

ca. 2018. T. 62, Vol. 9. P. 1182-1193. doi:10.1111/aas.13168

26. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery / Miller D., Lewis S., Pritchard M. et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. Vol. 8. doi:10.1002/14651858.CD012317.pub2

27. Jin Z., Hu J., Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management Preoperative risk assessment and optimization Multidisciplinary team involvement Perioperative risk reduction Recognition and management of established delirium // *British Journal of Anaesthesia*. 2020. T. 125, Vol. 4. P. 492-504. doi:10.1016/j.bja.2020.06.063

28. Liu X., Yu Y., Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies. // *PloS one*. 2018. T. 13, Vol. 4. P. e0195659. doi:10.1371/journal.pone.0195659

29. Metabolic syndrome and the risk of postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: a multi-centre cohort study. / Feinkohl I., Janke J., Slooter A. et al. // *British journal of anaesthesia*. 2023. T. 131, Vol. 2. P. 338-347. doi:10.1016/j.bja.2023.04.031

30. Post-operative cognitive dysfunction at 3 months in adults after non-cardiac surgery: a qualitative systematic review / Paredes S., Cortinez L., Contreras V., Silbert B. // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016. T. 60, Vol. 8. P. 1043-1058. doi:10.1111/aas.12724

31. Postoperative cognitive dysfunction: a concept analysis / Varpaei H., Farhadi K., Mohammadi M. et al. // *Aging Clinical and Experimental Research*. 2024. T. 36, Vol. 1. doi:10.1007/s40520-024-02779-7

32. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. / Hudetz J., Iqbal Z., Gandhi S. et al. // *Anesthesiology*. 2007. T. 106, Vol. 3. P. 423-430. doi:10.1097/0000542-200703000-00005

33. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment / Sprung J., Roberts R., Weingarten T. et al. // *British Journal of Anaesthesia*. 2017. T. 119, Vol. 2. P. 316-323. doi:10.1093/bja/aex130

34. Postsurgery Subjective Cognitive and Short-Term Memory Impairment Among Middle-Aged Chinese Patients / Yang L., Chen W., Yang D. et al. // *JAMA Network Open*. 2023. P. E2336985. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.36985

35. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. / Monk T., Weldon B., Garvan C. et al. // *Anesthesiology*. 2008. T. 108, Vol. 1. P. 18-30. doi:10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e

36. Preexisting Cognitive Impairment Is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction after Hip Joint Replacement Surgery / Silbert B., Evered L., Scott D. et al. // *Anesthesiology*. 2015. T. 122, Vol. 6. P. 1224-1234. doi:10.1097/ALN.0000000000000671

37. Prevention, diagnosis, and management of postoperative delirium in older adults. / Flinn D., Diehl K., Seyfried L., Malani P. // *Journal of the American College of Surgeons*. 2009. T. 209, Vol. 2. P. 261-268. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.03.008

38. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. / Morrison R., Magaziner J., Gilbert M. et al. // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2003. T. 58, Vol. 1. P. 76-81. doi:10.1093/gerona/58.1.m76

39. Review of Postoperative Delirium in Geriatric Patients Undergoing Hip Surgery. / Rizk P., Morris W., Oladeji P., Huo M. // *Geriatric orthopaedic surgery & rehabilitation*. 2016. T. 7, Vol. 2. P. 100-105. doi:10.1177/2151458516641162

40. Risk factors associated with postoperative delirium in elderly patients undergoing hip surgery / Liu X., Zhang Q., Liu Y. et al. // *Frontiers in Psychiatry*. 2023. Vol. 14. P. 1-8. doi:10.3389/fpsy.2023.1288117

41. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing lower extremity joint arthroplasty: a retrospective population-based cohort study / Memtsoudis S., Cozowicz C., Zubizarreta N. et al. // *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2019. T. 44, Vol. 10. P. 934-943. doi:10.1136/rapm-2019-100700

42. Sex and genetic differences in postoperative cognitive dysfunction: a longitudinal cohort analysis. / Schenning K., Murchison C., Mattek N. et al. // *Biology of sex differences*. 2019. T. 10, Vol. 1. P. 14. doi:10.1186/s13293-019-0228-8

43. Steinmetz J., Rasmussen L. Perioperative cognitive dysfunction and protection. // *Anaesthesia*. 2016. Vol. 71, Suppl 1. P. 58-63. doi:10.1111/anae.13308

44. Subramaniam S., Terrando N. Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. // *Anesthesia and analgesia*. 2019. T. 128, Vol. 4. P. 781-788. doi:10.1213/ANE.0000000000004053

45. The AD8: A brief informant interview to detect dementia / Galvin J., Roe C., Powlishtka K. et al. // *Neurology*. 2005. T. 65, Vol. 4. P. 559-564. doi:10.1212/01.wnl.0000172958.95282.2a

46. The correlation of the depth of anesthesia and postoperative cognitive impairment: A meta-analysis based on randomized controlled trials. / Lu X., Jin X., Yang S., Xia Y. // *Journal of clinical anesthesia*. 2018. Vol. 45. P. 55-59. doi:10.1016/j.jclinane.2017.12.002

47. Time to ambulation after hip fracture surgery: relation to hospitalization outcomes. / Kamel H., Iqbal M., Mogallapu R. et al. // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2003. T. 58, Vol. 1. P. 1042-1045. doi:10.1093/gerona/58.11.m1042

М.С. Федорова, В.С. Павлов, А.А. Филатова, Д.В. Калинин

МИКРОБИОМ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.23

УДК 616-006.04, 612.34

ФЕДОРОВА Мария Сергеевна – к.б.н., м.н.с. ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (ИМБ РАН), Москва, fedorowams@yandex.ru; **ПАВЛОВ Владислав Сергеевич** – к.б.н., м.н.с. ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (ИМБ РАН), vladislav1pavlov@gmail.com; **ФИЛАТОВА Алёна Алексеевна** – врач-патологоанатом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, Москва, alyonafilatova17@gmail.com; **КАЛИНИН Дмитрий Валерьевич** – к.м.н., зав. отд. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, dmitry.v.kalinin@gmail.com.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из самых летальных типов злокачественных новообразований с очень низкой выживаемостью (5-7%), которая связана со сложностью его ранней диагностики и агрессивным течением. Прогрессия и метастазирование опухоли завязаны на множестве аспектов, одним из которых является её микробиом. Микробиота участвует в формировании иммунной толерантной среды, что способствует развитию рака, индуцируя процессы ангиогенеза, хеморезистентности, подавления иммунных клеток, инвазии и метастазирования опухоли. Изменения микробного состава опухоли и модуляция иммунной функции в конечном итоге могут повлиять на течение и исход заболевания. Расширение знаний о составе и путях попадания микроорганизмов в такие опухоли, как рак поджелудочной железы, позволит найти факторы, прогнозирующие их поведение и потенциальные таргеты для терапии. Цель обзора: обобщение известных к настоящему времени о составе микробиома и источниках микроорганизмов в опухолях поджелудочной железы.

Ключевые слова: микробиом, рак поджелудочной железы, микроокружение опухоли.

Pancreatic cancer is one of the most lethal types of malignancies, with a very low survival rate (5-7%), which is related to the difficulty of early diagnosis and the aggressive nature of the disease. The progression of tumours and the process of metastasis are linked to a number of factors, one of which is the tumour microbiome. The microbiota plays a role in the formation of an immune-tolerant environment, which contributes to cancer development by inducing angiogenesis, chemoresistance, immune cell suppression, tumour invasion and metastasis. Modifications in the composition of tumour-associated microbes and alterations in immune function

may ultimately influence the progression and outcome of the disease. Enhancing our understanding of the composition and pathways of microorganisms in tumours, such as pancreatic cancer, will facilitate the identification of predictive factors and potential therapeutic targets. The objective of this review to synthesise the current knowledge about the composition of the microbiota and its origins in pancreatic tumours.

Keywords: microbiome, pancreatic cancer, tumour microenvironment.

Введение. Микроорганизмы вовлечены в 20% злокачественных опухолей человека. Микробиота составляет важную часть микросреды опухоли, влияя на онкогенез и прогрессию опухоли в более локальном масштабе. Из 1012 различных видов микробов, известных сегодня, только 11 из них отмечены Международной ассоциацией реестров раковых заболеваний как канцерогены для человека [28, 43].

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – высокоинвазивное злокачественное заболевание с пятилетней выживаемостью менее 9% [44]. К развитию РПЖ предрасполагают несколько факторов риска, включая курение, ожирение, диабет, хронический панкреатит, бактериальные или вирусные инфекции [42]. Другим важным фактором является приобретение множества генетических мутаций, таких как *KRAS* (85-100% случаев рака поджелудочной железы), и мутации генов-супрессоров, таких как *p16 (CDKN2A)*, *TP53*, *SMAD*, а также мутации генов репарации повреждений, например *hMLH1* [51].

Поджелудочная железа традиционно считалась стерильным органом, существует мнение, что большинство микробов не могут выжить в панкреатическом соке, который содержит множество протеаз и является сильнощелочным [30]. Однако позднее наличие бактериальной ДНК в ткани поджелудочной железы было зарегистрировано у 76% пациентов с РПЖ и 15% здоровых людей [10, 39]. Средние относительные доли ряда таксонов различались у больных РПЖ, доброкачественными новообразованиями поджелудочной железы и в здоровой когорте [10]. Микробиом опухолей поджелудочной железы специфичен, но не зависит от локализации опухоли в поджелудочной железе [16, 19, 45].

Целью данного научного обзора является обобщение информации о составе и разнообразии микробиоты опухолей поджелудочной железы за последние 10 лет, раскрывающей роль бактериальной, грибной и вирусной составляющей внутриопухолевого микробиома поджелудочной железы. Поиск информации проводился в системе PubMed по ключевым словам: «microbiome», «pancreatic cancer», «pancreatic microbiota», «pancreatic

microbiome», «pancreatic virome», «tumour microenvironment». Было отобрано 57 статей (клинические исследования, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры), соответствующих изучаемой теме.

Пути попадания микроорганизмов в РПЖ. Источники внутриопухолевых микроорганизмов разнообразны. Они могут проникать в опухоли через слизистые барьеры, когда разрушение слизистой в процессе опухолеобразования позволяет микроорганизмам вторгаться в опухоль. Гематогенное распространение может привести к переносу микроорганизмов из полости рта и кишечника в опухолевые очаги [26, 36, 46, 47]. Недавние исследования показывают, что состав микробиома поджелудочной железы имеет сходство с составом микробиоты полости рта [32]. В тканях поджелудочной железы обнаружены бактерии рода *Clostridium*, которые изначально колонизировали ротовую полость [33]. У пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы значительно снижено количество *Lactobacillus*, в то время как количество бактерий из полости рта, такие как *Porphyromonas*, *Clostridium* и *Prevotella*, повышено [8].

Также возможно поступление бактерий в поджелудочную железу из желчных протоков [18]. Некоторые специфические бактерии могут мигрировать из желчного пузыря в поджелудочную железу и вызывать иммунный ответ типа Th1, который оказывает защитное действие на рост РПЖ [4, 9, 31, 54]. Например, исследование показало наличие энтерококковой ДНК в образцах панкреатического сока от пациентов с раком поджелудочной железы после панкреатэктомии [30]. Виды *Enterococcus* и *Enterobacter* преимущественно населяют желчные протоки, соответственно, могут попадать оттуда в поджелудочную железу. В исследовании Маекава и др. было установлено, что *Enterococcus faecalis* попадает в ткани поджелудочной железы пациентов с хроническим панкреатитом из желчных протоков и способствует его прогрессии, приводящей к возникновению рака поджелудочной железы [30].

Микробиом кишечника способен специфически колонизировать опухоли поджелудочной железы, бактерии из кишечника составляют приблизительно 25% микробиома рака поджелудочной железы, в то время как он отсутствует в нормальной соседней ткани [41]. Данное утверждение было доказано Рикельме и коллегами, которые перенесли микробиом пациентов с продвинутой стадией РПЖ в кишечник мышей, по истечении времени обнаружив человеческие донорские бактерии в опухолях мышей: донорские бактерии составляли менее 5% во внутриопухолевых микробиомах. Кроме того, они обнаружили значительные изменения в бактериальном составе внутриопухолевых микробиомов мышей после трансплантации. Эти результаты свидетельствуют о том, что микробиом кишечника может модулировать внутриопухолевый микробиом, и эти изменения могут быть достигнуты путем изменения внутриопухолевого бактериального состава.

Источники и механизмы появления микроорганизмов в опухолях поджелудочной железы на данный момент постепенно изучаются, что углубляет наше понимание динамики и поведения внутриопухолевой микробиоты в раковых тканях. Сравнение состава внутриопухолевой микробиоты с микробиотой из других участков тела может идентифицировать ключевые микроорганизмы, связанные с различными опухолями, предлагая ценные идеи для стратегий профилактики рака. Изучение молекулярных механизмов того, как микробы проникают в опухолевое микроокружение, остается увлекательной и важной областью исследований.

Микробиота рака поджелудочной железы

Бактерии. Исследования показали, что существует различие бактериального состава в опухолях поджелудочной железы и прилегающих нормальных тканях. При секвенировании метагенома ПЖ были обнаружены бактерии, распространённые во всех изученных образцах опухоли: *Proteus* (45%), *Bacteroides* (31%), *Bacillati* (панель *Firmicutes*) (22%) и *Actinobacteria* (1%) [39]. Кроме того, в большом количестве присутствовали представители

родов *Pseudomonas* и *Elizabethkingia*. В более ранних исследованиях выявлено, что наиболее представленными семействами в РПЖ являются *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* [14]. Также обнаружено присутствие *Porphyromonas gingivalis* внутри клеток рака поджелудочной железы [3, 17, 50].

Недавние исследования показали, что альфа-разнообразие внутриопухолевой микробиоты РПЖ положительно коррелирует с общей выживаемостью, что может быть использовано для прогнозирования выживаемости пациентов с РПЖ. Опухоли пациентов с высокой выживаемостью характеризовались высоким содержанием *Pseudomonas*, *Saccharopolyspora* и *Streptomyces* [37, 41].

Исследования с использованием мышиных моделей показали, что бактериальная колонизация при раке поджелудочной железы может нарушить иммунологическую толерантность опухоли и способствовать прогрессии опухоли при помощи бактериальных метаболитов [14, 39]. Было обнаружено, что некоторые микроорганизмы в тканях РПЖ (например, *Alphaproteobacteria*, *Sphingobacteria* и *Flavobacteriia*) могут способствовать противоопухолевому иммунному ответу, способствуя набору и активации CD8⁺ Т-клеток, что приводит к хорошему прогнозу. Интересно, что долгосрочная выживаемость при раке поджелудочной железы связана с повышенным бактериальным разнообразием опухоли и количеством зрелых CD8⁺ Т-клеток и гранулярных В-клеток [41].

Одной из известнейших бактериальных инфекции, способствующей проявлению злокачественных опухолей, является *Helicobacter pylori*, но, несмотря на это, ее взаимосвязь с РПЖ до сих пор не доказана. Достаточно давно были проведены исследования, которые связывали повышенный риск развития РПЖ с инфекцией *H. pylori* [21, 35, 55], но дальнейшие работы показали, что между этими двумя факторами нет никакой корреляции, также было установлено, что ДНК *H. pylori* не обнаруживается в панкреатическом соке или тканях поджелудочной железы при хроническом панкреатите и РПЖ [22, 52]. Вопрос о том, колонизируют ли *H. pylori* поджелудочную железу и о влиянии колонизации на иммунное микроокружение опухолей поджелудочной железы требует дальнейшего изучения.

Грибы. Влияние грибковой микробиоты на развитие опухоли малоизученным аспектом РПЖ, причиной

чего является их низкая численность в тканях и отсутствие хорошо охарактеризованного референсного генома. Ряд исследований показал, что миграция некоторых видов грибов поджелудочную железу приводит к развитию РПЖ [24, 29]. Исследование, проведенное на Тайване, показало, что заражение грибом рода *Candida* может значительно повысить риск развития рака [6]. Грибы рода *Candida* способны продуцировать нитрозамины, которые являются канцерогенами [20, 25], более того *Candida albicans* способствует развитию рака путем активации провоспалительного ответа [34, 40, 49].

Айкут и др. провели эксперимент с мечеными штаммами грибов, который показал, что грибы мигрируют в поджелудочную железу в течение 30 мин [2]. В опухолях поджелудочной железы человека и мышиных моделях количество грибов в 3000 раз больше, чем в нормальных тканях поджелудочной железы, и видовой состав также отличался. Например, численность грибов рода *Malassezia* значительно выше в поджелудочной железе по сравнению с кишечником, и введение в микробиом опухоли грибов *Malassezia*, значительно ускорило прогрессию РПЖ [2]. Более того, исследования показали возможный способ регуляции роста опухоли через воздействие малых молекул, продуцируемых *Malassezia*, на маннозо-связывающий лектин (MBL), который через систему комплемента C3 запускает провоспалительный ответ, что приводит к стимуляции пролиферации, эпителиально-мезенхимального перехода и миграции клеток [1, 5, 57]. При подавлении взаимодействия MBL/C3 или при нокадауне C3aR наблюдалось уменьшение роста опухоли [7].

Вирусы — это компонент микробиоты, который может оказывать существенное влияние на процесс онкогенеза поджелудочной железы. Считается, что многие вирусы связаны с канцерогенезом, включая вирус папилломы человека (рак шейки матки), вирус Эпштейна-Барра (назофарингеальная карцинома) и вирус гепатита (рак печени).

Недавнее исследование Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium, в котором изучались данные полногеномного секвенирования 38 типов рака, выявило высокую распространенность известных опухоль-ассоциированных вирусов [56]. В частности, при раке поджелудочной железы наиболее распространенными вирусами, обнаруженными в опухоли, были ро-

зеоловирусы, лимфокриптовирусы и гаммаретровирусы.

Интересно, что с раком поджелудочной железы могут быть связаны вирус гепатита В (HBV) и вирус гепатит С (HCV) [13]. HBV и HCV - это типичные гепатотропные вирусы, могут не только появляться в печени, но и обнаруживаться в поджелудочной железе [13]. Патологические механизмы, посредством которых эти гепатотропные вирусы проникают в поджелудочную железу, до конца не выяснены. Среди возможных механизмов - анатомическая близость поджелудочной железы и печени, общее происхождение кровеносных сосудов и желчных протоков этих органов, общее происхождение гепатоцитов и клеток поджелудочной железы из мультипотентных эндодермальных клеток, вместе с риском трансформации при культивировании в определенных условиях (поджелудочная железа может быть резервуаром для HBV/HCV), а также хронические воспалительные изменения с возможностью прогрессирования до метаплазии и последующей злокачественной трансформации, интеграции HBV-ДНК на клеточном уровне с хромосомной нестабильностью и изменением экспрессии генов [15, 27].

Некоторые исследователи обнаружили HBV в ацинарных клетках поджелудочной железы и панкреатическом соке, наличие которого коррелировало с панкреатитом [23]. Кроме того, исследования показали, что люди с HBV или HCV имеют более высокий риск рака поджелудочной железы, чем люди без гепатита [12, 53]. Потенциальные механизмы, с помощью которых HBV и HCV способствуют возникновению рака поджелудочной железы, могут включать постоянное хроническое воспаление и изменения эластичности тканей [11]. Некоторые исследователи предположили, что белок HBx, экспрессируемый HBV, может индуцировать канцерогенез через сигнальный путь PI3K/AKT. Однако эта индукция может объяснить только небольшую часть основного механизма, и все еще необходимы дополнительные исследования для изучения внутренних связей между вирусами и раком поджелудочной железы.

Недавно было обнаружено, что вирус папилломы человека (ВПЧ), штамм HPV-16, присутствует в тканях муцинозной неопластической кисты поджелудочной железы [48]. Известно, что ВПЧ связан с такими видами рака как рак шейки матки и полости рта [38], и присутствие штамма HPV-16 свиде-

тельствует о его потенциальной роли в канцерогенезе рака поджелудочной железы.

Заключение. Состав и биоразнообразиие микробиома нормальной и раковой поджелудочной железы различаются, как и состав микробиома РПЖ на ранней стадии заболевания, отличается от состава микробиома РПЖ продвинутых стадий. Микробиом связан с такими важными факторами, как возникновение и развитие опухоли, ответ на лечение и период выживания пациента. Как показывают последние исследования, изменение состава микробиома и увеличение его разнообразия благоприятно влияет на выживаемость пациентов и опухолевую нагрузку.

Механизм влияния микробиома РПЖ непосредственно на саму опухоль, на опухолевое микроокружение, его роль в этой системе взаимодействий опухоль-опухолевое микроокружение-микроорганизмы требуют последующего тщательного изучения, чтобы объяснить и в дальнейшем уметь влиять на сложные взаимодействия между микробиомом и опухолью. Это расширит наши представления о механизмах прогрессии и возникновения рака поджелудочной железы, и, следовательно, позволит повысить эффективность диагностики и лечения больных раком поджелудочной железы.

Работа выполнена в рамках проекта РФФ № 24-25-00460.

Литература

1. Afshar-Kharghan V: The role of the complement system in cancer. *Journal of Clinical Investigation* 2017, 127(3):780-789.
2. Aykut B, Pushalkar S, Chen R, Li Q, Abenogzar R, Kim JI, Shadaloey SA, Wu D, Preiss P, Verma N et al: The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature* 2019, 574(7777):264-267.
3. Bracci PM: Oral Health and the Oral Microbiome in Pancreatic Cancer. *The Cancer Journal* 2017, 23(6):310-314.
4. Brusselaers N, Sadr-Azodi O, Engstrand L: Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *Journal of Gastroenterology* 2019, 55(4):453-461.
5. Choteau L, Parny M, François N, Bertin B, Fumery M, Dubuquoy L, Takahashi K, Colombel JF, Jouault T, Poulain D et al: Role of mannose-binding lectin in intestinal homeostasis and fungal elimination. *Mucosal Immunology* 2016, 9(3):767-776.
6. Chung L-M, Liang J-A, Lin C-L, Sun L-M, Kao C-H: Cancer risk in patients with candidiasis: a nationwide population-based cohort study. *Oncotarget* 2017, 8(38):63562-63573.
7. Dambuzza IM, Brown GD: Fungi accelerate pancreatic cancer. *Nature* 2019, 574(7777):184-185.
8. del Castillo E, Meier R, Chung M, Koestler DC, Chen T, Paster BJ, Charpentier KP, Kelsey KT, Izard J, Michaud DS: The Microbiomes of Pancreatic and Duodenum Tissue Overlap and Are Highly Subject Specific but Differ between Pancreatic Cancer and Noncancer Subjects. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2019, 28(2):370-383.
9. Di Carlo P, Serra N, D'Arpa F, Agrusa A, Gulotta G, Fasciana T, Rodolico V, Giammanco A, Sergi C: <p>The microbiota of the bilio-pancreatic system: a cohort, STROBE-compliant study</p>. *Infection and Drug Resistance* 2019, Volume 12:1513-1527.
10. Dickson I: Microbiome promotes pancreatic cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2018, 15(6):328-328.
11. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, Pontoriero L, Gallo C, Chilli E, Masetti M, Zanini N, Grondona A, Silvestri T, Deleonardi G et al: Tensegrity model hypothesis: may this paradigm be useful to explain hepatic and pancreatic carcinogenesis in patients with persistent hepatitis B or hepatitis C virus infection? *JOP* 2014, 15(2):151-164.
12. Fiorino S, Chilli E, Bacchi-Reggiani L, Masetti M, Deleonardi G, Grondona AG, Silvestri T, Magrini E, Zanini N, Cuppini A et al: Association between hepatitis B or hepatitis C virus infection and risk of pancreatic adenocarcinoma development: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2013, 13(2):147-160.
13. Fiorino S, Visani M, Acquaviva G, Fornelli A, Masetti M, Cuppini A, Bacchi-Reggiani ML, Jovine E, Tallini G, Pession A et al: Search for HBV and HCV Genome in Cancer Cells of Pancreatic Tumors. *Pancreas* 2016, 45(1):e12-e14.
14. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, Gavert N, Zwang Y, Cooper ZA, Shee K et al: Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science* 2017, 357(6356):1156-1160.
15. Gheorghe G, Diaconu CC, Ionescu V, Constantinescu G, Bacalbasa N, Bungau S, Gaman M-A, Stan-Ilie M: Risk Factors for Pancreatic Cancer: Emerging Role of Viral Hepatitis. *Journal of Personalized Medicine* 2022, 12(1).
16. Gleeson FC, Jeraldo P, Levy MJ, Murphy SJ, Mendes-Soares H, Karagouga G, McCune AF, Garcia Garcia Deparedes A, Kipp BR, Song SD et al: Composition, diversity and potential utility of intervention-naïve pancreatic cancer intratumoral microbiome signature profiling via endoscopic ultrasound. *Gut* 2022, 71(2):441-443.
17. Gnanasekaran J, Binder Gallimidi A, Saba E, Pandi K, Eli Berchoer L, Hermano E, Angabo S, Makkawi Ha, Khashan A, Daoud A et al: Intracellular Porphyromonas gingivalis Promotes the Tumorigenic Behavior of Pancreatic Carcinoma Cells. *Cancers* 2020, 12(8).
18. Half E, Keren N, Reshef L, Dorfman T, Lachter I, Kluger Y, Reshef N, Knobler H, Maor Y, Stein A et al: Fecal microbiome signatures of pancreatic cancer patients. *Scientific Reports* 2019, 9(1).
19. Halimi A, Gabarrini G, Sobkowiak MJ, Ateeb Z, Davanian H, Gaiser RA, Arnelo U, Valente R, Wong AYW, Moro CF et al: Isolation of pancreatic microbiota from cystic precursors of pancreatic cancer with intracellular growth and DNA damaging properties. *Gut Microbes* 2021, 13(1).
20. Hooper SJ, Wilson MJ, Crean SJ: Exploring the link between microorganisms and oral cancer: A systematic review of the literature. *Head & Neck* 2009, 31(9):1228-1239.
21. Hsu W-Y, Lin C-H, Lin C-C, Sung F-C, Hsu C-P, Kao C-H: The relationship between Helicobacter pylori and cancer risk. *European Journal of Internal Medicine* 2014, 25(3):235-240.
22. Jesnowski R, Isaksson B, Möhrcke C, Bertsch C, Bulajic M, Schneider-Brachert W, Klöppel G, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Lohr JM: Helicobacter pylori in Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Carcinoma. *Pancreatology* 2010, 10(4):462-466.
23. Jin Y, Gao H, Chen H, Wang J, Chen M, Li G, Wang L, Gu J, Tu H: Identification and impact of hepatitis B virus DNA and antigens in pancreatic cancer tissues and adjacent non-cancerous tissues. *Cancer Letters* 2013, 335(2):447-454.
24. Kaźmierczak-Siedlecka K, Dvořák A, Folwarski M, Daca A, Przewiócka K, Makarewicz W: Fungal Gut Microbiota Dysbiosis and Its Role in Colorectal, Oral, and Pancreatic Carcinogenesis. *Cancers* 2020, 12(5).
25. Krogh P: The role of yeasts in oral cancer by means of endogenous nitrosation. *Acta Odontologica Scandinavica* 2009, 48(1):85-88.
26. Liu J, Huang L, Luo M, Xia X: Bacterial translocation in acute pancreatitis. *Critical Reviews in Microbiology* 2019, 45(5-6):539-547.
27. Liu X, Zhang Z-h, Jiang F: Hepatitis B virus infection increases the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2021, 56(3):252-258.
28. Locey KJ, Lennon JT: Scaling laws predict global microbial diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016, 113(21):5970-5975.
29. Luan C, Xie L, Yang X, Miao H, Lv N, Zhang R, Xiao X, Hu Y, Liu Y, Wu N et al: Dysbiosis of Fungal Microbiota in the Intestinal Mucosa of Patients with Colorectal Adenomas. *Scientific Reports* 2015, 5(1).
30. Maekawa T, Fukaya R, Takamatsu S, Itoyama S, Fukuoka T, Yamada M, Hata T, Nagaoaka S, Kawamoto K, Eguchi H et al: Possible involvement of Enterococcus infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2018, 506(4):962-969.
31. Meijer LL, Zwart ES, Brandt BW, Mebius R, Deng D, Giovannetti E, Zaura E, Kazemier G: Tumor microbiome: Pancreatic cancer and duodenal fluids contain multitudes, ...but do they contradict themselves? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2019, 144.
32. Michaud DS, Izard J, Wilhelm-Benartzi CS, You D-H, Grote VA, Tjønneland A, Dahm CC, Overvad K, Jenab M, Fedirko V et al: Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study. *Gut* 2013, 62(12):1764-1770.
33. Mitsuhashi K, Nosho K, Sukawa Y, Matsunaga Y, Ito M, Kurihara H, Kanno S, Igarashi H, Naito T, Adachi Y et al: Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget* 2015, 6(9):7209-7220.
34. Monteiro JS, Kaushik K, de Arruda JAA, Georgakopoulou E, Vieira AT, Silva TA, Devadiga D, Anyanechi CE, Shetty S: Fungal footprints in oral cancer: unveiling the oral mycobiome. *Front Oral Health* 2024, 5:1360340.
35. Nilsson H-O: Helicobacter species ribosomal DNA in the pancreas, stomach and duodenum of pancreatic cancer patients. *World Journal of Gastroenterology* 2006, 12(19).
36. Okuda S, Hirose Y, Takihara H, Okuda A, Ling Y, Tajima Y, Shimada Y, Ichikawa H, Takizawa K, Sakata J et al: Unveiling microbiome profiles in human inner body fluids and tumor tissues with pancreatic or biliary tract cancer. *Scientific Reports* 2022, 12(1).
37. Panebianco C, Paziienza V: Body site-dependent variations of microbiota in pancreatic cancer pathophysiology. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2019, 56(4):260-273.

38. Pfister H, Hausen HZ: Seroepidemiological studies of human papilloma virus (HPV-1) infections. *International Journal of Cancer* 2006, 21(2):161-165.
39. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, Zambirinis CP, Kurz E, Mishra A, Mohan N, Aykut B, Usyk M, Torres LE et al: The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discovery* 2018, 8(4):403-416.
40. Ramirez-Garcia A, Rementeria A, Aguirre-Urizar JM, Moragues MD, Antoran A, Pellon A, Abad-Diaz-de-Cerio A, Hernando FL: *Candida albicans* and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression? *Critical Reviews in Microbiology* 2014:1-13.
41. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, Montiel M, Zoltan M, Dong W, Quesada P, Sahin I, Chandra V, San Lucas A et al: Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell* 2019, 178(4):795-806.e712.
42. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N: Pancreatic Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 2014, 371(11):1039-1049.
43. Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Straussman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R: The microbiome and human cancer. *Science* 2021, 371(6536).
44. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A: Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2022, 72(1):7-33.
45. 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).
46. Thomas RM, Gharraibeh RZ, Gauthier J, Beveridge M, Pope JL, Guijarro MV, Yu Q, He Z, Ohland C, Newsome R et al: Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models. *Carcinogenesis* 2018, 39(8):1068-1078.
47. Thomas RM, Jobin C: Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2019, 17(1):53-64.
48. Tong TR, Chan A, Lai TW, Chan OW, Lee KC, Lo ST, Lung R, Li JY, Chow TC: Identification of HPV-16 in Borderline Mucinous Cystic Neoplasm of Pancreas. *Int J Biomed Sci* 2007, 3(1):72-75.
49. Turocy T, Crawford JM: Bacterial small molecule metabolites implicated in gastrointestinal cancer development. *Nat Rev Microbiol* 2024.
50. Vogtmann E, Han Y, Caporaso JG, Bokulich N, Mohamadkhani A, Moayyedkazemi A, Hua X, Kamangar F, Wan Y, Suman S et al: Oral microbial community composition is associated with pancreatic cancer: A case-control study in Iran. *Cancer Medicine* 2019, 9(2):797-806.
51. 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 et al: The molecular biology of pancreatic adenocarcinoma: translational challenges and clinical perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021, 6(1).
52. Wang Y, Yang G, You L, Yang J, Feng M, Qiu J, Zhao F, Liu Y, Cao Z, Zheng L et al: Role of the microbiome in occurrence, development and treatment of pancreatic cancer. *Molecular Cancer* 2019, 18(1).
53. Wang Y, Yang S, Song F, Cao S, Yin X, Xie J, Tu X, Xu J, Xu X, Dong X et al: Hepatitis B virus status and the risk of pancreatic cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 2013, 22(4):328-334.
54. Wang Y, Ye F, Shen H, Li Z, Meng F, Li L, Yang J, Chen Y, Bo X, Zhang X et al: Influence of the Biliary System on Biliary Bacteria Revealed by Bacterial Communities of the Human Biliary and Upper Digestive Tracts. *Plos One* 2016, 11(3).
55. Wu J, Guo Y, Liu W: *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer risk: A meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2016, 12(8).
56. Zapatka M, Borozan I, Brewer DS, Iskar M, Grundhoff A, Alawi M, Desai N, Sultmann H, Moch H, Alawi M et al: The landscape of viral associations in human cancers. *Nature Genetics* 2020, 52(3):320-330.
57. Zhang R, Liu Q, Li T, Liao Q, Zhao Y: Role of the complement system in the tumor microenvironment. *Cancer Cell International* 2019, **Bbe**
51. State Pharmacopoeia of the Russian Federation: in 3 volumes. 14th ed. Vol. 1. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. 1245 p.
52. State Pharmacopoeia of the Russian Federation: in 4 volumes. 15th ed. Vol. 1. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 980 p.
53. Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, et al. An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):5938. doi:10.3390/ijms23115938.
54. Tuli H, Chaudhary A, Jaswal VS, et al. Ferulic Acid: A Promising Therapeutic Phytochemical and Recent Patents Advances. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):25-35. doi:10.2174/1872213X13666190621125048.
55. Wang B, Gao Y, Chen L, et al. Chemical constituents, antioxidant and gastrointestinal transit accelerating activities of dried fruit of *Crataegus dahurica*. *Food Chem.* 2018;246:41-47. doi:10.1016/j.foodchem.2017.11.011
56. Wang H, Chen L, Zhang X, et al. Kaempferol protects mice from d-GalN/LPS-induced acute liver failure by regulating the ER stress-Grp78-CHOP signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:468-475. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.105.
57. Yuan Y, Zhai Y, Chen J, et al. Kaempferol ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal ferroptosis by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 Axis. *Biomolecules.* 2021;11(7):923. doi:10.3390/biom11070923.
58. Zhang H, Chen J, Cen Y. Burn wound healing potential of a polysaccharide from *Sanguisorba officinalis* L. in mice. *Int J Biol Macromol.* 2018;112:862-867. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.01.214.
59. Zhang L, Koyyalamudi SR, Jeong SC, et al. Antioxidant and immunomodulatory activities of polysaccharides from the roots of *Sanguisorba officinalis*. *Int J Biol Macromol.* 2012;50(1):123-129. doi:10.1016/j.ijbiomac.2011.10.018.
60. Zhang D, Jing B, Chen ZN, et al. Ferulic acid alleviates sciatica by inhibiting neuroinflammation and promoting nerve repair via the TLR4/NF-κB pathway. *CNS Neurosci Ther.* 2023;29(4):1000-1011. doi:10.1111/cns.14060.
61. Zhu H, Chen G, Chen SN, et al. Characterization of polyphenolic constituents from *Sanguisorba officinalis* L. and its antibacterial activity. *Eur Food Res Technol.* 2019;245(1):1-12. doi:10.1007/s00217-019-03276-2.
62. Zverev YaF, Bryukhanov VM. Flavonoids as Promising Natural Antioxidants. *Bull Med Sci.* 2017;1(5).