

**Таблица 1.** Список соответствующих исследований изменений микробиомов, связанных с хозяином и раком поджелудочной железы. Для каждого исследования сообщается его дизайн, метод анализа микробиоты, основные результаты и справочные материалы. Были рассмотрены следующие микробиомы: кишечный, оральный и внутриопухолевый.

| Ref.                      | Дизайн исследования (Субъекты и образцы)   | Методы анализа микробиоты   | Основные результаты   |
|---------------------------|--|---|---|
| <b>Кишечный микробиом</b> |  |   |   |
| [50]                      | <p>Проспективное когортное исследование образцов стула от:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-85 пациентов с РПЖ</li> <li>-57 здоровых людей из контрольной группы.</li> </ul>  | <p><a href="#">Секвенирование</a> гена <a href="#">16S рРНК</a> (платформа Illumina MiSeq)</p>  | <p>Пациенты с РПЖ показали снижение разнообразия кишечной микробиоты, увеличение доли некоторых патогенов и бактерий, продуцирующих LPS (<i>Veillonella</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Selenomonas</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Hallella</i> и <i>Enterobacter</i>), а также снижение количества полезных таксонов, таких как бифидобактерии и продуценты бутирата (<i>Coprococcus</i>, <i>Flavonifractor</i>, <i>Anaerostipes</i> и члены кластера <i>Clostridium</i> IV). Сообщество микробов в случаях обструкции отличалось от беспрепятственных случаев. С помощью предполагаемой метагеномики авторы обнаружили обогащение лейцином и биосинтез LPS в РПЖ. На основе 40 родов, связанных с РПЖ, с использованием LDA-селекции, была достигнута высокая классификационная способность с AUC 0,842.</p>   |
| [31]                      | <p>Проспективное когортное исследование:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Пациенты с PDAC (33 ректальных мазка и 12 образцов тканей)</li> <li>-Подобранные здоровые добровольцы (31 ректальный мазок и 5 образцов тканей)</li> <li>-Модели мышей (мыши WT, КС и КРС)</li> </ul> | <p>Секвенирование гена 16S рРНК (платформа Illumina MiSeq); <a href="#">FISH</a>; <a href="#">qPCR</a> для общей бактериальной ДНК в тканях поджелудочной железы и кале</p> | <p>Раковая поджелудочная железа показала более обильный микробиом, чем нормальная ткань как у мышей, так и у людей, с отчетливыми бактериальными сигнатурами из кишечника. Относительное количество <i>Proteobacteria</i>, <i>Actinobacteria</i>, <i>Fusobacteria</i> и <i>Verrucomicrobia</i> было больше в кишечнике пациентов с PDAC, чем в здоровой контрольной группе. Представители <i>Proteobacteria</i> также были обогащены внутриопухолевым микробиомом и ассоциированы с прогрессирующим заболеванием. Мыши без микробов были защищены от PDAC, в то время как FMT от мышей, несущих PDAC, полностью изменила эту защиту. Удаление микробиоты антибиотиками было связано с иммуногенным перепрограммированием микроокружения опухоли, уменьшением количества клеток-супрессоров миелоидного происхождения, увеличением дифференцировки макрофагов M1, дифференцировкой Th1 CD4<sup>+</sup> Т-клеток и активацией CD8<sup>+</sup> Т-клеток.</p> |

|                    |   |  |   |
|--------------------|---|--|---|
| [51]               | <p>Когортное исследование образцов кала от:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-30 пациентов с PDAC</li> <li>-6 пациентов с предраковыми поражениями</li> <li>-16 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени</li> <li>-13 здоровых субъектов</li> </ul>  | Секвенирование гена 16S рРНК (платформа Illumina MiSeq)  | <p>Пациенты с РПЖ показали снижение доли связанных со здоровьем семейств бактерий (<i>Clostridiaceae</i>, <i>Lachnospiraceae</i> и <i>Ruminococcaceae</i>) и увеличение количества <i>Veillonellaceae</i>, <i>Akkermansia</i> и <i>Odoribacter</i>. Эти микробные признаки отличались от таковых при обычных сопутствующих РПЖ заболеваниях, а именно обструкции желчных протоков и повреждении печени. Основываясь на отличительных признаках между пациентами с РПЖ и здоровыми субъектами, была достигнута высокая классификационная способность с AUC 82,5%. Однако у пациентов с предраковыми поражениями поджелудочной железы присутствовало лишь несколько микробных изменений, что ограничивало возможность ранней диагностики.</p> |
| Оральный микробиом |   |  |   |
| [66]               | <p>Исследование PRoBE с микробным профилированием слюны:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-10 операбельных РПЖ</li> <li>-10 подходящих здоровых контролей</li> </ul> <p>Валидация бактериальных кандидатов в независимой когорте из 28 операбельных РПЖ, 28 подходящих здоровых контрольных образцов и 27 образцов хронического панкреатита</p> | Олигонуклеотидный микрочип на основе 16S рРНК, микрочип для идентификации микробов полости рта человека (НОМIM); qPCR                  | <p>Пациенты с РПЖ показали снижение уровня <i>Neisseria elongata</i> и <i>Streptococcus mitis</i> и повышение уровня <i>Granulicatella adiacens</i>. Бактерии <i>N. elongata</i> и <i>S. mitis</i> были подтверждены с использованием независимых выборок. На основе комбинации этих двух бактериальных кандидатов была достигнута высокая классификационная способность с AUC 0,9.</p>   |
| [56]               | <p>Проспективное когортное исследование по оценке антител к бактериям полости рта в пробах крови до постановки диагноза от:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-405 случаев РПЖ</li> <li>-416 согласованных контролей</li> </ul>  | Массив иммуноблотов с использованием предварительно выбранной панели цельноклеточных бактериальных антигенов, фиксированных формалином | <p>Высокие уровни антител против <i>Porphyromonas gingivalis</i> были связаны с двукратным повышением риска развития РПЖ. Высокий уровень антител против комменсальных бактерий может быть связан со снижением риска РПЖ.</p>   |
| [67]               | <p>Проспективное когортное исследование слюны от:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-41 пациента с PDAC</li> <li>-69 здоровых лиц</li> </ul>   | Секвенирование гена 16S рРНК (платформа Illumina NovaSeq)  | <p><i>Streptococcus</i> и <i>Leptotrichia</i> были связаны с более высоким риском развития PDAC, в то время как <i>Veillonella</i> и <i>Neisseria</i> были связаны с более низким риском. <i>Porphyromonas</i>, <i>Fusobacterium</i> и <i>Alloprevotella</i> были обогащены у пациентов с вздутием живота, <i>Prevotella</i> у пациентов с желтухой и <i>Veillonella</i> у пациентов с темно-коричневой мочой. <i>Neisseria</i> и <i>Campylobacter</i> были истощены у пациентов с диареей, а <i>Alloprevotella</i> - у тех, кто сообщил о рвоте.</p>   |

| Внутриопухолевый микробиом |   |   |   |
|----------------------------|---|---|---|
| [30]                       | Когортное исследование:<br>-113 человеческих PDACs<br>-20 образцов нормальной поджелудочной железы человека (от доноров органов)  | qPCR;<br>pPHK FISH;<br>Иммуногистохимия с использованием антитела против LPS;<br>Секвенирование гена 16S pPHK (на 65 PDACs, платформа Illumina MiSeq)   | 76% PDAC были положительными на бактерии, в основном <i>Gammaproteobacteria</i> (семейства <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>Pseudomonadaceae</i> ). Больше количество бактерий было обнаружено у пациентов, которым проводилось инструментирование протоков поджелудочной железы, что позволяет предположить возможную ретроградную миграцию бактерий из двенадцатиперстной кишки в поджелудочную железу. Бактерии, культивированные из свежих опухолей PDAC человека, сделали клеточные линии карциномы толстой кишки человека полностью устойчивыми к гемцитабину, что позволяет предположить, что внутриопухолевые бактерии могут способствовать лекарственной устойчивости этих опухолей.   |
| [60]                       | Когортное исследование хирургически резецированных PDACs от:<br>-36 выживших в течение длительного времени<br>-32 краткосрочных выживших (+9 замороженных PDACs);<br>Модели мышей | Секвенирование гена 16S pPHK (платформа Illumina MiSeq);<br>pPHK FISH;<br>Иммуногистохимия с использованием антитела против LPS;<br>PCR с видоспецифичными праймерами для <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> | Выжившие в течение длительного периода показали более высокое альфа-разнообразие внутриопухолевого микробиома и обогащение <i>Pseudoxanthomonas</i> / <i>Streptomyces</i> / <i>Saccharopolyspora</i> / <i>Bacillus clausii</i> (как в группах обнаружения, так и в группах проверки). На основе комбинации этих 4 таксонов была достигнута высокая классификационная способность с AUC > 97%. С помощью предполагаемой метагеномики авторы обнаружили, что длительно выжившие были обогащены путями, связанными с метаболизмом аминокислот, ксенобиотиков, липидов, терпеноидов и поликетидов, помимо других клеточных функций. Эксперименты с FMT на людях и мышах показали, что микробиом кишечника может модулировать внутриопухолевый микробиом, частично путем прямой транслокации, частично путем изменения микробного ландшафта. |

[AUC](#) - площадь под кривой; [FISH](#) - флуоресцентная гибридизация in situ; FMT - трансплантация фекальной микробиоты; WT, мыши дикого типа; KC - мыши, экспрессирующие мутантные внутрипанкреатические *K-ras*; KPC, мыши, экспрессирующие мутантные внутрипанкреатические *K-ras* и *p53*; [LDA](#) - линейный дискриминантный анализ; [LPS](#), липополисахарид; [ППЖ](#), рак поджелудочной железы; [PDAC](#), протоковая аденокарцинома поджелудочной железы; [PROBE](#), проспективный сбор образцов до установления результата и ретроспективная слепая оценка; [qPCR](#), количественная полимеразная цепная реакция.