



Влияние внутриопухолевого микробиома на терапию рака поджелудочной железы

М.С. Федорова¹, А.А. Филатова², Д.В. Калинин², В.С. Павлов¹

¹ ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»,
ул. Вавилова, д. 32, г. Москва, 119991, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Большая Серпуховская, д. 27, г. Москва, 117997, Россия

Аннотация. Рак поджелудочной железы (РПЖ) представляет собой одну из наиболее сложных проблем современной онкологии. Он отличается повышающимися с каждым годом показателями заболеваемости, крайне низкими показателями выживаемости, агрессивным и нередко бессимптомным течением, что ставит вопрос о необходимости поиска более эффективных терапевтических стратегий. В настоящее время манипуляция микробиомом рассматривается как мощный вспомогательный инструмент, который может повысить эффективность существующих методов лечения. Данный обзор обобщает современные данные о роли внутриопухолевого микробиома в терапии РПЖ, рассматривая его влияние на эффективность лечения и обсуждая потенциал таргетного воздействия на микробные сообщества как вспомогательного метода, способного улучшить исходы пациентов.

Ключевые слова: микробиом, рак поджелудочной железы, микроокружение опухоли, химиотерапия, иммунотерапия, трансплантация фекальной микробиоты

Abstract. Pancreatic cancer represents one of the most challenging problems in modern oncology. It is characterized by annually increasing incidence rates, extremely low survival rates, and aggressive, often asymptomatic progression, raising the question of the need to search for more effective therapeutic strategies. Currently, microbiome manipulation is considered a powerful auxiliary tool that can enhance the effectiveness of existing treatments. This review summarizes current data on the role of the intratumoral microbiome in pancreatic cancer therapy, considering its influence on treatment efficacy and discussing the potential of targeted impact on microbial communities as an auxiliary method capable of improving patient outcomes.

Keywords: microbiome, pancreatic cancer, tumor microenvironment, chemotherapy, immunotherapy, fecal microbiota transplantation

Финансирование. Работа выполнена в рамках проекта РНФ № 24-25-00460.

Для цитирования: Федорова М.С., Филатова А.А., Калинин Д.В., Павлов В.С. Влияние внутриопухолевого микробиома на терапию рака поджелудочной железы. Якутский медицинский журнал. 2026. 93(1): 111-115. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2026.93.23>

Введение. Рак поджелудочной железы (РПЖ) не является самым частым видом онкозаболевания, но он находится на одном из первых мест по смертности. Это 4-я по частоте причина смерти от рака в развитых странах, и по прогнозам, к 2030 г. может выйти на 2-е место [1]. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (государственный регистр), ежегодно в России диагностируется около 19 000 новых случаев РПЖ [2]. Несмотря на мрачную статистику, за последние 10 лет появились новые, более эффективные схемы химиотерапии (FOLFIRINOX, наб-паклитаксел + гемцитабин), которые скромно, но улучшили выживаемость даже на поздних стадиях [3]. Активно развиваются методы иммунотерапии и таргетной терапии [4-6]. Однако, высокие показатели заболеваемости РПЖ, крайне низкий показатель выживаемости, агрессивное и нередко бессимптомное течение, приводят к тому, что диагноз поставлен чаще всего на поздних стадиях, и ставит вопрос о необходимости

поиска параметров, позволяющих прогнозировать ее поведение. Известно, что кишечная микробиота может колонизировать опухоли поджелудочной железы, изменяя микробный состав опухоли и модулируя иммунную функцию, в конечном итоге влияя на течение и исход заболевания [7]. Учеными последние несколько лет активно изучается как изменения состава опухолевой микробиоты влияют на прогрессию поджелудочной железы, каким образом микробиом влияет на ответ опухоли на химиотерапию [8, 9].

Цель научного обзора: предоставить всесторонний обзор о влиянии микробиоты опухолей поджелудочной железы на терапию. Были отобраны клинические исследования, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры, соответствующие изучаемой теме.

Химиотерапия. Химиотерапия по-прежнему остается основным методом лечения, применяемым в случаях метастатического или местнораспространенного РПЖ как не-

оадьювантного, так и адьювантного. Гемцитабин является основным препаратом первой линии при солидных опухолях пищеварительного тракта, включая химиотерапию РПЖ. Первым кто, продемонстрировал, что бактерии являются компонентом микросреды РПЖ, способной предсказывать ответ на терапию был L.T. Geller и коллеги. В его исследовании было продемонстрировано, что *Gammaproteobacteria* отвечает за устойчивость к терапии у 86 (76%) из 113 больных РПЖ. Помимо *Gammaproteobacteria*, вырабатывающих цитидиндезаминазу, были обнаружены энтеробактерии, численность которых повышается при терапии комбинацией гемцитабина и паклитаксела. Они также способствуют химиорезистентности, по сравнению с теми, кто получал только гемцитабин, и теми, кто вообще не получал неоадьювантную химиотерапию [10].

Эти бактерии экспрессируют фермент цитидиндезаминаза (CDA), который способен метаболизировать гемцитабин в его неактивную форму, 2',2'-дифтордезоксисуридин, тем самым

нейтрализуя цитотоксический эффект препарата. Этот механизм был подтвержден в доклинических моделях, где введение таких бактерий в опухоль делало ее устойчивой к гемцитабину. [11-13]. Эти исследования послужили основой для пилотного проекта по введению в терапию ципрофлоксацина, для модуляции микробиоты пациента и повышения эффективности терапии гемцитабином. Комбинация показала приемлемую безопасность и некоторую клиническую активность, однако у пациентов с прогрессированием заболевания наблюдалось появление ципрофлоксацин-резистентных штаммов *Gammaproteobacteria* [14]. Ретроспективный анализ крупных когорт пациентов показали, что применение антибиотиков (особенно макролидов или не пенициллиновых β -лактамов) во время лечения гемцитабином ассоциировано со значительным улучшением общей на 37% и безрецидивной выживаемости на 30% [15].

Однако применение антибиотиков создает клинические проблемы при лечении РПЖ. Клинические исследования (NCT01442974) показали, что использование антибиотикотерапии связано гематологическими и желудочно-кишечными нежелательными явлениями 3 степени и выше у пациентов, получавших гемцитабин для лечения метастатического РПЖ [16].

Более интересная альтернатива антибиотикам широкого спектра действия – прямое ингибирование цитидиндезаминазы. Ингибитор CDA, тетрагидроуридин, в условиях *in vitro* демонстрирует способность предотвращать инактивацию гемцитабина, тем самым увеличивая внутриклеточный уровень его активной трифосфатной формы. Таким образом, этот подход обеспечивает целенаправленное подавление механизма резистентности, ассоциированной с микробиомом, без нарушения его сложившегося баланса [17].

Одновременно с гемцитабином часто назначают фторпиримидины (5-фторурацил, капецитабин или TAS-1), что приводит к токсичности и приобретению резистентности. В первом исследовании, проведенном на мышиных моделях, систематически анализировались влияние штаммов *Lactobacillus* при мукозите, вызванном 5-FU, и оценивались положительные изменения в микробиоте кишечника после применения пробиотиков [18]. Далее A.P. Garcia-Gonzalez и др. провели генетический анализ двух видов бактерий с использованием трех хими-

отерапевтических препаратов: 5-фторурацила, 5-фтор-2'-дезоксифуридина и камптотецина, выявив что 5-FU воздействуют на метаболизм бактериальных рибонуклеотидов, вызывая тем самым цитотоксические эффекты у *C.elegans* [19].

Иммунотерапия. В иммунотерапии роль внутриопухолевой микробиоты столь же значительна и опосредована модуляцией иммунных контрольных точек и ремоделированием иммуносупрессивного микроокружения опухоли. Иммунотерапевтические подходы, которые в настоящее время изучаются для РПЖ, касаются ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), вакцинной терапии, адаптивного переноса клеток, миелоидно-таргетной терапии, терапии иммунными агонистами и комбинаций с химиолучевой терапией или другими молекулярно-таргетными агентами; на самом деле, до сих пор лечение ИКТ было безуспешным при РПЖ [20-22]. Хотя доказано, что солидные опухоли пролиферируют в иммуносупрессивной среде, причины, по которым РПЖ относительно плохо реагирует на терапевтические подходы на основе ИКТ, неизвестны.

Паттерн экспрессии ИКТ в микроокружении РПЖ изучен слабо, однако текущие результаты показали, что внутриопухолевый микробиом РПЖ, регулируя опухолевое микроокружение, влияет на прогрессию и ответ на иммунотерапию [7, 23]. В настоящее время ведется несколько клинических испытаний, которые сосредоточены на характеристике микробиома и его роли в развитии РПЖ в иммунологической сфере. В одном из исследований NCT03637803 изучают применение пембролизумаба в комбинации с лиофилизированными бактериями [24]. Данная терапия показала ограниченную эффективность у пациентов с рефрактерными к иммунотерапии метастатическими формами рака легкого, почки и поджелудочной железы. Параллельно в другом клиническом исследовании NCT03785210 [25] анализируют комбинированное действие пробиотиков, ванкомицина и ниволумаба для лечения рефрактерного рака печени и поджелудочной железы.

Также проводятся эксперименты с введением измененных культур в опухоль дабы воздействовать как на стромальные клетки опухоли, так и на раковые клетки поджелудочной железы. Так W. Tap и коллеги использовали целевой подход к лечению РПЖ на основе ослабленной *Salmonella*

typhimurium, сконструированной для экспрессии цитолизина A (*ClyA*). Это значительно подавляло рост РПЖ как у мышей с подкожными ксенотрансплантатами, так и у мышей с ортотопическими опухолями. Гистологический анализ выявил значительное снижение экспрессии маркеров стромальных клеток и увеличение инфильтрации опухолей иммунными клетками (нейтрофилами и макрофагами) после колонизации бактериями, экспрессирующими *ClyA*. *S. typhimurium*, экспрессирующая *ClyA*, уничтожала стромальные и раковые клетки в моделях РПЖ человека у мышей [26].

Устойчивость к иммунотерапии при РПЖ частично может быть объяснена плотным внеклеточным матриксом с чрезмерным отложением коллагена. N.D. Ebelt и коллеги описали новый вектор на основе *Salmonella typhimurium*, экспрессирующий сериновую протеазу, способную гидролизовать коллагены I и IV типа, которые в большом количестве присутствуют при РПЖ. Было показано, что она избирательно разрушает внутриопухолевый коллаген, что приводит к снижению количества иммуносупрессивных клеточных популяций, а также к снижению пролиферации и жизнеспособности опухоли. Введение такого вектора значительно изменяет внутриопухолевый иммунный ландшафт, создавая микроокружение, которое может быть более благоприятным для иммунотерапии [27].

Чтобы повысить чувствительность клеток РПЖ к иммунотерапии, V.M. Kim Ким и коллеги сконструировали штамм *Listeria monocytogenes*, экспрессирующий мезотелин (опухолевый антиген, ассоциированный с РПЖ), который индуцировал эффективную активацию цитотоксических CD8+ Т-клеточных ответов, вызывая регрессию опухоли на мышиных моделях РПЖ [28].

Несмотря на то, что микробиом существенно влияет на канцерогенез и противоопухолевый иммунитет за счет активации воспаления и привлечения иммунных клеток в опухоль, его конкретная роль при РПЖ остается не до конца изученной. Перспективным направлением будущих работ является выяснение того, использует ли опухолевая микробиота аналогичный механизм для модуляции иммунной системы — будь то усиление или подавление иммунного ответа. [29].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ). ТФМ направлена на восстановление «здорового» или создание противоопухолевого микро-

биома путем пересадки фекальной микробиоты от здоровых доноров. В доклинических моделях было показано, что фекальный микробиом от когорты пациентов с длинной выживаемостью РПЖ вызывал противоопухолевый ответ и активацию иммунной системы у мышей с опухолями, чего не наблюдалось при трансплантации фекальной микробиоты от пациентов с короткой выживаемостью. Опухоли из когорты с длинной выживаемостью характеризовались значительным разнообразием и инфильтрацией цитотоксическими CD8+/киллерными Т-клетками по сравнению с пациентами с короткой выживаемостью. Результаты этого исследования могут стимулировать будущие исследования использования ТФМ и микробиома для лечения пациентов с РПЖ [7].

Существует доклиническое исследование NCT04975217 [30], в котором в настоящее время ведется набор пациентов с резектабельным РПЖ, основной целью которого является оценка безопасности, переносимости и осуществимости ТФМ. Запланировано введение ТФМ во время колоноскопии и прием капсул перорально один раз в неделю в течение 4 недель перед операцией. Наблюдение за пациентами будет осуществляться до 6 месяцев после операции для определения иммунологических/молекулярных изменений, а также для оценки изменений в микробиоме кишечника, полости рта и интратуморальной микробиоты. Также исследуется применение ТФМ при панкреатите — основном факторе риска РПЖ NCT02318134 [31].

Появляются данные, свидетельствующие о благотворной роли ТФМ в улучшении результатов иммунотерапии у онкологических пациентов [32]. Однако механизмы, с помощью которых она усиливает или ослабляет эффективность иммунотерапии еще необходимо выявить. С помощью ТФМ или назначения определенных пребиотиков, пробиотиков или антибиотиков можно управлять составом микробиоты кишечника для усиления противоопухолевого иммунитета хозяина и борьбы с лекарственной устойчивостью.

Инженерные пробиотики. У ТФМ есть большой недостаток: она не влияет на бактерии напрямую, а значит, контролировать воздействие очень сложно, плюс, существует риск занесения патогенной микробиоты. Использование инженерных пробиотиков является более точной альтернативой ТФМ, т. к. используются прове-

ренные штаммы бактерий. Например, комменсальный штамм *Enterococcus Gallinarum*, продемонстрировал обнадеживающие результаты в доклинических моделях, стимулируя иммунные реакции и демонстрируя противоопухолевую активность, а в клинической модели продемонстрировал безопасность в неоадьювантном режиме и был ассоциирован с положительной иммунной модуляцией, включая увеличение числа NK-клеток и NKT-клеток [33].

Инженерные пробиотики, например, на основе непатогенного штамма *E. Coli Nissle 1917*, разрабатываются как «живые лекарства». Эти бактерии могут быть спроектированы так, чтобы они селективно колонизировали опухоли и доставляли цитотоксические белки (например, тета-токсин) или иммуномодуляторы. Так в 2025 г. создан и протестирован такой штамм для доставки глипикана-1, опухоль-ассоциированного антигена сверх экспрессирующегося в клетках поджелудочной железы [34]. Это исследование продемонстрировало осуществимость создания платформы пероральной вакцины *E.coli Nissle 1917* для доставки антигена GPC1 внутрь клетки поджелудочной железы. Совершенствование этого метода перспективно и ведет к революционному изменению иммунотерапии рака с помощью платформ на основе пробиотиков.

Бактериофаги. Рассмотренные способы изменения микробиома, такие как антибиотики, пробиотики, пребиотики и трансплантация фекалий несмотря на очевидный эффект, неспецифичны и дают нестабильные результаты. Например, при применении антибиотиков существуют такие проблемы, как резистентность и их неспособность достичь терапевтического уровня для уничтожения внутриклеточных бактерий. Кроме того, подобным препаратам не хватает специфичности к бактериям, которые способствуют прогрессии рака и способствуют дисплазии [35-37]. Что касается, пробиотиков и фекальных трансплантатов, они могут содержать биологический материал, который не удаляет онкоассоциированные бактерии напрямую и представляет риск передачи патогенных бактерий [38]. Бактериофаги позволяют нам точно уничтожить определенные бактерии в микробиоме [39-41], плюс они преодолевают устойчивость бактерий [42], без нарушения состава остального комменсального сообщества. В 2017 г. бактериофаги попробовали использовать для лече-

ния панкреатита, вызванного множественной лекарственной устойчивостью *Acinetobacter baumannii* [43], что указывает на их способность лечить инвазивную бактериальную инфекцию в этом органе. На сегодняшний день не проводилось исследований, оценивающих использование бактериофагов для лечения РПЖ или модуляции его микробиома. Найдены бактериофаги для высокоточного уничтожения специфических проопухолевых бактерий, например, *Fusobacterium* [44], *Citrobacter rodentium* [45], *H. influenzae* [46] и т.д. Для многих проопухолевых бактерий соответствующий фаг пока не найден, в будущем метагеномный анализ фагома поджелудочной железы может дать нам обширные данные о подходящих нам бактериофагах. Это представляет собой подход следующего поколения к модуляции микробиома, обладающий высокой селективностью [47].

Заключение. Исследования последних лет привели к смене парадигмы в понимании биологии РПЖ. Опухолевое микроокружение больше не рассматривается как стерильное поле, а предстает как сложная экосистема, в которой микробиом является неотъемлемым и функционально активным компонентом. Взаимодействие между опухолевыми клетками, клетками стромы и иммунной системы, а также резидентными микробами (бактериями, грибами, вирусами) и их метаболитами определяет течение заболевания. Понимание и способность манипулировать этой сложной экосистемой с помощью точных вмешательств, является многообещающими факторами в лечении РПЖ. Новый подход заключается в том, чтобы научиться управлять этой сложной внутренней средой с помощью таргетной терапии.

Литература

1. Набока М. В., Отмахова А. В., Богданчикова П. В. и др. Эпидемиология рака поджелудочной железы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; 211(3): 17–21. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-17-2. / Naboka M.V., Otmakhova A.V., Bogdanchikova P.V. et al. Epidemiology of pancreatic cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 3: 17-21 (In Russian). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-17-2>
2. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). Стандарты оперативной практики (СОП) в онкологии: электронная версия 2023 года [интернет]. 2023 [обновлено 2023; процитировано 2024-06-24]. Онкологическая ассоциация России. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. / Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO). Stan-

- dards of Operational Practice (SOP) in Oncology: Electronic Version 2023 [Internet]. 2023 [updated 2023; cited 2024-06-24]. Oncology Association of Russia. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektron-naya-versiya.pdf> (In Russian).
3. Jamal M.H., Porel P., Aran K.R. Emerging biomarkers for pancreatic cancer: from early detection to personalized therapy. *Clinical and Translational Oncology*. 2025; 27(11): 4071-4090. <https://doi.org/10.1007/s12094-025-03947-5>. Epub 2025 May 10, PMID: 40348906.
 4. Zheng R., Liu X., Zhang Y. et al. Frontiers and future of immunotherapy for pancreatic cancer: from molecular mechanisms to clinical application. *Frontiers in Immunology*. 2024; 15:1383978. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1383978>. Epub 2024 May 02. PMID: 38756774; PMCID: PMC11096556.
 5. Dorman K., Zhang D., Heinrich K. et al. Precision Oncology in Pancreatic Cancer: Experiences and Challenges of the CCCMunichLMU Molecular Tumor Board. *Targeted Oncology*. 2023; 18(2): 257-267. <https://doi.org/10.1007/s11523-023-00950-0>. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36853374; PMCID: PMC10042756.
 6. Mouawad A., Habib S., Boutros M. et al. How to find a needle in a haystack: a systematic review on targeting KRAS wild-type pancreatic cancer. *Future Oncology*. 2024; 20(40): 3539-3547. <https://doi.org/10.1080/14796694.2024.2355078>. Epub 2024 Jun 05. PMID: 38861291; PMCID: PMC11776852.
 7. Riquelme E., Zhang Y., Zhang L. et al. Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell*. 2019; 178(4): 795-806.e712. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.008>. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31398337; PMCID: PMC7288240.
 8. Eckhoff A.M., Fletcher A.A., Kelly M.S. et al. Comprehensive Assessment of the Intrinsic Pancreatic Microbiome. *Annals of Surgery*. 2025; 282(6): 1060-1069. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000006299>. Epub 2025 Dec 1, PMID: 38623754; PMCID: PMC11480254.
 9. May M.S., Park H., Moallem D.H. et al. Low Bacterial Biomass in Human Pancreatic Cancer and Adjacent Normal Tissue. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 26(1): <https://doi.org/10.3390/ijms26010140>. Epub 2024 Dec 27. PMID: 39795998; PMCID: PMC11720454.
 10. Nalluri H., Jensen E., Staley C. Role of biliary stent and neoadjuvant chemotherapy in the pancreatic tumor microbiome. *BMC Microbiol*. 2021; 21(1): 280. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02339-3>. Epub 2021 Oct 16, PMID: 34656097; PMCID: PMC8520243.
 11. Geller L.T., Barzily-Rokni M., Danino T. et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*. 2017; 357(6356): 1156-1160. <https://doi.org/10.1126/science.aah5043>. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28912244; PMCID: PMC5727343.
 12. Ciccolini J., Serdjabi C., Peters G.J. et al. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of Gemcitabine as a mainstay in adult and pediatric oncology: an EORTC-PAMM perspective. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016; 78(1): 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3003-0>. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27007129; PMCID: PMC4921117.
 13. Kabwe M., Dashper S., Tucci J. The Microbiome in Pancreatic Cancer-Implications for Diagnosis and Precision Bacteriophage Therapy for This Low Survival Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12(871293). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.871293>. Epub 2022 Jun 07. PMID: 35663462; PMCID: PMC9160434.
 14. Cheo S.W., Lee J.W.J., Walsh R.J. et al. Ciprofloxacin plus gemcitabine-based chemotherapy in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: A pilot study of microbiome manipulation. *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40(4_suppl): 570-570. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.570.
 15. Gong E., Fulop D.J., Serebrenik J. et al. Antibiotic treatment and survival in patients with resected, early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma receiving chemotherapy. *JNCI Cancer Spectr*. 2025; 9(2): pkaf024. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaf024>. Epub 2025 Feb 21, PMID: 39982394, PMCID: PMC11917212.
 16. Corty R.W., Langworthy B.W., Fine J.P. et al. Antibacterial Use Is Associated with an Increased Risk of Hematologic and Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Gemcitabine for Stage IV Pancreatic Cancer. *The Oncologist*. 2020; 25(7): 579-584. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0570>. Epub 2020 Mar 17, PMID: 32181968, PMCID: PMC7356778.
 17. Bjanec T.K., Jordheim L.P., Schjott J. et al. Intracellular Cytidine Deaminase Regulates Gemcitabine Metabolism in Pancreatic Cancer Cell Lines. *Drug Metab Dispos*. 2020; 48(3): 153-158. <https://doi.org/10.1124/dmd.119.089334>. Epub 2019 Dec 25, PMID: 31871136; PMCID: PMC11022907.
 18. Yeung C.Y., Chiang Chiau J.S., Cheng M.L. et al. Modulations of probiotics on gut microbiota in a 5-fluorouracil-induced mouse model of mucositis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35(5): 806-814. <https://doi.org/10.1111/jgh.14890>. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31674687.
 19. Garcia-Gonzalez A.P., Ritter A.D., Shrestha S. et al. Bacterial Metabolism Affects the C. elegans Response to Cancer Chemotherapeutics. *Cell*. 2017; 169(3): 431-441. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.03.046>. Epub 2017 Apr 22, PMID: 28431244; PMCID: PMC5484065.
 20. Carpenter E., Nelson S., Bednar F. et al. Immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2021; 123(3): 751-759. <https://doi.org/10.1002/jso.26312>. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33595893.
 21. Schizas D., Charalampakis N., Kole C. et al. Immunotherapy for pancreatic cancer: A 2020 update. *Cancer Treat Rev*. 2020; 86: 102016. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102016>. Epub 2020 Mar 25. PMID: 30660727; PMCID: PMC6486864.
 22. Balachandran V.P., Beatty G.L., Dougan S.K. Broadening the Impact of Immunotherapy to Pancreatic Cancer: Challenges and Opportunities. *Gastroenterology*. 2019; 156(7): 2056-2072. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.038>. Epub 2019 Jan 18, PMCID: PMC6486864.
 23. Pushalkar S., Hundeyin M., Daley D. et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discovery*. 2018; 8(4): 403-416. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-17-1134>. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29567829; PMCID: PMC6225783.
 24. 4D pharma plc. A Phase I/II Open Label, Safety And Preliminary Efficacy Study of MRx0518 In Combination With Pembrolizumab In Patients With Advanced Malignancies Who Have Progressed On PD-1/PD-L1 Inhibitors. *Clinical Trials. Gov identifier: NCT03637803*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03637803>. First posted: August 20, 2018. Last update posted: September 8, 2023.
 25. National Cancer Institute (NCI). Phase II Study of Nivolumab (Anti-PD1), Tadalafil and Oral Vancomycin in Patients With Refractory Primary Hepatocellular Carcinoma or Liver Dominant Metastatic Cancer From Colorectal or Pancreatic Cancers. *ClinicalTrials.gov identifier: NCT03785210*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03785210>. First posted: December 24, 2018. Last update posted: February 23, 2023.
 26. Tan W., Duong M.T., Zuo C. et al. Targeting of pancreatic cancer cells and stromal cells using engineered oncolytic Salmonella typhimurium. *Mol Ther*. 2022; 30(2): 662-671. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.08.023>. Epub 2021 Aug 14. PMID: 34400328; PMCID: PMC8821930.
 27. Ebelt N.D., Zamlot V., Zuniga E. et al. Collagenase-Expressing Salmonella Targets Major Collagens in Pancreatic Cancer Leading to Reductions in Immunosuppressive Subsets and Tumor Growth. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(14): 3565. <https://doi.org/10.3390/cancers13143565>. Epub 2021 Jul 16, PMID: 34298778; PMCID: PMC8306875.
 28. Kim V.M., Blair A.B., Lauer P. et al. Anti-pancreatic tumor efficacy of a Listeria-based, Annexin A2-targeting immunotherapy in combination with anti-PD-1 antibodies. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 132. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0601-5>. Epub 2019 May 23, PMID: 31113479; PMCID: PMC6529991.
 29. Sethi V., Vitiello G.A., Saxena D. et al. The Role of the Microbiome in Immunologic Development and its Implication For Pancreatic Cancer Immunotherapy. *Gastroenterology*. 2019; 156(7): 2097-2115.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.045>. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30768986.
 30. M.D. Anderson Cancer Center. Pilot Study Using Fecal Microbial Transplants in Patients With Pancreatic Cancer. *ClinicalTrials.gov identifier: NCT04975217*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975217>. First posted: July 23, 2021. Last update posted: November 21, 2025.
 31. The First Affiliated Hospital of Nanchang University. Fecal Microbiota Transplantation in SAP (Severe Acute Pancreatitis) Patients With Intestinal Barrier Dysfunction. *ClinicalTrials.gov identifier: NCT02318134*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02318134>. First posted (estimated): December 17, 2014. Last update posted: April 14, 2021.
 32. Rezasoltani S., Yadegar A., Asadzadeh Aghdaei H. et al. Modulatory effects of gut microbiome in cancer immunotherapy: A novel paradigm for blockade of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Med*. 2021; 10(3): 1141-1154. <https://doi.org/10.1002/cam4.3694>. Epub 2020 Dec 25, PMID: 33369247; PMCID: PMC7897953.
 33. Bernard V., Noticewala S., Ludmir E. et al. 629-AA safety and feasibility study of the oral live biotherapeutic MRx0518 with hypofractionated preoperative radiation for resectable pancreatic cancer. *J Immunother Cancer: Regular Abstracts - Part 2*. 2023; 11(Suppl 1): A1-A1731. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-SITC2023.0629-A>.
 34. Vruzhaj I., Gambirasi M., Busato D. et al. Gut Microbiota-Based Immunotherapy: Engineered Escherichia coli Nissle 1917 for Oral Delivery of Glypican-1 in Pancreatic Cancer. *Medicina*. 2025; 61(4): 633. <https://doi.org/10.3390/medicina61040633>. Epub 2025 Mar 30. PMID: 40282924; PMCID: PMC12028767.
 35. Boursi B., Mamtani R., Haynes K. et al. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation – Another step in understanding the role of the human microbiota? *European Journal of Cancer*. 2015; 51(17): 2655-2664. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.015>. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26338196; PMCID: PMC4663115.
 36. Theochari N.A., Stefanopoulos A., Mylonas K.S. et al. Antibiotics exposure and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017; 53(1): 1-7. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1386711>. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29022402

37. Dicks L.M.T., Mikkelsen L.S., Brandsborg E. et al. Clostridium difficile, the Difficult "Kloster" Fuelled by Antibiotics. *Current Microbiology*. 2018; 76(6): 774-782. <https://doi.org/10.1007/s00284-018-1543-8>. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30084095.
38. Abdul Rahman R., Lamarca A., Hubner R.A. et al. The Microbiome as a Potential Target for Therapeutic Manipulation in Pancreatic Cancer. *Cancers*. 2021; 13(15): 3779. <https://doi.org/10.3390/cancers13153779>. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34359684; PMCID: PMC8345056.
39. Belizário J.E., Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Frontiers in Microbiology*. 2015; 6: 1050. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050>. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26500616; PMCID: PMC4594012.
40. Clavijo V., Flórez M.J.V. The gastrointestinal microbiome and its association with the control of pathogens in broiler chicken production: A review. *Poultry Science*. 2018; 97(3): 1006-1021. <https://doi.org/10.3382/ps/pex359>. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29253263; PMCID: PMC5850219.
41. Paule A., Frezza D., Edeas M. Microbiota and Phage Therapy: Future Challenges in Medicine. *Medical Sciences*. 2018; 6(4): 86. <https://doi.org/10.3390/medsci6040086>. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30301167; PMCID: PMC6313512.
42. Shabbir M.A.B., Hao H., Shabbir M.Z. et al. Bacteria vs. Bacteriophages: Parallel Evolution of Immune Arsenal. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7: 1292. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01292>. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27582740; PMCID: PMC4987407.
43. Schooley R.T., Biswas B., Gill J.J. et al. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017; 61(10): e00954-17. <https://doi.org/10.1128/aac.00954-17>. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28807909; PMCID: PMC5610518.
44. Machuca P., Daille L., Vinés E. et al. Isolation of a Novel Bacteriophage Specific for the Periodontal Pathogen *Fusobacterium nucleatum*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2010; 76(21): 7243-7250. <https://doi.org/10.1128/aem.01135-10>. Epub 2010 Sep 17. PMID: 20851973; PMCID: PMC2976222.
45. Mizuno C.M., Luong T., Cederstrom R. et al. Isolation and Characterization of Bacteriophages That Infect *Citrobacter rodentium*, a Model Pathogen for Intestinal Diseases. *Viruses*. 2020; 12(7): 737. <https://doi.org/10.3390/v12070737>. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32650458; PMCID: PMC7412075.
46. Adamczyk-Popławska M., Tracz-Gaszeńska Z., Lasota P. et al. Haemophilus influenzae HP1 Bacteriophage Encodes a Lytic Cassette with a Pinholin and a Signal-Arrest-Release Endolysin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(11): 4013. <https://doi.org/10.3390/ijms21114013>. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32512736; PMCID: PMC7312051.
47. Kabwe M., Dashper S., Tucci J. The Microbiome in Pancreatic Cancer-Implications for Diagnosis and Precision Bacteriophage Therapy for This Low Survival Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022; 12: 871293. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.871293>. Epub 2022 May 19. PMID: 35663462; PMCID: PMC9160434.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Федорова М.С. – концепция и дизайн исследования; Филатова А.А. – сбор и обработка материала; Павлов В.С. – написание текста; Калинин Д.В. – научное редактирование.

Сведения об авторах. Федорова Мария Сергеевна – канд. биол. наук, мл. науч. сотр., ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», fedorowams@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6893-4673>, Филатова Алёна Алексеевна – врач-патологоанатом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» МЗ РФ, <https://orcid.org/0009-0005-1904-7516>, Калинин Дмитрий Валерьевич – канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>, Павлов Владислав Сергеевич – канд. биол. наук, мл. науч. сотр., ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», <https://orcid.org/0000-0002-2942-6393>.

Поступила: 09.10.2025 / **Принята к публикации:** 28.01.2026

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2026.93.24

УДК 616-006.81



Роль инфильтрации опухоли М-2 макрофагами в локализованных формах меланомы кожи

К.С. Титов^{1,2}, А.А. Маркин^{2,3}

¹ ГБУЗ «Московский научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», 2-й Боткинский проезд, д. 5, г. Москва, 125281, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

³ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», шоссе Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия

Аннотация. Несмотря на высокую злокачественность меланомы кожи, прогноз после радикального лечения локализованных стадий в большинстве случаев благоприятен. Для оценки риска рецидива используются стандартные клинические и патоморфологические факторы прогноза. Однако, они не учитывают индивидуальные молекулярные и биологические особенности опухоли. В связи с чем необходим поиск дополнительных персонализированных прогностических маркеров меланомы кожи и одними из таких перспективных маркеров являются макрофаги М2. В работе оценивалось прогностическое значение макрофагов М2 у пациентов с меланомой кожи I–II стадии после хирургического или комбинированного лечения. Для исследования был отобран опухолевый материал меланомы кожи с вертикальной фазой роста, использовалось поликлональное антитело CD163. 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость оказались ниже при наличии воспалительной макрофагальной инфильтрации и зависели от ее выраженности. Исследование демонстрирует перспективность данного маркера для дальнейшего его изучения в качестве дополнительного фактора прогноза меланомы кожи.

Ключевые слова: меланома кожи, факторы неблагоприятного прогноза, М2-макрофаги CD163