

Вклад микробиома кишечника в развитие аденокарциномы протоков поджелудочной железы

Д.В. Зайцев, Е.С. Трухачева, Н.В. Давидович, Н.Н. Кукалевская

Северный государственный медицинский университет Минздрава России
163069, г. Архангельск, Троицкий пр., 51

Резюме

За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании роли микробиоты как экосистемы, выполняющей функции отдельного органа в макроорганизме. Известно, что нарушения микрофлоры кишечника влияют на патогенез и прогрессирование многих заболеваний человека. В частности, при онкологических заболеваниях ЖКТ микробиота кишечника влияет на рост опухоли за счет дисбактериоза, высвобождения бактериальных токсинов и модулирования сигнальных путей клеток. Последние исследования свидетельствуют о том, что кишечный микробиом играет важную роль в патогенезе протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, влияя на канцерогенез, иммунный ответ и эффективность лечения. К примеру, такие виды микроорганизмов, как *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum*, участвуют в онкогенезе, модулируя микроокружение опухоли и стимулируя иммунные реакции, что способствует росту опухоли, метастазированию и устойчивости к терапии. Помимо этого ранее было исследовано участие метаболитов кинуренинового пути (кинуренина, хинолиновой кислоты и 3-гидроксиантракиновой кислоты) в развитии рака. В настоящем обзоре предпринята попытка прояснить роль бактериальных метаболитов, таких как триметиламиноксид и липополисахарид, оказывающих влияние на противоопухолевый иммунитет, предлагая потенциальные мишени для усиления реакции на иммунотерапию. Внедрение результатов исследований микробиома в клиническую практику представляет собой развивающуюся область. Персонализированная терапия рака поджелудочной железы возможна благодаря пониманию микробиома и управлению им, что требует дальнейших исследований для разработки оптимальных терапевтических стратегий и оценки комбинированных подходов.

Ключевые слова: микробиом, аденокарцинома протоков поджелудочной железы, дисбиоз, канцерогенез, иммунотерапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Трухачева Е.С., e-mail: trukhacheva03@bk.ru

Для цитирования. Зайцев Д.В., Трухачева Е.С., Давидович Н.В., Кукалевская Н.Н. Вклад микробиома кишечника в развитие аденокарциномы протоков поджелудочной железы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):19–29. doi: 10.18699/SSMJ20250202

Contribution of gut microbiome to pancreatic ductal adenocarcinoma development

D.V. Zaitsev, E.S. Trukhacheva, N.V. Davidovich, N.N. Kukalevskaya

Northern State Medical University of Minzdrav of Russia
163069, Arkhangelsk, Troitsky ave., 51

Abstract

Over the past decade, significant progress has been made in understanding the role of microbiota as an ecosystem that functions as a separate organ in a macroorganism. It is known that disturbances in the intestinal microflora affect the pathogenesis and progression of many human diseases. In particular, in gastrointestinal oncology, the gut microbiota affects tumor growth due to dysbiosis, the release of bacterial toxins, and the modulation of cell signaling pathways. Recent studies indicate that the intestinal microbiome plays an important role in the pathogenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma, affecting carcinogenesis, immune response, and treatment efficacy. For example, such microorganisms

as *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* are involved in oncogenesis by modulating the tumor microenvironment and stimulating immune responses, which promotes tumor growth, metastasis, and resistance to therapy. In addition, the involvement of kynurenine pathway metabolites (kynurenine, quinolinic acid, and 3-hydroxyanthranilic acid) in cancer has been previously investigated. The current review attempts to clarify the role of bacterial metabolites such as trimethylamine oxide and lipopolysaccharide in influencing antitumor immunity, suggesting potential targets for enhancing the response to immunotherapy. Implementation of microbiome research findings into clinical practice is an emerging field. Personalized therapy for pancreatic cancer is possible through understanding and manipulating the microbiome, which requires further research to develop optimal therapeutic strategies and evaluate combination approaches.

Key words: microbiome, pancreatic ductal adenocarcinoma, dysbiosis, carcinogenesis, immunotherapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Trukhacheva E.S., e-mail: trukhacheva03@bk.ru

Citation. Zaitsev D.V., Trukhacheva E.S., Davidovich N.V., Kukalevskaya N.N. Contribution of gut microbiome to pancreatic ductal adenocarcinoma development. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):19–29. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250202

Введение

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАК ПЖ) является относительно редким видом рака, но из-за своей агрессивной природы, трудноуловимых симптомов и ограниченных возможностей лечения она занимает седьмое место по смертности в мире [1, 2]. Около 90 % случаев ПАК ПЖ – спорадические, остальные 10 % – наследственные. Зависимость заболеваемости ПАК ПЖ от возраста более выражена в промышленно развитых регионах мира [3]. У большинства пациентов симптомы проявляются на поздней стадии заболевания, когда хирургическое вмешательство уже невозможно. Несмотря на прогресс в методах диагностики и подходах к лечению многих видов рака, перспективы ПАК ПЖ мрачны: пятилетняя выживаемость менее 10 % [4].

Несмотря на то что выявлены специфические связи между раком ПЖ и такими факторами риска, как диета, образ жизни, курение, употребление алкоголя, ожирение, диабет и хронический панкреатит, точная этиология заболевания в большинстве случаев остается неясной. Среди онкогенов, связанных с ПАК ПЖ, особенно распространены мутации в гене *KRAS* (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Кирстена), на их долю приходится примерно 93,7 % случаев. Кроме того, часто наблюдаются изменения в ингибиторе циклинзависимой киназы 2A (CDKN2A), гомологе 4 декапентаплегии у матерей (SMAD4) и опухолевом белке 53 (TP53), встречающиеся примерно в 50 % случаев [5]. Повсеместное присутствие активирующих мутаций в *KRAS*, гене, на который трудно воздействовать терапевтически, еще больше усложняет стратегии лечения [6, 7]. Понимание сложного молекулярного ландшафта, микроокружения опухоли и взаимодействия гене-

тических факторов и факторов окружающей среды, стимулирующих прогрессирование ПАК ПЖ, имеет решающее значение для разработки эффективных терапевтических вмешательств [8, 9].

Засвидетельствованы корреляции между частотой развития рака ПЖ и факторами, связанными с кишечником, включая транслокацию кишечной микробиоты, дисбаланс микробиоты полости рта, дисбактериоз и присутствие токсичных продуктов метаболизма, каждый из которых влияет на прогноз заболевания [10]. Эта сложная микроэкосистема играет жизненно важную роль в физиологии человека, влияя на метаболизм, регулируя иммунную систему слизистой оболочки, облегчая пищеварение и поддерживая структуру кишечника [11]. Следовательно, изменения, выявленные в кишечном микробиоме человека, могут отражать индивидуальные предпочтения в образе жизни и поведении, влиять на концентрацию биомаркеров заболевания в кровотоке. Более того, дисбиоз может затрагивать множество аспектов здоровья, включая пищеварение, иммунитет, функционирование сердечно-сосудистой системы, здоровье органов дыхания и даже неврологическое благополучие [12].

Целью данного обзора является обобщение текущих знаний о роли микробиоты в развитии ПАК ПЖ.

Связь между кишечной микробиотой и состоянием здоровья человека

ЖКТ млекопитающих содержит широкий спектр микроорганизмов, которые в совокупности называются кишечной микробиотой. Это сложное микробное сообщество активно участвует в различных физиологических процессах, имеющих значение для выживания и функциони-

рования организма-хозяина. Кроме того, новые исследования показывают, что изменения в составе и функциях кишечной микробиоты могут влиять на развитие и прогрессирование рака [13].

Микробная популяция, обитающая в кишечнике, служит «скрытым органом», способствующим усвоению питательных веществ, регулируя рост эпителия и тренируя врожденную иммунную систему [14]. Кишечная микробиота является регулятором пищеварения на протяжении всего ЖКТ, а бактерии-комменсалы играют ключевую роль в различных метаболических процессах. Микробы способствуют извлечению, синтезу и усвоению необходимых питательных веществ и метаболитов, включая желчные кислоты, липиды, аминокислоты, витамины и короткоцепочечные жирные кислоты. Более того, микробиота выполняет жизненно важную иммунную функцию, предотвращая колонизацию кишечника патогенными бактериями. Этот защитный механизм включает подавление роста вредных бактерий, использование доступных питательных веществ и выработку бактериоцинов. Микробиота способствует поддержанию целостности кишечного эпителия, тем самым предотвращая бактериальную инвазию и сохраняя общее здоровье желудочно-кишечной системы [15].

Микроорганизмы используют различные конкурентные механизмы для предотвращения патогенной колонизации, включая влияние на метаболизм питательных веществ, pH, секрецию антимикробных пептидов и клеточные сигнальные пути. Недавние исследования пролили свет на ключевую роль бактерий-комменсалов и их побочных продуктов в управлении развитием, в поддержании и функционировании как врожденных, так и адаптивных иммунных клеток. Эти результаты подчеркивают взаимодействие между микробиотой и иммунной системой [16, 17].

Кишечная микробиота в основном состоит из нескольких доминирующих типов, включая *Bacillota*, *Bacteroidota*, *Actinomycetota*, *Pseudomonadota*, *Fusobacteriota* и *Verrucomicrobiota*. Среди них *Bacillota* и *Bacteroidota* выделяются как наиболее распространенные, в совокупности составляющие примерно 90 % микробной популяции кишечника, что указывает на их значение в формировании состава и функциональности кишечного микробиома, природа которого динамична – он адаптируется и реагирует на внутренние и внешние сигналы на протяжении всей жизни человека [16].

Кишечный микробиом и ПАК ПЖ

Микробный дисбиоз вовлечен в широкий спектр патологий человека, включая воспали-

тельные заболевания кишечника, хронические заболевания печени, реакцию «трансплантат против хозяина» и множественные злокачественные новообразования [18–21]. Микробиом вносит вклад в онкогенез таких злокачественных новообразований кишечного тракта, как рак гортани, пищевода, желудка, колоректальный рак [19]. Изменения в составе микроорганизмов полости рта и кишечника могут играть роль в канцерогенезе ПАК ПЖ, инфильтрации иммунными клетками, реакции на химио- и иммунотерапию, общих клинических исходах. Установлены ассоциации как для общих характеристик микробиома, так и для конкретных микроорганизмов. Выявлена связь между большим разнообразием микробиома у пациентов с ПАК ПЖ и общей выживаемостью [22].

Использование мышиных моделей для манипулирования составом кишечного микробиома дало представление о его роли в прогрессировании ПАК ПЖ. Как у мышей без микробов, так и у ортотопических моделей, получавших антибиотики, общая опухолевая нагрузка была снижена по сравнению с контрольной группой с интактным микробиомом [23]. Модель трансгенной мыши дополнительно продемонстрировала уменьшение дисплазии ПЖ и внутриопухолевого фиброза, а истощение кишечного микробиома привело к значительному снижению опухолевой нагрузки на подкожных моделях и метастазированию в печень на моделях рака ПЖ [24]. Помимо простых ассоциаций микробиоты и прогрессирования заболевания, исследователи выясняли непосредственную роль микробиоты в прогрессировании рака ПЖ с использованием доклинических моделей. Более того, в исследовании расширен анализ микробиома опухоли ПЖ и выполнено его сравнение с микробиомом кишечника. Авторы продемонстрировали, что при раке ПЖ содержание бактерий в ней увеличивается по сравнению с нормальной ПЖ как у мышей, так и у людей. При сравнении с кишечником отдельные бактерии показали дифференциальное увеличение в опухоли ПЖ по сравнению с кишечным микробиомом. Чтобы установить причинно-следственную связь, трансгенных мышей со спонтанно развивающейся ПАК ПЖ (KC, *PDX-I-Cre*, *LSL-Kras^{G12D}*) лечили пероральными антибиотиками широкого спектра действия (ванкомицин, неомицин, метронидазол, ампициллин и амфотерицин В) для удаления микробиоты ПЖ. Результаты показали, что истощение микробиоты замедляет прогрессирование опухоли. И наоборот, перенос микробного содержимого кала от мышиной модели ПАК ПЖ со спонтанной ПАК ПЖ (*LSL-Kras^{G12D}*, *LSL-Trp53^{R172H/+}*, *PDX-I-Cre*) либо мышам без микробов, либо получавшим антибиотики, под-

держивал онкогенез ПЖ в обоих случаях. Анализ иммунного микроокружения демонстрирует, что бактериальная абляция приводит к уменьшению количества миелоидных клеток-супрессоров и увеличению количества макрофагов M1, способствующих активации Т-клеток. Микробиота ПАК ПЖ обеспечивает иммуносупрессию за счет активации Toll-подобных рецепторов (TLR) [24].

Последовательно, используя ксенотрансплантат и генетические мышинные модели рака ПЖ Kras^{G12D/+}/PTEN^{lox/+}/Pdx1-Cre, R.M. Thomas et al. обнаружили, что у мышей, получавших антибиотики, злокачественных долек меньше, чем у мышей с интактной микробиотой, что указывает на замедленное прогрессирование опухоли [25]. В то же время, несмотря на наличие данных, указывающих на существование внутриопухолевых микробов и демонстрирующих их роль как потенциального инициатора канцерогенеза ПЖ, R.M. Thomas et al. не смогли обнаружить различий в составе микробиома между раковыми и нормальными образцами подкожных ксенотрансплантатов ПАК ПЖ. Тем не менее авторами распознан тот же проопухолевый фенотип кишечной микробиоты, что подтверждает участие кишечной микробиоты в канцерогенезе ПЖ независимо от локального микроокружения опухоли. Кроме того, исследователи отметили повышенную инфильтрацию опухоли TH1 Т-клетками CD4+ и цитотоксическими CD8+ после опосредованного антибиотиками истощения микробиоты у мышей NODSCID, получавших ксенотрансплантаты ПАК ПЖ человека [25]. Используя аналогичный подход с применением антибиотиков для удаления бактерий, V. Sethi et al. подтвердили, что истощение кишечной микробиоты значительно уменьшает размер опухоли на модели ПАК ПЖ. В этом исследовании иммунологическое профилирование опухоли после бактериального истощения выявило увеличение количества противоопухолевых иммунных лимфоцитарных клеток (CD3+CD4+IFN γ +, CD3+CD8+IFN γ + и CD3+IFN γ +) при одновременном снижении уровня проопухолевых IL17 α +CD3+ и IL10+CD4+CD3+. Примечательно, что эффект истощения кишечного микробиома, подавляющий опухоль, исчез, когда исследователи выполнили гетеротопическую имплантацию Rag1-нокаутированным мышам (у которых отсутствуют зрелые Т- и В-лимфоциты), что указывает на проявление кишечной микробиотой эффектов за счет взаимодействия с адаптивными иммунными клетками [24].

Используя трансплантацию фекальной микробиоты от доноров-людей мышам через внутрижелудочный зонд, исследователи обнаружили, что

внутриопухолевое бета-разнообразие микроорганизмов не только демонстрирует отчетливую кластеризацию в зависимости от типа введенной микробиоты, но и приводит к заметному снижению роста опухоли у мышей, которые получили трансплантаты от выживших, в течение длительного времени, по сравнению с мышами из двух других групп [22]. В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что кишечный микробиом на моделях ПАК ПЖ способствует прогрессированию заболевания и что удаление бактерий оказывает защитный эффект. Кроме того, микробиота относительно редких выживших после ПАК ПЖ животных в течение длительного времени оказывает дифференциальным и защитным действием против прогрессирования ПАК ПЖ.

Кишечный микробиом как фактор риска развития ПАК ПЖ

Среди микробов, идентифицированных как факторы риска развития ПАК ПЖ [26], особый интерес представляет *Porphyromonas gingivalis* – внутриклеточный бактериальный патоген, ответственный за пародонтит. Метаанализ, включающий восемь исследований, выявил относительный риск 1,74 (95 % ДИ 1,41–2,15) и 1,54 (95 % ДИ 1,16–2,05) между пародонтитом и раком ПЖ, адентией и раком ПЖ соответственно [27]. Другой анализ с использованием образцов ополаскивателя для полости рта, взятых у 361 пациента с ПАК ПЖ и 371 лица сопоставимой контрольной группы, продемонстрировал увеличение риска ПАК ПЖ на 59 % при наличии *P. gingivalis* [24, 25]. В дальнейших исследованиях выявлен ускоренный рост опухоли в подкожных и ортотопических моделях ПАК ПЖ у мышей при введении *P. gingivalis* через внутрижелудочный зонд. Они подтвердили локализацию бактерий в ПЖ и возникающее в результате провоспалительное микроокружение опухоли, характеризующееся преобладанием нейтрофилов с повышенной секрецией хемокинов (CXCL1 и CXCL2) и эластазы. Интересно, что красный комплекс (*P. gingivalis*, *T. denticola* и *Tannerella forsythia* – основные патогены, вызывающие пародонтит) секретирует пептидиларгининдеиминазу (PAD), которая вызывает высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). Генерация NETs повышена как на человеческих, так и на мышинных моделях ПАК ПЖ и связана с неблагоприятными исходами у пациентов с метастазированием, фиброзом, пролиферацией и ослаблением иммунитета [28, 29].

В отдельном исследовании изучили потенциальное участие в инициации и прогрессировании ПАК ПЖ другого микроба полости

рта – *Fusobacterium nucleatum* [30]. Бактериальная нагрузка *F. nucleatum* была повышена в опухолях ПЖ по сравнению с соседними нормальными тканями, что указывает на потенциальную связь с ее онкогенезом. Дальнейшие эксперименты показали, что *F. nucleatum* инфицирует клетки ПЖ по механизму, управляемому *Far2*, и стимулирует выработку специфических цитокинов (GM-CSF, CXCL1, IL-8 и MIP-3 α). Эти цитокины, а именно гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и хемокиновый лиганд, содержащий C-X-C-мотив (CXCL1), играют ключевую роль в прогрессировании ПАК ПЖ. GM-CSF способствует пролиферации раковых клеток ПЖ, стимулируя их рост и распространение по организму. И наоборот, CXCL1, тесно связанный с воспалительными и иммунными реакциями, играет решающую роль в содействии метастазированию и придании устойчивости к химиотерапии клеткам рака ПЖ [31].

Показано, что *F. nucleatum* играет роль в повышении агрессивности ПАК ПЖ за счет изменений в микроокружении опухоли, связанных с иммунным ответом. *F. nucleatum* вызывает значительное повышение уровня CXCL1, который, связываясь с рецептором CXCR2, запускает ряд сигнальных путей, заметно влияющих на рост и миграцию опухоли. Авторы предполагают, что эта бактерия выполняет свою онкогенную роль, рекрутируя миелоидные клетки-супрессоры (MDSCs) и подавляя Т-клетки в микроокружении опухоли через ось CXCL1-CXCR2 паракринным образом, тем самым способствуя уклонению опухоли от иммунного надзора [30, 34]. Хотя исследования механизмов коинфекции *P. gingivalis* и *F. nucleatum in vitro* или на животных моделях отсутствуют, предполагается, что данные виды бактерий могут способствовать развитию рака ПЖ [34].

J. Chakladar et al. выявили связь между составом внутрипанкреатического микробиома и ключевыми аспектами прогрессирования ПАК ПЖ. Они идентифицировали 13 видов микробов, связанных с запущенными стадиями опухоли, при этом *Acidovorax ebreus* ассоциирован с более высокой степенью злокачественности опухоли. Установлена зависимость между специфическими микробами и модуляцией иммунитета. Так, *Citrobacter freundii* и *Pseudomonadales* связаны с провоспалительными реакциями, *M. hyopneumoniae* проявляет двойное действие, влияя на онкогенные пути и подавляя иммунитет. Присутствие *A. baumannii* и *M. hyopneumoniae* коррелирует с геномными изменениями, вызванными курением [32].

Интересно исследование бактериальных сообществ различных подтипов ПАК ПЖ (классический, базальноподобный и смешанный) с

использованием метагеномного секвенирования. Базальноподобный подтип определен как наиболее агрессивный, характеризующийся обилием специфических видов бактерий, таких как *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Sphingopyxis*, тесно связанных с прогрессированием опухоли. Дальнейшее исследование функциональной роли базального микробиома выявило корреляции с путями воспаления и прогрессированием заболевания, *KRAS*-опосредованной передачей сигнала, репликацией ДНК [33].

Влияние микробиома на иммунную систему

Кишечный микробиом играет жизненно важную роль в обучении адаптивной и врожденной иммунной систем хозяина [35]. Взаимоотношения между бактериями и иммунной системой возникают не только вдоль собственной пластинки кишечника, но и во внекишечных участках [35]. ПАК ПЖ характеризуется как системной, так и локальной иммуносупрессией, которая ассоциирована с агрессивностью злокачественного новообразования [36, 37]. Показано, что лечение кишечного микробиома антибиотиками увеличивает Т-клеточную инфильтрацию и уменьшает количество MDSCs, менее выраженная общая инфильтрация Т-клетками связана с неблагоприятным прогнозом, в то время как повышенное внутриопухолевое соотношение Т-клеток CD8:CD4 увеличивает выживаемость [18, 29, 38, 39].

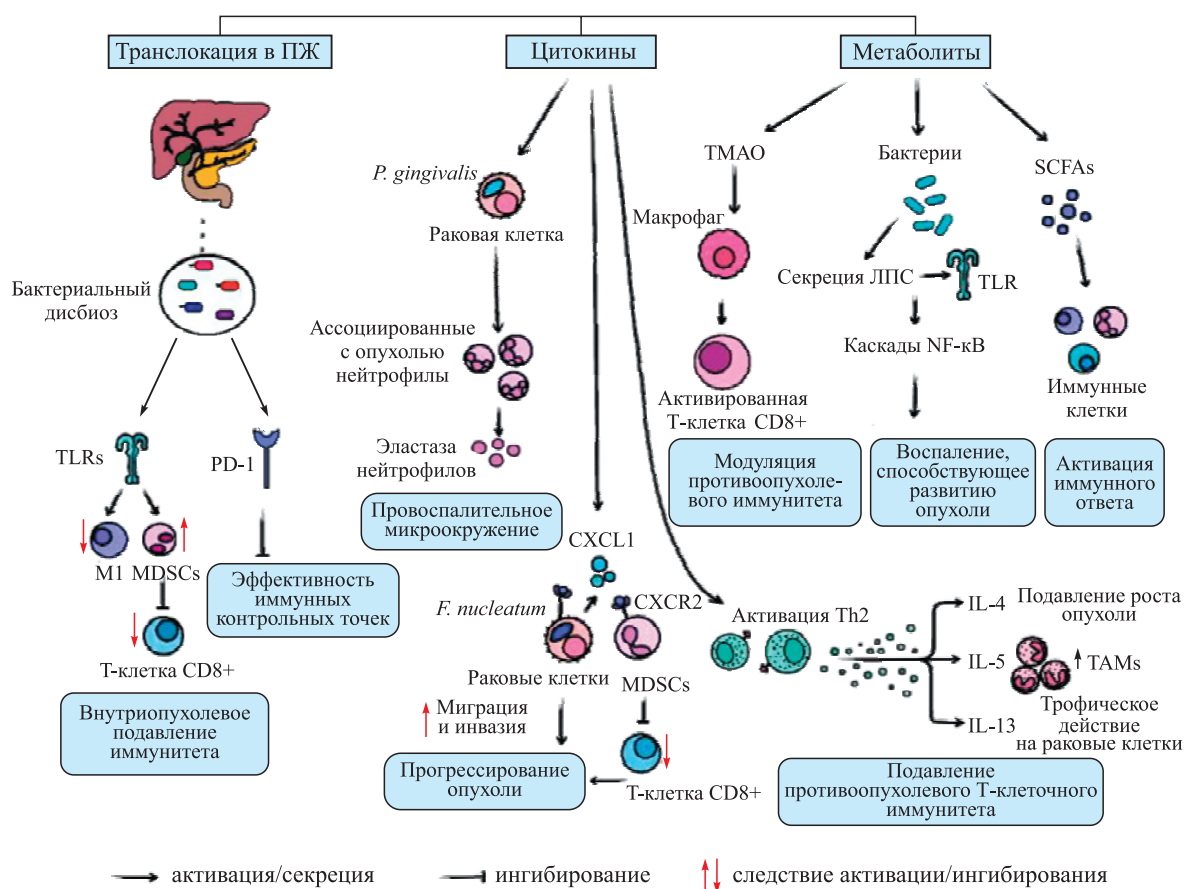
У пациентов, перенесших ПАК ПЖ в течение длительного времени с обогащением *Pseudoxanthomonas*, *Streptomyces* и *Saccharopolyspora*, обнаружена повышенная инфильтрация Т-клетками CD8⁺ [22]. У мышей с раком ПЖ с нокаутом онкогенного коллагена I типа выявлен уникальный внутриопухолевый микробиом с уменьшенным числом бактериоидов и увеличенным количеством кампилобактерий [40, 41]. У этих животных наблюдалась повышенная инфильтрация CD8-позитивными Т-клетками при снижении прогрессирования опухоли. Удаление микробиома в данной модели привело к угнетению инфильтрации Т-клетками CD8⁺ и снижению выживаемости, в то время как у мышей, которым вводили в желудок *P. gingivalis* или *Alternaria alternata*, инфильтрация опухоли CD8-позитивными Т-клетками существенно уменьшалась [41–43].

Дифференцировка субпопуляций лейкоцитов может оказывать различное влияние на онкогенез, нарушая хрупкий баланс про- и противоопухолевых Т-клеток в микроокружении опухоли. Например, клетки Th1 CD4⁺ проявляют противо-

опухолевый эффект, в то время как лимфоциты Th2 CD4⁺ способствуют прогрессированию опухоли [23, 38, 39]. Показано, что поляризация Th2 CD4⁺, связанная с раком, является результатом секреции стромального лимфопоэтина фибробластами тимуса и коррелирует со снижением выживаемости [44]. Известно, что дифференцировка наивных Т-хелперов в клетки Th17 CD4⁺ способствует опухолеобразованию при нескольких типах рака, включая ПАК ПЖ [34, 45]. Показано, что удаление микробиома при ПАК ПЖ привело к значительному увеличению численности Th1-клеток CD4⁺ в опухолевом микроокружении и существенному снижению количества Т-клеток,

секретирующих IL-17 и IL-10. Угнетения роста опухоли не наблюдалось, когда мышей лечили антителами к IL-17 α [24]. При избыточной экспрессии IL-17 наблюдалось ускоренное прогрессирование интраэпителиальной неоплазии ПЖ [45]. Аналогичные результаты с акцентированным фенотипом Th1, обнаруженные при абляции микробиома, указывают на возможность иммуногенного перепрограммирования и синергических эффектов антимикробной терапии с иммунотерапией [23].

На рисунке продемонстрированы основные механизмы влияния микробиома на прогрессирование опухоли ПЖ и иммунный ответ.



Механизмы, с помощью которых микробиом влияет на прогрессирование опухоли ПЖ и иммунный ответ [46]. *F. nucleatum* и *P. gingivalis* играют роль в повышении агрессивности за счет изменений в микроокружении, связанном с иммунитетом к опухоли. *F. nucleatum* вызывает значительное повышение уровня CXCL1, который, связываясь с рецептором CXCR2, запускает ряд сигнальных путей, влияющих на рост и миграцию опухоли. Бактериальные метаболиты (триметиламиноксид (ТМАО), липополисахарид (ЛПС)) модулируют противоопухолевый иммунитет. PD-1 – белок запрограммированной клеточной гибели 1 (programmed cell death protein 1)

Mechanisms by which the microbiome influences pancreatic tumor progression and immune response [46]. *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis* play a role in increasing the aggressiveness of pancreatic ductal adenocarcinoma, through changes in the microenvironment associated with tumor immunity. *F. nucleatum* causes a significant increase in CXCL1 levels, which, by binding to the CXCR2 receptor, triggers a number of signaling pathways that markedly affect tumor growth and migration. Bacterial metabolites (trimethylamine-N-oxide, lipopolysaccharide) modulate antitumor immunity. PD-1 – programmed cell death protein 1

Потенциальные механизмы модулирования микробиомом иммунных реакций при ПАК ПЖ

Уникальный иммунный профиль ПАК ПЖ характеризуется преобладанием иммуносупрессорных клеток, таких как ассоциированные с опухолью макрофаги (tumor-associated macrophages, TAMs), Т-регуляторные клетки, Th2-клетки CD4⁺ и MDSCs, которые в совокупности препятствуют активации, пролиферации и действию эффекторных Т-клеток, в конечном итоге подавляя противоопухолевый Т-клеточный иммунитет и способствуя прогрессированию ПАК ПЖ [47]. Показано, что микробы в кишечнике и интрапанкреатической системе могут модулировать иммуносупрессивную внутриопухолевую среду при ПАК ПЖ, влияя на врожденный и адаптивный иммунный ответ [23], потенциальные механизмы суммированы в таблице.

Одной из предложенных моделей является перемещение микробиоты в ПЖ из полости рта или кишечника [48]. S. Pushalkar et al. проиллюстрировали, как транслокация специфической микробиоты способствует созданию иммуносупрессивного микроокружения опухоли ПАК ПЖ: она действует путем дифференциальной активации

селективных TLR на иммуносупрессивных моноцитарных клетках, что приводит к экспансии MDSCs и противовоспалительных M2-подобных TAMs, которые в свою очередь способствуют дифференцировке Т-клеток CD4⁺, одновременно подавляя экспансию цитотоксических CD8⁺ [23].

Другим механизмом, наряду с моделью транслокации, является высвобождение метаболитов микробного происхождения, побочных продуктов клеток или небольших молекул, которые влияют на иммунные реакции, вызывая воспаление и способствуя канцерогенезу [47]. Например, короткоцепочечные жирные кислоты, вырабатываемые полезными симбиотическими бактериями, усиливают иммунный ответ против опухолей, в частности, за счет усиления активности Т-клеток CD8⁺ [48], бутират ослабляет подавление провоспалительных сигналов в макрофагах (таких как опосредованные IL-6), ингибируя рост опухоли [49]. У пациентов с ПАК ПЖ наблюдалось снижение количества полезных бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, что приводило к снижению противоопухолевого ответа Т-клеток CD8⁺ и косвенно усиливало стимулирующий опухоль эффект макрофагов [50]. ЛПС, компонент внешней поверхностной мембраны грамотрицательных бактерий, связывает

Потенциальные механизмы модулирования микробиомом иммунных реакций при ПАК ПЖ

Potential mechanisms of microbiome modulation of immune responses in pancreatic cancer

Механизм/модель	Описание	Вовлечение микробиома
Разнообразие микробиома и выживание	Более высокое разнообразие микробиома коррелирует с более длительной общей выживаемостью пациентов с ПАК ПЖ	Proteobacteria, Bacillota, Bacteroidota
Истощение кишечного микробиома	Изменение состава кишечного микробиома на мышиных моделях снижает общую опухолевую нагрузку и фиброз при ПАК ПЖ	<i>Megasphaera</i> , <i>Bifidobacterium</i>
Специфические микробные ассоциации	Колонизация <i>P. gingivalis</i> связана с повышенным риском ПАК ПЖ и ускоренным ростом опухоли на мышиных моделях	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
Влияние микробиома на иммунитет	Дисбактериоз, связанный с ПАК ПЖ, влияет на активацию и дифференцировку иммунных клеток, Т-клеточную инфильтрацию и прогрессирование опухоли	Campylobacteriales, <i>P. gingivalis</i> , <i>Alternaria</i>
Транслокация микробиоты	Кишечные микробы мигрируют в ПЖ, активируя TLR и способствуя размножению MDSCs, TAMs, одновременно ингибируя цитотоксические Т-клетки CD8 ⁺	Bacillota, Bacteroidota
Микробные метаболиты	Короткоцепочечные жирные кислоты, такие как бутират, повышают активность Т-клеток CD8 ⁺ и ослабляют подавление провоспалительных сигналов в макрофагах. ЛПС активирует TLR, запуская выработку цитокинов и уклонение от иммунного надзора	Bacillota, Bacteroidota
Секреция цитокинов	Специфические штаммы бактерий индуцируют выработку IL-6, IL-10 и TGF-β, способствуя росту опухоли и уклоняясь от иммунного надзора путем ингибирования цитотоксических Т-клеток и NK-клеток	Bacillota, Bacteroidota, <i>Akkermansia muciniphila</i>

ся с TLR4 и TLR2 иммунных клеток, впоследствии рекрутируя молекулы-адаптеры MyD88 или TRIF, которые активируют мультифункциональные сигнальные пути MAPK и NF- κ B и запускают выработку воспалительных цитокинов, способствующих пролиферации раковых клеток [51]. Исследования показали, что ЛПС усиливает инвазивность клеток ПАК ПЖ за счет активации сигнального пути TLR/MyD88/NF- κ B [52]. Нарушение кишечного барьера способствует увеличению уровня циркулирующего ЛПС и накоплению ЛПС в тканях опухоли. Вначале продукция ЛПС усиливает присутствие Т-клеток CD3⁺ и CD8⁺, подавляя рост опухоли, однако длительное воздействие ЛПС способствует истощению Т-клеток. Более того, ЛПС повышает экспрессию лиганда белка PD-1 через активацию пути TLR4/MyD88/AKT/NF- κ B, запускает истощение и апоптоз лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, тем самым способствуя ускользанию опухоли от иммунного ответа [52].

Интересно, что индол усиливает образование внешних мембранных микробиотических везикул и, соответственно, может позитивно влиять на транслокацию бактериальной ДНК в кровь. Именно индол, индол-3-ацетат и индол-3-лактат являются доминантными микробными катаболитами триптофана в кишечнике человека. Индол-3-ацетат значительно ослабляет продукцию медиаторов воспаления в макрофагах, индолальдегид повышает продукцию IL-22 иммунными клетками. IL-22 стимулирует продукцию антимикробных белков дефензина-2 и дефензина-3, в связи с чем данный цитокин вызывает значительный интерес в целях противовоспалительной и противoinфекционной иммунотерапии [53].

Считается, что основной метаболит триптофана кинуренин экспортируется в микроокружение опухоли, способствуя подавлению иммунитета, уклонению Т-лимфоцитов и выживанию раковых клеток [54]. Активация пути кинуренина и продукция метаболитов, образующихся при деградации триптофана, играют важную роль в развитии рака и метастазировании. Из-за иммуносупрессивного и потенциального прометастатического действия ферментов, связанных с метаболизмом триптофана, данный путь представляет собой многообещающую мишень противоопухолевой терапии. Однако нисходящие сигнальные пути, такие как активация рецептора ароматических углеводов (AhR), оказывают противоречивые биологические эффекты при различных видах рака – как про-, так и антиметастатические. В настоящее время в клинических испытаниях изу-

чаются различные препараты и виды комбинированной терапии, изменяющие путь кинуренина, и для полного выяснения их действия на различные типы рака необходимы дополнительные исследования. Кроме того, разработка комбинированных подходов, нацеленных как на путь кинуренина, так и на другие сигнальные пути, связанными с опухолевым ростом, может представлять собой многообещающую стратегию управления метастатической нагрузкой [55].

Помимо прямых взаимодействий и образования метаболитов, определенные штаммы бактерий могут индуцировать выработку IL-6, IL-10 и TGF- β , тем самым способствуя росту опухоли и ускользанию от иммунного надзора за счет избирательного ингибирования цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров [23].

Заключение

Исследования микробиома достигли значительных успехов. Измененный состав микробиоты влияет на онкогенез, иммунный ответ и результаты лечения. Большее разнообразие микробиома коррелирует с более длительной выживаемостью у пациентов с ПАК ПЖ, что указывает на прогностические биомаркеры. Модели на мышах демонстрируют прямое влияние кишечной микробиоты на прогрессирование ПАК ПЖ, однако при трансплантации фекальной микробиоты возможно смягчение этого действия. Специфические виды микробов, такие как *P. gingivalis* и *F. nucleatum*, способствуют онкогенезу, модулируя микроокружение опухоли и иммунные реакции. Они благоприятствуют росту опухоли, метастазированию и резистентности к терапии. Более широкий микробиом ПЖ связан с ключевыми аспектами прогрессирования ПАК ПЖ, что находит отражение в патогенезе заболевания. Микробиом оказывает существенное влияние на подходы к иммунотерапии при ПАК ПЖ, воздействуя на результаты лечения. Различные методы, включая трансплантацию фекальной микробиоты, пробиотики, пребиотики, диетические модификации и антибиотики, могут регулировать кишечную микробиоту. Эти подходы изменяют микроокружение опухоли и улучшают результаты лечения, а диетические модификации обеспечивают потенциальный противоопухолевый эффект. Изучение микробных сообществ – перспективная и развивающаяся область науки. Внедрение результатов исследований микробиома в клиническую практику может повлиять на исходы онкологических заболеваний и определить ведущие терапевтические стратегии.

Список литературы / References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J. Clin.* 2022;72(1):7–33. doi: 10.3322/caac.21708
2. Wong M.C.S., Jiang J.Y., Liang M., Fang Y., Yeung M.S., Sung J.J.Y. Global temporal patterns of pancreatic cancer and association with socioeconomic development. *Scientific Reports.* 2017;7(1):3165. doi: 10.1038/s41598-017-02997-2
3. Franck C., Müller C., Rosania R., Croner R.S., Pech M., Venerito M. Advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: Moving forward. *Cancers.* 2020;12(7):1955. doi: 10.3390/cancers12071955
4. Park W., Chawla A., O'Reilly E.M. Pancreatic cancer: A review. *JAMA.* 2021;326(9):851–862. doi: 10.1001/jama.2021.13027
5. Lin W., Noel P., Borazanci E.H., Lee J., Ammini A., Han I.W., Heo J.S., Jameson G.S., Fraser C., Steinbach M., ... Han H. Single-cell transcriptome analysis of tumor and stromal compartments of pancreatic ductal adenocarcinoma primary tumors and metastatic lesions. *Genome Medicine.* 2020;12(1):1–14. doi: 10.1186/s13073-020-00776-9
6. Lowery M.A., Jordan E.J., Basturk O., Ptashkin R.N., Zehir A., Berger M.F., Leach T., Herbst B., Askan G., Maynard H., ... O'Reilly E.M. Real-time genomic profiling of pancreatic ductal adenocarcinoma: potential actionability and correlation with clinical phenotype. *Clin. Cancer Res.* 2017;23(20):6094–6100. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0899
7. Hu T., Shukla S.K., Vernucci E., He C., Wang D., King R.J., Jha K., Siddhanta K., Mullen N.J., Attri K.S., ... Singh P.K. Metabolic rewiring by loss of *Sirt5* promotes Kras-induced pancreatic cancer progression. *Gastroenterology.* 2021;161(5):1584–1600. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.045
8. Wang S., Zheng Y., Yang F., Zhu L., Zhu X.Q., Wang Z.F., Wu X.L., Zhou C.H., Yan J.Y., Hu B.Y., ... Dong Q.Z. The molecular biology of pancreatic adenocarcinoma: translational challenges and clinical perspectives. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021;6(1):249. doi: 10.1038/s41392-021-00659-4
9. Javadrashid D., Baghbanzadeh A., Derakhshani A., Leone P., Silvestris N., Racanelli V., Solimando A.G., Baradaran B. Pancreatic cancer signaling pathways, genetic alterations, and tumor microenvironment: the barriers affecting the method of treatment. *Biomedicines.* 2021;9(4):373. doi: 10.3390/biomedicines9040373
10. Yang Q., Zhang J., Zhu Y. Potential roles of the gut microbiota in pancreatic carcinogenesis and therapeutics. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:872019. doi: 10.3389/fcimb.2022.872019
11. Heintz-Buschart A., Wilmes P. Human gut microbiome: Function matters. *Trends Microbiol.* 2018;26(7):563–574. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.002
12. Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021;19(1):55–71. doi: 10.1038/s41579-020-0433-9
13. Nicoletti A., Paratore M., Vitale F., Negri M., Quero G., Esposto G., Mignini I., Alfieri S., Gasbarrini A., Zocco M.A., Zileri Dal Verme L. Understanding the conundrum of pancreatic cancer in the omics sciences era. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(14):7623. doi: 10.3390/ijms25147623
14. Bagchi S., Yuan R., Engleman E.G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu. Rev. Pathol.* 2021;16:223–249. doi: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741
15. Ansaldo E., Farley T.K., Belkaid Y. Control of immunity by the microbiota. *Annu. Rev. Immunol.* 2021;39:449–479. doi: 10.1146/annurev-immunol-093019-112348
16. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggianno G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014
17. McDonald J.A.K. *In vitro* models of the human microbiota and microbiome. *Emerg. Top. Life Sci.* 2017;1(4):373–384. doi: 10.1042/ETLS20170045
18. Halle-Smith J.M., Pearce H., Nicol S., Hall L.A., Powell-Brett S.F., Beggs A.D., Iqbal T., Moss P., Roberts K.J. Involvement of the gut microbiome in the local and systemic immune response to pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers (Basel).* 2024;16(5):996. doi: 10.3390/cancers16050996
19. Gopalakrishnan V., Helmink B.A., Spencer C.N., Reuben A., Wargo J.A. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy. *Cancer Cell.* 2018;33(4):570–580. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.015
20. Shono Y., Docampo M.D., Peled J.U., Perobelli S.M., Velardi E., Tsai J.J., Slingerland A.E., Smith O.M., Young L.F., Gupta J., ... Jenq R.R. Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Sci. Transl. Med.* 2016;8(339):339ra71. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf2311
21. Schwenger K.J., Clermont-Dejean N., Allard J.P. The role of the gut microbiome in chronic liver disease: the clinical evidence revised. *JHEP Rep.* 2019;1(3):214–226. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.04.004
22. Riquelme E., Zhang Y., Zhang L., Montiel M., Zoltan M., Dong W., Quesada P., Sahin I., Chandra V., San Lucas A., ... McAllister F. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. *Cell.* 2019;178(4):795–806.e12. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.008
23. Pushalkar S., Hundeyin M., Daley D., Zambirinis C.P., Kurz E., Mishra A., Mohan N., Aykut B.,

- Usyk M., Torres L.E., ... Miller G. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov.* 2018;8(4):403–416. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134
24. Sethi V., Kurtom S., Tarique M., Lavania S., Malchiodi Z., Hellmund L., Zhang L., Sharma U., Giri B., Garg B., ... Dudeja V. Gut microbiota promotes tumor growth in mice by modulating immune response. *Gastroenterology.* 2018;155(1):33–37. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.001
25. Thomas R.M., Gharaibeh R.Z., Gauthier J., Beveridge M., Pope J.L., Guijarro M.V., Yu Q., He Z., Ohland C., Newsome R., ... Jobin C. Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models. *Carcinogenesis.* 2018;39(8):1068–1078. doi: 10.1093/carcin/bgy073
26. Wei M.Y., Shi S., Liang C., Meng Q.C., Hua J., Zhang Y.Y., Liu J., Zhang B., Xu J., Yu X.J. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. *Mol. Cancer.* 2019;18(1):97. doi: 10.1186/s12943-019-1008-0
27. Maisonneuve P., Amar S., Lowenfels A.B. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2017;28(5):985–995. doi: 10.1093/annonc/mdx019
28. Tan Q., Ma X., Yang B., Liu Y., Xie Y., Wang X., Yuan W., Ma J. Periodontitis pathogen *Porphyromonas gingivalis* promotes pancreatic tumorigenesis via neutrophil elastase from tumor-associated neutrophils. *Gut Microbes.* 2022;14(1):2073785. doi: 10.1080/19490976.2022.2073785
29. Pieterse E., Rother N., Garsen M., Hofstra J.M., Satchell S.C., Hoffmann M., Loeven M.A., Knaapen H.K., van der Heijden O.W.H., Berden J.H.M., Hilbrands L.B., van der Vlag J. Neutrophil extracellular traps drive endothelial-to-mesenchymal transition. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017;37(7):1371–1379. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309002
30. Ye C., Liu X., Liu Z., Pan C., Zhang X., Zhao Z., Sun H. *Fusobacterium nucleatum* in tumors: from tumorigenesis to tumor metastasis and tumor resistance. *Cancer Biol. Ther.* 2024;25(1):2306676. doi: 10.1080/15384047.2024.2306676
31. Udayasuryan B., Ahmad R.N., Nguyen T.T.D., Umaña A., Monét Roberts L., Sobol P., Jones S.D., Munson J.M., Slade D.J., Verbridge S.S. *Fusobacterium nucleatum* induces proliferation and migration in pancreatic cancer cells through host autocrine and paracrine signaling. *Sci. Signal.* 2022;15(756):eabn4948. doi: 10.1126/scisignal.abn4948
32. Chakladar J., Kuo S.Z., Castaneda G., Li W.T., Gnanasekar A., Yu M.A., Chang E.Y., Wang X.Q., Ongkeko W.M. The pancreatic microbiome is associated with carcinogenesis and worse prognosis in males and smokers. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2672. doi: 10.3390/cancers12092672
33. Guo W., Zhang Y., Guo S., Mei Z., Liao H., Dong H., Wu K., Ye H., Zhang Y., Zhu Y., ... Kong X. Tumor microbiome contributes to an aggressive phenotype in the basal-like subtype of pancreatic cancer. *Commun. Biol.* 2021;4(1):1019. doi: 10.1038/s42003-021-02557-5
34. Sethi V., Vitiello G.A., Saxena D., Miller G., Dudeja V. The role of the microbiome in immunologic development and its implication for pancreatic cancer immunotherapy. *Gastroenterology.* 2019;156(7):2097–2115. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.045
35. Tian T.T., Chen G., Sun K., Wang X.Y., Liu Y., Wang F.Q., Yang B., Liu J., Han J.Y., Tang D.X. Chan-LingGao alleviates intestinal mucosal barrier damage and suppresses the onset and progression of Colorectal cancer in AOM/DSS murine model. *Int. Immunopharmacol.* 2024;143(Pt 1):113193. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113193
36. Zhu Y.H., Zheng J.H., Jia Q.Y., Duan Z.H., Yao H.F., Yang J., Sun Y.W., Jiang S.H., Liu D.J., Huo Y.M. Immunosuppression, immune escape, and immunotherapy in pancreatic cancer: focused on the tumor microenvironment. *Cell. Oncol. (Dordr.).* 2023;46(1):17–48. doi: 10.1007/s13402-022-00741-1
37. Gautam S.K., Batra S.K., Jain M. Molecular and metabolic regulation of immunosuppression in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol. Cancer.* 2023;22(1):118. doi: 10.1186/s12943-023-01813-y
38. Wang H., Chen L., Qi L., Jiang N., Zhang Z., Guo H., Song T., Li J., Li H., Zhang N., Chen R. A single-cell atlas of tumor-infiltrating immune cells in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol. Cell. Proteomics.* 2022;21(8):100258. doi: 10.1016/j.mcpro.2022.100258
39. Lee K.A., Shaw H.M., Bataille V., Nathan P., Spector T.D. Role of the gut microbiome for cancer patients receiving immunotherapy: Dietary and treatment implications. *Eur. J. Cancer.* 1990. 2020;138:149–155. doi: 10.1016/j.ejca.2020.07.026
40. Chen Y., Yang S., Tavormina J., Tampe D., Zeisberg M., Wang H., Mahadevan K.K., Wu C.J., Sugimoto H., Chang C.C., ... Kalluri R. Oncogenic collagen I homotrimers from cancer cells bind to $\alpha 3 \beta 1$ integrin and impact tumor microbiome and immunity to promote pancreatic cancer. *Cancer Cell.* 2022;40(8):818–834.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2022.06.011
41. Guan S.W., Lin Q., Yu H.B. Intratumour microbiome of pancreatic cancer. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2023;15(5):713–730. doi: 10.4251/wjgo.v15.i5.713
42. Tan Q., Ma X., Yang B., Liu Y., Xie Y., Wang X., Yuan W., Ma J. Periodontitis pathogen *Porphyromonas gingivalis* promotes pancreatic tumorigenesis via neutrophil elastase from tumor-associated neutrophils. *Gut Microbes.* 2022;14(1):2073785. doi: 10.1080/19490976.2022.2073785
43. Alam A., Levanduski E., Denz P., Villavicencio H.S., Bhatta M., Alhorebi L., Zhang Y., Gomez E.C., Morreale B., Senchanthisai S., ... Dey P. Fungal myco-

biome drives IL-33 secretion and type 2 immunity in pancreatic cancer. *Cancer Cell*. 2022;40(2):153–167. e11. doi: 10.1016/j.ccell.2022.01.003

44. Protti M.P., de Monte L. Thymic stromal lymphopoietin and cancer: Th2-dependent and -independent mechanisms. *Front. Immunol.* 2020;11:2088. doi: 10.3389/fimmu.2020.02088

45. Li J., Betzler C., Lohneis P., Popp M.C., Qin J., Kalinski T., Wartmann T., Bruns C.J., Zhao Y., Popp F.C. The IL-17A/IL-17RA axis is not related to overall survival and cancer stem cell modulation in pancreatic cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(6):2215. doi: 10.3390/ijms21062215

46. Tabrizi E., Pourteymour Fard Tabrizi F., Mahmoud Khaled G., Sestito M.P., Jamie S., Boone B.A. Unraveling the gut microbiome's contribution to pancreatic ductal adenocarcinoma: mechanistic insights and therapeutic perspectives. *Front. Immunol.* 2024;15:1434771. doi: 10.3389/fimmu.2024.1434771

47. Falcomatà C., Bärthel S., Schneider G., Rad R., Schmidt-Supprian M., Saur D. Context-specific determinants of the immunosuppressive tumor microenvironment in pancreatic cancer. *Cancer Discovery*. 2023;13(2):278–297. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0876

48. Luu M., Riester Z., Baldrich A., Reichardt N., Yuille S., Busetti A., Klein M., Wempe A., Leister H., Raifer H., ... Visekruna A. Microbial short-chain fatty acids modulate CD8+ T cell responses and improve adoptive immunotherapy for cancer. *Nat. Commun.* 2021;12(1):4077. doi: 10.1038/s41467-021-24331-1

49. Singh V., Lee G., Son H., Koh H., Kim E.S., Unno T., Shin J.H. Butyrate producers, “The Sentinel of Gut”: Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Front. Microbiol.* 2023;13:1103836. doi: 10.3389/fmicb.2022.1103836

50. Chen Z., Zhang S., Dong S., Xu H., Zhou W. Association of the microbiota and pancreatic cancer: opportunities and limitations. *Front. Immunol.* 2022;13:844401. doi: 10.3389/fimmu.2022.844401

51. Ислаев А.А., Чибирова Т.Т., Такоева Е.А., Кокаев Р.И. Липополисахарид-индуцированная модель воспаления в клеточных культурах. *Гены и клетки*. 2022;17(4):19–30. doi: 10.23868/gc375311

Islaev A.A., Chibirova T.T., Takoeva E.A., Kokaev R.I. Lipopolysaccharide-induced model of inflammation in cells culture. *Geny i kletki = Genes and Cells*. 2022;17(4):19–30. [In Russian]. doi: 10.23868/gc375311

52. Yin H., Pu N., Chen Q., Zhang J., Zhao G., Xu X., Wang D., Kuang T., Jin D., Lou W., Wu W. Gut-derived lipopolysaccharide remodels tumoral microenvironment and synergizes with PD-L1 checkpoint blockade via TLR4/MyD88/AKT/NF-κB pathway in pancreatic cancer. *Cell Death Dis.* 2021;12(11):1033. doi: 10.1038/s41419-021-04293-4

53. Шатова О.П., Шестопалов А.В. Метаболизм триптофана: новый взгляд на роль триптофановых производных в организме человека. *Успехи соврем. биол.* 2023;143(1):3–15. doi: 10.31857/S0042132423010076

Shatova O.P., Shestopalov A.V. Tryptophan metabolism: a new look at the role of tryptophan derivatives in the human body. *Uspekhi sovremennoy biologii = Biology Bulletin Reviews*. 2023;143(1):3–15. [In Russian]. doi: 10.31857/S0042132423010076

54. Venkateswaran N., Conacci-Sorrell M. Kynurenine: an oncometabolite in colon cancer. *Cell Stress*. 2020;4(1):24–26. doi: 10.15698/cst2020.01.210

55. Basson C., Serem J.C., Hlophe Y.N., Bipath P. The tryptophan–kynurenine pathway in immunomodulation and cancer metastasis. *Cancer Med.* 2023;12(18):18691–18701. doi: 10.1002/cam4.6484

Сведения об авторах:

Зайцев Даниил Васильевич, ORCID: 0009-0008-1546-770X, e-mail: zajcevdaniil951@gmail.com

Трухачева Елизавета Станиславовна, ORCID: 0009-0009-7127-9209, e-mail: trukhacheva03@bk.ru

Давидович Наталия Валерьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6414-9870, e-mail: nvdavidovich@gmail.com

Кукалевская Наталья Николаевна, ORCID: 0000-0003-3371-1485, e-mail: n.kukalevskaya@yandex.ru

Information about authors:

Daniil V. Zaitsev, ORCID: 0009-0008-1546-770X, e-mail: zajcevdaniil951@gmail.com

Elizaveta S. Trukhacheva, ORCID: 0009-0009-7127-9209, e-mail: trukhacheva03@bk.ru

Nataliya V. Davidovich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6414-9870 e-mail: nvdavidovich@gmail.com

Natalia N. Kukalevskaya, ORCID: 0000-0003-3371-1485, e-mail: n.kukalevskaya@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.11.2024

После доработки 05.02.2025

Принята к публикации 03.03.2025

Received 09.11.2024

Revision received 05.02.2025

Accepted 03.03.2025