



Место и роль микрофлоры полости рта в патогенезе орального мукозита при злокачественных новообразованиях (обзор литературы)

А. А. Завьялов^{✉1}, А. И. Тырышкин¹, В. Н. Олесова¹, Н. А. Пашченко¹, М. М. Гуркова^{2,3}

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³Научно-производственный центр «Микромир», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Оральный мукозит (ОМ) является одним из наиболее частых осложнений системной лекарственной терапии онкологических заболеваний. Клинически заболевание проявляется в виде эритемы и изъязвления неороговевающей слизистой оболочки. Хотя это состояние является самоизлечивающимся, оно может повлиять на проведение комплексного противоопухолевого лечения. В настоящее время патофизиологическая модель развития ОМ дополняется новыми данными, полученными в ходе исследований микрофлоры полости рта. Противоопухолевое лечение может приводить к изменениям в составе резидентной оральной микрофлоры, и вполне возможно, что происходящие изменения влияют на развитие повреждений слизистой оболочки полости рта. Расширение знаний в данной сфере позволяет исследователям искать новые способы включения оральной микробиоты в стратегии менеджмента ОМ.

Цель. Обобщить и актуализировать накопленные данные относительно роли микробиоты полости рта в патогенезе ОМ у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary и Pubmed, включались публикации, демонстрирующие современные возможности оценки влияния орального микробиома на развитие ОМ, а также разработки в данной сфере, касающиеся менеджмента ОМ.

Результаты. В обзоре освещены современные представления о положении орального микробиома в патогенезе ОМ, акцентируется внимание на перспективных направлениях использования средств, влияющих на состояние микробиоты полости рта, в различных стратегиях контроля данного заболевания.

Заключение. Более глубокое понимание патогенеза ОМ с учетом новых факторов, таких как оральный микробиом, вероятно, позволит в будущем сформировать более эффективные стратегии менеджмента этого заболевания. Данное направление представляется весьма перспективным, а разработки в этой области демонстрируют многообещающие результаты.

Ключевые слова: патогенез, оральный мукозит, злокачественные новообразования, микробиота полости рта, пробиотики

Для цитирования: Завьялов А. А., Тырышкин А. И., Олесова В. Н., Пашченко Н. А., Гуркова М. М. Место и роль микрофлоры полости рта в патогенезе орального мукозита при злокачественных новообразованиях (обзор литературы). Современная Онкология. 2023;25(4):525–530. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202544

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Завьялов Александр Александрович** – д-р мед. наук, проф., рук. Онкологического центра ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна». E-mail: azav06@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1825-1871

Тырышкин Александр Игоревич – ординатор каф. онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна».

Олесова Валентина Николаевна – д-р мед. наук, проф., первый проректор Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна». ORCID: 0000-0002-3461-9317

Пашченко Наталья Александровна – аспирант каф. восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, сестринского дела с курсом спортивной медицины Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна».

Гуркова Марина Михайловна – магистрант Института лидерства и управления здравоохранением ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зам. ген. дир. НПЦ «Микромир». ORCID: 0000-0001-6473-9566

[✉]**Aleksander A. Zavyalov** – D. Sci. (Med.), Prof., State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: azav06@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1825-1871

Aleksandr I. Tyryshkin – Clinical Resident, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

Valentina N. Olesova – D. Sci. (Med.), Prof., State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. ORCID: 0000-0002-3461-9317

Nataliya A. Pashchenko – Graduate Student, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

Marina M. Gurkova – Master's student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Deputy General Director, Research and Production Center «Micromir». ORCID: 0000-0001-6473-9566

The place and role of oral microflora in the pathogenesis of oral mucositis in malignant neoplasms (literature review)

Aleksander A. Zavyalov^{✉1}, Aleksandr I. Tyryshkin¹, Valentina N. Olesova¹, Nataliya A. Pashchenko¹, Marina M. Gurkova^{2,3}

¹State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Research and Production Center «Micromir», Moscow, Russia

Abstract

Background. Oral mucositis (OM) is one of the most frequent complications of systemic drug therapy of oncological diseases. Clinically, the disease manifests itself in the form of erythema and ulceration of the non-corneating mucous membrane. Although this condition is self-healing, it can affect the conduct of comprehensive antitumor treatment. Currently, the pathophysiological model of the development of OM is supplemented with new data obtained during studies of the oral microflora. Antitumor treatment can lead to changes in the composition of the resident oral microflora and it is quite possible that the changes that occur may affect the development of damage to the oral mucosa. The expansion of knowledge in this area allows researchers to look for new ways to include oral microbiota in OM management strategies.

Aim. To summarize and update the accumulated data regarding the role of the oral microbiota in the pathogenesis of OM in patients with malignant neoplasms.

Materials and methods. Literature search was performed in Medline, Cochrane Library, Elibrary and Pubmed, including publications demonstrating the current ability to assess the impact of the oral microbiome on OM, as well as developments in this area relating to OM management.

Results. In the review the current views on the position of the oral microbiome in the pathogenesis of OM were highlighted and the promising directions for the use of agents influencing the state of the oral microbiota in various strategies to control this disease were emphasised.

Conclusion. A better understanding of the pathogenesis of OM and the inclusion of new factors, such as the oral microbiome, into the picture of pathogenesis is likely to enable the formation of more effective management strategies for this disease in the future. This direction seems very promising, and developments in this area show promising results.

Keywords: pathogenesis, oral mucositis, malignant tumors, oral microbiota, probiotics

For citation: Zavyalov AA, Tyryshkin AI, Olesova VN, Pashchenko NA, Gurkova MM. The place and role of oral microflora in the pathogenesis of oral mucositis in malignant neoplasms (literature review). *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):525–530. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202544

Введение

Оральный мукозит (ОМ) является одним из наиболее частых осложнений системной лекарственной терапии онкологических заболеваний. Сообщается, что он поражает около 75% пациентов, получающих высокодозную химиотерапию (ХТ) перед трансплантацией гемопоэтических клеток, и от 20 до 60% пациентов, получающих лечение по поводу солидных опухолей [1]. Клинически заболевание проявляется в виде эритемы и изъязвления неороговевающей слизистой оболочки. Хотя это состояние является самоизлечивающимся, оно может повлиять на проведение комплексного противоопухолевого лечения, поскольку связано с клинически значимой болью, нарушением питания, длительной госпитализацией, генерализованными инфекциями. Соответственно, при значительной выраженности клинических проявлений могут потребоваться редукция дозы лекарственных препаратов, изменение графика их введения, смена используемых в терапии препаратов или полная отмена терапии [2].

Различные подходы к профилактике или лечению ОМ оказались в значительной степени неэффективными из-за недостаточности знаний о его патогенезе [3]. В настоящее время патофизиологическая модель развития ОМ дополняется новыми данными, полученными в ходе исследований микрофлоры полости рта. Противоопухолевое лечение может приводить к изменениям в составе резидентной оральной микрофлоры [4], и вполне возможно, что происходящие изменения могут влиять на развитие повреждений слизистой оболочки полости рта (СОПР).

Расширение знаний в данной сфере позволяет исследователям искать новые способы включения оральной микробиоты в стратегии менеджмента ОМ.

В настоящее время микрофлора полости рта рассматривается в качестве одной из мишеней терапевтического воздействия при ОМ у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Также перспективным направлением является возможность оценки оральной микробиоты в качестве самостоятельного предиктивного фактора развития тяжелых форм ОМ у пациентов с ЗНО.

Место микробиоты полости рта в патогенезе ОМ

На данный момент в качестве основной патофизиологической модели развития ОМ принята пятифазная модель Сониса, включающая прямые и непрямые пути повреждения, в том числе повреждение ДНК, окислительный стресс, воспалительные реакции и бактериальную транслокацию [5].

Теперь в эту пересмотренную модель включена преобладающая роль микробиоты полости рта. Роль микробиоты полости рта в патогенезе ОМ вызвала интерес в течение нескольких десятилетий, а изменения в ее составе после лучевой терапии (ЛТ) зарегистрированы еще в 1980-х годах [6].

ХТ за счет системного действия влияет на снижение микробного разнообразия во всем организме, в том числе приводя к развитию дисбиоза полости рта и других органов. Под дисбиозом понимается увеличение представительства условно-патогенной микрофлоры, приводящее к нарушению микробного баланса в организме человека, вследствие которого часто развиваются инфекционно-воспалительные заболевания, в том числе полости рта. На фоне ХТ, иммуносупрессии и основного заболевания данные состояния с трудом поддаются терапии. Воспалительные реакции в таком случае, как предполагают исследователи, развиваются через pattern recognition receptors, среди которых наибольшее значение имеют Toll-like рецепторы (TLR).

TLR представляют собой семейство молекул, которые участвуют в реализации врожденного иммунитета, поддержании гомеостаза эпителия полости рта и передаче сигнала на стадии реакции на повреждение СОПР [7]. TLR могут реагировать на молекулярные паттерны, связанные с различными микроорганизмами или поврежденными клетками макроорганизма, а также запускать ряд механизмов защиты, связанных в первую очередь с продукцией тех или иных цитокинов [8].

У человека обнаружено 10 различных типов TLR, а также идентифицированы их специфические лиганды. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR6 в основном экспрессируются на клеточной мембране. В соответствии с их лигандами TLR можно разделить на 3 категории: TLR1, TLR2, TLR4 и TLR6, которые связывают липиды; TLR5, распознающие белки патогенов; и TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, которые связывают нуклеиновые кислоты, включая ДНК и РНК как клеток, так и вирусов [9]. Типичные микробные компоненты, общие для бактерий, могут стимулировать иммуновоспалительный каскад в здоровых эпителиальных клетках СОПР, тем самым поддерживая баланс между нормальными бактериями полости рта и хозяином [10]. Наиболее вероятным защитным механизмом, опосредованным передачей сигналов TLR в ротовой полости, является индукция выработки противомикробных веществ, таких как дефензины (α -тип, β -тип и θ -тип). Механизмы, регулирующие передачу сигналов TLR в эпителиальных клетках СОПР, включают также дифференциальную экспрессию TLR. Известно, что разные типы TLR по-разному влияют на баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Так, активация TLR5, по мнению ряда авторов, запускает синтез протективных цитокинов и антиоксидантов, в то время как активация TLR9, по сообщениям разных авторов, связана с усилением воспалительных реакций. В то же время TLR2 и TLR4 являются важным звеном синтеза как про-, так и противовоспалительных агентов. Таким образом, в норме экспрессия TLR на клетках СОПР и их трансформация влияют на реакцию организма на патогены, ослабляя реакцию на комменсалов и поддерживая локальный гомеостаз [11].

В условиях орального дисбиоза и повышенного представительства условно-патогенной микрофлоры совокупность патоген-ассоциированных молекулярных паттернов и молекулярных паттернов, связанных с повреждением, таких как высокоподвижный групповой белок бокс-1, связывается с TLR. После распознавания TLR бактерии подвергаются процессингу и перемещаются в клетку, активируя нуклеотид-связывающие рецепторы. Это способствует передаче сигналов «вниз», активации транскрипционного фактора, что в свою очередь запускает продукцию провоспалительных факторов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6, 8, 1 β и фактор некроза опухоли α , которые в дальнейшем регулируют опосредованный TLR воспалительный ответ. Отмечается также, что опосредованная TLR транслокация комменсальных бактерий может продлить существование уже образовавшихся изъязвлений, нарушая заживление тканей, затруднить и снизить эффективность лечения [12].

Так же, как и бактерии, бактериофаги подвергаются транскитозу, причем, по мнению авторов одного из исследований, изучающих поведение бактериофагов в человеческом организме, транскитоз бактериофагов через эпителиальные клетки является естественным процессом, который повышает доверие к применению фагов в биомедицинских технологиях.

Исследования клеток показали, что фаги способны получать доступ ко всем субклеточным фракциям эукариотической клетки с внутриклеточным транспортом, предположительно через аппарат Гольджи, примерно 31 млрд фаговых транскитозов происходит в среднем в человеческом теле в сутки. Основной резервуар фагов в организме – желудочно-кишечный тракт. Можно предположить, что наличие непрерывного потока фагов из кишечника, распространяющихся через кровь, лимфу и органы, может обеспечить хозяина противомикробным средством против вторжения любого условно-патогенного кишечного микроорганизма [13].

Некоторые исследования демонстрируют значительное увеличение бактериальной нагрузки в изъязвленном эпителии, а также существование корреляции между бактериальной нагрузкой и выраженностью симптомов ОМ, что позволяет предположить наличие причинно-следственной связи между дисбиозом полости рта и ОМ [14]. Исходя из этого, в нескольких клинических испытаниях использовались различные антибактериальные препараты для снижения тяжести ОМ, однако эти попытки не привели к положительным результатам [15]. Это может быть связано с неизбирательным действием на микробиоту полости рта, большим количеством биопленок, снижающих эффективность антибактериальной терапии, возможной внутриклеточной локацией части микрофлоры и отсутствием понимания того, какие конкретные микробы вносят свой вклад в развитие ОМ. Недавние исследования, посвященные влиянию ХТ на микробиоту полости рта, подчеркивают более заметную роль специфических потенциально патогенных комменсалов, таких как *Porphyromonas gingivalis*, *Atopobium parvulum* и *Prevotella salivae* [16]. Другие исследования не демонстрируют четкой связи конкретных микробных агентов и ОМ, однако одним из последовательных наблюдений является повышенное присутствие оральноего патобионта *Fusobacterium nucleatum* у пациентов с тяжелым ОМ [17].

Несмотря на получение новых данных, проливающих свет на место оральной микробиоты в патофизиологическом каскаде ОМ, остается нерешенным вопрос причины и следствия. В своей статье [18] S. Sonis задается вопросом, являются ли изменения микрофлоры полости рта одной из причин развития ОМ или же они лишь сопровождают его, моделируя тяжесть его течения. Автор считает, что на сегодняшний день дать ответ на этот вопрос невозможно, однако он акцентирует внимание на некоторых важных аспектах данной проблемы. Так, S. Sonis напоминает нам о роли макроорганизма в комменсальном взаимодействии с микрофлорой.

Помимо известных факторов развития дисбиоза полости рта, таких как ксеростомия или нейтропения, автор подчеркивает роль индивидуальных реакций, обусловленных некоторыми генетическими факторами макроорганизма. В этом контексте большой интерес представляют разнонаправленные данные относительно роли *Streptococcus mitis* в развитии ОМ. Так, в исследовании X. Zhu и соавт. [19] демонстрируется, что увеличение количества бактерий этого вида связано с развитием тяжелого мукозита. Однако в работе T. De Rusk и соавт. [20], напротив, сообщалось, что *S. mitis* заметно усиливал эпителизацию и заживление ран. S. Sonis подчеркивает: подобное расхождение может говорить о том, что геномные особенности макроорганизма, вероятно, влияют на реакцию пациентов на определенные виды бактерий, а это, в свою очередь, приводит к отсутствию единообразия в том, как люди реагируют на одни и те же колонизирующие бактерии.

Место оральной микробиоты в менеджменте ОМ

ОМ, характеризующийся воспалением и повреждением СОПР, является наиболее частым осложнением полости рта у онкологических больных, получающих ЛТ и/или ХТ. ОМ, вызванный ЛТ/ХТ, может вызывать боль, дисфагию и недостаточность питания, серьезно влияя на качество жизни пациентов и прерывая противоопухолевое лечение. До сих пор лечение ОМ остается сложной задачей. Терапевтические стратегии включают в себя антибактериальные препараты (антибиотики и антисептики), криотерапию, низкоинтенсивную лазерную терапию и противовоспалительные средства, но применение данных методов ассоциировано с ограниченной эффективностью [21]. В настоящее время только фактор роста кератиноцитов-1 (палифермин) одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для смягчения ОМ у очень ограниченного сегмента пациентов [22]. Следовательно, по-прежнему существует потребность в разработке новых терапевтических средств для лучшего лечения и профилактики ОМ.

Увеличение накопленных знаний о патогенезе ОМ позволяет по-новому оценить роль оральной микробиоты в стратегии менеджмента данной патологии. Современные исследования показывают, что оральная микробиота может быть потенциальной мишенью терапевтического воздействия, а также самостоятельным предиктивным фактором оценки тяжести ОМ.

Первая парадигма этиологии и патогенеза ассоциированного с противоопухолевой терапией ОМ, существовавшая в 1970–1990-е годы, утверждала, что данное состояние является следствием прямой и непрямой стоматотоксичности применяемых методов лечения. Считалось, что, нарушая процесс клеточного деления, цитостатики снижают интенсивность обновления плоского многослойного неороговевающего эпителия полости рта. Вследствие этого слизистая оболочка истончается, становится более подверженной травмирующим воздействиям. Согласно этой концепции снижение местной резистентности вкупе с развивающейся на фоне ХТ нейтропенией приводит к активизации патогенных микроорганизмов и, как результат, развитию ОМ. Впоследствии в связи с неэффективностью широкого использования антибактериальной терапии из этой модели исключен фактор инфекционного поражения СОПР [23].

Накопленные данные об изменениях оральной микробиоты при проведении противоопухолевого лечения позволили исследователям иначе оценить возможности терапевтического воздействия на него. Существующие исследования изменений качественного и количественного состава оральной микрофлоры на фоне лекарственного противоопухолевого лечения продемонстрировали, что системное противоопухолевое лечение ассоциировано со значительными изменениями микробиологического ландшафта полости рта, а именно увеличением количества грамотрицательной анаэробной условно-патогенной флоры и снижением представительства протективной комменсальной флоры. Это в свою очередь подводит исследователей к формированию парадигмы дисбиоза полости рта на фоне противоопухолевой терапии [4].

Подобный взгляд на микрофлору полости рта в контексте развития ОМ подталкивает ученых к поиску новых вариантов воздействия на оральную микробиоту с целью ее стабилизации. Одним из таких вариантов могут выступать пробиотики, включающие в себя штаммы «полезных» комменсальных микроорганизмов. Пробиотики, состоящие из «полезных» жизнеспособных бактерий и бактериальных компонентов, оказывают различное благотворное влияние на здоровье человека, в частности посредством модуляции дисбаланса микробиоты [24].

Первые исследования в данной области касались воздействия на кишечный микробиом для купирования симптомов кишечного мукозита, чей патогенез в целом схож с патогенезом ОМ. В исследовании А. Perales-Puchalt и соавт. 2018 г. [25] изучалась возможность заживления повреждений кишечника, вызванных цисплатином, посредством восстановления кишечной микробиоты через желудочный зонд фекальными гранулами. Согласно результатам исследования трансплантация фекальной микробиоты позволила снизить активность бактериальной транслокации в системный кровоток, что в свою очередь привело к значительному уменьшению системного воспаления, о чем свидетельствовало снижение сывороточного ИЛ-6 и мобилизации гранулоцитов. Введение *Ruminococcus gnavus*, бактериального штамма, селективно источника при лечении цисплатином, могло частично восстановить целостность слизистой оболочки кишечника и ускорить заживление кишечного эпителия.

В исследовании S. Като и соавт. [26] изучалось возможное использование пробиотиков на основе бифидобактерий для купирования симптомов кишечного мукозита на фоне лечения 5-фторурацилом (5-ФУ). Ежедневное введение *Bifidobacterium bifidum* G9-1 (BBG9-1) значительно снижало тяжесть кишечного мукозита и приводило к ослаблению клинических симптомов. Авторы демонстрируют, что структура кишечной микробиоты в значительной степени изменена при лечении 5-ФУ,

но это изменение смягчено ежедневным введением BBG9-1. Более того, обработка 5-ФУ снижала численность бактерий из рода *Firmicutes* и увеличивала численность *Bacteroidetes*, но эти изменения также нивелировались ежедневным введением BBG9-1. Эти результаты свидетельствуют о потенциальных возможностях применения пробиотиков в терапии индуцированного ХТ кишечного мукозита. Однако позже появились работы, показывающие замедление восстановления собственной микробиоты желудочно-кишечного тракта макроорганизма на фоне использования пробиотиков относительно метода фекальной транслокации.

В одном из исследований сравнивалось влияние препарата из 11 видов пробиотиков и метод фекальной трансплантации на восстановление собственного микробиома слизистой оболочки кишечника после применения антибиотикотерапии. В исследовании приняли участие 30 здоровых добровольцев, получивших курс антибактериальной терапии перорально. Изучение состава слизистой оболочки кишечника после применения антибиотиков с помощью эндоскопического исследования показало, что при введении пробиотиков происходит колонизация пробиотическими бактериями истонченного слоя слизистой оболочки кишечника. Важно отметить, что усиленная колонизация пробиотическими бактериями происходит за счет замедления восстановления собственного микробного состава микробиома, имевшегося в слизистой оболочке кишечника до приема антибиотика. Напротив, использование метода фекальной трансплантации после применения антибиотиков приводило к быстрому и почти полному восстановлению первоначального состава микробиома слизистой оболочки кишечника добровольцев.

В исследовании получен результат, заключающийся в том, что колонизация пробиотиками слизистой оболочки кишечника в условиях деструктивного действия антибиотиков привела к заметному замедлению восстановления изначально здорового состава слизистой оболочки кишечника, что в свою очередь способствовало дополнительной бактериальной нагрузке, а также длительному дисбактериозу, продолжавшемуся не менее 5 мес после прекращения воздействия пробиотиков. Этот пробиотик-индуцированный «побочный эффект» может иметь важное значение в свете многочисленных наблюдений, связывающих дисбактериоз, вызванный приемом антибиотиков, более низкое микробное разнообразие с повышенной восприимчивостью к множеству хронических и инфекционных заболеваний. Учитывая этот эффект пробиотиков, крайне важно дальнейшее выяснение индуцированных пробиотиками факторов, способствующих ингибированию восстановления собственного микробиома слизистой оболочки кишечника, и факторов, связанных с этим эффектом [27].

Оценка микрофлоры полости рта – в целом более молодое направление, чем изучение кишечной микробиоты, однако в этой сфере уже появляются аналогичные исследования, демонстрирующие потенциал применения пробиотиков в терапии ОМ.

Наибольшее значение в этом контексте приобрели пробиотики на основе *Streptococcus salivarius* K12. О роли данного микроорганизма в поддержании гомеостаза полости рта известно давно. Так, в исследовании С. Cosseau и соавт. 2008 г. [28] продемонстрировано, что *S. salivarius* K12 специфически изменяет экспрессию 565 генов-хозяев, особенно тех, которые участвуют во множестве врожденных защитных механизмов. Этот штамм ингибировал секрецию ИЛ-8, ослаблял секрецию Gгоа и способствовал ингибированию активации пути транскрипционного фактора. Авторы предполагают, что комменсальное и пробиотическое поведение *S. salivarius* K12 связано с модулированием воспалительного ответа макроорганизма на различные, в том числе и бактериальные, раздражители, а также с модулированием генов, связанных с адгезией к эпителию. Таким образом, *S. salivarius* K12 может активно защищать хозяина от воспаления и апоптоза, вызванных патогенами.

Показано, что *S. salivarius* K12 оказывает регулирующее действие на микрофлору полости рта, вероятно, из-за его

способности к мощной продукции бактериоциноподобных ингибирующих веществ (BLIS), включая саливарицин А и саливарицин В. Производство BLIS способствует конкурентоспособности *S. salivarius* K12 в отношении патобионтов и таким образом приносит пользу здоровью ротоглотки человека [29].

Штамм *S. salivarius* K12 хорошо зарекомендовал себя в качестве перорального пробиотика, используемого для лечения множества заболеваний ротоглотки, включая кандидоз полости рта, фарингит и неприятный запах изо рта [30]. Регуляторные эффекты *S. salivarius* K12 на микробиоту полости рта предполагают его потенциальное использование для лечения ОМ.

Проводя изучение возможности купирования симптомов радиационно-индуцированного ОМ у мышей посредством применения пробиотиков на основе *S. salivarius* K12, Y. Wang и соавт. (2021 г.) [31] продемонстрировали, что лечение являлось полезным для заживления ОМ. Это отражалось в уменьшении размера язв, увеличении эпителиальной клеточности базального слоя и толщины слизистой оболочки, а также повышенной пролиферации эпителия и ослаблении апоптоза. У мышей с симптомами ОМ наблюдался значительный микробный дисбактериоз ротовой полости с избыточным ростом оральных анаэробов. Лечение *S. salivarius* K12 восстанавливало микробиоту полости рта и уменьшало количество анаэробов полости рта у мышей с ОМ.

Интересным методом коррекции микробиоты полости рта может стать местное использование бактериофаговых комплексов. Исходя из данных, полученных авторами статьи [32] в ходе исследований поведения бактериофагов на слизистой оболочке, эти микроорганизмы могут способствовать снижению общего микробного числа в полости рта, участвовать в поддержании микробного баланса и, как следствие, предотвращать развитие ОМ или облегчать его течение.

Данные, полученные в процессе исследования поверхностей слизистой оболочки, показали, что концентрации фагов в слизистом слое увеличены по сравнению с окружающей средой. Результаты исследования убедительно демонстрируют, что предварительная обработка поверхности слизистой оболочки фагом снижает адгезию бактериального патогена и что эта защита пролонгируется продолжением репликации фага в слизистой оболочке. Повышенная концентрация литического фага на поверхности слизистой оболочки обеспечивает ранее не признанную иммунную защиту многоклеточных организмов посредством фагового лизиса поступающих в слизистую оболочку бактерий [32].

Другим перспективным направлением представляется оценка орального микробиома в качестве предиктора тяжести течения ОМ. В исследовании X. Zhu и соавт. 2017 г. [19] оценивалось потенциальное влияние микробиоты полости рта на прогнозирование мукозита во время ЛТ карциномы носоглотки. Авторами показано, что структура бактериального сообщества изменялась во время ЛТ с заметным увеличением относительной численности некоторых граммотрицательных бактерий. Пациенты, у которых в конечном итоге развился тяжелый мукозит, имели значительно более низкое бактериальное разнообразие и более высокое содержание актинобацилл во время фазы эритемы – пятнистого мукозита.

Авторами применен метод случайного леса (англ. random forest) для прогнозирования обострения мукозита, который достиг высокой прогностической точности. Соответственно, авторы полагают, что стратегии, основанные на оценке микробиоты полости рта, можно использовать для раннего прогнозирования случаев тяжелого мукозита во время ЛТ.

Заключение

ОМ остается значимой проблемой для клинической онкологии. С симптомами ОМ сталкивается большое число пациентов с ЗНО, получающих специальное противоопухолевое лечение. Однако до сих пор не предложено эффективных стратегий контроля данного заболевания, основанных на имеющихся знаниях о его патогенезе. Нами продемонстрировано, что роль оральной микробиоты в развитии ОМ становится для исследователей все более очевидной. Доказано, что в развитии ОМ большую роль играют TLR, хотя в их взаимодействии с компонентами оральной микрофлоры остается много неопределенного.

Современные исследования, посвященные влиянию ХТ на микробиом полости рта, демонстрируют заметную роль специфических потенциально патогенных комменсалов, таких как *P. gingivalis*, *A. parvulum*, *P. salivae* и *F. nucleatum*, в развитии тяжелых форм ОМ. Многие исследователи изучают возможность применения различных пробиотиков в лечении ОМ. Наиболее подходящими и многообещающими являются пробиотики на основе штамма *S. salivarius* K12. Помимо этого изучается возможность применения бактериофагов в различных стратегиях менеджмента ОМ. Также некоторые авторы приходят к выводу, что оценка оральной микрофлоры может способствовать оценке риска возникновения тяжелых форм ОМ. В целом проблема ОМ, а также место оральной микрофлоры в ней представляются важным и перспективным направлением исследований.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, et al. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2007;15(5):491-6. DOI:10.1007/s00520-006-0176-9
- Murphy BA, Beaumont JL, Isitt J, et al. Mucositis-related morbidity and resource utilization in head and neck cancer patients receiving radiation therapy with or without chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(4):522-32. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2008.12.004
- Peterson DE, Srivastava R, Lalla RV. Oral mucosal injury in oncology patients: perspectives on maturation of a field. *Oral Dis*. 2015;21(2):133-41. DOI:10.1111/odi.12167
- Hong BY, Sobue T, Choquette L, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*. 2019;7(1):66. DOI:10.1186/s40168-019-0679-5
- Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis*. 2010;16(7):597-600.
- Rice DH, Gill G. The effect of irradiation upon the bacterial flora in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 1979;89(11):1839-41. DOI:10.1288/00005537-197911000-00018
- Vanhoecke B, De Ryck T, Stringer A, et al. Microbiota and their role in the pathogenesis of oral mucositis. *Oral Dis*. 2015;21(1):17-30. DOI:10.1111/odi.12224
- Groeger S, Meyle J. Oral Mucosal Epithelial Cells. *Front Immunol*. 2019;10:208. DOI:10.3389/fimmu.2019.00208

9. Li Y, Deng SL, Lian ZX, Yu K. Roles of Toll-Like Receptors in Nitroxidative Stress in Mammals *Cells*. 2019;8(6):576. DOI:10.3390/cells8060576
10. Rauta PR, Samanta M, Dash HR, et al. Toll-like receptors (TLRs) in aquatic animals: signaling pathways, expressions and immune responses. *Immunol Lett*. 2014;158(1-2):14-24. DOI:10.1016/j.imlet.2013.11.013
11. McClure R, Massari P. TLR-Dependent Human Mucosal Epithelial Cell Responses to Microbial Pathogens. *Front Immunol*. 2014;5. DOI:10.3389/fimmu.2014.00386
12. Ji L, Hao S, Wang J, et al. Roles of Toll-Like Receptors in Radiotherapy- and Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Concise Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:831387. DOI:10.3389/fcimb.2022.831387
13. Nguyen S, Baker K, Padman BS, et al. Bacteriophage Transcytosis Provides a Mechanism To Cross Epithelial Cell Layers. *mBio*. 2017;8(6):e01874-17. DOI:10.1128/mBio.01874-17
14. Vasconcelos RM, Sanfilippo N, Paster BJ, et al. Host-Microbiome Cross-talk in Oral Mucositis. *J Dent Res*. 2016;95(7):725-33. DOI:10.1177/0022034516641890
15. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, et al; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(11):3191-207. DOI:10.1007/s00520-013-1871-y
16. Laheij AM, van Loveren C, Deng D, de Soet JJ. The impact of virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* on wound healing in vitro. *J Oral Microbiol*. 2015;7:27543.
17. Laheij AM, de Soet JJ, von dem Borne PA, et al. Oral bacteria and yeasts in relationship to oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3231-40. DOI:10.1007/s00520-012-1463-2
18. Sonis ST. The Chicken or the Egg? Changes in Oral Microbiota as Cause or Consequence of Mucositis During Radiation Therapy. *EBioMedicine*. 2017;18:7-8. DOI:10.1016/j.ebiom.2017.03.017
19. Zhu XX, Yang XJ, Chao YL, et al. The Potential Effect of Oral Microbiota in the Prediction of Mucositis During Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *EBioMedicine*. 2017;18:23-31. DOI:10.1016/j.ebiom.2017.02.002
20. De Ryck T, Vanlancker E, Grootaert C, et al. Microbial inhibition of oral epithelial wound recovery: potential role for quorum sensing molecules? *AMB Express*. 2015;5:27. DOI:10.1186/s13568-015-0116-5
21. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, et al. Systematic Review of Basic Oral Care for the Management of Oral Mucositis in Cancer Patients and Clinical Practice Guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3949-67. DOI:10.1007/s00520-019-04848-4
22. Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, et al. New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. *Front Pharmacol*. 2017;8:354. DOI:10.3389/fphar.2017.00354
23. Clarkson JE. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. The Cochrane Collaboration, 2010.
24. Panebianco C, Latiano T, Paziienza V. Microbiota Manipulation by Probiotics Administration as Emerging Tool in Cancer Prevention and Therapy. *Front Oncol*. 2020;10:679. DOI:10.3389/fonc.2020.00679
25. Perales-Puchalt A, Perez-Sanz J, Payne KK, et al. Frontline Science: Microbiota reconstitution restores intestinal integrity after cisplatin therapy. *J Leukoc Biol*. 2018;103(5):799-805. DOI:10.1002/JLB.5HI117-446RR
26. Kato S, Hamouda N, Kano Y, et al. Probiotic *Bifidobacterium bifidum* G9-1 attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice via suppression of dysbiosis-related secondary inflammatory responses. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017;44(10):1017-25. DOI:10.1111/1440-1681.12792
27. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell*. 2018;174(6):1406-23.e16. DOI:10.1016/j.cell.2018.08.047
28. Cosseau C, Devine DA, Dullaghan E, et al. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infect Immun*. 2008;76(9):4163-75. DOI:10.1128/IAI.00188-08
29. Wescombe PA, Hale JD, Heng NC, Tagg JR. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future Microbiol*. 2012;7(12):1355-71. DOI:10.2217/fmb.12.113
30. Burton JP, Chilcott CN, Moore CJ, et al. A preliminary study of the effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters. *J Appl Microbiol*. 2006;100(4):754-64. DOI:10.1111/j.1365-2672.2006.02837.x
31. Wang Y, Li J, Zhang H, et al. Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 Alleviates Radiation-Induced Oral Mucositis in Mice. *Front Immunol*. 2021;12:684824. DOI:10.3389/fimmu.2021.684824
32. Barr JJ, Auro R, Furlan M, et al. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(26):10771-6. DOI:10.1073/pnas.1305923110

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023