



БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК В КЛЕТКАХ ОРГАНИЗМА ХОЗЯИНА

© В.Г. Дружинин^{1,3}, Е.Д. Баранова¹, В.Ю. Буслаев¹, Л.В. Мацкова^{1,2}, А.В. Толстикова¹

¹ Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия;

² Каролинский институт, Стокгольм, Швеция;

³ Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН, Кемерово, Россия

Для цитирования: Дружинин В.Г., Баранова Е.Д., Буслаев В.Ю., и др. Бактериальные эффекторы повреждений ДНК в клетках организма хозяина // Экологическая генетика. – 2018. – Т. 16. – № 3. – С. 26–36. doi: 10.17816/ecogen16326-36.

Поступила в редакцию: 04.06.2018

Принята к печати: 18.07.2018

✿ Микробиота оказывает существенное, а иногда и решающее влияние на гомеостаз организма-хозяина. Результаты метагеномных исследований последнего времени подтверждают значимость микробиоты в поддержании здоровья либо ее участие в развитии острых, хронических и неопластических заболеваний. Одним из важных аспектов воздействия микробиоты является способность многих бактериальных видов индуцировать мутации или модулировать мутационный процесс в клетках организма-хозяина. В данном обзоре кратко суммированы основные экспериментальные данные, раскрывающие разнообразные механизмы генотоксического действия бактериальной микробиоты, включая прямое повреждение структуры ДНК, индукцию окислительного стресса, задержку репликации и снижение эффективности репарации. Подчеркивается, что бактерии используют различные стратегии для обеспечения собственной выживаемости и репликации, в том числе путем подавления репарации ДНК клеток организма-хозяина, способствуя выживаемости инфицированных клеток, несмотря на наличие в них повреждений ДНК.

✿ **Ключевые слова:** микробиота; бактериальные генотоксины; повреждения ДНК; мутагенез.

BACTERIAL DNA DAMAGE EFFECTORS IN HOST CELLS

© V.G. Druzhinin^{1,3}, E.D. Baranova¹, V.Y. Buslaev¹, L.V. Matskova^{1,2}, A.V. Tolstikova¹

¹ Kemerovo State University, Kemerovo, Russia;;

² Karolinska Institute, Stockholm, Sweden;

³ Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of RAS, Kemerovo, Russia

For citation: Druzhinin VG, Baranova ED, Buslaev VY, et al. Bacterial DNA damage effectors in host cells. *Ecological genetics*. 2018;16(3):26-36. doi: 10.17816/ecogen16326-36.

Received: 04.06.2018

Accepted: 18.07.2018

✿ The microbiota has a significant, and sometimes decisive, effect on the host's homeostasis. The results of recent metagenomic studies confirm the importance of microbiota in maintaining health or its impact on the development of acute, chronic and neoplastic diseases. One of the important aspects of microbiota exposure is the ability of many bacterial species to induce mutations or modulate a mutation process in the cells of the host organism. This review summarizes the main experimental data revealing various mechanisms of genotoxic action of a bacterial microbiota, including direct damage to the DNA structure, induction of oxidative stress, delay in replication, and a decrease in repair efficiency. It is emphasized that bacteria use different strategies to ensure their own survival and replication, including, by suppressing the repair of host cell DNA, by promoting the survival of infected cells, despite the presence of DNA damage therein.

✿ **Keywords:** microbiota; bacterial genotoxins; DNA damage; mutagenesis.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования по идентификации и оценке биомедицинской значимости воздействий мутагенных факторов среды в последние десятилетия осуществлялись в рамках основных направлений генетической токсикологии. Перечень факторов среды, способных индуцировать мутации в клетках эукариот, охватывает широкий спектр

воздействий физической, химической и биологической природы. В этом обширном списке роль биологических мутагенов, включающих мобильные генетические элементы, экзогенную ДНК, патогенные бактерии, вирусы, антивирусные вакцины, наименее изучена [1].

До настоящего времени генетические токсикологи не уделяли должного внимания большой группе фак-

торов, потенциально способных влиять на возникновение мутаций. Речь идет о многочисленных бактериях, населяющих наш организм и составляющих в целом сложнейшее сообщество, называемое микробиотой [2]. Этот факт хорошо иллюстрирует отсутствие соответствующих целевых направлений в программах крупнейших мировых конференций по генетической токсикологии и мутагенезу. Анализ содержания специализированных научных журналов за последние годы (*Mutation Research*, *Mutagenesis*, *Environmental and Molecular Mutagenesis* и др.) также указывает на наличие крайне скудного числа публикаций, хотя бы косвенно затрагивающих данную проблему. Между тем последние достижения в развитии молекулярных методов исследования бактериальных геномов, в особенности использование методов секвенирования нового поколения, привели к прорывным результатам в области общей и медицинской микробиологии, метагеномики. Все более очевидным становится всеобъемлющее влияние микробиоты на различные аспекты здоровья и жизнедеятельности человека. Ученые выявляют все новые ассоциации состава бактериальной микрофлоры с различными заболеваниями, в том числе со многими формами рака [3–10]. Во многом благодаря этому в публикациях последнего времени накапливаются сведения, свидетельствующие о том, что не только патогенная, но и «нормальная» (симбиотическая, комменсальная) микрофлора способна индуцировать мутации либо модулировать мутационный процесс в клетках организма-хозяина. В этой связи возникла необходимость сведения воедино современной фактологии, а также гипотез о способности бактериальной микробиоты выступать эффектором или модулятором повреждений ДНК в клетках эукариот. Для определения соответствующих исследований, опубликованных на английском и русском языках, проводили систематический поиск литературы в PubMed, Google Scholar и Elibrary. По итогам поиска были сформированы основные группы данных, подразделенных нами на две категории: бактериальные генотоксины и другие бактериальные эффекторы повреждений ДНК эукариот. Указанные категории будут последовательно обсуждены в данном обзоре.

1. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ГЕНОТОКСИНЫ

Среди большого числа бактериальных токсинов к настоящему времени известны только три генотоксина, напрямую влияющие на целостность ДНК в клетках-мишенях организма-хозяина [11]. Это тифозный токсин (ТТ), продуцируемый *Salmonella enterica serovar Typhi* [12], цитолетальный растягивающий токсин (CDT), производимый рядом грам-отрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Haemophilus ducreyi*, *Shigella dysenteriae*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter spp.*) [13], и, наконец, третий эффектор —

колибактин, продуцируемый штаммами *Escherichia coli*, принадлежащими к филогенетической группе B2 [14].

Первоначально CDT был обнаружен в патогенных штаммах *E. coli*, выделенных из пациентов с диареей в качестве эффектора, который вызывал заметное клеточное растяжение (мегацитоз) в пораженных клетках, отсюда и название токсина [15]. ТТ и CDT представляют собой белки, имеющие одинаковую активную субъединицу CdtB, которая является функциональным и структурным гомологом ДНКазы I млекопитающих [16]. Этот фермент способен расщеплять ДНК как в виде голыи плазмиды [17], так и в высокоорганизованной форме ДНК эукариот [18]. Интересная особенность CdtB заключается в том, что ее активность примерно в 100 раз ниже, чем активность ДНКазы млекопитающих [19]. Исходя из низкой эффективности CdtB как ДНКазы, было высказано предположение, что эта субъединица может иметь дополнительные ферментативные активности, например, Mg²⁺-зависимых фосфоэстераз, таких как инозитол-5'-фосфатаза [20]. К настоящему времени установлено, что связывание CDT с мембраной происходит на специфических участках плазматической мембраны, обогащенной липидами, а его дальнейшее поступление в клетку — путем динаминзависимого эндоцитоза. Токсин последовательно переносится через комплекс Гольджи и эндоплазматический ретикулум и только затем попадает в ядро, где оказывает генотоксическое действие [21].

После доставки CdtB в ядро клеток-мишеней токсин индуцирует разрывы ДНК и активирует классический ответ на ее повреждение (DDR), который напоминает реакцию на ионизирующее излучение [22–23] и приводит к остановке клеточного цикла либо к гибели клеток в зависимости от их типа или дозы токсина. В экспериментах *in vitro* было установлено, что фибробласты крысы (Big Blue rat fibroblasts) и эпителиальные клетки толстого кишечника человека (линия HCT116), культивируемые более 30 недель в присутствии сублетальных доз CDT, демонстрируют повышенную частоту мутаций и накопление aberrаций хроматидного и хромосомного типов при отсутствии значимых изменений клеточного цикла, а также без снижения жизнеспособности [24]. Анализируя варианты типов повреждения ДНК, индуцируемых CDT, Y. Fedor et al. провели подробный кинетический анализ, который показал, что низкие дозы CDT-I *E. coli* (50 пг/мл) индуцируют одиночные разрывы (SSB) от 3 до 6 ч после интоксикации. Эти повреждения далее преобразуются в двойные разрывы (DSB) во время S-фазы клеточного цикла из-за ингибирования репликации вследствие наличия нерепарированных SSB. В случае использования более высоких доз токсина (выше 75 нг/мл), наоборот, индуцируются главным образом DSB, при этом данный эффект не зависит от фазы клеточного цикла [25]. Помимо прямого гено-

токсического действия CDT оказывает сильное влияние на физиологию инфицированных клеток (воспаление, модуляция иммунного ответа, повреждение тканей), и, следовательно, он может потенциально быть вовлечен в развитие некоторых форм рака [11, 26, 27].

В отличие от белковых генотоксинов колибактин является бактериальным ДНК-эффектором, имеющим пептид-поликетидную природу [14]. Хромосома многих патогенных и комменсальных штаммов кишечной палочки содержит так называемый геномный остров поликетидсинтазы (pks) протяженностью 54 kb, функция которого заключается в кодировании мультиферментного механизма, производящего это генотоксическое соединение [28, 29]. Помимо *Escherichia coli* pks выявлен также у других представителей семейства *Enterobacteriaceae*: *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter koseri* [30] и *Klebsiella pneumoniae* [31, 32]. Установлено, что для проникновения колибактина внутрь требуется тесный контакт бактерий с клетками эпителия и что такой контакт облегчается воспалением [33]. Последние исследования показали, что активные генотоксины (колибактины) представляют собой ненасыщенные имины — мощные повреждающие ДНК агенты, действующие по типу алкилирования и образования поперечных сшивок [34, 35].

Подобно действию CDT, двойные разрывы ДНК, вызванные колибактином, запускают сигнальный каскад DDR с активацией киназ ATM/ATR и формированием репарационных фокусов, содержащих белки 53BP1 и γ H2AX, приводят к остановке клеточного цикла и в конечном счете, к апоптозу и клеточному старению (мегалоцитоз). Gabriel Cuevas-Ramos et al. в экспериментах *in vivo* показали, что инфицирование мышей штаммами pks⁺ *E. coli* индуцировало образование DSB в ооцитах [36]. В этой же работе авторы сообщали, что однократное низкодозовое воздействие колибактинпродуцирующих штаммов *E. coli* на культивируемые эпителиальные клетки млекопитающих (СНО AA8, СНО xrs-6, IEC-6 и СТ-116) вызывало индукцию повреждений ДНК с последующей неполной их репарацией, проявлявшейся в виде хромосомных aberrаций, микроядер и анеуплоидии. Эти эффекты сохранялись в клеточных культурах до 21 суток после заражения, что указывает на появление долговременной хромосомной нестабильности, опосредованной воздействием колибактина [36]. В случае воздействия острой инфекции массивное повреждение ДНК, вызванное колибактином, вызывает преждевременное клеточное старение, выражающееся мегацицитозом, необратимой остановкой клеточного цикла и ремоделированием хроматина. Кроме того, эти стареющие клетки секретируют в среду провоспалительные цитокины, хемокины, факторы роста и протеазы [29]. Было показано, что этот, связанный со старением, секреторный фенотип (SASP) способен индуцировать генотоксиче-

ский эффект свидетеля в интактных клетках-реципиентах [37].

Интересно, что в том же номере журнала Science, где в 2006 г. появилось первое сообщение о способности колибактина индуцировать разрывы ДНК, была опубликована статья с немедленной реакцией на эту публикацию, в которой T. Hayashi пишет о двойственности биологической функции генотоксина в разных штаммах *Escherichia coli* [38]. Оказывается, колибактин является не только фактором вирулентности бактерий, но и при определенных обстоятельствах может выступать в качестве фактора выживаемости и успешной колонизации. Было установлено, что остров pks присутствует с высокой частотой не только в патогенных штаммах *Escherichia coli*, но и в комменсальных штаммах бактерий, выделенных из кишечника здоровых младенцев [39]. Даже широко используемый для лечения воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) пробиотический штамм *E. coli* Nissle 1917 несет остров pks и способен продуцировать функциональный колибактин [40].

2. ДРУГИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК ЭУКАРИОТ

Характерная особенность генотоксинпродуцирующих бактерий состоит в наличии в их геномах оперонов, кодирующих синтез данных соединений, способных повреждать ДНК. Последние исследования в этой области показали, что помимо генотоксинов в клетках эукариот существуют и другие бактериальные эффекторы повреждений ДНК. В этих случаях мутагенез в клетках организма-хозяина связан с образованием ДНК-реактивных метаболитов жизнедеятельности бактерий, генерацией радикалов или иммунной модуляцией клеток организма-хозяина. К числу этих бактерий можно отнести *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Shigella flexneri*, *Bacteroides fragilis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis* и др., при этом следует понимать, что данный список не исчерпан и будет со временем пополняться.

2.1. *Helicobacter pylori*

Эта грамотрицательная бактерия колонизирует желудок почти половины населения Земли. В большинстве случаев колонизация *H. pylori* не вызывает симптомов; только у около 20 % происходят пренеопластические изменения, а примерно в 2 % случаев инфицирование приводит к развитию рака желудка и лимфоме [41]. Поселяясь на слизистой оболочке желудка, эта бактерия вызывает пожизненное воспаление, предрасполагающее к геномной нестабильности и повреждению ДНК, особенно DSB. Было показано, что вирулентные (CagA+, VacA+ и NapA+) штаммы *H. pylori* индуцируют более высокие уровни экспрессии провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β и IL-8, которые вызывают

окислительный стресс и окислительные повреждения ДНК в инфицированной слизистой оболочке, тем самым способствуя геномной нестабильности и канцерогенезу [42, 43]. Метод комет (в щелочной версии) был использован польскими исследователями [44] для оценки повреждений ДНК в клетках слизистой оболочки желудка 22 пациентов, инфицированных хеликобактером, и у 23 контрольных доноров. Уровень щелочно-лабильных сайтов (процент ДНК в хвосте комет) оказался значительно выше в выборке клеток, полученных от НР-положительных пациентов ($p < 0,005$). Авторы заключили, что инфекция *H. pylori* связана с окислительным стрессом, вызывающим накопление повреждений ДНК в клетках-мишенях, и что эти события можно рассматривать как маркер риска возникновения рака желудка, связанного с инфекцией. Позднее этой же группой ученых было показано, что экспозиция культур клеток слизистой желудка высокоактивным алкилирующим мутагеном (N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидином), а также тремя наиболее значимыми гетероциклическими аминами (IQ, MeIQx и PhIP) в разных концентрациях также приводит к значимому увеличению повреждений ДНК в инфицированных *H. pylori* клетках [45, 46]. Авторы предположили, что повышенная генотоксичность исследованных аминов в клетках слизистой оболочки желудка обусловлена более высокой скоростью метаболической активации этих соединений в присутствии хеликобактера, то есть бактерия, по сути, выступает модулятором мутагенеза, вызываемого воздействием нитрозаминов.

H. pylori повышает уровень генных мутаций в эпителии слизистой оболочки желудка у пациентов с хроническим гастритом [47]. Повышенный уровень микроядер в мукоцитах слизистой оболочки антрального отдела желудка был обнаружен при инвазии *H. pylori* у больных с хроническим гастритом [48, 49]. Таким образом, при инфекции *H. pylori* происходит образование генотоксических продуктов, превышающих границы нормы, характерной для воспалительной реакции у неинфицированных пациентов, что ведет к значимому повышению числа мукоцитов с цитогенетическими нарушениями. Следует отметить, что имеются результаты как экспериментальных, так и популяционных исследований, свидетельствующие о том, что *H. pylori* также способна индуцировать мутагенез в митохондриальной ДНК, который, по-видимому, усиливает окислительный стресс и способствует развитию рака желудка [50]. Вызванную *H. pylori* индукцию разрывов ДНК наблюдала Изабелла Толлер и др. в первичных и трансформированных эпителиальных и мезенхимальных клетках мышей и человека [51]. Было установлено, что индукция DSB зависит от прямого контакта живых бактерий с клетками млекопитающих, тогда как факторы окислительного стресса (ROS) и вирулентности *H. pylori* (VacA, γ GT, и PAI CAG) не были активны в процессе индукции мутаций. Авторы констатировали, что меха-

низм, ответственный за этот эффект, еще не идентифицирован, но индукция повреждений ДНК требует бактериальной адгезии, например, с помощью адгезина BabA. Несмотря на то что большинство разрывов эффективно устранялось после прекращения воздействия хеликобактера, было отмечено, что длительная активная инфекция приводит к истощению возможностей репарации ДНК и влечет за собой увеличение геномной нестабильности [51].

Таким образом, *H. pylori* может воздействовать на ДНК клеток организма-хозяина двумя независимыми путями: либо напрямую (механизм не установлен), либо через воспаление, вызывающее окислительный или нитрозативный (RNS) стресс [52]. Можно также говорить о том, что *H. pylori* является одной из немногих бактерий, непосредственно вызывающих повреждение ДНК клетки организма-хозяина [11].

2.2. *Pseudomonas aeruginosa* (Pa)

Другая широко известная бактерия, которая способна вызвать прямое повреждение ДНК в клетках организма-хозяина, — это синегнойная палочка. Эта грамтрицательная условно-патогенная бактерия является возбудителем нозокомиальных инфекций человека ввиду того, что особенно легко поражает лиц с ослабленным иммунным статусом, в частности пациентов с кистозным фиброзом или с тяжелыми ожогами [53]. В работе [54] были использованы эпителиальные клетки легкого человека линии A549. Показано увеличение повреждений ДНК в инфицированных клетках в зависимости от времени экспозиции культур патогенным штаммом синегнойной палочки (PAO1). При этом в инфицированных клетках выявлялось увеличение экспрессии OGG1 и АТМ-киназы, что указывало на запуск репаративных процессов. Впоследствии [55] было установлено, что генотоксическим эффектором *P. aeruginosa* является один из ее экзотоксинов ExoS, который вводится в цитоплазму клетки организма-хозяина через систему секреции III типа (Т3SS) [56]. Токсин при помощи поверхностного молекулярного комплекса попадает непосредственно в цитоплазму клетки, на которой плотно адгезирована синегнойная палочка. Дальнейшее перемещение токсина к ядру клетки происходит через эндосомы, эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Сам ExoS не обладает нуклеазной активностью, но характеризуется GTPase-активирующим белком (GAP) активности и доменом ADP-рибозилтрансферазы (ADP-RT). Таким образом, к настоящему времени конечные механизмы, приводящие к повреждению ДНК под воздействием инфекции *P. aeruginosa*, все еще неизвестны. Не исключается, что ROS и RNS могут играть роль в образовании DSB, вызванных *P. aeruginosa* [55]. В связи со способностью *P. aeruginosa* повреждать ДНК в клетках млекопитающих интересным представляется недав-

нее сообщение о присутствии синегнойной палочки в опухолевой ткани больных плоскоклеточной карциномой слизистой рта [57].

2.3. *Bacteroides fragilis*

Некоторые штаммы этого облигатного анаэробно-го комменсала способны вырабатывать энтеротоксин (Bft), который вызывает острое диарейное заболевание, а также связан с колоректальным раком [58]. На сегодняшний день информация об этом энтеротоксине как о повреждающем ДНК эффекторе ограничена единственным исследованием, в котором авторы экспонировали *in vitro* клетки рака толстой кишки человека дозами очищенного Bft. Кроме этого, в опытах *in vivo* кишечник мышей линии ArcMin/+ был колонизирован энтеротоксигенным штаммом *B. fragilis* [59]. В обоих случаях в экспонируемых энтеротоксином целевых клетках наблюдалось увеличение репарационных фокусов γ H2AX, указывающих на реализацию DSB. Повреждение ДНК было связано с повышением уровня катаболического фермента сперминоксидазы, который активируется воспалением и генерирует ROS. Таким образом, было показано, что *B. fragilis* действует косвенно, вызывая высокие уровни ROS, которые в свою очередь повреждают ДНК клеток организма-хозяина [59].

2.4. *Enterococcus faecalis*

Еще один распространенный кишечный микроорганизм — фекальный энтерококк. Этот грамположительный кишечный комменсал, входящий в состав нормальной микрофлоры пищеварительного тракта человека, продуцирует внеклеточный супероксид, а также такие производные ROS, как перекись водорода и гидроксильный радикал [60]. Следовательно, инфицирование *E. faecalis* может приводить к геномной нестабильности в клетках кишечника [61, 62]. Способность к индукции хромосомной нестабильности (CIN) в клетках млекопитающих при помощи *E. faecalis* была продемонстрирована в работе X. Wang и M. Huysck в 2007 г. Помимо CIN типы повреждений ДНК, вызванных внеклеточным супероксидом, включали DSB (показано с помощью анализа фокусов γ H2AX), анафазные мосты, анеуплоидию и тетраплоидию [63]. Было также показано, что инфицирование фекальным энтерококком клеток карциномы желудка человека (линия MKN74) приводит к повышению внутриклеточного ROS через путь, не зависящий от окислительного фосфорилирования (oxphos), при этом, кроме повреждений хромосом в ядре, энтерококк способен вызывать мутации и в митохондриальной ДНК [64].

Как выяснилось, механизм генотоксического действия энтерококков можно сопоставить с хорошо известным в радиобиологии эффектом свидетеля (BSE) [65]. В норме макрофаги ободочной кишки находятся в состоянии покоя и помогают поддерживать иммунологическую толерантность к комменсалам. Однако эти клетки, составляя часть обороны против вторжения патогенных

микроорганизмов, могут быть поляризованы в M_1 - или M_2 -фенотипы. Известно, что M_1 -макрофаги вырабатывают значительное количество NO и много активных форм кислорода. Одним медиатором для BSE, который продуцируют макрофаги, инфицированные *E. faecalis*, является мутагенный продукт распада омега-6 полиненасыщенных жирных кислот: 4-гидроксиноненал. Этот реактивный альдегид способен легко диффундировать в соседние клетки, повреждая ДНК [66, 67].

2.5. *Shigella flexneri*

Шигелла Флекснера представляет собой грамотрицательный факультативный анаэроб. Она поражает эпителий толстой кишки и ректальной зоны человека, вызывая деструктивный ректоколлит, острый гастроэнтерит, который также называют шигеллезом или бактериальной дизентерией. Особенность жизненного цикла *S. flexneri* заключается в том, что эта бактерия реплицируется в инфицированных клетках, инициируя воспаление и разрушение тканей. В 2008 г. I. Tattoli et al. сообщили, что шигелла вызывает отток калия в клетке организма-хозяина, ведущий к NOX (NADPH-оксидаза) и NLRX1 (Nod-подобный рецептор) — опосредованному производству ROS [68]. Позже J. Bergounioux et al. показали, что инвазивный штамм *S. flexneri* способен индуцировать ранний генотоксический стресс, который выявляется примерно через 1 час после инфицирования. Кроме того, было установлено, что *S. flexneri* ингибирует p53 через VirA, способствуя калпаинзависимой деградации p53, что в конечном счете препятствует апоптозу инфицированной клетки и нарушает p53-зависимую активацию репарации ДНК [69]. Далее бактерия интенсивно пролиферирует в пораженной клетке, которая впоследствии погибает путем некроза [70]. Механизм генотоксического действия *S. flexneri* остается пока невыясненным, однако служит хорошим примером способности бактерий увеличить собственную выживаемость и обеспечить репликацию, избегая преждевременной смерти инфицированных клеток организма-хозяина.

2.6. *Neisseria gonorrhoeae*

Гонококк Нейссера вызывает у человека гнойное воспаление слизистых оболочек мочеполовой системы. Инфицируя эпителиальные клетки, гонококк действует подобно Sf, оказывая влияние на сигнальный путь p53. К. Вилфорт и др. [71] впервые сообщили, что инфицированные *N. gonorrhoeae* опухолевые и неопухолевые эпителиальные клетки человека, полученные из слизистой оболочки влагалища или шейки матки, имеют SSB и DSB с образованием репарационных фокусов, содержащих γ H2AX и 53BP1. Было также показано, что спустя 1 день после инфицирования в неопухолевых эпителиальных клетках отмечались повышенные уровни p21 и p27 ингибиторов циклинзависимой киназы, в то время как повышения уровня p53 не происходило. Анализ клеточного цикла позволил установить,

что гонококковая инфекция приводит к накоплению инфицированных клеток на стадии G_1 [71]. Авторы предположили, что ингибирование p53 может быть механизмом, эволюционно выработанным *N. gonorrhoeae* для поддержания выживаемости клеток организма-хозяина, несмотря на присутствие повреждений ДНК. Таким образом, эпителий уrogenитального тракта является защищенной нишей, где гонококки способны выживать и размножаться в цитоплазме клеток организма-хозяина, уклоняясь от внеклеточных иммунных реакций.

2.7. *Listeria monocytogenes*

Грамположительная палочковидная бактерия, один из наиболее распространенных пищевых патогенов в мире, вызывает тяжелые инфекции (листериоз) у беременных женщин и новорожденных с ослабленным иммунитетом. Было показано, что *L. monocytogenes* индуцирует DSB и γ H2AX при очень низких концентрациях (менее 1 бактерии на клетку) [72]. Этот процесс не зависит от порообразующего токсина листерии с цитолитической активностью (листериолизина O), локализованного на плазматической мембране, более того, было установлено, что для индукции DSB в клетках организма-хозяина не требуется интернализации бактерий [73]. Подобно другим бактериальным ДНК-эфекторам инфекция *L. monocytogenes* увеличивает длительность цикла клеток организма-хозяина без ущерба для их жизнеспособности. Однако в отличие от других бактерий, которые останавливают клеточный цикл, листерия индуцирует задержку синтетической фазы, облегчая репарацию ДНК. Соответственно, ответ на повреждение ДНК, индуцированное воздействием *L. monocytogenes*, оказывается нетипичным, поскольку в этом случае активируются не АТМ- или АТР-киназы, а DNA-РК киназа [72]. Установлено, что активность листериолизина O ингибирует продукцию ROS в инфицированных клетках [74]. Поэтому было высказано предположение, что *L. monocytogenes* использует оригинальные стратегии, отличные от окислительного повреждения ДНК организма-хозяина. Одним из вероятных механизмов генотоксического действия этого патогена может быть деацетилирование гистонов с помощью деацетилазы Sirtuin 2 [75]. Таким образом, *L. monocytogenes* манипулирует эукариотическим геномом посредством ряда механизмов, способствующих выживанию и репликации этой бактерии.

2.8. *Chlamydia trachomatis*

Этот облигатный внутриклеточный патоген служит причиной ряда инфекционных заболеваний мочеполового тракта, в частности широко распространенного уrogenитального хламидиоза. Кроме того, наличие инфекции *C. trachomatis* связывают с риском развития рака шейки матки и яичников. Из-за своего небольшого генома, а также в связи с отсутствием собственных митохондрий успешность выживания и репликации этой

бактерии зависит от поглощения аминокислот и нуклеотидов из инфицируемой клетки организма-хозяина [76]. Таким образом, подобно большинству облигатных внутриклеточных бактерий, хламидия существует в конфликтной ситуации, поскольку ей необходимы метаболиты от живого хозяина, хотя она вредит клеткам организма-хозяина, в том числе вызывая в них повреждения ДНК. Исследователями из Института инфекционной биологии Макса Планка было установлено, что острые и постоянные инфекции *C. trachomatis* изменяют гистоновые эпигенетические метки, влияя на активность γ H2AX киназы-маркера DSB и образование ассоциированных с возрастом гетерохроматиновых фокусов (SAHF) [77]. Ранее было показано, что ROS, продуцируемые в процессе репликации хламидий, вызывают перекисное окисление липидов мембран [78]. Эти же ROS способствуют образованию DSB, однако выяснилось, что *C. trachomatis* затрудняет нормальное течение DDR в ответ на повреждение ДНК, препятствуя доступу ключевых белков АТМ и 53BP1 на поврежденные участки. Несмотря на нарушение DDR, инфицированные хламидией клетки продолжали размножаться, поддерживаемые усиленными онкогенными сигналами с участием ERK, Cyclin E и SAHF [77]. Таким образом, инфицированные *C. trachomatis* клетки организма-хозяина с поврежденной ДНК и модифицированным хроматином вынуждены выживать благодаря восстановлению DSB и регуляции клеточного цикла, а хламидии создают для себя среду, благоприятную для успешного выживания и размножения.

2.9. *Streptococcus pneumoniae*

Грамположительный факультативный анаэроб является одним из основных возбудителей внебольничной пневмонии у детей и взрослых. Недавно P. Rai et al. сообщили, что инфекция альвеолярных эпителиальных клеток легкого человека бактериальными штаммами стрептококка, несущими ген пируватоксидазы (SpxB), сопровождается усиленной секрецией перекиси водорода, приводящей к эндогенному окислительному стрессу, с последующей индукцией DSB и апоптоза [79].

Другие исследования продемонстрировали, что ключевой фактор вирулентности *S. Pneumoniae* — это пневмолизин, который представляет собой холестеролзависимый цитолизин (CDC-токсин), образующий литические поры в мембранах клеток организма-хозяина и опосредующий патогенез пневмококковой болезни путем модулирования воспалительных реакций. В 2016 г. была опубликована следующая работа, в которой та же исследовательская группа сообщила о том, что пневмолизин, высвобождающийся во время бактериального лизиса, способен индуцировать DSB [80]. Результаты этого исследования показали также, что повреждение ДНК, вызванное токсином, предшествует остановке клеточного цикла и вызывает апоптоз. Кроме того, авторы отметили, что у клеток, находя-

щихся на стадии репликации ДНК, DSB встречается чаще в случае воздействия пневмолизина. Это наблюдение повышает вероятность того, что DSB могут возникать в результате нарушения репликационной вилки. В совокупности результаты этого исследования подтвердили ранее не опознанную способность пневмолизина индуцировать повреждения ДНК, что имеет значение для понимания патофизиологии инфекции *S. pneumoniae* [80].

2.10. Сульфатредуцирующие бактерии

Эти бактерии обычно колонизируют кишечный тракт человека и участвуют в воспалительных заболеваниях кишечника и возникновении колоректального рака [81, 82]. Водородные бактерии (*Sulfidogenic bacteria*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bilophila wadsworthia*, *Desulfovibrio spp.* и др.) метаболизируют органические и неорганические источники серы и продуцируют сероводород путем восстановления сульфата. Сероводород является как сигнальной молекулой, так и генотоксином, что было показано с использованием анализа комет в клетках яичника китайского хомячка (CHO) и HT29-CI.16E [83]. Позднее было установлено, что при концентрациях сульфидов, типичных в толстой кишке (0,25–2,0 мМ), нетрансформированные эпителиальные клетки кишечника человека имели дозозависимые окислительные повреждения ДНК и DSB [84]. Эти результаты свидетельствуют о том, что H₂S в силу своей прямой генотоксичности представляет собой значимый бактериальный метаболит, способный инициировать рак толстой кишки [85]. К настоящему времени появились публикации, в которых продемонстрирована связь между отдельными бактериальными сульфатредуктантами (*Fusobacterium nucleatum*) и эпителиальными колоректальными раками [86, 87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая обзор, следует отметить, что приведенные сведения о генотоксических эффектах отдельных представителей микробиоты изложены нами в краткой форме, без детального описания известных или предполагаемых молекулярных механизмов действия бактериальных эффекторов на ДНК клеток организма-хозяина. Более подробную информацию можно получить, ознакомившись с соответствующими обзорами, опубликованными за последнее время [11, 65, 88–90]. Здесь мы хотим подчеркнуть, что с учетом длительной коэволюции микробиоты с высшими организмами влияние бактериальной инфекции на целостность генома хозяина не является неожиданным. Бактерии используют различные стратегии для обеспечения собственной выживаемости и репликации, в том числе путем подавления репарации ДНК клеток организма-хозяина, способствуя выживаемости инфицированных клеток, несмотря на наличие в них повреждений ДНК. Таким образом, можно говорить о том, что индуцируемые микробиотой

генотоксические эффекты выступают своеобразным «побочным продуктом» реализации этих бактериальных стратегий в организме хозяина. Тем не менее такая «побочность» не умаляет той роли, которую играет мутагенез, индуцируемый и (или) модулируемый бактериями, входящими в состав микробиоты. Повреждения в молекуле ДНК в отсутствие эффективно работающих систем репарации приводят к соматическим мутациям и генетической нестабильности, которые являются признаками рака. Поэтому неудивительно, что исследователи все чаще принимают во внимание бактериальные патогены при изучении эпидемиологии злокачественных новообразований.

Финансирование. Работа была выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 18-14-00022).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абилев С.К., Глазер В.М. Мутагенез с основами генотоксикологии: учебное пособие. — М.; СПб.: Нестор-История, 2015. [Abilev SK, Glazer VM. Mutagenез s osnovami genotoksikologii: uchebnoye posobie. Moscow, Saint Petersburg: Nestor-Istoriya; 2015. (In Russ.)]
2. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-214. doi: 10.1038/nature11234.
3. Rybojad P, Los R, Sawicki M, et al. Anaerobic bacteria colonizing the lower airways in lung cancer patients. *Folia Histochem Cytobiol*. 2011;49(2):263-266. doi: 10.5603/fhc.2011.0036.
4. Sheflin AM, Whitney AK, Weir TL. Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis. *Curr Oncol Rep*. 2014;16(10):406. doi: 10.1007/s11912-014-0406-0.
5. Urbaniak C, Gloor GB, Brackstone M, et al. The Microbiota of Breast Tissue and Its Association with Breast Cancer. *Appl Environ Microbiol*. 2016;82(16):5039-48. doi: 10.1128/AEM.01235-16.
6. Perera M, Al-Hebshi NN, Speicher DJ, et al. Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to perio-pathogenic bacteria. *J Oral Microbiol*. 2016;8:32762. doi: 10.3402/jom.v8.32762.
7. Lucas C, Barnich N, Nguyen HTT. Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6). doi: 10.3390/ijms18061310.
8. Mima K, Nakagawa S, Sawayama H, et al. The microbiome and hepatobiliary-pancreatic cancers. *Cancer Lett*. 2017;402:9-15. doi: 10.1016/j.canlet.2017.05.001.
9. Gao R, Gao Z, Huang L, Qin H. Gut microbiota and colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(5):757-769. doi: 10.1007/s10096-016-2881-8.
10. Mao Q, Jiang F, Yin R, et al. Interplay between the lung microbiome and lung cancer. *Cancer Lett*. 2018;415:40-48. doi: 10.1016/j.canlet.2017.11.036.

11. Grasso F, Frisan T. Bacterial Genotoxins: Merging the DNA Damage Response into Infection Biology. *Biomolecules*. 2015;5(3):1762-1782. doi: 10.3390/biom5031762.
12. Haghjoo E, Galan JE. 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;101(13):4614-4619. doi: 10.1073/pnas.0400932101.
13. Guerra L, Cortes-Bratti X, Guidi R, Frisan T. The biology of the cytolethal distending toxins. *Toxins (Basel)*. 2011;3(3):172-190. doi: 10.3390/toxins3030172.
14. Nougayrede JP, Homburg S, Taieb F, et al. Escherichia coli induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science*. 2006;313(5788):848-851. doi: 10.1126/science.1127059.
15. Johnson WM, Lior H. Response of Chinese hamster ovary cells to a cytolethal distending toxin (CDT) of Escherichia coli and possible misinterpretation as heat-labile (LT) enterotoxin. *FEMS Microbiol Lett*. 1987;43(1):19-23. doi: 10.1111/j.1574-6968.1987.tb02091.x.
16. Nesic D, Hsu Y, Stebbins CE. Assembly and function of a bacterial genotoxin. *Nature*. 2004;429(6990):429-33. doi: 10.1038/nature02532.
17. Elwell CA, Dreyfus LA. DNase I homologous residues in CdtB are critical for cytolethal distending toxin-mediated cell cycle arrest. *Mol Microbiol*. 2000;37(4):952-963. doi: 10.1046/j.1365-2958.2000.02070.x.
18. Frisan T, Cortes-Bratti X, Chaves-Olarte E, et al. The Haemophilus ducreyi cytolethal distending toxin induces DNA double-strand breaks and promotes ATM-dependent activation of RhoA. *Cell Microbiol*. 2003;5(10):695-707. doi: 10.1046/j.1462-5822.2003.00311.x.
19. Asakura M, Hinenoya A, Alam MS, et al. An inducible lambdaoid prophage encoding cytolethal distending toxin (Cdt-I) and a type III effector protein in enteropathogenic Escherichia coli. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(36):14483-14488. doi: 10.1073/pnas.0706695104.
20. Dlakic M. Is CdtB a nuclease or a phosphatase? *Science*. 2001;291(5504):547. doi: 10.1126/science.291.5504.547a.
21. Frisan T. Bacterial genotoxins: The long journey to the nucleus of mammalian cells. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1858(3):567-575. doi: 10.1016/j.bbame.2015.08.016.
22. Cortes-Bratti X, Karlsson C, Lagergard T, et al. The Haemophilus ducreyi cytolethal distending toxin induces cell cycle arrest and apoptosis via the DNA damage checkpoint pathways. *J Biol Chem*. 2001;276(7):5296-5302. doi: 10.1074/jbc.M008527200.
23. Fahrer J, Huelsenbeck J, Jaurich H, et al. Cytolethal distending toxin (CDT) is a radiomimetic agent and induces persistent levels of DNA double-strand breaks in human fibroblasts. *DNA Repair (Amst)*. 2014;18:31-43. doi: 10.1016/j.dnarep.2014.03.002.
24. Guidi R, Guerra L, Levi L, et al. Chronic exposure to the cytolethal distending toxins of Gram-negative bacteria promotes genomic instability and altered DNA damage response. *Cell Microbiol*. 2013;15(1):98-113. doi: 10.1111/cmi.12034.
25. Fedor Y, Vignard J, Nicolau-Travers ML, et al. From single-strand breaks to double-strand breaks during S-phase: a new mode of action of the Escherichia coli Cytolethal Distending Toxin. *Cell Microbiol*. 2013;15(1):1-15. doi: 10.1111/cmi.12028.
26. Fais T, Delmas J, Serres A, et al. Impact of CDT Toxin on Human Diseases. *Toxins (Basel)*. 2016;8(7). doi: 10.3390/toxins8070220.
27. Graillot V, Dormoy I, Dupuy J, et al. Genotoxicity of Cytolethal Distending Toxin (CDT) on Isogenic Human Colorectal Cell Lines: Potential Promoting Effects for Colorectal Carcinogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:34. doi: 10.3389/fcimb.2016.00034.
28. Johnson JR, Johnston B, Kuskowski MA, et al. Molecular epidemiology and phylogenetic distribution of the Escherichia coli pks genomic island. *J Clin Microbiol*. 2008;46(12):3906-3911. doi: 10.1128/JCM.00949-08.
29. Taieb F, Petit C, Nougayrede JP, Oswald E. The Enterobacterial Genotoxins: Cytolethal Distending Toxin and Colibactin. *EcoSal Plus*. 2016;7(1). doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0008-2016.
30. Putze J, Hennequin C, Nougayrede JP, et al. Genetic structure and distribution of the colibactin genomic island among members of the family Enterobacteriaceae. *Infect Immun*. 2009;77(11):4696-4703. doi: 10.1128/IAI.00522-09.
31. Lai YC, Lin AC, Chiang MK, et al. Genotoxic Klebsiella pneumoniae in Taiwan. *PLoS One*. 2014;9(5):e96292. doi: 10.1371/journal.pone.0096292.
32. Lu MC, Chen YT, Chiang MK, et al. Colibactin Contributes to the Hypervirulence of pks(+) K1 CC23 Klebsiella pneumoniae in Mouse Meningitis Infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:103. doi: 10.3389/fcimb.2017.00103.
33. Arthur JC, Perez-Chanona E, Muhlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*. 2012;338(6103):120-123. doi: 10.1126/science.1224820.
34. Vizcaino MI, Crawford JM. The colibactin warhead crosslinks DNA. *Nat Chem*. 2015;7(5):411-417. doi: 10.1038/nchem.2221.
35. Healy AR, Herzon SB. Molecular Basis of Gut Microbiome-Associated Colorectal Cancer: A Synthetic Perspective. *J Am Chem Soc*. 2017;139(42):14817-14824. doi: 10.1021/jacs.7b07807.
36. Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, et al. Escherichia coli induces DNA damage *in vivo* and triggers genomic instability in mammalian cells. *Proc Natl Acad*

- Sci USA*. 2010;107(25):11537-11542. doi: 10.1073/pnas.1001261107.
37. Cougnoux A, Dalmasso G, Martinez R, et al. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. *Gut*. 2014;63(12):1932-1942. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305257.
 38. Hayashi T. Microbiology. Breaking the barrier between commensalism and pathogenicity. *Science*. 2006;313(5788):772-773. doi: 10.1126/science.1131752.
 39. Nowrouzian FL, Oswald E. Escherichia coli strains with the capacity for long-term persistence in the bowel microbiota carry the potentially genotoxic pks island. *Microb Pathog*. 2012;53(3-4):180-182. doi: 10.1016/j.micpath.2012.05.011.
 40. Olier M, Marcq I, Salvador-Cartier C, et al. Genotoxicity of Escherichia coli Nissle 1917 strain cannot be dissociated from its probiotic activity. *Gut Microbes*. 2012;3(6):501-509. doi: 10.4161/gmic.21737.
 41. Peek RM, Jr., Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(1):28-37. doi: 10.1038/nrc703.
 42. Kim JM, Kim JS, Lee JY, et al. Vacuolating cytotoxin in Helicobacter pylori water-soluble proteins upregulates chemokine expression in human eosinophils via Ca²⁺ influx, mitochondrial reactive oxygen intermediates, and NF-kappaB activation. *Infect Immun*. 2007;75(7):3373-3381. doi: 10.1128/IAI.01940-06.
 43. Eitang LL, Esbensen Y, Tannaes TM, et al. Interleukin-8 is the single most up-regulated gene in whole genome profiling of H. pylori exposed gastric epithelial cells. *BMC Microbiol*. 2012;12:9. doi: 10.1186/1471-2180-12-9.
 44. Arabski M, Klupinska G, Chojnacki J, et al. DNA damage and repair in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa cells. *Mutat Res*. 2005;570(1):129-135. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.10.006.
 45. Arabski M, Kazmierczak P, Wisniewska-Jarosinska M, et al. Helicobacter pylori infection can modulate the susceptibility of gastric mucosa cells to MNNG. *Cell Mol Biol Lett*. 2006;11(4):570-578. doi: 10.2478/s11658-006-0045-z.
 46. Poplawski T, Chojnacki C, Czubatka A, et al. Helicobacter pylori infection and antioxidants can modulate the genotoxic effects of heterocyclic amines in gastric mucosa cells. *Mol Biol Rep*. 2013;40(8):5205-5212. doi: 10.1007/s11033-013-2622-3.
 47. Gologan A, Graham DY, Sepulveda AR. Molecular markers in Helicobacter pylori-associated gastric carcinogenesis. *Clin Lab Med*. 2005;25(1):197-222. doi: 10.1016/j.cl.2004.12.002.
 48. Китаева Л.В., Михайлова И.А., Семов Д.М., и др. Мукоциты с микроядрами и обсемененность кокковыми формами *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка человека // Цитология. 2008. - Т. 50. - № 2. - С. 160-163. [Kitayeva LV, Mikhaylova IA, Semov DM, et al. Mucocytes with micronuclei and sowing with the coccoid forms of Helicobacter pylori in a mucous membrane of human stomach. *Cell and tissue biology*. 2008;50(2):160-163. (In Russ.)]
 49. Китаева Л.В. Цитогенетические нарушения в слизистой оболочке фундального отдела желудка у пациентов с хроническим гастритом // Экологическая генетика. - 2010. - Т. 8. - № 1. - С. 36-41. [Kitayeva LV. Cytogenetic anomalies in gastric epithelial cells of fundic stomach region of the patients with chronic gastritis. *Ecological genetics*. 2010;8(1):36-41. (In Russ.)]
 50. Machado AM, Figueiredo C, Touati E, et al. Helicobacter pylori infection induces genetic instability of nuclear and mitochondrial DNA in gastric cells. *Clin Cancer Res*. 2009;15(9):2995-3002. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2686.
 51. Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, et al. Carcinogenic bacterial pathogen Helicobacter pylori triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(36):14944-14949. doi: 10.1073/pnas.1100959108.
 52. Kalisperati P, Spanou E, Pateras IS, et al. Inflammation, DNA Damage, Helicobacter pylori and Gastric Tumorigenesis. *Front Genet*. 2017;8:20. doi: 10.3389/fgene.2017.00020.
 53. Kerr KG, Snelling AM. Pseudomonas aeruginosa: a formidable and ever-present adversary. *J Hosp Infect*. 2009;73(4):338-344. doi: 10.1016/j.jhin.2009.04.020.
 54. Wu M, Huang H, Zhang W, et al. Host DNA repair proteins in response to Pseudomonas aeruginosa in lung epithelial cells and in mice. *Infect Immun*. 2011;79(1):75-87. doi: 10.1128/IAI.00815-10.
 55. Elsen S, Collin-Faure V, Gidrol X, Lemerrier C. The opportunistic pathogen Pseudomonas aeruginosa activates the DNA double-strand break signaling and repair pathway in infected cells. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(22):4385-4397. doi: 10.1007/s00018-013-1392-3.
 56. Hauser AR. The type III secretion system of Pseudomonas aeruginosa: infection by injection. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(9):654-665. doi: 10.1038/nrmicro2199.
 57. Al-Hebshi NN, Nasher AT, Maryoud MY, et al. Inflammatory bacteriome featuring Fusobacterium nucleatum and Pseudomonas aeruginosa identified in association with oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2017;7(1):1834. doi: 10.1038/s41598-017-02079-3.
 58. Sears CL. Enterotoxigenic Bacteroides fragilis: a rogue among symbiotes. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):349-69, Table of Contents. doi: 10.1128/CMR.00053-08.

59. Goodwin AC, Destefano Shields CE, Wu S, et al. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(37):15354-15359. doi: 10.1073/pnas.1010203108.
60. Huycke MM, Joyce W, Wack MF. Augmented Production of Extracellular Superoxide by Blood Isolates of *Enterococcus faecalis*. *J Infect Dis*. 1996;173(3):743-745. doi: 10.1093/infdis/173.3.743.
61. Huycke MM, Moore D, Joyce W, et al. Extracellular superoxide production by *Enterococcus faecalis* requires demethylmenaquinone and is attenuated by functional terminal quinol oxidases. *Mol Microbiol*. 2008;42(3):729-740. doi: 10.1046/j.1365-2958.2001.02638.x.
62. Goodwin AC, Destefano Shields CE, Wu S, et al. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(37):15354-15359. doi: 10.1073/pnas.1010203108.
63. Wang X, Huycke MM. Extracellular superoxide production by *Enterococcus faecalis* promotes chromosomal instability in mammalian cells. *Gastroenterology*. 2007;132(2):551-561. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.040.
64. Strickertsson JA, Desler C, Martin-Bertelsen T, et al. *Enterococcus faecalis* infection causes inflammation, intracellular oxphos-independent ROS production, and DNA damage in human gastric cancer cells. *PLoS One*. 2013;8(4):e63147. doi: 10.1371/journal.pone.0063147.
65. Wang X, Yang Y, Huycke MM. Microbiome-driven carcinogenesis in colorectal cancer: Models and mechanisms. *Free Radic Biol Med*. 2017;105:3-15. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.504.
66. Wang X, Allen TD, May RJ, et al. *Enterococcus faecalis* induces aneuploidy and tetraploidy in colonic epithelial cells through a bystander effect. *Cancer Res*. 2008;68(23):9909-9917. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1551.
67. Yang Y, Wang X, Huycke T, et al. Colon Macrophages Polarized by Commensal Bacteria Cause Colitis and Cancer through the Bystander Effect. *Transl Oncol*. 2013;6(5):596-IN598. doi: 10.1593/tlo.13412.
68. Tattoli I, Carneiro LA, Jéhanno M, et al. NLRX1 is a mitochondrial NOD-like receptor that amplifies NF- κ B and JNK pathways by inducing reactive oxygen species production. *EMBO Rep*. 2008;9(3):293-300. doi: 10.1038/sj.embor.7401161.
69. Bergounioux J, Elisee R, Prunier AL, et al. Calpain activation by the *Shigella flexneri* effector VirA regulates key steps in the formation and life of the bacterium's epithelial niche. *Cell Host Microbe*. 2012;11(3):240-252. doi: 10.1016/j.chom.2012.01.013.
70. Rudel T. To die or not to die: *Shigella* has an answer. *Cell Host Microbe*. 2012;11(3):219-221. doi: 10.1016/j.chom.2012.02.004.
71. Vielfort K, Soderholm N, Weyler L, et al. *Neisseria gonorrhoeae* infection causes DNA damage and affects the expression of p21, p27 and p53 in non-tumor epithelial cells. *J Cell Sci*. 2013;126(Pt 1):339-347. doi: 10.1242/jcs.117721.
72. Leitao E, Costa AC, Brito C, et al. *Listeria monocytogenes* induces host DNA damage and delays the host cell cycle to promote infection. *Cell Cycle*. 2014;13(6):928-940. doi: 10.4161/cc.27780.
73. Samba-Louaka A, Pereira JM, Nahori MA, et al. *Listeria monocytogenes* dampens the DNA damage response. *PLoS Pathog*. 2014;10(10): e1004470. doi: 10.1371/journal.ppat.1004470.
74. Lam GY, Fattouh R, Muise AM, et al. Listeriolysin O suppresses phospholipase C-mediated activation of the microbicidal NADPH oxidase to promote *Listeria monocytogenes* infection. *Cell Host Microbe*. 2011;10(6):627-34. doi: 10.1016/j.chom.2011.11.005.
75. Eskandarian HA, Impens F, Nahori MA, et al. A role for SIRT2-dependent histone H3K18 deacetylation in bacterial infection. *Science*. 2013;341(6145):1238858. doi: 10.1126/science.1238858.
76. Bastidas RJ, Elwell CA, Engel JN, Valdivia RH. Chlamydial intracellular survival strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(5): a010256. doi: 10.1101/cshperspect.a010256.
77. Chumduri C, Gurumurthy RK, Zadora PK, et al. Chlamydia infection promotes host DNA damage and proliferation but impairs the DNA damage response. *Cell Host Microbe*. 2013;13(6):746-758. doi: 10.1016/j.chom.2013.05.010.
78. Azenabor AA, Mahony JB. Generation of reactive oxygen species and formation of membrane lipid peroxides in cells infected with *Chlamydia trachomatis*. *Int J Infect Dis*. 2000;4(1):46-50. doi: 10.1016/s1201-9712(00)90066-3.
79. Rai P, Parrish M, Tay IJ, et al. *Streptococcus pneumoniae* secretes hydrogen peroxide leading to DNA damage and apoptosis in lung cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(26): E3421-3430. doi: 10.1073/pnas.1424144112.
80. Rai P, He F, Kwang J, et al. Pneumococcal Pneumolysin Induces DNA Damage and Cell Cycle Arrest. *Sci Rep*. 2016;6:22972. doi: 10.1038/srep22972.
81. Loubinoux J, Bronowicki JP, Pereira IA, et al. Sulfate-reducing bacteria in human feces and their association with inflammatory bowel diseases. *FEMS Microbiol Ecol*. 2002;40(2):107-112. doi: 10.1111/j.1574-6941.2002.tb00942.x.
82. Rey FE, Gonzalez MD, Cheng J, et al. Metabolic niche of a prominent sulfate-reducing human gut bacterium. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(33):13582-13587. doi: 10.1073/pnas.1312524110.
83. Attene-Ramos MS, Wagner ED, Plewa MJ, Gaskins HR. Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent.

- Mol Cancer Res.* 2006;4(1):9-14. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0126.
84. Attene-Ramos MS, Nava GM, Muellner MG, et al. DNA damage and toxicogenomic analyses of hydrogen sulfide in human intestinal epithelial FHs 74 Int cells. *Environ Mol Mutagen.* 2010;51(4):304-314. doi: 10.1002/em.20546.
85. Ridlon JM, Wolf PG, Gaskins HR. Taurocholic acid metabolism by gut microbes and colon cancer. *Gut Microbes.* 2016;7(3):201-215. doi: 10.1080/19490976.2016.1150414.
86. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012;22(2):299-306. doi: 10.1101/gr.126516.111.
87. Kostic AD, Chun E, Robertson L, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe.* 2013;14(2):207-15. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.007.
88. Lemercier C. When our genome is targeted by pathogenic bacteria. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(14):2665-76. doi: 10.1007/s00018-015-1900-8.
89. Chumduri C, Gurumurthy RK, Zietlow R, Meyer TF. Subversion of host genome integrity by bacterial pathogens. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(10):659-73. doi: 10.1038/nrm.2016.100.
90. Druzhinin VG, Matskova LV, Fucic A. Induction and modulation of genotoxicity by the bacteriome in mammals. *Mutat Res.* 2018;776:70-77. doi: 10.1016/j.mrrev.2018.04.002.

☼ Информация об авторах

Владимир Геннадьевич Дружинин — д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой генетики, Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия; Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН, Кемерово, Россия. E-mail: druzhinin_vladim@mail.ru.

Елизавета Дмитриевна Баранова — студент, кафедра генетики. Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия. E-mail: laveivana@mail.ru.

Владислав Юрьевич Буслаев — магистрант, кафедра генетики. Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия. E-mail: vladislasbus2358@yandex.ru.

Людмила Валентиновна Мацкова — научный сотрудник кафедры бионанотехнологий, Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия; кафедра микробиологии и опухолевой биологии, Каролинский институт, Стокгольм, Швеция. E-mail: liudmila.matskova@ki.se.

Алина Вадимовна Толстикова — аспирант, кафедра генетики. Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия. E-mail: tolstikova.alina@inbox.ru.

☼ Information about the authors

Vladimir G. Druzhinin — Sci. Doctor, Professor, Head, Department of Genetics, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia; Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: druzhinin_vladim@mail.ru.

Elizaveta D. Baranova — Bachelor Student, Department of Genetics. Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: laveivana@mail.ru.

Vladislav Yu. Buslaev — Master Student, Department of Genetics. Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: vladislasbus2358@yandex.ru.

Lyudmila V. Matskova — Scientific Researcher, Department of Bionanotechnology, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia; Department of Microbiology and Tumor Biology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. E-mail: liudmila.matskova@ki.se.

Alina V. Tolstikova — Postgraduate Student, Department of Genetics. Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: tolstikova.alina@inbox.ru.