

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи

(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Национальный
медицинский
исследовательский центр
онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
(Санкт-Петербург, Россия)

Федеральное
государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования
«Северо-Западный
государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова»
Минздрава России
(Санкт-Петербург, Россия)

ЧТО ВАЖНО КРОМЕ САМОЙ ИММУНОТЕРАПИИ: МЕТАБОЛИЗМ, МИКРОБИОТА?

Ф.В. Моисеенко

WHAT SHOULD WE CONSIDER BESIDES IMMUNE CHECKPOINT DRUGS ON THE WAY TO IMPROVEMENT OF THE EFFICACY?

Ф.В. Моисеенко

Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

F.V. Moiseenko

Doctor of Medicine, Associate Professor; Head of the Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological); Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
197758, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya str., 68A.

В данной обзорной статье проводится обсуждение системных факторов, связанных с функционированием иммунной системы и, в том числе, проявлением ее противоопухолевой активности. Статус питания, системное воспаление, микробиом находятся в близком взаимодействии с метаболизмом всего организма, а также с микроокружением опухоли.

Ключевые слова: рак, солидные опухоли, иммунотерапия, метаболизм, микробиом.

This review article is dedicated to discussion of systemic factors, related to immune system functioning, including antitumor activity. Diet, systemic inflammation, microbiome are the elements of systemic homeostasis that closely interact with tumor microenvironment and thus influence the activity of immunocompetent cells.

Key words: cancer, malignant tumors, immunotherapy, metabolism, microbiom.

Введение

Появление и внедрение в клиническую практику ингибиторов контрольных точек – в частности, ингибиторов PD-1, PD-L1 и, в меньшей степени, ингибиторов CTLA-4, вызвало сильнейшую волну оптимизма в отношении излечения неоперабельных солидных опухолей. Многочисленные исследования вселили надежду как у пациентов, так и у многих специалистов. Тем не менее, последующее развитие этого направления выявило некоторые поводы для сомнений в «панацейном» характере иммунотерапии. Выраженная эффективность, как с точки зрения глубины и частоты уменьше-

ния, так и с точки зрения продолжительности ответа наблюдалась далеко ни при всех видах солидных опухолей [1].

Все сказанное выше подтверждает предположение о том, что реализация противоопухолевого эффекта иммунной системы является сложнейшим, многостадийным процессом, на который влияет множество факторов.

Авторам представляется интересным рассмотреть некоторые общие вопросы системного воздействия на организм человека, позволяющие модулировать иммунную систему, изменять опухолевое микроокружение и эффективность иммунотерапии.

Вопрос оценки активности иммунной системы в отношении подавления роста опухолевых клеток является одной из самых актуальных и непростых клинических и лабораторных проблем. Несмотря на отсутствие однозначных маркеров адекватности и готовности иммунной системы реализовывать противоопухолевое действие против клеток, имеющих и представляющих неоантигены, существует довольно много работ, которые позволяют судить о влиянии различных элементов питательного поведения на косвенные признаки активности иммунной системы [2].

Наиболее очевидная связь установлена между энергетическим обменом, активностью иммунной системы и наличием неспецифического системного воспаления [3-5]. Кроме опосредованного воздействия ожирения и нарушения метаболизма глюкозы на наличие системного воспаления, также показана роль и отдельных элементов питания. Например, повышенное потребление маннозы повышает долю регуляторных Т-лимфоцитов, а кетогенная диета в свою очередь снижает уровень лептина, как в мышечных моделях, так и *in vivo* [6-8]. В свою очередь, лептин известен как сильнейший модулятор как врожденного, так и адаптивного иммунитета [9]. Важно, что показана роль лептина и в реализации противоопухолевого иммунитета. Так, предклинические данные показали, что высокий уровень лептина может стимулировать «T-cell exhaustion», а также снижать эффекторную функцию CD8+ Т-лимфоцитов [6]. Отдельные примеры модуляции энергетического обмена однозначно свидетельствуют, что значение длительного системного воздействия на энергетический обмен организма для активности иммунной системы недооценено. К сожалению, несмотря на очевидность этих взаимодействий, возможности его активного изучения появились лишь относительно недавно. Так, исследование циклического голодания, снижения калоража, диет с низким содержанием углеводов или протеина, объединяемые под понятием диет «мимикрирующих голодание», в экспериментальных моделях опухолевого процесса у мышей позволило достоверно продемонстрировать аддитивный или синергистический эффект с противоопухолевым лечением [10-14]. В основе противоопухолевого эф-

фекта различных форм голодания лежит изменение уровня глюкозы, инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, которое реализуется в подавлении анаболических процессов, поддерживающих рост и пролиферацию в ответ на индуцированные различными препаратами токсические эффекты. Кроме того, несколько позднее было продемонстрировано влияние «голодания» на выраженность инфильтрации опухоли эффекторными клетками и снижение концентрации иммуносупрессорных Т-регуляторных клеток в ткани опухоли.

Кроме энергетической составляющей, питание направлено на обеспечение адекватного снабжения микро- и макроэлементами, необходимыми для жизнедеятельности организма. При этом в связи с несбалансированностью процессов, одной из характеристик опухолевого микроокружения является сниженная концентрация многих аминокислот, например, аргинина, триптофана и цистеина, необходимых для полноценного функционирования иммунокомпетентных клеток [15, 16]. Данные наблюдения позволяют предположить, что дальнейшее снижение потребления этих аминокислот будет иметь негативный эффект на реализацию противоопухолевого иммунного ответа. В качестве примера можно привести применение биодобавок, содержащих аргинин, способный усиливать подавление туморогенеза за счет усиления врожденного и адаптивного иммунитета [17, 18]. Сходные данные получены и для других аминокислот: аргинина и серина [19].

Параллельно с моделированием взаимодействия системных мер и активности иммунной системы, а также изучения потенциальных механизмов этого взаимодействия, есть и другое направление, с помощью которого проводятся попытки предсказать, а возможно и повысить эффективность системной иммунотерапии. Этим направлением является сравнительное изучение клинических характеристик пациентов, получающих различные препараты с иммуноопосредованным механизмом действия. Например, давно известный прогностический фактор – системное неспецифическое воспаление, косвенным маркером которого является соотношение нейтрофилов и лимфоцитов или моноцитов и лимфоцитов, имеет, как было показано недавно, существенное влияние на показатели выживаемости на фоне иммунотерапии. Так, больные с повышенным соотношением имеют значительно более плохие результаты, чем больные с нормальным или низким соотношением [20]. При этом, если к этим показателям добавить оцениваемый в рутинной практике уровень экспрессии PD-L1, то есть возможность разделить всех пациентов, получающих иммунотерапию, на группы с показателем медианы времени без прогрессирования от 12.4 месяца до 1.7, что может иметь существенное значение для определения тактики лечения [21]. Одним из возможных объяснений подобной связи

между уровнем гранулоцитов и эффективностью ингибиторов контрольных точек может быть экспансия потомков миелоидного ростка после начала терапии ингибиторами контрольных точек [21].

Биохимический профиль опухоли также может быть связан с эффективностью современных поколений препаратов с иммуноопосредованным механизмом действия. Так, в рамках одной из работ вероятность достижения объективного ответа у пациентов с большим объемом ткани с высоким уровнем гликолитической активности был значительно ниже, чем ответ среди больных с небольшим объемом. Уровень гликолитической активности был разделен на основания анализа ROC и AUC. Крайне любопытно, что в другой работе, учитывавшей время введения PD-L1 ингибитора атезолизумаба, отдаленные показатели эффективности лечения были существенно выше у больных, которым лечение проводилось в утренние часы. Одним из очевидных объяснений подобных различий является существование циркадных различий уровня энергетического обмена. Поверхностным критерием для оценки последнего может стать уровень глюкозы натощак, повышенные значения которого также позволяли выделить среди пациентов с высокой ожидаемой эффективностью иммунотерапии группу больных с невысокими показателями продолжительности жизни без прогрессирования и общей выживаемостью [22].

Опухоли являются сложнейшей системой, состоящей, но не ограничивающейся опухолевыми и стромальными клетками. Последние включают фибробласты, адипоциты, иммунокомпетентные клетки и многие другие. Все эти клеточные элементы находятся в сложном взаимодействии между собой. Так, опухолевые клетки могут влиять на иммунный ответ, а также формировать нутритивное микроокружение за счет взаимодействия с фибробластами. В свою очередь, циркулирующие метаболиты, воздействуя на каждый из элементов клеточного состава, могут модулировать их взаимодействия. Изменения характера и режима питания, вне всякого сомнения, определяют качественный и количественный состав циркулирующих метаболитов и таким образом могут приводить к реактивации иммунного ответа. Тем не менее, манипуляции с диетой могут также ограничивать жизненно важные питательные вещества для элементов иммунной системы, снижая их способность к противоопухолевой активности. Поэтому продолжение изучения следствий системного питания, а также поиск возможностей и методов для мониторинга системного иммунитета и его текущего статуса является ключевым для создания методик направленной иммуностимулирующей модификации питания.

При коррекции диетических подходов с целью изменения эффективности лекарственной терапии необходимо учитывать и потенциальное влияние разнообразия микробиома толстого кишечника, влияние

которого на канцерогенез и прогрессию опухолевого процесса доказано [23]. Известно, что средний человек имеет от 500 до 1000 видов бактерий в просвете желудочно-кишечного тракта [24]. Кроме бактерий в нормальных условиях там присутствуют и грибы, простейшие и вирусы, при этом число и видовое разнообразие микроорганизмов повышается от желудка с бактерицидным содержимым к дистальным отделам толстого кишечника. Любопытно, что несмотря на большое видовое разнообразие, все микроорганизмы относятся всего лишь к нескольким «отделам» [25]. Важно отметить, что в то время как определение «здорового» состава микробиома представляется затруднительным в связи с большой вариабельностью как в количественном, так и в таксономическом составе между отдельными индивидуумами, метаболические пути, представляющие «функциональное ядро» микробиома относительно стабильны [26]. Одной из важнейших функций микробиома, является модуляция иммунной системы. Бактерии желудочно-кишечного тракта могут влиять на активность как врожденного, так и приобретенного иммунитета. В качестве подтверждения можно привести данные, полученные в экспериментах на «germ-free» животных, лишенных всех симбиотических микроорганизмов, выявлено повышение числа Т-регуляторных клеток в стенке толстого кишечника вскоре после колонизации в ней восьми бактериальных видов.

Совокупный геном микроорганизмов ЖКТ составляет из более пяти миллионов генов, что определяет крайне широкий спектр возможных метаболических активностей, некоторые из которых являются ключевыми для функционирования человека. Например, выделение витаминов и ферментация отдельных полисахаридов [27]. Кроме непосредственного функционирования в просвете органа и взаимодействия с лимфоидными элементами, продукты функционирования и разрушения микроорганизмов попадают в системный кровоток и, в частности, в печень через систему портальной вены. Многие из них обладают сигнальной ролью и влияют на метаболические процессы в печени и всем организме [28]. Среди метаболитов, выделяемых микроорганизмами с точки зрения выраженности влияния на системный организм, выделяют коротко-цепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты, которые отвечают за модуляции иммунной системы, гомеостаз эпителия стенки желудочно-кишечного тракта и активацию различных сигнальных систем организма. Коротко-цепочечные жирные кислоты включают в себя бутират, пропионат и ацетат, который в основном получается при расщеплении питательных волокон, например, растительных полисахаридов [29]. Роль каждого из этих продуктов метаболизма микробиоты очень сложна. Так, бутират производится бактериями вида *Firmicutes* и является основным источником энергии для эпителиальных клеток, выстилающих

просвет кишечника [30]. Кроме того, бутират может подавлять деацетилазы гистонов в клетках эпителия, что приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов, например, IL-6, и, соответственно, противоканцерогенному действию.

Изменение питательных привычек и состава потребляемых продуктов может влиять на состав и разнообразие микробиома, что потенциально может отражаться на эффективности противоопухолевого лечения. Любопытно, что в нескольких наблюдательных работах показано, что среди экзогенных факторов наибольшим влиянием на состав микробиома имеет длительная диета. Как уже отмечалось выше, существенные изменения диеты могут привести к быстрым изменениям микробиома, в том числе в сторону дисбактериоза [31]

Подтверждением этому могут быть ставшие теперь уже многочисленными исследования, в которых манипуляции с микробиомом приводили к существенным изменениям эффективности иммунотерапии [32, 33]. Несмотря на относительную стабильность микробиома у конкретно взятого индивида, диета очень сильно влияет на его состав [34]. Так, даже короткий двух-недельный переход на диету с высоким содержанием углеводов и низким содержанием клетчатки приводит к изменениям, связанным с повышенным риском развития опухолей [35]. Любопытно, что состав микробиома претерпевает изменения и на фоне изменения состава потребляемых аминокислот. Например, снижение метионина и цистеина в рационе приводит к усилению противоопухолевого иммунитета [36]. Другим примером направленной модификации микробиома при изменении питания может быть повышение концентрации *Akkermansia muciniphila*, бактерии, связанной с эффективностью терапии ингибиторами контрольных точек, на фоне кетогенной диеты [37, 38]. Таким образом, изучение неспецифических воздействий, направленных на модуляцию активности иммунной системы находится в настоящее время на этапе накопления данных, которые, вполне возможно, помогут сформировать более четкие основания для направленного изменения образа жизни и профилактики возникновения опухолей.

Кроме непосредственного взаимодействия между опухолевыми клетками и активированными лимфоцитами, которое может помимо прочего модулироваться активацией тормозящих сигнальных каскадов, например PD-1/PD-L1, реализация противоопухолевого эффекта активированных против конкретных эпитопов эффекторных лимфоцитов зависит от множества условий в микроокружении опухоли [39]. Микроокружение опухоли является крайне сложной экосистемой, в которой опухолевые клетки сосуществуют с иммунокомпетентными клетками, а также неиммунокомпетентными клетками. И первые, и вторые крайне разнообразны. Имеющиеся на настоящий

момент представления говорят о том, что характер иммунокомпетентных клеток непосредственно в ткани опухоли напрямую влияет на эффективность существующих лекарственных подходов.

Количественный и качественный состав иммунокомпетентных клеток в микроокружении опухоли, а главное, методы его направленной модификации, является важнейшим вопросом в современной онкологии. С учетом большого числа работ, посвященных детальному анализу особенностей иммунокомпетентных клеток в окружении опухоли, в данной обзорной статье будут лишь обобщены основные направления развития этой области.

Поскольку реализация функции активированных Т-лимфоцитов происходит непосредственно в микроокружении опухолевых клеток, принципиальное значение приобретают биохимические особенности этой микросреды, в которых Т-лимфоциты должны в течение определенного времени сохранять активность и жизнеспособность. Классифицировать эти вещества можно, исходя из их роли в функционировании лимфоцитов. Так, часть веществ является ключевыми для метаболизма иммунокомпетентных клеток, а недостаточная их концентрация формирует неблагоприятные условия для последних. Среди субстанций с подобной ролью можно выделить соотношение АМФ и АТФ, глюкоза, триптофан, глутамин, аргинин и кислород [40]. Например, снижение уровня глюкозы в микроокружении может значимо влиять на активность Т-клеточного звена иммунокомпетентных клеток. В экспериментах показано, что концентрация глюкозы менее 0,1 мМоль подавляет формирование промежуточных продуктов гликолиза, приводит к снижению потребления кислорода, подавляет активность сигнального каскада mTOR, что в совокупности приводит к снижению эффекторной функции CD4+ и CD8+ [41].

Вторым видом веществ, присутствующих в микроокружении, являются метаболиты, подавляющие активность лимфоцитов [40]. К ним относятся лактат, аденозин, полиамины, аммоний и некоторые другие. Эти вещества блокируют активацию иммунокомпетентных клеток за счет подавления сигнальной активности Т-клеточного рецептора, а также через влияние на уровень интерферона, интерлейкин-2, опухоли-некротизирующего фактора альфа.

В качестве примера непростого взаимодействия между биохимическими особенностями опухолевых клеток, их метаболическими последствиями в виде изменения состава микроокружения и реализацией противоопухолевого эффекта иммунной системы, можно привести взаимосвязанные CD73 и аденозин [42]. Биохимический путь, включающий аденозин, является сложной системой, включающей ферменты и рецепторы, результатом работы которой является конверсия провоспалительного и иммуностимулирующего внеклеточного АТФ в иммуносупрес-

сивный аденозин [43]. При этом эктонуклеотидаза CD73 расщепляет АМФ в аденозин. В свою очередь аденозин реализует свою биологическую функцию через связывание с одним из четырех рецепторов (A1, A2a, A2b и A3). Повышение уровня A2a и A2b рецепторов, экспрессированных на лимфоцитах и миелоидных клетках, приводит к их дезактивации, что является необходимым элементом поддержания иммунного гомеостаза тканей. Важно отметить, что повышение уровня рецептора A2a происходит вслед за активацией лимфоцита [44]. В зонах воспаления и гипоксии активация пути, связанного с CD73, обеспечивает негативную обратную связь с целью снижения повреждения тканей, вызванных поддержанием воспаления. Любопытно, что впервые связь уровня аденозина и рака была показана в 1997 году Джонатаном Блау, который в своих экспериментах выявил 10–20 кратное увеличение концентрации аденозина в микроокружении опухоли относительно прилегающей нормальной ткани [45]. Следующим шагом стало выявление активирующего действия на лимфоциты антиCD73 моноклонального антитела, что было объяснено в 2006 году Ситковским и коллегами, продемонстрировавшими супрессивную роль локального накопления аденозина через активацию A2a рецептора аденозина [46]. Вскоре после этого на моделях мышей было показано, что блокирование CD73 и, соответственно, снижение уровня аденозина в близком микроокружении опухолевых клеток позволяет замедлить рост некоторых модельных опухолей [47].

Приведенный выше пример с одной стороны, интересен ясностью причин и следствий изменения микроокружения, с другой же стороны, позволяет с очевидностью понять, что видимая логика является лишь верхней частью айсберга, поскольку до

настоящего момента применение антиCD73 моноклональных антител позволило лишь незначительно повлиять на эффективность существующих ингибиторов контрольных точек. Подобно аденозину, причинно-следственные связи и роль в формировании подавляющего микроокружения показаны для многих биологически активных веществ. К сожалению, на настоящий момент их проспективная оценка возможна лишь в условиях модельных экспериментов, что не позволяет применять их как предиктивные маркеры для выбора лечения. Кроме того, общая система их взаимодействия остается на сегодня не только за гранью понимания, но и даже вне вразумительного описания всех имеющихся связей.

Заключение

Основным направлением развития методов противоопухолевого воздействия по целому ряду причин является разработка новых лекарственных препаратов. В сравнении с усилиями, направленными на выявление новых уязвимых механизмов опухолевого патогенеза, совокупность исследований системных взаимодействий и возможных воздействий представляется недостаточной. Наиболее очевидным объяснением такого положения дел в современной науке является сложность в монетизации длительных системных изменений образа жизни, которые при взаимодействии с иммунной системой могли бы усиливать ее противоопухолевые свойства. Второй же очевидной проблемой данного направления является крайне высокий уровень сложности и многогранности большинства из взаимодействий, не позволяющий на современном уровне развития экспериментальной и клинической медицины однозначно трактовать причины и следствия многих изменений.

Список литературы

1. Jacob J.B., Jacob M.K., Parajuli P. Review of immune checkpoint inhibitors in immuno-oncology // *Adv Pharmacol.* – 2021. – Т. 91. – С. 111–139.
2. Tajan M., Vousden K.H. Dietary Approaches to Cancer Therapy // *Cancer Cell.* – 2020. – Т. 37, № 6. – С. 767–785.
3. Jordan S., Tung N., Casanova-Acebes M., Chang C., Antoni C., Zhang D., Wirtz T.H., Naik S., Rose S.A., Brocker C.N., Gainullina A., Hornburg D., Horng S., Maier B.B., Cravedi P., LeRoith D., Gonzalez F.J., Meissner F., Ochando J., Rahman A., Chipuk J.E., Artyomov M.N., Frenette P.S., Piccio L., Berres M.L., Gallagher E.J., Merad M. Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte Pool // *Cell.* – 2019. – Т. 178, № 5. – С. 1102–1114 e17.
4. Nagai M., Noguchi R., Takahashi D., Morikawa T., Koshida K., Komiyama S., Ishihara N., Yamada T., Kawamura Y.I., Muroi K., Hattori K., Kobayashi N., Fujimura Y., Hirota M., Matsumoto R., Aoki R., Tamura-Nakano M., Sugiyama M., Katakai T., Sato S., Takubo K., Dohi T., Hase K. Fasting-Refeeding Impacts Immune Cell Dynamics and Mucosal Immune Responses // *Cell.* – 2019. – Т. 178, № 5. – С. 1072–1087 e14.
5. Collins N., Han S.J., Enamorado M., Link V.M., Huang B., Moseman E.A., Kishton R.J., Shannon J.P., Dixit D., Schwab S.R., Hickman H.D., Restifo N.P., McGavern D.B., Schwartzberg P.L., Belkaid Y. The Bone Marrow Protects and Optimizes Immunological Memory during Dietary Restriction // *Cell.* – 2019. – Т. 178, № 5. – С. 1088–1101 e15.
6. Zhang C., Yue C., Herrmann A., Song J., Egelston C., Wang T., Zhang Z., Li W., Lee H., Afsharizadeh M., Li Y.J., Lee P.P., Forman S., Somlo G., Chu P., Kruper L., Mortimer J., Hoon D.S.B., Huang W., Priceman S., Yu H. STAT3 Activation-Induced Fatty Acid Oxidation in CD8(+) T Effector Cells Is Critical for Obesity-Promoted Breast Tumor Growth // *Cell Metab.* – 2020. – Т. 31, № 1. – С. 148–161 e5.

7. Zhang D., Chia C., Jiao X., Jin W., Kasagi S., Wu R., Konkel J.E., Nakatsukasa H., Zanvit P., Goldberg N., Chen Q., Sun L., Chen Z.J., Chen W. D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology // *Nat Med.* – 2017. – Т. 23, № 9. – С. 1036–1045.
8. Brenton J.N., Banuwell B., Bergqvist A.G.C., Lechner-Gulotta D., Gampper L., Leytham E., Coleman R., Goldman M.D. Pilot study of a ketogenic diet in relapsing-remitting MS // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2019. – Т. 6, № 4. – С. e565.
9. Naylor C., Petri W.A., Jr. Leptin Regulation of Immune Responses // *Trends Mol Med.* – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 88–98.
10. Lee C., Raffaghello L., Brandhorst S., Safdie F.M., Bianchi G., Martin-Montalvo A., Pistoia V., Wei M., Hwang S., Merlino A., Emionite L., de Cabo R., Longo V.D. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy // *Sci Transl Med.* – 2012. – Т. 4, № 124. – С. 124ra27.
11. Lee C., Safdie F.M., Raffaghello L., Wei M., Madia F., Parrella E., Hwang D., Cohen P., Bianchi G., Longo V.D. Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index // *Cancer Res.* – 2010. – Т. 70, № 4. – С. 1564–72.
12. Di Biase S., Lee C., Brandhorst S., Manes B., Buono R., Cheng C.W., Cacciottolo M., Martin-Montalvo A., de Cabo R., Wei M., Morgan T.E., Longo V.D. Fasting-Mimicking Diet Reduces HO-1 to Promote T Cell-Mediated Tumor Cytotoxicity // *Cancer Cell.* – 2016. – Т. 30, № 1. – С. 136–146.
13. Di Tano M., Raucci F., Vernieri C., Caffa I., Buono R., Fanti M., Brandhorst S., Curigliano G., Nencioni A., de Braud F., Longo V.D. Synergistic effect of fasting-mimicking diet and vitamin C against KRAS mutated cancers // *Nat Commun.* – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 2332.
14. Ajona D., Ortiz-Espinosa S., Lozano T., Exposito F., Calvo A., Valencia K., Redrado M., Ramirez A., Lecanda F., Alignani D., Lasarte J.J., Macaya I., Senent Y., Bertolo C., Sainz C., Gil-Bazo I., Eguren-Santamaria I., Lopez-Picazo J.M., Gonzalez A., Perez-Gracia J.L., de Andrea C.E., Vicent S., Sanmamed M.F., Montuenga L.M., Pio R. Short-term starvation reduces IGF-1 levels to sensitize lung tumors to PD-1 immune checkpoint blockade // *Nat Cancer.* – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 75–85.
15. Yin J., Ren W., Huang X., Li T., Yin Y. Protein restriction and cancer // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* – 2018. – Т. 1869, № 2. – С. 256–262.
16. Sullivan M.R., Danai L.V., Lewis C.A., Chan S.H., Gui D.Y., Kunchok T., Dennstedt E.A., Vander Heiden M.G., Muir A. Quantification of microenvironmental metabolites in murine cancers reveals determinants of tumor nutrient availability // *Elife.* – 2019. – Т. 8.
17. Cao Y., Feng Y., Zhang Y., Zhu X., Jin F. L-Arginine supplementation inhibits the growth of breast cancer by enhancing innate and adaptive immune responses mediated by suppression of MDSCs in vivo // *BMC Cancer.* – 2016. – Т. 16. – С. 343.
18. Geiger R., Rieckmann J.C., Wolf T., Basso C., Feng Y., Fubrer T., Kogadeeva M., Picotti P., Meissner F., Mann M., Zamboni N., Sallusto F., Lanzavecchia A. L-Arginine Modulates T Cell Metabolism and Enhances Survival and Antitumor Activity // *Cell.* – 2016. – Т. 167, № 3. – С. 829–842 e13.
19. Ma E.H., Bantug G., Griss T., Condotta S., Johnson R.M., Samborska B., Mainolfi N., Suri V., Guak H., Balmer M.L., Verway M.J., Raissi T.C., Tsui H., Boukbaled G., Henriques da Costa S., Frezza C., Krawczyk C.M., Friedman A., Manfredi M., Richer M.J., Hess C., Jones R.G. Serine Is an Essential Metabolite for Effector T Cell Expansion // *Cell Metab.* – 2017. – Т. 25, № 2. – С. 482.
20. Chen X., Meng F., Jiang R. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Oncol.* – 2021. – Т. 11. – С. 746976.
21. Guida M., Bartolomeo N., Quaresmini D., Quaglino P., Madonna G., Pigozzo J., Di Giacomo A.M., Minisini A.M., Tucci M., Spagnolo F., Ocelli M., Ridolfi L., Queirolo P., De Risi I., Valente M., Sciacovelli A.M., Chiarion Sileni V., Ascierto P.A., Stigliano L., Strippoli S. Basal and one-month differed neutrophil, lymphocyte and platelet values and their ratios strongly predict the efficacy of checkpoint inhibitors immunotherapy in patients with advanced BRAF wild-type melanoma // *J Transl Med.* – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 159.
22. Yang J.R., Chen G.C., Xu J.Y., Ling C.J., Yu N., Yang J., Zeng D.X., Gu M.J., Li D.P., Zhang Y.S., Qin L.Q. Fasting blood glucose levels and prognosis in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective cohort study in China // *Onco Targets Ther.* – 2019. – Т. 12. – С. 5947–5953.
23. Whisner C.M., Athena Aktipis C. The Role of the Microbiome in Cancer Initiation and Progression: How Microbes and Cancer Cells Utilize Excess Energy and Promote One Another's Growth // *Curr Nutr Rep.* – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 42–51.
24. Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C. The healthy human microbiome // *Genome Med.* – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 51.
25. Hillman E.T., Lu H., Yao T., Nakatsu C.H. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract // *Microbes Environ.* – 2017. – Т. 32, № 4. – С. 300–313.
26. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature.* – 2012. – Т. 486, № 7402. – С. 207–14.
27. Rowland I., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J., Thiele I., Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components // *Eur J Nutr.* – 2018. – Т. 57, № 1. – С. 1–24.

28. Levy J., Cacheux W., Bara M.A., L'Hermitte A., Lepage P., Fraudeau M., Trentesaux C., Lemarchand J., Durand A., Crain A.M., Marchiol C., Renault G., Dumont F., Letourneur F., Delacre M., Schmitt A., Terris B., Perret C., Chamaillard M., Couty J.P., Romagnolo B. Intestinal inhibition of Atg7 prevents tumour initiation through a microbiome-influenced immune response and suppresses tumour growth // *Nat Cell Biol.* – 2015. – T. 17, № 8. – C. 1062–73.
29. Gill C.I., Rowland I.R. Diet and cancer: assessing the risk // *Br J Nutr.* – 2002. – T. 88 Suppl 1. – C. S73–87.
30. Peng L., Li Z.R., Green R.S., Holzman I.R., Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers // *J Nutr.* – 2009. – T. 139, № 9. – C. 1619–25.
31. Bhat M.I., Kapila R. Dietary metabolites derived from gut microbiota: critical modulators of epigenetic changes in mammals // *Nutr Rev.* – 2017. – T. 75, № 5. – C. 374–389.
32. Iida N., Dzutsev A., Stewart C.A., Smith L., Bouladoux N., Weingarten R.A., Molina D.A., Salcedo R., Back T., Cramer S., Dai R.M., Kiu H., Cardone M., Naik S., Patri A.K., Wang E., Marincola F.M., Frank K.M., Belkaid Y., Trinchieri G., Goldszmid R.S. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment // *Science.* – 2013. – T. 342, № 6161. – C. 967–70.
33. Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J.B., Aquino-Michaels K., Earley Z.M., Benyamin F.W., Lei Y.M., Jabri B., Alegre M.L., Chang E.B., Gajewski T.F. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy // *Science.* – 2015. – T. 350, № 6264. – C. 1084–9.
34. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature.* – 2014. – T. 505, № 7484. – C. 559–63.
35. O'Keefe S.J., Li J.V., Lahti L., Ou J., Carbonero F., Mohammed K., Posma J.M., Kinross J., Wabl E., Ruder E., Vippera K., Naidoo V., Mishali L., Tims S., Puylaert P.G., DeLany J., Krasinskas A., Benefiel A. C., Kaseb H.O., Newton K., Nicholson J.K., de Vos W.M., Gaskins H.R., Zoetendal E.G. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans // *Nat Commun.* – 2015. – T. 6. – C. 6342.
36. Orillion A., Damayanti N.P., Shen L., Adelaiye-Ogala R., Affronti H., Elbanna M., Chintala S., Ciesielski M., Fontana L., Kao C., Elzey B.D., Ratliff T.L., Nelson D.E., Smiraglia D., Abrams S.I., Pili R. Dietary Protein Restriction Reprograms Tumor-Associated Macrophages and Enhances Immunotherapy // *Clin Cancer Res.* – 2018. – T. 24, № 24. – C. 6383–6395.
37. Olson C.A., Vuong H.E., Yano J.M., Liang Q.Y., Nussbaum D.J., Hsiao E.Y. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet // *Cell.* – 2018. – T. 174, № 2. – C. 497.
38. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillere R., Fluckiger A., Messaoudene M., Rauber C., Roberti M.P., Fidelle M., Flament C., Poirier-Colame V., Opolon P., Klein C., Iribarren K., Mondragon L., Jacquilot N., Qu B., Ferrere G., Clemenson C., Mezquita L., Masip J.R., Naltet C., Brosseau S., Kaderbhai C., Richard C., Rizvi H., Levenez F., Galleron N., Quinquis B., Pons N., Ryffel B., Minard-Colin V., Gonin P., Soria J.C., Deutsch E., Loriot Y., Ghiringhelli F., Zalcman G., Goldwasser F., Escudier B., Hellmann M. D., Eggermont A., Raouf D., Albige L., Kroemer G., Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors // *Science.* – 2018. – T. 359, № 6371. – C. 91–97.
39. Giraldo N.A., Sanchez-Salas R., Peske J.D., Vano Y., Becht E., Petitprez F., Validire P., Ingels A., Cathelineau X., Fridman W.H., Sautes-Fridman C. The clinical role of the TME in solid cancer // *Br J Cancer.* – 2019. – T. 120, № 1. – C. 45–53.
40. Leone R.D., Powell J.D. Metabolism of immune cells in cancer // *Nat Rev Cancer.* – 2020. – T. 20, № 9. – C. 516–531.
41. Blagih J., Coulombe F., Vincent E.E., Dupuy F., Galicia-Vazquez G., Yurchenko E., Raissi T.C., van der Windt G.J., Viollet B., Pearce E.L., Pelletier J., Piccirillo C.A., Krawczyk C.M., Divangahi M., Jones R.G. The energy sensor AMPK regulates T cell metabolic adaptation and effector responses in vivo // *Immunity.* – 2015. – T. 42, № 1. – C. 41–54.
42. Allard D., Chrobak P., Allard B., Messaoudi N., Stagg J. Targeting the CD73-adenosine axis in immuno-oncology // *Immunol Lett.* – 2019. – T. 205. – C. 31–39.
43. Obta A., Sitkovsky M. Role of G-protein-coupled adenosine receptors in downregulation of inflammation and protection from tissue damage // *Nature.* – 2001. – T. 414, № 6866. – C. 916–20.
44. Zarek P.E., Huang C.T., Lutz E.R., Kowalski J., Horton M.R., Linden J., Drake C., Powell J.D. A2A receptor signaling promotes peripheral tolerance by inducing T-cell anergy and the generation of adaptive regulatory T cells // *Blood.* – 2008. – T. 111, № 1. – C. 251–9.
45. Blay J., White T.D., Hoskin D.W. The extracellular fluid of solid carcinomas contains immunosuppressive concentrations of adenosine // *Cancer Res.* – 1997. – T. 57, № 13. – C. 2602–5.
46. Obta A., Gorelik E., Prasad S.J., Ronchese F., Lukashev D., Wong M.K., Huang X., Caldwell S., Liu K., Smith P., Chen J.F., Jackson E.K., Apasov S., Abrams S., Sitkovsky M. A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2006. – T. 103, № 35. – C. 13132–7.
47. Stagg J., Divisekera U., McLaughlin N., Sharkey J., Pommey S., Denoyer D., Dwyer K.M., Smyth M.J. Anti-CD73 antibody therapy inhibits breast tumor growth and metastasis // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – T. 107, № 4. – C. 1547–52.

References

1. Jacob J.B., Jacob M.K., Parajuli P. Review of immune checkpoint inhibitors in immuno-oncology. *Adv Pharmacol.* 2021; 91: 111–39.

2. *Tajan M., Vousden K.H.* Dietary Approaches to Cancer Therapy. *Cancer Cell.* 2020; 37(6): 767-85.
3. *Jordan S., Tung N., Casanova-Acebes M., Chang C., Cantoni C., Zhang D., et al.* Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte Pool. *Cell.* 2019; 178(5): 1102-14 e17.
4. *Nagai M., Noguchi R., Takabashi D., Morikawa T., Koshida K., Komiyama S., et al.* Fasting-Refeeding Impacts Immune Cell Dynamics and Mucosal Immune Responses. *Cell.* 2019; 178(5): 1072-87 e14.
5. *Collins N., Han S.J., Enamorado M., Link V.M., Huang B., Moseman E.A., et al.* The Bone Marrow Protects and Optimizes Immunological Memory during Dietary Restriction. *Cell.* 2019; 178(5): 1088-101 e15.
6. *Zhang C., Yue C., Herrmann A., Song J., Egelston C., Wang T., et al.* STAT3 Activation-Induced Fatty Acid Oxidation in CD8(+) T Effector Cells Is Critical for Obesity-Promoted Breast Tumor Growth. *Cell Metab.* 2020; 31(1): 148-61 e5.
7. *Zhang D., Chia C., Jiao X., Jin W., Kasagi S., Wu R., et al.* D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology. *Nat Med.* 2017; 23(9): 1036-45.
8. *Brenton J.N., Banwell B., Bergqvist A.G.C., Lebnner-Gulotta D., Gampper L., Leytham E., et al.* Pilot study of a ketogenic diet in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019; 6(4): e565.
9. *Naylor C., Petri W.A., Jr.* Leptin Regulation of Immune Responses. *Trends Mol Med.* 2016; 22(2): 88-98.
10. *Lee C., Raffaghello L., Brandhorst S., Safdie F.M., Bianchi G., Martin-Montalvo A., et al.* Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med.* 2012; 4(124): 124ra27.
11. *Lee C., Safdie F.M., Raffaghello L., Wei M., Madia F., Parrella E., et al.* Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. *Cancer Res.* 2010; 70(4): 1564-72.
12. *Di Biase S., Lee C., Brandhorst S., Manes B., Buono R., Cheng C.W., et al.* Fasting-Mimicking Diet Reduces HO-1 to Promote T Cell-Mediated Tumor Cytotoxicity. *Cancer Cell.* 2016; 30(1): 136-46.
13. *Di Tano M., Raucci F., Vernieri C., Caffa I., Buono R., Fanti M., et al.* Synergistic effect of fasting-mimicking diet and vitamin C against KRAS mutated cancers. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 2332.
14. *Ajona D., Ortiz-Espinosa S., Lozano T., Exposito F., Calvo A., Valencia K., et al.* Short-term starvation reduces IGF-1 levels to sensitize lung tumors to PD-1 immune checkpoint blockade. *Nat Cancer.* 2020; 1(1): 75-85.
15. *Yin J., Ren W., Huang X., Li T., Yin Y.* Protein restriction and cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2018; 1869(2): 256-62.
16. *Sullivan M.R., Danai L.V., Lewis C.A., Chan S.H., Gui D.Y., Kunchok T., et al.* Quantification of microenvironmental metabolites in murine cancers reveals determinants of tumor nutrient availability. *Elife.* 2019; 8.
17. *Cao Y., Feng Y., Zhang Y., Zhu X., Jin F.* L-Arginine supplementation inhibits the growth of breast cancer by enhancing innate and adaptive immune responses mediated by suppression of MDSCs in vivo. *BMC Cancer.* 2016; 16: 343.
18. *Geiger R., Rieckmann J.C., Wolf T., Basso C., Feng Y., Fubrer T., et al.* L-Arginine Modulates T Cell Metabolism and Enhances Survival and Anti-tumor Activity. *Cell.* 2016; 167(3): 829-42 e13.
19. *Ma E.H., Bantug G., Griss T., Condoita S., Johnson R.M., Samborska B., et al.* Serine Is an Essential Metabolite for Effector T Cell Expansion. *Cell Metab.* 2017; 25(2): 482.
20. *Chen X., Meng F., Jiang R.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021; 11: 746976.
21. *Guida M., Bartolomeo N., Quaresmini D., Quagliano P., Madonna G., Pigozzo J., et al.* Basal and one-month differed neutrophil, lymphocyte and platelet values and their ratios strongly predict the efficacy of checkpoint inhibitors immunotherapy in patients with advanced BRAF wild-type melanoma. *J Transl Med.* 2022; 20(1): 159.
22. *Yang J.R., Chen G.C., Xu J.Y., Ling C.J., Yu N., Yang J., et al.* Fasting blood glucose levels and prognosis in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective cohort study in China. *Onco Targets Ther.* 2019; 12: 5947-53.
23. *Whisner C.M., Athena Aktipis C.* The Role of the Microbiome in Cancer Initiation and Progression: How Microbes and Cancer Cells Utilize Excess Energy and Promote One Another's Growth. *Curr Nutr Rep.* 2019; 8(1): 42-51.
24. *Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C.* The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016; 8(1): 51.
25. *Hillman E.T., Lu H., Yao T., Nakatsu C.H.* Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ.* 2017; 32(4): 300-13.
26. *Human Microbiome Project C.* Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486(7402): 207-14.
27. *Rowland I., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J., Thiele I., et al.* Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018; 57(1): 1-24.
28. *Levy J., Cacheux W., Bara M.A., L'Hermitte A., Lepage P., Fraudeau M., et al.* Intestinal inhibition of Atg7 prevents tumour initiation through a microbiome-influenced immune response and suppresses tumour growth. *Nat Cell Biol.* 2015; 17(8): 1062-73.
29. *Gill C.I., Rowland I.R.* Diet and cancer: assessing the risk. *Br J Nutr.* 2002; 88 Suppl 1: S73-87.
30. *Peng L., Li Z.R., Green R.S., Holzman I.R., Lin J.* Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr.* 2009; 139(9): 1619-25.
31. *Bhat M.I., Kapila R.* Dietary metabolites derived from gut microbiota: critical modulators of epigenetic changes in mammals. *Nutr Rev.* 2017; 75(5): 374-89.

32. Iida N., Dzutsev A., Stewart C.A., Smith L., Bouladoux N., Weingarten R.A., et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*. 2013; 342(6161): 967-70.
33. Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J.B., Aquino-Michaels K., Earley Z.M., et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015; 350(6264): 1084-9.
34. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505(7484): 559-63.
35. O'Keefe S.J., Li J.V., Lahti L., Ou J., Carbonero F., Mobammed K., et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun*. 2015; 6: 6342.
36. Orillion A., Damayanti N.P., Shen L., Adelaiye-Ogala R., Affronti H., Elbanna M., et al. Dietary Protein Restriction Reprograms Tumor-Associated Macrophages and Enhances Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2018;24(24):6383-95.
37. Olson C.A., Vuong H.E., Yano J.M., Liang Q.Y., Nussbaum D.J., Hsiao E.Y. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*. 2018; 174(2): 497.
38. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillere R., et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018;359(6371):91-7.
39. Giraldo N.A., Sanchez-Salas R., Peske J.D., Vano Y., Becht E., Petitprez F., et al. The clinical role of the TME in solid cancer. *Br J Cancer*. 2019; 120(1): 45-53.
40. Leone R.D., Powell J.D. Metabolism of immune cells in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2020; 20(9): 516-31.
41. Blagih J., Coulombe F., Vincent E.E., Dupuy F., Galicia-Vazquez G., Yurchenko E., et al. The energy sensor AMPK regulates T cell metabolic adaptation and effector responses in vivo. *Immunity*. 2015; 42(1): 41-54.
42. Allard D., Chrobak P., Allard B., Messaoudi N., Stagg J. Targeting the CD73-adenosine axis in immuno-oncology. *Immunol Lett*. 2019; 205: 31-9.
43. Ohta A., Sitkovsky M. Role of G-protein-coupled adenosine receptors in downregulation of inflammation and protection from tissue damage. *Nature*. 2001; 414(6866): 916-20.
44. Zarek P.E., Huang C.T., Lutz E.R., Kowalski J., Horton M.R., Linden J., et al. A2A receptor signaling promotes peripheral tolerance by inducing T-cell anergy and the generation of adaptive regulatory T cells. *Blood*. 2008; 111(1): 251-9.
45. Blay J., White T.D., Hoskin D.W. The extracellular fluid of solid carcinomas contains immunosuppressive concentrations of adenosine. *Cancer Res*. 1997; 57(13): 2602-5.
46. Ohta A., Gorelik E., Prasad S.J., Ronchese F., Lukashev D., Wong M.K., et al. A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(35):13132-7.
47. Stagg J., Divisekera U., McLaughlin N., Sharkey J., Pommey S., Denoyer D., et al. Anti-CD73 antibody therapy inhibits breast tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(4): 1547-52.