

DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-126-131



Взаимосвязь хинолоновых регуляторов *Pseudomonas aeruginosa* и уровня иммуноглобулинов в крови больных раком легких

А.В. Шестопалов^{1,2}, О.И. Кит³, В.В. Давыдов¹, Я.М. Байзянова¹, Е.Ю. Златник³, И.А. Новикова³,
А.Б. Сагакянц³, С.А. Апполонова², Н.Е. Москалева², С.А. Румянцев^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²Центр цифровой и трансляционной биомедицины ООО «Центр молекулярного здоровья»; Россия, 117218 Москва, Нахимовский проспект, 32, стр. 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Вадим Вячеславович Давыдов vaddavydov@mail.ru

Введение. Большой интерес у исследователей в области онкологии вызывает вопрос о роли микроорганизмов в развитии злокачественных новообразований.

Цель исследования – изучить содержание 2-гептил-3-гидрокси-4-хинолона (PQS) и 2-гептил-4-хинолона (HHQ), продуцируемых *Pseudomonas aeruginosa*, в крови больных раком легких и проанализировать взаимосвязь этого показателя с изменением уровня иммуноглобулинов и фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) в крови.

Материалы и методы. Выполнены количественное определение PQS и HHQ в крови больных с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также анализ иммуноглобулинов класса G (IgG), секреторного иммуноглобулина A (s-IgA) и VEGF с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Исследования показали, что уровень PQS в крови больных раком легких в 2 раза выше, чем у обследованных контрольной группы. На фоне данного сдвига наблюдаются снижение уровня иммуноглобулинов IgG, а также повышение содержания s-IgA и VEGF в крови.

Заключение. У больных раком легких происходит повышение уровня PQS в крови, что формирует предпосылки для отягощения течения основного заболевания и ухудшения его прогноза.

Ключевые слова: рак легких, 2-гептил-3-гидрокси-4-хинолон, 2-гептил-4-хинолон, цитокины, иммуноглобулины, *Pseudomonas aeruginosa*, кворум-сенсинг

Для цитирования: Шестопалов А.В., Кит О.И., Давыдов В.В. и др. Взаимосвязь хинолоновых регуляторов *Pseudomonas aeruginosa* и уровня иммуноглобулинов в крови больных раком легких. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(2):126–31. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-126-131

Interrelation between *Pseudomonas aeruginosa* quinolone signal and the level of immunoglobulins in the blood of patients with lung cancer

A. V. Shestopalov^{1,2}, O. I. Kit³, V. V. Davydov¹, Ya. M. Baizyanova¹, E. Yu. Zlatnik³, I. A. Novikova³, A. B. Sagakyants³,
S. A. Appolonova², N. E. Moskaleva², S. A. Rumyantsev^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²Center of Digital and Translational Biomedicine, Center of Molecular Health; Bld. 1, 32 Nakhimovskii prospekt, Moscow 117218, Russia;

³National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 14th Line, Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Vadim Vyacheslavovich Davydov vaddavydov@mail.ru

Introduction. Researchers in the field of oncology have a significant interest in the role of microorganisms in development of malignant neoplasms.

Aim. To study the levels of 2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone (PQS) and 2-heptyl-4-quinolone (HHQ) produced by *Pseudomonas aeruginosa* in the blood of patients with lung cancer and to analyze the relation between their changes and changes in the level of immunoglobulins and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the blood of patients with lung cancer.

Materials and methods. PQS and HHQ were quantified in the blood of patients using high performance liquid chromatography. The levels of immunoglobulins G (IgG), secretory immunoglobulin A (s-IgA), and VEGF in the blood were determined using ELISA.

Results. Analysis have shown that the level of PQS in the blood of patients with lung cancer is 2-fold higher than in the control group. This change is accompanied by a decrease in the level of immunoglobulins IgG, as well as an increase in the content of s-IgA and growth factor VEGF in the blood.

Conclusion. PQS level in the blood of patients with lung cancer is elevated creating conditions aggravating the course of the main disease and worsening its prognosis.

Keywords: lung cancer, 2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone, 2-heptyl-4-quinolone, cytokines, immunoglobulins, *Pseudomonas aeruginosa*, quorum sensing

For citation: Shestopalov A.V., Kit O.I., Davydov V.V. et al. Interrelation between quinolone signal of *Pseudomonas aeruginosa* and the level of immunoglobulins in the blood of patients with lung cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;10(2):126–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-126-131

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время активно проводятся исследования, связанные с выяснением роли микрофлоры в развитии злокачественных новообразований у человека [1–4]. Одним из микроорганизмов, способствующих возникновению данной патологии, является *Pseudomonas aeruginosa*. Эта бактерия проявляет тропность к бронхам, в связи с чем играет большую роль в развитии внутрибольничных пневмоний [5, 6]. Доказано также участие *Pseudomonas aeruginosa* в формировании хронической обструктивной болезни легких [7] как одного из предраковых заболеваний [8, 9].

В процессе метаболизма триптофана у *Pseudomonas aeruginosa* синтезируются 2-гептил-4-хинолон (HHQ) и 2-гептил-3-гидрокси-4-хинолон (PQS). Эти метаболиты выступают в роли хинолиновых регуляторов и играют важную роль в формировании социального поведения бактерий (кворум-сенсинга) и, как следствие, в образовании бактериальных пленок [10, 11]. Они выступают в качестве индуктора целого ряда генов и обеспечивают повышение вирулентности микроорганизма, а также усиление его негативного эффекта на организм-хозяин. Следствием этого становятся угнетение иммунной системы и формирование воспалительных изменений в бронхах [12–14]. Однако, несмотря на все эти хорошо известные факты, до сих пор все еще не предприняты попытки оценить характер изменений уровней хинолоновых регуляторов *Pseudomonas aeruginosa* HHQ и PQS в крови больных раком легких и провести всесторонний анализ таких сдвигов с изменением уровня иммуноглобулинов и фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) в крови. Изучению этих вопросов и посвящено настоящее исследование.

Цель исследования — изучить содержание PQS и HHQ, продуцируемых *Pseudomonas aeruginosa*, в крови больных немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) и проанализировать взаимосвязь этих показателей с изменением уровня иммуноглобулинов и VEGF в крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в 2020–2022 гг. в Национальном медицинском исследовательском центре

онкологии Минздрава России (Ростов-на-Дону). В исследование включены 40 больных НМРЛ (22 мужчины и 18 женщин; средний возраст $62,1 \pm 6,4$ года) и 23 здоровых донора (7 мужчин, 16 женщин; средний возраст $40,4 \pm 4,1$ года). Первая стадия НМРЛ диагностирована у 4 пациентов, II стадия — у 11, III стадия — у 15, IV стадия — у 10. Все больные получали комплексное противоопухолевое лечение по стандартным протоколам.

Критериями включения в группу больных НМРЛ были возраст 18–80 лет, отсутствие инфекционных заболеваний и приема антибактериальных и пробиотических препаратов в течение последних 3 мес.

Пациенты с НМРЛ не включались в исследование при их тяжелом общем состоянии вследствие основного заболевания или осложнений, вызванных им, наличии инфекционных заболеваний в течение последних 3 мес и приеме антибактериальных и пробиотических препаратов в течение последних 3 мес.

Критериями включения в группу условно здоровых доноров были возраст 18–80 лет, отсутствие инфекционных, иммунопатологических и онкологических заболеваний, приема антибактериальных и пробиотических препаратов в течение последних 3 мес, беременности и кормления грудью.

После формирования списка донорам и больным присваивали порядковый номер, пробам — лабораторный номер. Образцы сывороток хранились до момента исследования в биобанке Национального медицинского исследовательского центра онкологии Минздрава России при -80 °С.

Для определения содержания PQS и HHQ к 300 мкл плазмы крови добавляли внутренний стандарт 4-гидрокси-2-метил-хинолон до концентрации 2 нг/мл (6 мкл раствора в ацетонитриле с концентрацией 100 нг/мл) и 1 мл 0,5 М карбонатного буфера (рН 10). После перемешивания экстрагировали смесью 1 мл этилацетата и 1 мл диэтилового эфира в течение 10 мин. Центрифугировали 5 мин при 3000 об./мин и отбирали верхний органический слой. Пробу выпаривали досуха при температуре 60 °С в токе азота. Сухой остаток смешивали с 100 мкл смеси пропилового ангидрида и пиридина в соотношении 3:2, после чего нагревали при 80 °С в течение 30 мин. Полученную смесь выпаривали

при температуре 80 °С. Сухой остаток растворяли в 100 мкл ацетонитрила и анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Хроматографическое разделение проводили при помощи хроматографа Agilent 1200 (Agilent Tech., США) с использованием колонки Zorbax Eclipse Plus C18 (2,1 × 50 мм, 1,8 μm, 80Å). Температура колонки – 40 °С. Подвижная фаза А – 0,1 % раствор муравьиной кислоты в воде, В – ацетонитрил. Градиент подвижной фазы – от 2 % В до 90 % в течение 5 мин и далее до 90 % к 10-й минуте анализа. Скорость потока – 0,3 мл/мин.

Для детектирования использовали масс-спектрометрический детектор с тройным квадруполом Agilent 6465 с источником ионизации «электроспрей» в режиме MRM (положительная область). Характерные масс-спектрометрические переходы: 244,1 → 159,1 (ННQ), 260,1 → 175,1 (PQS), 160,1 → 77,1 (внутренний стандарт). Температура осушающего газа – 300 °С, поток – 8 л/мин, давление в небулайзере – 20 psi.

Для обработки полученных данных использовали программное обеспечение MassHunter (Agilent Tech., США). Калибровочные кривые построены методом внутреннего стандарта. Они были линейны в диапазоне концентраций 1–200 пг/мл для PQS и 10–500 пг/мл для ННQ.

В сыворотке здоровых доноров и больных НМРЛ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию VEGF с использованием тест-систем производства АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия), а также иммуноглобулинов

класса G (IgG) и секреторного иммуноглобулина A (s-IgA) с применением тест-систем ООО «ХЕМА» (Россия) в соответствии с инструкциями производителей.

При проведении статистического анализа использовали пакеты программ MedCalc и Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). В связи с ненормальным распределением полученных данных (что было установлено с помощью критерия Шапиро–Уилка) результаты исследований представляли в форме медианы (Me) и межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля (Me (нижний квартиль – верхний квартиль)). Достоверность различий между группами оценивали на основании U-критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для изучения характера взаимосвязей между исследованными показателями использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали, что в крови больных НМРЛ наблюдается уменьшение концентрации IgG на 14 %, а также увеличение уровней s-IgA и VEGF на 125 и 43 % соответственно по сравнению с этими показателями здоровых обследуемых (см. таблицу).

Обнаруженные сдвиги свидетельствуют о том, что в организме больных НМРЛ происходят активные процессы, связанные с ростом злокачественных клеток, воспалением, угнетением гуморального иммунитета и тканевой гипоксией. Все они вполне укладываются в рамки современных представлений о характере изменений со стороны иммунной системы и продукции

Изменение уровней хинолоновых регуляторов Pseudomonas aeruginosa, иммуноглобулинов и фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) в крови больных раком легких

Changes in the levels of quinolone regulators of Pseudomonas aeruginosa and the level of immunoglobulins and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the blood of patients with lung cancer

Показатель Parameter	Контроль, медиана (нижний квартиль : верхний квартиль) Control, median (lower quartile: upper quartile)	Рак легких, медиана (нижний квартиль : верхний квартиль) Tumor of lung median (lower quartile: upper quartile)	<i>p</i>	Корреляционная взаимосвязь с изменением уровня PQS Correlation interrelation with change level of PQS
PQS, пг/мл	9,4 (5 : 23)	18 (10 : 21)	0,02	–
ННQ, пг/мл	10 (10; 21)	10 (10 : 23)	0,9	0,077 0,066
IgG, г/л	20,4 (18 : 22)	17,6 (15 : 20,2)	0,04	0,313 0,027
s-IgA, г/л	3,15 (2,4 : 4,0)	7,1 (4,7 : 11,5)	0,0001	0,722 0,011
VEGF, пг/мл	239 (108 : 409)	344 (23 : 543)	0,0004	0,309 0,071

Примечание. PQS – 2-гептил-3-гидрокси-4-хинолон; ННQ – 2-гептил-4-хинолон; IgG – иммуноглобулины класса G; s-IgA – секреторный иммуноглобулин A. *p* – достоверность по отношению к контрольной группе.

Note. PQS – 2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone; ННQ – 2-heptyl-4-quinolone; IgG – class G immunoglobulins; s-IgA – secretory immunoglobulin A. The *p*-value in relation to the control group.

проангиогенных факторов при злокачественных новообразованиях [15, 16]. С целью углубления существующих представлений о механизмах формирования подобных изменений при НМРЛ было изучено содержание в крови больных продуктов катаболизма триптофана *Pseudomonas aeruginosa* ННҚ и PQS.

Проведенные исследования показали, что содержание ННҚ в крови больных НМРЛ не отличается от такового у здоровых обследуемых. В то же время уровень PQS в крови у них в 2 раза выше, чем в контрольной группе.

Согласно современным представлениям ННҚ и PQS не продуцируются клетками тканей организма человека. Они являются биологически активными продуктами метаболизма триптофана у *Pseudomonas aeruginosa*. Более того, эти бактерии используют их в качестве аутоиндукторов, которые выступают в роли своеобразного химического сигнала, обеспечивающего межклеточные коммуникации бактерий (кворум-сенсинг) за счет регуляции скорости экспрессии соответствующих генов и связанной с ним регуляции вирулентности микроорганизма и его устойчивости к антибиотикам, а также повреждение тканей организма-хозяина, угнетение его иммунной системы и задержку репарации эпителия дыхательных путей [13, 14, 17]. Об этом, а также о повышении проницаемости сосудов, по-видимому, говорит наблюдаемое увеличение уровней VEGF и s-IgA в сыворотке наряду с неглубоким, хотя и статистически значимым снижением уровня IgG у больных по сравнению с донорами. Судя по таким данным, ответ на *Pseudomonas aeruginosa* у больных происходит преимущественно за счет воспалительной, а не иммунной реакции.

Согласно результатам исследований, активность PQS как аутоиндуктора многократно превышает таковую у ННҚ, который, в свою очередь, выступает в качестве предшественника в процессе синтеза PQS [17, 18].

С учетом данных литературы о влиянии PQS на состояние показателей гуморального иммунитета и уровень цито- и хемокинов как факторов воспаления [18, 19] мы провели корреляционный анализ изменений содержания PQS, иммуноглобулинов и VEGF в крови больных НМРЛ. В ходе исследования выявлена существенная корреляция между уровнем PQS и содержанием в крови IgG ($r = 0,313$) и s-IgA ($r = 0,722$). У больных НМРЛ обнаружена умеренная корреляционная связь между уровнями PQS и VEGF ($r = 0,309$).

Установленная обратная корреляционная зависимость между повышением уровня PQS и изменением содержания IgG в крови больных НМРЛ подтверждает известный факт влияния данного бактериального метаболита на иммунный ответ организма-хозяина [17, 18, 20]. В то же время корреляция между уровнями PQS и s-IgA указывает на вероятное участие PQS в регуляции возникновения острой фазы воспаления слизистых оболочек, о чем говорит значительное количество s-IgA в крови, связанное с повышением проницаемо-

сти капилляров и нарушением мукозальных барьеров при НМРЛ. Предположение о возможной роли PQS в развитии воспалительного процесса, в том числе в слизистой бронхов, подтверждается корреляционной взаимосвязью между его уровнем и содержанием VEGF в крови. Более того, возникающий сдвиг со стороны VEGF позволяет думать о существовании определенной зависимости между величиной накопления PQS в крови и выраженностью гипоксии в тканях.

Полученные данные указывают на особую роль PQS в развитии злокачественного процесса в организме. При этом возникает вопрос о причинах повышения уровня данного метаболита в крови больных НМРЛ. Согласно результатам исследования, присутствие подобного сдвига в крови связано с метаболизмом *Pseudomonas aeruginosa* как одного из потенциально патогенных представителей микрофлоры в организме человека. Можно предположить, что при раке легких ее рост усиливается, что отягощает течение основного заболевания.

Известно, что *Pseudomonas aeruginosa* способна образовывать бактериальные пленки в бронхах. Следствием этого являются формирование воспалительных изменений в бронхах, нарушение процессов их регенерации, торможение местной иммунной реакции и злокачественная трансформация клеток бронхиального эпителия [12, 14, 18].

В настоящее время в литературе активно обсуждается вопрос об участии микроорганизмов в развитии злокачественных заболеваний [1–4]. Однако сведения о том, что *Pseudomonas aeruginosa* способствует возникновению опухолевых процессов, отсутствуют. Полученные же нами данные позволяют предположить определенное значение данного микроорганизма в прогрессировании НМРЛ.

Еще одной вероятной причиной увеличения продукции PQS и роста *Pseudomonas aeruginosa* может быть проведение больным НМРЛ химиотерапии. Применение отдельных химиотерапевтических средств, в том числе антибиотиков, способствует развитию устойчивости микроорганизма к их эффекту [21], повышению вирулентности, усилению их роста и формированию в бронхах бактериальных пленок [12, 14, 20]. Одним из последствий этого могут быть описанные изменения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень PQS в крови больных НМРЛ в 2 раза превышает таковой у обследованных контрольной группы. На фоне данного сдвига у пациентов выявляется снижение содержания IgG, а также повышение уровней s-IgA и VEGF в крови. Все это отражает вероятный эффект данного бактериального метаболита на иммунный ответ организма-хозяина, его роль в регуляции острой фазы воспаления слизистых оболочек и выраженность тканевой гипоксии при НМРЛ.

С учетом того, что PQS в организме человека синтезируется только в процессе обмена триптофана бак-

териями *Pseudomonas aeruginosa* как постоянными представителями микрофлоры, можно прийти к заключению об усилении их роста в бронхах при НМРЛ. Независимо от причины появления подобного сдвига, его возникновение формирует предпосылки для отягощения течения основного заболевания и ухудшения прогноза. Несомненно, для проверки высказанных предположе-

ний о возможных причинах усиления продукции PQS и соответственно повышения роста *Pseudomonas aeruginosa* в организме больных НМРЛ необходимы специальные исследования. Всестороннее изучение данного вопроса позволит разработать принципиально новые подходы к терапии НМРЛ, поэтому оно станет предметом наших дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Багиров Н.С., Петухов И.Н., Дмитриев Н.В., Григорьевская З.В. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы. Злокачественные опухоли 2018;3(1):56–69. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69
- Bagirov N.S., Petukhov I.N., Dmitriev N.V., Grigorevskaia Z.V. Microbiom and cancer: is there interconnection? Literature review. Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors 2018;3(1):56–69. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69
- Aadra P.B., Matthew R.R., Scott J.B. The role of the microbiome in cancer development and therapy. CA Cancer J Clin 2017;67(4):326–44. DOI: 10.3322/caac.21398
- Sánchez-Alcoholado L., Ramos-Molina B., Otero A. et al. The Role of the gut microbiome in colorectal cancer development and therapy response. Cancers 2020;12(6):1406. DOI: 10.3390/cancers12061406
- Teles F.R.F., Alawi F., Castilho R.M., Wang Y. Association or causation? Exploring the oral microbiome and cancer links. J Dent Res 2020;99:1411–24. DOI: 10.1177/0022034520945242
- Maurice N.M., Bedi B., Sadikot R.T. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: host response and clinical implications in lung infections. Am J Respir Cell Mol Biol 2018;58(4):428–39. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0321TR
- Riquelme S.A., Liimatta K., Fok Lung T.W. et al. *Pseudomonas aeruginosa* utilizes host-derived itaconate to redirect its metabolism to promote biofilm formation. Cell Metab 2020;31(6):1091–106. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.017
- García-Núñez M., Martí S., Puig C. et al. Bronchial microbiome, PA biofilm-forming capacity and exacerbation in severe COPD patients colonized by *P. aeruginosa*. Future Microbiol 2017;12: 379–92. DOI: 10.2217/fmb-2016-0127
- Biswas A., Mehta H.J., Folch E.E. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: inter-relationships. Curr Opin Pulm Med 2018;24(2):152–60. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000451
- Patel B., Priefer R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease, lung infection, and/or inhaled corticosteroids use on potential risk of lung cancer. Life Sci 2022;294:120374. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120374
- Montagut E.J., Marco M.P. Biological and clinical significance of quorum sensing alkylquinolones: current analytical and bioanalytical methods for their quantification. Anal Bioanal Chem 2021;413(18):4599–618. DOI: 10.1007/s00216-021-03356-x
- Yang L., Yuan T.J., Wan Y. et al. Quorum sensing: a new perspective to reveal the interaction between gut microbiota and host. Future Microbiol 2022;17:293–309. DOI: 10.2217/fmb-2021-0217
- Liu Y.-C., Hussain F., Negm O. et al. Contribution of the alkylquinolone quorum-sensing system to the interaction of *Pseudomonas aeruginosa* with bronchial epithelial cells. Front Microbiol 2018;9–11. DOI: 10.3389/fmicb.2018.03018
- Azam M.W., Khan A.U. Updates on the pathogenicity status of *Pseudomonas aeruginosa*. Drug Discov Today 2019;24(1):350–9. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.07.003
- Wärrier A., Satyamoorthy K., Murali T.S. Quorum-sensing regulation of virulence factors in bacterial biofilm. Future Microbiol 2021;16:1003–21. DOI: 10.2217/fmb-2020-0301
- Liu C.Y., Xie W.G., Tian J.W., Li J. A comparative study on inflammatory factors and immune functions of lung cancer and pulmonary ground glass attenuation. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017;21(18):4098–103.
- Abolfathi H., Sheikhpour M., Shahraeini S.S. et al. Studies in lung cancer cytokine proteomics: a review. Expert Rev Proteomics 2021;18(1):49–64. DOI: 10.1080/14789450.2021.1892491
- Rampioni G., Falcone M., Heeb S. et al. Unravelling the genome-wide contributions of specific 2-alkyl-4-quinolones and PqsE to quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. PLoS Pathog 2016;12(11):e1006029. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006029
- Kim K., Kim Y.U., Koh B.H. et al. HHQ and PQS, two *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecules, down-regulate the innate immune responses through the nuclear factor-kappaB pathway. Immunology 2010;129:578–88. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03160.x
- Hansch G.M., Prior B., Brenner-Weiss G. et al. The *Pseudomonas* quinolone signal (PQS) stimulates chemotaxis of polymorphonuclear neutrophils. Appl Biomater Funct Mater 2014;12:21–6. DOI: 10.5301/jabfm.5000204
- Lin J., Cheng J., Wang Y., Shen X. The *Pseudomonas* quinolone signal (PQS): not just for quorum sensing anymore. Front Cell Infect Microbiol 2018;8:230. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00230
- Jing Y., Chen X., Li K. et al. Association of antibiotic treatment with immune-related adverse events in patients with cancer receiving immunotherapy. J Immunother Cancer 2022;10(1):e003779. DOI: 10.1136/jitc-2021-003779

Вклад авторов

А.В. Шестопалов: общее руководство исследованием, разработка научной концепции;
О.И. Кит: разработка научной концепции;
В.В. Давыдов: анализ результатов, написание текста статьи;
Я.М. Байзынова: статистическая обработка результатов, оформление иллюстративного материала;
И.А. Новикова: подбор материала для лабораторного исследования;
Е.Ю. Златник: анализ результатов, редактирование;
А.Б. Сагакянц: анализ результатов, статистическая обработка данных, редактирование;
С.А. Апполонова, Н.Е. Москалева: проведение исследования, сбор данных, анализ результатов;
С.А. Румянцев: анализ результатов.

Authors' contributions

A.V. Shestopalov: general guidance of the study, development of a scientific concept;
O.I. Kit: development of a scientific concept;
V.V. Davydov: analysis of results, article writing;
Ya.M. Baizyanova: statistical data processing, prepare illustration for article;
I.A. Novikova: selection of material for laboratory research;
E.Yu. Zlatnik: analysis of results, article editing;
A.B. Sagakyants: analysis of results, statistical data processing, article editing;
S.A. Appolonova, N.E. Moskaleva: research, data collection, analysis of results;
S.A. Rumyantsev: analysis of results.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Шестопалов / A.V. Shestopalov: <https://orcid.org/0000-0002-1428-7706>
О.И. Кит / O.I. Kit: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>
В.В. Давыдов / V.V. Davydov: <https://orcid.org/0000-0002-3347-1832>
Е.Ю. Златник / E.Yu. Zlatnik: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>
И.А. Новикова / I.A. Novikova: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>
А.Б. Сагакянц / A.B. Sagakyants: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>
С.А. Апполонова / S.A. Appolonova: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>
Н.Е. Москалева / N.E. Moskaleva: <https://orcid.org/0000-0002-7309-8913>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы по Госконтракту на выполнение научно-исследовательской работы по проекту «Количественное определение метаболитов триптофана, фенольных соединений в сыворотке крови и кале здоровых доноров и больных раком легкого методами высокоэффективной жидкостной хроматографии масс-спектрометрии и газовой хроматографии/масс-спектрометрии» (договор № 397 от 03.09.2020).

Funding. The study was carried out within the framework of research work under the State Contract for the implementation of research work under the project "Quantification of tryptophan metabolites and phenolic compounds in the blood serum and feces of healthy donors and patients with lung cancer by HPLC, mass spectrometry and gas chromatography/mass spectrometry" (contract No. 397 of 03.09.2020).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен советом по биоэтике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (протокол № 44 от 20.12.2019).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Centre for Oncology (protocol No. 44 of 20.12.2019). All patients gave written informed consent to participate in the study.