метанолизу, после чего жирные кислоты экстрагировали гексаном, силилировали пробу и вводили в испаритель хроматографа. Анализ проводили на газовом хроматографе МАЭСТРО 7820А, совмещённым с квадрупольным селективным масс-спектрометром Agilent Technologies 5975 с диапазоном масс 2-1000 аем, имеющем разрешающую способность 0,5 аем во всём рабочем диапазоне. Чувствительность прибора 50 пг (пикограмм) по метил-стеарату в режиме непрерывного сканирования и 1 пг в режиме селективных ионов, на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой Ультра-1 Хьюлетт-Паккард длиной 25 м и внутренним диаметром 0,20 мм. Режим анализа-программированный, скорость нагрева термостата колонки - 5 град/мин в диапазоне 130-320 °С. Масс-спектрометр квадрупольный, с ионизацией электронами (70 эв) работает в режиме масс-фрагментографии (МФ) селективных ионов (multiple ions monitoring - MIM), при периодическом детектировании до 30 ионов в пяти интервалах времени. Газ носитель - гелий. Расчёт концентраций проводили по методу внутреннего стандарта с использованием программы, поставляемой производителем хроматографа. [8]. Полученные результаты обрабатывали методами простой описательной статистики и линейным дискриминантным анализом с помощью

пакета программ Statistica 10.0 StatSoft [7,10].

**Результаты.** По результатам газовой хроматографии масс-спектрометрии исследовали концентрации компонентов клеточной стеки микроорганизмов в крови. По химическому составу компоненты клеточной стенки представляют собой насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, жирные кислоты, альдегиды, гидроксикислоты и стеролы с длиной углеродной цепи 10 – 25 атомов углерода [9]. Для проведения линейного дискриминантного анализа все имеющиеся концентрации участвуют в составлении модели дискриминантного анализа. Для обучения модели пациентов разделили на 2 группы: рак кишечника и группа сравнения. По алгоритму дискриминантного анализа пошаговым исключением компонентов и анализом сопряженности была построена модель «Онко-ЖКТ», в которую включены концентрации 20 компонентов клеточной стенки микроорганизмов из 60 компонентов-кандидатов. Из 20 концентраций компонентов клеточной стенки микроорганизмов наибольшую дискриминацию групп показала концентрация октадеценового альдегида.

Гистограмма распределения значений дискриминантной функции представлена на рис. 1.

Дискриминантная функция отличала пациентов группы «рак кишечника» от таковых группы сравнения с высокой статистической значимостью (рис. 1). Рассчитанные по алгоритму дискриминантного анализа классификационные уравнения использовали для определения ошибок классификации результатов дискриминации групп I и II рода. Аналитическая прогностическая точность модели «Онко-ЖКТ», рассчитанная по результатам обучающей выборки, составляет 100% при 100% специфичности и чувствительности. Валидационная проверка модели «Онко-ЖКТ», проведенная на 45 пациентах, из которых 20 человек с диагнозом рак кишечника, а 25 человек, не имеющие онкологического диагноза, показала 100% прогностическую точность модели.

Таким образом, найден метаэкспосомный отпечаток рака кишечника, имеющий высокую четкость за счет специфического сочетания факторов, влияющих на функционирование иммунной системы, состояние

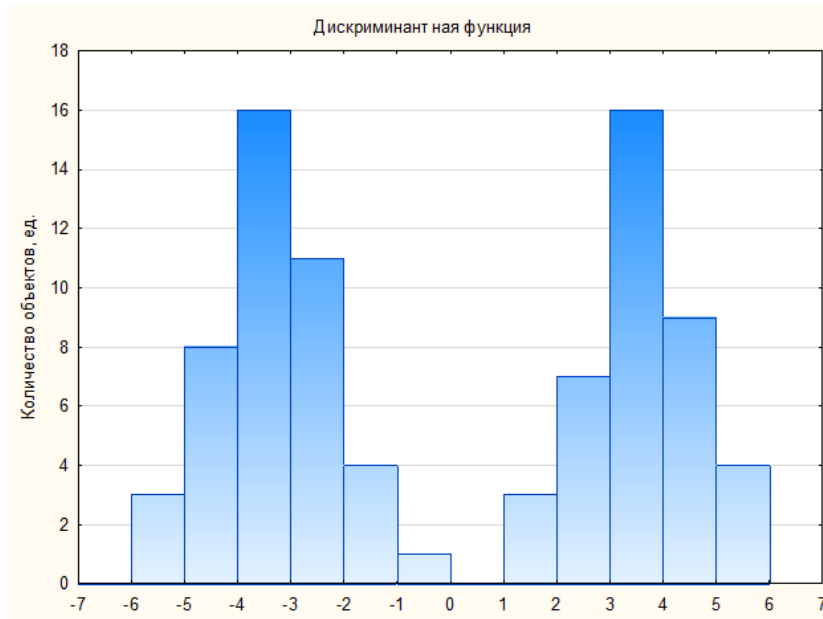


Рис. 1. Распределение результатов дискриминантной функции для групп больных раком кишечника (РК) и группы сравнения (ГС).

микробиологических, физических барьеров слизистых оболочек и кожи, особенности микробиома пациентов с онкологическим поражением кишечника. Настоящая модель «Онко-ЖКТ» позволяет проводить предиктивную диагностику и служить как компонент скрининговой диагностики рака ЖКТ, вне зависимости от стадии заболевания, в том числе при отсутствии клинических проявлений заболевания. Остается открытым вопрос о чувствительности модели к локализации онкологического заболевания и возрастным ограничениям применимости данной модели, который может быть решен в результате дальнейших исследований метаэкспосома.

У пациентов, участвующих в исследовании врач-онкологом диагностирована стадия рака кишеч-

ника. Проведено сравнение удаленности результатов дискриминантной функции от центра группы сравнения в зависимости стадии рака кишечника. Для этого был рассчитан коэффициент уникальности, который является отношением расстояния Махаланобиса пациента от центра группы сравнения к сумме расстояний Махаланобиса от пациента до центров групп сравнения и подгрупп больных раком кишечника (рис. 2). Уникальное соотношение концентраций компонентов клеточной стенки, специфическое для рака кишечника, можно назвать метаэкспосомным отпечатком – по аналогии с отпечатком пальца, а коэффициент уникальности, который изменяется от 0 до 1 – четкостью метаэкспосомного отпечатка.

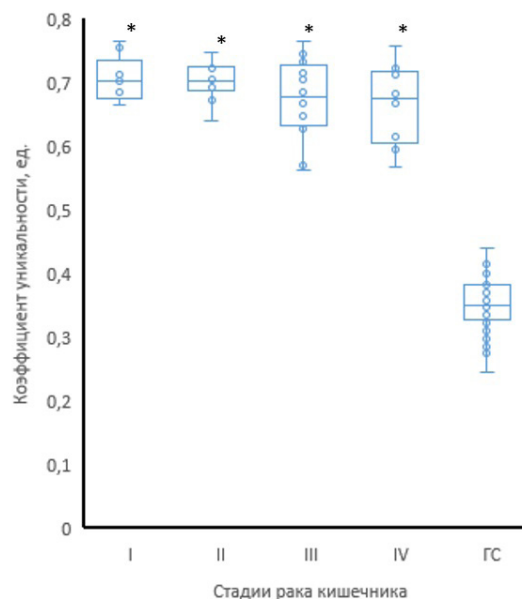


Рис. 2. Четкость метаэкспосомного отпечатка в зависимости от стадии рака кишечника.

\* - статистически значимое отличие от группы сравнения, рассчитанное по U-критерию Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ).



Четкость метаэкспосомного отпечатка статистически значимо выше, чем в группе сравнения для подгрупп пациентов с раком кишечника вне зависимости от стадии. Таким образом, в модели «Онко-скрин» центроид подгруппы рак кишечника расположен так, что удаленность результатов дискриминантной функции концентраций компонентов клеточной стенки микроорганизмов в крови пациентов не зависел от стадии заболевания.

Для дифференциальной диагностики рака кишечника в зависимости от стадии заболевания была построена модель линейного дискриминантного анализа «Онко-ЖКТ дифференциальная».

По алгоритму дискриминантного анализа пошаговым исключением компонентов и анализом сопряженности была построена математическая модель, в которую были включены 13 маркеров. Наибольший вклад в дискриминацию групп вносила концентрация 2-гидроксидокозановой кислоты. Дискриминантная функция выражалась в виде четырех линейных уравнений, составляющих 4-мерное пространство, в котором уникальное соотношение концентраций компонентов клеточной стенки определялось координатами 5 центроидов групп. Расположение центроидов в трехмерной проекции наиболее информативных дискриминантных функций представлено на рис. 3.

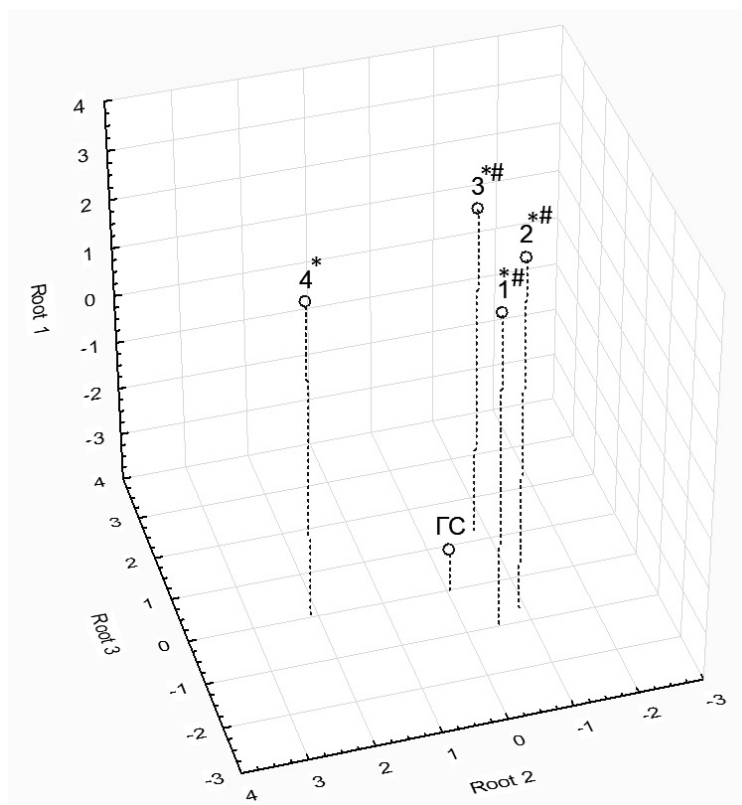


Рис. 3. Трехмерная проекция расположения центроидов групп, сформированных в зависимости от стадии рака кишечника в дискриминантном пространстве.

\* - статистически значимое отличие от группы сравнения, # - статистически значимое отличие от группы 4, рассчитанное по критерию Фишера ( $p < 0,05$ ).

Центроид группы сравнения значительно отличался от такового подгрупп больных раком кишечника по функции Root1, которая имела наибольшую факторную нагрузку. Значение удаленности центроида группы сравнения от центроидов других групп имела статистическую значимость, что указывает на хорошие дискриминирующие свойства модели в отношении рака кишечника относительно группы сравнения. Удаленность подгрупп 1, 2 и 3 между собой не имела статистической значимости, что указывает на отсутствие способности модели «Онко-ЖКТ дифференциальная» дифференцировать I, II, III стадии рака кишечника по соотношению концентраций компонентов клеточной стенки микроорганизмов в крови. Подгруппа 4 удалена от подгрупп 1, 2 и 3 на статистически значимое расстояние, что указывает

на возможность дифференциации IV стадии рака кишечника от более ранних стадий заболевания. Центроиды 1, 2, 3 и 4 подгруппы лежали в одной плоскости и наиболее значимое изменение расстояний между 1, 2, 3 и 4-й подгруппой отмечали по функции Root2, которая после Root1, имела наибольшие факторную нагрузку и вклад в дискриминацию групп.

Между центроидами подгрупп в программе «Статистика 10.0» рассчитаны расстояния Махалонобиса, которые пропорциональны изменениям соотношений, характерных для стадии онкологического заболевания. Наибольшее расстояние отмечается от группы сравнения и подгруппы 2 ( $M=6,6$ ), меньшее расстояние для подгруппы 3 ( $M=6,1$ ), далее по убыванию располагаются подгруппа 4 ( $M=6,0$ ), и 1 - ( $M=5,8$ ). Несмотря на то, что проекция расположения

центроида подгруппы 4 была ближе к таковой группы сравнения, чем к подгруппам 2 и 3, на графике видно, что она стоит особняком. Следовательно, произошедшие изменения качественно отличаются от предыдущих стадий, что может быть связано с резким изменением резистентности организма и нарушением барьерной

функции слизистых оболочек биотопов пациента.

Проведено исследование качества прогностических свойств модели «Онко-ЖКТ дифференциальная» на основании результатов классификации по классификационным уравнениям. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты классификации моделью «Онко-скрин дифференциальная» результатов дискриминации анализов пациентов в зависимости от стадии рака кишечника

Группы	Задано в исходной выборке	Количество результатов, классифицированных моделью					
		Корректность, %	Группа сравнения	1	2	3	4
Группа сравнения	39	100,0	39	0	0	0	0
1	9	44,4	0	4	3	0	2
2	10	80,0	0	0	8	2	0
3	12	75,0	0	1	2	9	0
4	12	66,7	0	2	1	1	8
Всего	82	82,9	39	7	14	12	10

Примечание. Жирным шрифтом выделено количество результатов, корректно классифицированных моделью по группам.

Распределение корректности классификации коррелировало с расстояниями между центроидами групп (рис. 3). Результаты классификации группы сравнения на 100% были корректно классифицированы диагностическими коэффициентами модели «Онко-скрин дифференциальная». Наилучший результат между подгруппами по стадиям рака кишечника отмечается для 2-й подгруппы, где 8 из 10 результатов классификации идентифицированы корректно, а 2 результата ошибочно были отнесены в подгруппу 3. В подгруппе 3 — 9 из 12 результатов корректны, а 3 отнесены в 1 и 2 подгруппы. В подгруппе 4 правильно классифицированы 66,7%, а в 1 подгруппе — 44,4%.

Таким образом, при построении диагностической модели раннего обнаружения рака кишечника следует учесть статистически значимое удаление IV стадии, что может снизить прогностическую точность такой модели. При построении модели раннего обнаружения рака кишечника следует использовать группу сравнения и объединенную основную группу, куда будут включены пациенты с I, II и III стадиями рака кишечника. Для модели дифференциальной диагностики стадии рака кишечника нужно использовать 2 группы с I, II и III стадиями, и группу с IV стадией рака.

**Заключение.** Использование методов точной медицины расширяет возможности диагностики рака кишечника, что особенно важно при стертой симптоматике [2]. Ранняя диагностика рака кишечника существенно увеличивают эффективность лечения и способствуют увеличению продолжительности и качества жизни пациентов. Выраженные клинические проявления при раке кишечника появляются на поздних стадиях заболевания, поэтому важной задачей является расширения спектра диагностических возможностей и внедрение системного подхода к диагностике этого заболевания. Влияние изменений, происходящих в организме при онкологическом заболевании затраги-

вают взаимодействие микробиома и макроорганизма. Прогностическая точность модели линейного дискриминантного анализа на обучающей и валидационной выборке показала 100% точность, чувствительность и специфичность диагностических критериев. Дифференциальная модель по стадиям рака не дает возможности отличить I, II и III стадии рака кишечника, так как значимые изменения состава микробиома, изменений в проницаемости физических, микробиологических и иммунологических барьеров не происходит. Это не отражается на структуре метаэкспосома, и поэтому неразличимо дискриминантным анализом. Изменения регистрируются на IV стадии рака кишечника, где в результате значимого изменения проницаемости слизистых оболочек биотопов пациента и слабой активности иммунитета статистически значимо изменяется структура метаэкспосома. Это может быть связано с критическим снижением резистентности организма и повышением проницаемости естественных барьеров для микроорганизмов.

## ЛИТЕРАТУРА (п. 1. с. м. REFERENCES)

- Фёдоров Д.С., Митрохин С.Д., Калужин О.В., Садеков Т.Ш., Затевалов А.М., Жиленкова О.Г. Скрининговая диагностика неоплазии отделов ЖКТ по показателям общего анализа крови. В сборнике: *Микробиологические аспекты диагностики и вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний. Сборник научно-практических работ XI Всероссийской научно-практической онлайн-конференции.* Харсеева Г.Г., ред. Ростовский государственный медицинский университет; 2022:13-6.
- Старостин Р.А., Гатауллин Б.И., Валитов Б.Р., Гатауллин И.Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска. *Поволжский онкологический вестник.* 2021; 12 (4): 52-9.
- Затевалов А.М., Селькова Е.П., Афанасьев С.С., Алешкин А.В., Миронов А.Ю., Гусарова М.П., Гудова Н.В. Оценка степени микробиологических нарушений микрофлоры ротоглотки и кишеч-

- ника с помощью методов математического моделирования. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (2):117-21.
- Безродный С.Л., Марданлы С.Г., Затевалов А.М., Помазанов В.В., Терешина Е.В. Развитие концепции экспосома в оценке влияния микробиома на нарушения липидного и углеводного обмена человека. *Известия ГГТУ. Медицина, фармация*. 2021; 4: 26-42.
  - Савицкая, К. И. Пути распространения бактерий в организме. *Альманах клинической медицины*, 1999; 2: 338-48
  - Мануйлова Е.Б., Марданлы С.Г., Затевалов А.М., Гудова Н.В., Мануйлов Б.М. Клинико-anamnestическая диагностика обострения хронического тонзиллита. *Известия ГГТУ. Медицина, фармация*. 2023; 3: 8-13.
  - Осипов Г.А. Способ калибровки системы газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС), оснащенной специальным ПО, для определения маркеров микроорганизмов в исследуемой пробе материала биологического происхождения. Патент РФ № 2501011; 2013.
  - Безродный С.Л., Марданлы С.Г., Затевалов А.М., Терешина Е.В., Киселева В.А., Помазанов В.В. Предиктивная диагностика сахарного диабета 2 типа и сочетанной дислипидемии по анализу экспосома человека. *Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей*. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет; 2021.
  - Радугина Н.В., Миронов А.Ю., Жиленкова О.Г., Селькова Е.П., Затевалов А.М., Мехтиев Э.Р.О. Сравнительная характеристика состояния микробиоценоза вагинального тракта и его функциональной активности при кандидозной, микоплазменной, ВПЧ-инфекции и бактериальном вагинозе. *Успехи медицинской микологии*. 2018; 18 (1): 52-61.
  - Mikrobiologicheskiye aspekty diagnostiki i vaksinoprofilaktiki infektionnykh zabolovaniy. Sbornik nauchno-prakticheskikh rabot XI Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy onlayn-konferentsii*. Kharseyeva G.G., ed. Rostov-na-Donu: Rostovskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2022:13-6. (in Russian)
  - Starostin R.A., Gataullin B.I., Valitov B.R., Gataullin I.G. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik*. 2021; 12 (4): 52-9. (in Russian)
  - Zatevalov A.M., Sel'kova E.P., Afanas'ev S.S., Aleshkin A.V., Mironov A.Yu., Gusarova M.P., Gudova N.V. Assessment of the degree of microbiological disorders of the oropharyngeal and intestinal microflora using mathematical modeling methods. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016; 61 (2):117-21. (in Russian)
  - Bezrodny S.L., Mardanly S.G., Zatevalov A.M., Pomazanov V.V., Tereshina E.V. Development of the exposome concept in assessing the effect of the microbiome on human lipid and carbohydrate metabolism disorders. *Izvestiya GGTU. Meditsina, farmatsiya*. 2021; 4: 26-42. (in Russian)
  - Savitskaya K. I. Ways of spreading bacteria in the body. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*, 1999; 2: 338-48. (in Russian)
  - Manuylova E.B., Mardanly S.G., Zatevalov A.M., Gudova N.V., Manuylov B.M. Clinical and anamnestic diagnosis of exacerbation of chronic tonsillitis. *Izvestiya GGTU. Meditsina, farmatsiya*. 2023; 3: 8-13. (in Russian)
  - Osipov G.A. A method for calibrating a gas chromatography–mass spectrometry (GC-MS) system equipped with special software for determining markers of microorganisms in a test sample of a material of biological origin. Patent RF № 2501011; 2013. (in Russian)
  - Bezrodny S.L., Mardanly S.G., Zatevalov A.M., Tereshina E.V., Kiseleva V.A., Pomazanov V.V. Predictive diagnosis of type 2 diabetes mellitus and combined dyslipidemia by human exposome analysis. *Uchebnoe posobie dlya sistemy poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachev*. Orekhovo-Zuevo: Gosudarstvennyy gumanitarno-tehnologicheskij universitet; 2021. (in Russian)
  - Radugina N.V., Mironov A.Yu., Zhilenkova O.G., Sel'kova E.P., Zatevalov A.M., Mekhtiev E.R.O. Comparative characteristics of the state of microbiocenosis of the vaginal tract and its functional activity in candidiasis, mycoplasma, HPV infection and bacterial vaginosis. *Uspekhi meditsinskoj mikologii*. 2018; T. 18 (1): 52-61. (in Russian)

## REFERENCES

- Ansa B.E., Coughlin S.S., Alema-Mensah E., Smith S.A. Evaluation of colorectal cancer incidence trends in the United States (2000-2014). *J. Clin. Med.* 2018; 7 (22): 310-21.
- Fedorov D.S., Mitrokhin S.D., Kalyuzhin O.V., Sadekov T.Sh., Zatevalov A.M., Zhilenkova O.G. Screening diagnosis of neoplasia of the gastrointestinal tract using general blood test parameters. *V sbornike:*