

Состав бактериального микробиома в мокроте больных раком легкого и оценка его влияния на кластогенные эффекты в лимфоцитах крови

Дружинин В.Г.¹, Баранова Е.Д.¹, Волобаев В.П.¹, Деменков П.С.², Мацкова Л.В.³

1 — ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»
650000 г. Кемерово, ул. Красная, 6

2 — ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д.1

3 — ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»
236016 г. Калининград, ул. А.Невского, 14

Впервые дана оценка влияния качественных и количественных изменений состава бактериального микробиома в мокроте 17 пациентов, страдающих раком легкого, и 17 контрольных доноров на показатели цитогенетического гомеостаза соматических клеток. Доноры с высокими значениями (свыше 3,5 %) частот хромосомных aberrаций (ХА) имели в микробиоме достоверное снижение представителей родов *Prevotella*, *Selenomonas*, *Veillonella*, а также увеличение представителей рода *Kocuria* по сравнению с донорами с низким уровнем ХА в лимфоцитах. На видовом уровне были обнаружены различия в содержании *Anaerobaculum glycerini*, *Selenomonas bovis*, *Actinomyces hyovaginalis*, *Granulicatella balaenopterae* и *Clostridium bolteae*. При этом только последний вид был представлен чаще в мокроте доноров с высоким уровнем ХА, остальные 4 вида бактерий были достоверно чаще представлены в мокроте доноров с низким уровнем мутаций в лимфоцитах.

Ключевые слова: рак легкого, мокрота, микробиом, таксономия, хромосомные aberrации

Для цитирования: Дружинин В.Г., Баранова Е.Д., Волобаев В.П., Деменков П.С., Мацкова Л.В. Состав бактериального микробиома в мокроте больных раком легкого и оценка его влияния на кластогенные эффекты в лимфоцитах крови. *Медицинская генетика* 2020; 19(9): 98-100.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.09.98-100

Автор для корреспонденции: Баранова Елизавета Дмитриевна; e-mail: laveivana@mail.ru

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

The composition of the bacterial microbiome in the sputum of patients with lung cancer and the assessment of its effect on clastogenic effects in blood lymphocytes

Druzhinin V.G.¹, Baranova E.D.¹, Volobaev V.P.¹, Demenkov P.S.², Matskova L.V.³

1 — Kemerovo State University
Krasnaya str. 6, Kemerovo, 650000, Russia

2 — Novosibirsk State University
Pirogova str., 1, Novosibirsk, 630090, Russia

3 — Immanuel Kant Baltic Federal University
A. Nevskogo str. 14, Kaliningrad, 236016, Russia

The impact of qualitative and quantitative changes in the composition of the bacterial microbiome in the sputum of 17 patients with lung cancer and 17 control donors on the parameters of somatic cell cytogenetic homeostasis was first assessed. Donors with high frequencies of chromosomal aberrations (CA) over 3.5 % had a significant decrease in the microbiome of the genera *Prevotella*, *Selenomonas*, *Veillonella*, as well as an increase in representatives of the genus *Kocuria* compared to donors with a low level of CA in lymphocytes. At the species level, differences were found in the contents of *Anaerobaculum glycerini*, *Selenomonas bovis*, *Actinomyces hyovaginalis*, *Granulicatella balaenopterae* and *Clostridium bolteae*. Moreover, only the latter species was represented more often in the sputum of donors with high levels of CA, the remaining 4 types of bacteria were significantly more likely to be present in the sputum of donors with a low level of mutations in lymphocytes.

Keywords: lung cancer, sputum, microbiome, taxonomy, chromosomal aberration

For citation: Druzhinin V.G., Baranova E.D., Volobaev V.P., Demenkov P.S., Matskova L.V. The composition of the bacterial microbiome in the sputum of patients with lung cancer and the assessment of its effect on clastogenic effects in blood lymphocytes. *Medical genetics*. 2020; 19(9): 98-100. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.09.98-100

Corresponding author: Baranova Elizaveta Dmitrievna; **e-mail:** laveivana@mail.ru

Funding. This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 18-14-00022)

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Рак легкого (РЛ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием с высоким уровнем смертности. Смертность от РЛ у мужчин составляет около 1/3 смертей от всех типов рака. Среди причин, играющих ведущую роль в этиологии РЛ, помимо курения, рассматриваются: загрязнение воздуха, профессиональная экспозиция токсическими соединениями, воздействие высоких доз радона, а также особенности состава микробиома легких и респираторного тракта в целом [1].

Одним из наименее изученных аспектов влияния микробиома на здоровье человека является вклад бактериальных метаболитов, имеющих генотоксические свойства в развитие онкопатологий [2]. Генотоксический потенциал бактериальной микробиоты является основанием для гипотезы о том, что стабильность генома соматических клеток человека, особенно под влиянием генотоксических и канцерогенных факторов окружающей среды, может зависеть от таксономического состава сообщества, эволюционно закрепленного в составе микробиома.

В этом сообщении мы приводим результаты пилотного исследования особенностей таксономического состава микробиоты в мокроте пациентов с РЛ и здоровых доноров, живущих в экологически неблагоприятном угледобывающем регионе Западной Сибири – Кузбассе. Другой задачей было сравнение представленности отдельных бактериальных родов и видов в мокроте с уровнем хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах крови пациентов с РЛ и в контроле.

Материал и методы

Состав бактериальной микробиоты мокроты оценен методом 16S метагеномного секвенирования (протокол Illumina) и уровень структурных ХА в лимфоцитах крови (стандартный протокол) были изучены у 17 мужчин с первично диагностированным РЛ (средний возраст $56,1 \pm 11,5$ лет), пациентов Кемеровского областного онкологического диспансера и 17 здоровых мужчин доноров г. Кемерово (средний возраст $55,7 \pm 4,1$ лет).

Результаты

Анализ таксономического состава микробиоты показал, что преобладающими родами в мокро-

те пациентов и контрольных доноров были *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. Количество выделенных OTU (операционных таксономических единиц) и индексы Шеннона, не имели существенных различий между РЛ и контролем. В целом, бактериальные сообщества были разнообразны, однако наблюдалось некоторое снижение альфа-разнообразия в выборке пациентов с РЛ. В частности, из 67 определяемых бактериальных родов в мокроте больных РЛ отсутствовали представители 25 уникальных родов, тогда как в образцах контрольных доноров отсутствовали представители только 13 родов. Относительно бета-разнообразия, были выявлены достоверные различия между сравниваемыми выборками в структуре сравниваемых бактериальных сообществ. Тест PERMANOVA (Adonis) с использованием разностной матрицы, построенной невзвешенным методом UniFrac, показал значимую разницу в (псевдо- $F = 1,94$; $p = 0,005$).

Относительное процентное представительство отдельных родов и видов в образцах мокроты пациентов и контрольных доноров было сопоставлено с использованием критерия Мана-Уитни. В мокроте пациентов с РЛ по сравнению с контролем отмечено значимое снижение процентной численности родов *Atopobium* ($p=0,002$); *Stomatobaculum* ($p=0,021$); *Treponema* ($p=0,017$). В то же время рода *Bergeyella* и *Haemophilus* были значимо чаще представлены в микробиоме пациентов по сравнению с контролем ($p=0,038$ и $p=0,006$). У пациентов РЛ по сравнению с контролем наблюдалось снижение содержания отдельных представителей тех же родов на уровне видов: *Atopobium rimae* ($p=0,003$), *Treponema Amulovorum* ($p=0,016$), а также увеличение *Bergeyella zoohelcum* ($p=0,004$).

Для анализа возможного влияния таксономического состава микробиоты на уровень повреждений хромосом в соматических клетках организма хозяина были сформированы подгруппы пациентов и контроля, различающихся по частоте лимфоцитов с ХА. Подгруппа с низким уровнем ХА (0–3,5%; среднее значение $2,26 \pm 0,86\%$) была сопоставлена с подгруппой с высоким уровнем ХА (свыше 3,5%; среднее значение $5,67 \pm 1,15\%$) по параметрам содержания в мокроте отдельных бактериальных таксономических групп.

В составе мокроты доноров с высокими значениями частот ХА выявлено достоверное снижение родов *Prevotella* и *Selenomonas* по сравнению с донорами

с низким уровнем ХА в лимфоцитах; а также увеличение представителей рода *Kocuria* ($p=0,015$). На видовом уровне обнаружены различия в содержании *Anaerosinus glycerini*, *Selenomonas bovis*, *Actinomyces hyovaginalis*, *Granulicatella balaenopterae* и *Clostridium bolteae*. При этом, только последний вид — *C. bolteae* был представлен чаще в мокроте доноров с высоким уровнем ХА ($0,59 \pm 1,14$ против $0,26 \pm 0,57$; $p=0,016$). Остальные 4 вида бактерий были достоверно чаще представлены в мокроте доноров с низким уровнем мутаций в лимфоцитах.

Сопоставление бактериального состава мокроты доноров, различающихся по уровню ХА в лимфоцитах, впервые позволило определить состав микроорга-

низмов, потенциально способных влиять на процесс мутагенеза в соматических клетках организма-хозяина. Последующая валидация результатов, с использованием увеличенных выборок, позволит оценить маркерную значимость каждого из микроорганизмов с учетом особенностей их метаболизма и возможного клинического значения.

Литература/ References

1. Mao Q. *et al.* Interplay between the lung microbiome and lung cancer. *Cancer Letters* 2018; (415): 40–48.
2. Druzhinin V. G., Matskova L. V., Fucic A. Induction and modulation of genotoxicity by the bacteriome in mammals. *Mutation Research/ Reviews in Mutation Research* 2018; (776): 70–77.