

А.И. Ринейский
ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ЭНТЕРОПАТИИ
Научный руководитель: асист. Т.В. Абакумова
Кафедра патологической физиологии
Белорусский государственный медицинский университет

A.I. Ryneiski
PATHOLOGICAL ASPECTS OF RADIATION ENTEROPATHY
Tutor: assistant. T.V. Abakumava
Department of Pathological Physiology
Belarusian State Medical University

Резюме. В данной работе собраны доказательства, свидетельствующие о том, что лучевая терапия может привести к дисбактериозу кишечной микробиоты и вызвать изменения в микробных сообществах кишечника. Кроме того, из-за различной чувствительности разных видов к радиации изменения микробиоты кишечника, вызванные ионизирующим излучением, также различны.

Ключевые слова: микробиота, лучевая терапия.

Resume. In this work, evidence has been collected indicating that radiation therapy can lead to dysbiosis of the intestinal microbiota and cause changes in the microbial communities of the intestine. In addition, due to the different sensitivity of different species to radiation, the changes in the gut microbiota caused by ionizing radiation are also different.

Keywords: microbiota, radiation therapy.

Актуальность. Лучевая энтеропатия - это синдром, который может развиваться после абдоминальной или тазовой лучевой терапии рака. Лучевая терапия является одним из основных методов лечения онкологических больных, при котором ее получают более 50% этих пациентов, но ее побочные эффекты нельзя игнорировать. Кишечная микробиота и играют важную роль в радиационно-индуцированном поражении кишечника.

Цель: Изучить патофизиологические аспекты микробиоты кишечника, приводящие к развитию энтеропатии.

Задачи:

1. Влияние лучевой терапии на микробиоту кишечника.
2. Радиочувствительность кишечной микробиоты разных видов.
3. Терапевтические возможности радиационно-индуцированного поражения кишечника.

Материал и методы. В ходе работы была изучена отечественная и зарубежная литература по выбранной теме, а также проанализированы Интернет-ресурсы.

Результаты и их обсуждение. Лучевая терапия может вызвать поражение многих систем органов, и степень поражения обычно зависит от дозы [6]. Дисбактериоз в кишечнике является одним из основных результатов поражения, и он изложен в таблице 1. ROSOFF обнаружил, что при облучении всего тела, достигающем летальной дозы, он может вызвать смерть. После облучения выделяют кишечные бактерии, поэтому считается, что подавление кишечной флоры оказывает важное влияние на способность к выздоровлению после смертельного облучения [8].

Табл. 1. Особенности дисбактериоза кишечной микробиоты под действием лучевой терапии у разных экспериментальных моделей

Модель	Тип образца	Метод секвенирования	Дисбактериоз кишечной микробиоты	Источник информации
Самцы крыс линии Вистар	Образцы фекалий	Microarray (16S rRNA) and quantitative PCR analysis	Увеличение: 12 представителей Bacteroidales, Lactobacillaceae, Streptococcaceae	Lam et al., 2012
Девять образцов фекалий от гинекологического рака	Образцы фекалий	Pyrosequencing of bacterial 16S rRNA fragments	Снижение: уровни 47 представителей семейства Clostridiaceae Увеличение: Фузобактерии Уменьшение: численность и численность, типы Фирмикуты	Nam et al., 2013
Мыши C57BL/6	Образцы фекалий из тонкого и толстого кишечника	Illumina MiSeq high-throughput sequencing and bacterial 16S rRNA	Увеличение: Bacteroidetes и Firmicutes Уменьшение: типы Firmicutes и Actinobacteria	Kim et al., 2015
Мыши C57BL/6J	Образцы фекалий	16S rRNA sequencing and metabolomics	Увеличение: Firmicutes, обычные бактерии в Лактобактерии и стрептококки Уменьшение: Bacteroidetes, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae и Clostridiaceae	Goudarzi et al., 2016
Образцы фекалий геттингских синипигов (GMP) и китайских макак-резусов	Образцы фекалий	Illumina MiSeq sequencing and 16S rRNA amplicon	Увеличение: внутриклеточные симбионты (элюсимикробиоты у GMP, спирохеты у макак), фирмикуты у минипигов	Carbonero et al., 2018; Carbonero et al., 2019
137 банковские полёвки <i>Myodes</i> Образцы фекалий глареолус	Образцы фекалий	amplicon sequencing of bacterial 16S rRNA genes	Уменьшение: Бактериоидеты и протеобактерии Увеличение: Бактероиды	Lavrinenko et al 2018
Самцы мышей BALB/c	Образцы фекалий	high-throughput sequencing of 16S rRNA	Увеличение: Clostridium, Helicobacter, Oscillibacter	Liu et al., 2019

Продолжение таблицы 1

Пациенты с и без лучевой энтеропатии	Образцы фекалий и слизистой оболочки кишечника при лучевой терапии	Metataxonomic (16S rRNA gene) and imputed metataxonomics (Piphillin)	Уменьшение: Bacteroides и Barnesiella Увеличение: Клостридий IV, Розебуррия и Phascolarctobacterium	Reis Ferreira et al., 2019
Образцы фекалий 18 больных раком шейки матки	Образцы фекалий	16S rRNA sequencing using the Illumina HiSeq platform	Уменьшение: бактериального разнообразия Увеличение: протеобактерий и Гаммапротеобактерий Уменьшение: Bacteroides.	Wang et al., 2019

Хоу и др. изучили влияние кишечного бактериального истощения на мышей, получавших однократное облучение всего тела в дозе 12 Гр. Они обнаружили, что использование антибиотиков широкого спектра действия, разрушающих комменсальные бактерии, вредно для млекопитающих, получивших смертельную дозу облучения, что указывает на то, что микробиота кишечника играет ключевую роль в организме [9]. Хасебай и др. выявили взаимосвязь между перистальтикой кишечника и желудочно-кишечной флорой, при которой аномальная моторика была связана с колонизацией грамотрицательных бактерий в желудочно-кишечном тракте. Между тем они указали, что аномальная перистальтика кишечника и грамотрицательные бактерии в проксимальном отделе тонкой кишки являются важными факторами в патогенезе тяжелой поздней лучевой энтеропатии [1]. Характеристика бактериальной флоры подтверждает, что кишечную флору можно использовать в качестве нового биомаркера радиационного облучения [4]. Нам и др. провели проспективное наблюдательное исследование кишечной флоры у больных гинекологическим раком, проходящих лучевую терапию таза. Лучевая терапия привела к значительному снижению количества и обилия кишечной флоры. В частности, после лечения количество типов Firmicutes уменьшилось, а количество Fusobacteria увеличилось. Кроме того, лучевая терапия органов малого таза также воздействует на высокоиндивидуальную кишечную флору онкологических больных, тем самым постепенно изменяя состав кишечной микрофлоры. Однако конкретная классификация лучевой терапии, влияющей на кишечную флору, все еще не определена [3]. Микробиота кишечника играет важную роль в регулировании иммунного гомеостаза у хозяина. У пациентов, проходящих лучевую терапию, приводящую к цитотоксичности, наблюдались значительные изменения в кишечной флоре, наиболее распространенными из которых были уменьшение Bifidobacterium, Clostridium cluster XIVa и Faecalibacterium prausnitzii и увеличение Enterobacteriaceae и Bacteroides. Эти изменения флоры способствовали развитию желудочно-кишечного мукозита, главным образом за счет изменения барьерной функции кишечника, врожденного иммунитета и механизмов восстановления кишечника

[7]. Ким и др. охарактеризовали флору толстого и тонкого кишечника мышей после облучения γ -лучом с помощью высокопроизводительной платформы секвенирования Illumina MiSeq и анализа гена бактериальной 16S рНК и обнаружили, что обилие и разнообразие кишечной флоры сильно меняются после облучения. На уровне типа радиация вызывает уменьшение числа типов Firmicutes и Actinobacteria в толстом и тонком кишечнике, в то время как радиация увеличивает количество Bacteroidetes в толстом кишечнике и количество протеобактерий в тонком кишечнике [2].

Разные виды имеют разную радиочувствительность. Карбонеро и др. изучали изменения кишечной флоры геттингенских минисвиной и макак-резусов при остром лучевом синдроме. Они обнаружили, что, хотя геттингенские минисвиньи и макаки-резусы имеют разное распределение кишечной микрофлоры, радиация оказывала сходное влияние на уровне типа, что приводило к уменьшению количества Bacteroidetes и увеличению количества Firmicutes в обеих моделях. Облучение значительно снизило численность основного рода Bacteroidetes. Внутриклеточные симбионты продолжают увеличиваться после облучения, что указывает на то, что они являются потенциальными биомаркерами повреждения кишечника. Они также сравнили изменения бактериальной популяции двух видов при остром радиационном синдроме после облучения в биоэквивалентной дозе и обнаружили, что в обеих моделях наблюдается общее увеличение внутриклеточных симбионтов, что указывает на то, что эти результаты являются универсальными после облучения. Лю и др. изучили и сравнили состав кишечной флоры у мышей, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения (НДР). Самцов мышей BALB/c подвергали воздействию низкой дозы С₆₀-излучения, а образцы фекалий, собранные до и после облучения, использовали для высокопроизводительного секвенирования ампликонов последовательности гена 16S рНК. Они наблюдали существенные изменения в составе кишечной флоры, включая альфа- и бета-разнообразие, у мышей, подвергшихся воздействию LDR, по сравнению с контрольной группой без облучения. Они также обнаружили, что численность Clostridium, Helicobacter и Oscilibacter после облучения увеличивалась в зависимости от времени, в то время как численность Bacteroides и Barnesiella снижалась в зависимости от времени.

Радиационное поражение желудочно-кишечного тракта считается одной из важных причин системных осложнений после радиационного облучения и может опосредовать некоторые последствия, приводящие к полиорганной недостаточности. Кроме того, во многих экспериментальных моделях было показано, что чрезмерные воспалительные реакции после повреждения кишечника также могут приводить к полиорганной недостаточности. Таким образом, ранние кишечные изменения, возникающие после радиационного облучения, являются особенно многообещающими мишенями для вмешательств, направленных на предотвращение или уменьшение радиационного синдрома [5]. Кишечная микробиота и ее метаболиты могут быть использованы в качестве эффективных вариантов лечения радиационно-индуцированного поражения кишечника.

Выводы: все больше доказательств свидетельствует о том, что лучевая терапия может привести к дисбактериозу кишечной микробиоты и вызвать изменения в микробных сообществах кишечника, такие как изменение количества Bacteroidetes и

Firmicutes, что нарушает гомеостаз кишечника и тем самым способствует возникновению и развитию различных заболеваний. Поэтому все больше внимания привлекает выявление патогенеза заболевания с точки зрения кишечной микробиоты. Кроме того, из-за различной чувствительности разных видов к радиации изменения микробиоты кишечника, вызванные ионизирующим излучением, также различны.

Литература

1. PubMed [Электронный ресурс] / Abnormal intestinal motor patterns explain enteric colonization with gram-negative bacilli in late radiation enteropathy – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7557072/>
2. PubMed [Электронный ресурс] / High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of mouse intestinal microbiota after radiotherapy – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600706/>
3. PubMed [Электронный ресурс] / Impact of pelvic radiotherapy on gut microbiota of gynecological cancer patients revealed by massive pyrosequencing – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24367534/>
4. PubMed [Электронный ресурс] / Intestinal microbiota as novel biomarkers of prior radiation exposure – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22439602/>
5. PubMed [Электронный ресурс] / Protective effect of an herbal preparation (HemoHIM) on radiation-induced intestinal injury in mice – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20041793/>
6. PubMed [Электронный ресурс] / Radiation: a poly-traumatic hit leading to multi-organ injury – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30911370/>
7. PubMed [Электронный ресурс] / Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25040088/>
8. PubMed [Электронный ресурс] / THE ROLE OF INTESTINAL BACTERIA IN THE RECOVERY FROM WHOLE BODY RADIATION <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14112272/>
9. PubMed [Электронный ресурс] / The effects of gut commensal bacteria depletion on mice exposed to acute lethal irradiation – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17598956/>