

Для цитирования: Лысенко Д.А., Колесников В.Е., Галина А.В., Владимирова Л.Ю., Шевченко А.Н., Ходакова Д.В., Кузнецова М.А., Шульга А.А., Власов С.Н. Изучение противоопухолевой активности индол-3-пропионовой кислоты и ее комбинации с химиопрепаратами в исследовании *in vivo*. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 54–61. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-54-61

For citation: Lysenko D.A., Kolesnikov V.E., Galina A.V., Vladimirova L.Yu., Shevchenko A.N., Khodakova D.V., Kuznetsova M.A., Shulga A.A., Vlasov S.N. *In vivo* study of the antitumor activity of indole-3-propionic acid and its combination with chemotherapy drugs. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 54–61. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-54-61

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ИНДОЛ-3-ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ КОМБИНАЦИИ С ХИМИОПРЕПАРАТАМИ В ИССЛЕДОВАНИИ *IN VIVO*

Д.А. Лысенко<sup>1</sup>, В.Е. Колесников<sup>1</sup>, А.В. Галина<sup>1</sup>, Л.Ю. Владимирова<sup>1</sup>,  
А.Н. Шевченко<sup>1</sup>, Д.В. Ходакова<sup>1</sup>, М.А. Кузнецова<sup>1</sup>, А.А. Шульга<sup>1</sup>,  
С.Н. Власов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России  
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-линия, 63

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

### Аннотация

**Актуальность.** Колоректальный рак (КРР) характеризуется высокой летальностью и развитием резистентности к терапии. Перспективным направлением является применение метаболитов микробиоты, таких как индол-3-пропионовая кислота (ИПК), обладающая иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью. **Цель исследования** – оценить противоопухолевую активность индол-3-пропионата *in vivo* на модели колоректального рака мыши. **Материал и методы.** Эксперимент проводили на 42 мышцах самках с подкожным КРР СТ26 (паспортизированная клеточная линия аденокарциномы толстой кишки мыши). После достижения объема опухоли 50–60 мм<sup>3</sup> животные были рандомизированы на 6 групп (n=7): контроль (раствор 0,9 % NaCl внутрибрюшинно и внутривентрикулярно), монотерапия ИПК (6 мг/кг, внутривентрикулярно), 5-фторурацил (5-FU) (25 мг/кг, внутрибрюшинно), оксалиплатин-РОНЦ (ОХА) (10 мг/кг, внутрибрюшинно), комбинации ИПК (6 мг/кг, внутривентрикулярно) + 5-FU (25 мг/кг, внутрибрюшинно) и ИПК (6 мг/кг, в/ж) + ОХА (10 мг/кг, внутрибрюшинно). Препараты вводили 3 раза в нед (Пн, Вт, Пт) в течение 3 нед. Оценка результатов проводилась через 1 нед после окончания лечения. Оценивали объем опухоли и процент торможения роста опухоли (ТРО). Статистический анализ выполняли с использованием U-критерия Манна–Уитни. **Результаты.** Монотерапия ИПК не оказывала значимого эффекта (ТРО=5,0 %). Химиопрепараты в монотерапии демонстрировали умеренную активность: ТРО для 5-FU – 22,9 %, для ОХА – 19,4 %. Наибольшая эффективность достигнута в группах комбинированной терапии: ТРО для ИПК + 5-FU – 31,9 %, для ИПК + ОХА – 30,1 %. Значимое торможение роста в этих группах регистрировалось с 18-го дня (на 4 дня раньше, чем при монотерапии цитостатиками). Токсичность, оцениваемая по динамике массы тела, отсутствовала во всех группах. **Обсуждение.** Полученные результаты демонстрируют, что ИПК не обладает самостоятельной цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток линии СТ26. Однако выявлен ее потенциал в комбинации со стандартными химиотерапевтическими препаратами. Более раннее и выраженное ТРО в группах с комбинированной терапией свидетельствует о способности ИПК ускорять развитие терапевтического ответа. **Заключение.** ИПК потенцирует противоопухолевую активность 5-FU и ОХА на модели КРР СТ26, не увеличивая системную токсичность. Полученные данные обосновывают дальнейшее изучение механизмов синергизма ИПК с химиопрепаратами и ее эффективности при других злокачественных новообразованиях.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, опухоль, СТ26, мыши линии Balb/c, *in vivo*, индол-3-пропионовая кислота.

## IN VIVO STUDY OF THE ANTITUMOR ACTIVITY OF INDOLE-3-PROPIONIC ACID AND ITS COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY DRUGS

D.A. Lysenko<sup>1</sup>, V.E. Kolesnikov<sup>1</sup>, A.V. Galina<sup>1</sup>, L.Yu. Vladimirova<sup>1</sup>,  
A.N. Shevchenko<sup>1</sup>, D.V. Khodakova<sup>1</sup>, M.A. Kuznetsova<sup>1</sup>, A.A. Shulga<sup>1</sup>,  
S.N. Vlasov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia  
63, 14-liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia  
29, Nakhichevansky per., Rostov-on-Don, 344022, Russia

### Abstract

**Background.** Colorectal cancer (CRC) is characterized by high mortality and the development of therapy resistance. Indole-3-propionic acid (IPA), a gut microbiota-derived metabolite, shows promise in treating colorectal cancer (CRC) by strengthening antitumor immunity and improving chemotherapy efficacy. **The aim of the study** was to evaluate the antitumor activity of indole-3-propionate *in vivo* using a mouse model of colorectal cancer. **Material and Methods.** The experiment was conducted on 42 female mice with subcutaneous CT26 CRC. After reaching a tumor volume of 50–60 мм<sup>3</sup>, the animals were randomized into 6 groups (n=7): control (0.9 % NaCl saline i.p. and p.o.), IPA monotherapy (6 mg/kg, p.o.), 5-fluorouracil (5-FU) (25 mg/kg, i.p.), oxaliplatin (OXA) (10 mg/kg, i.p.), combination IPA (6 mg/kg, p.o.) + 5-FU (25 mg/kg, i.p.) and IPA (6 mg/kg, p.o.) + OXA (10 mg/kg, i.p.). Drugs were administered 3 times per week (Mon, Wed, Fri) for 3 weeks. The results were assessed one week after the end of treatment. Tumor volume and tumor growth inhibition (TGI) percentage were evaluated. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U-test. **Results.** IPA monotherapy had no significant effect (TGI=5.0 %). Chemotherapeutic agents in monotherapy demonstrated moderate activity: TGI 22.9 % for 5-FU and 19.4 % for OXA. The greatest efficacy was achieved in the combination therapy groups: TGI 31.9 % for IPA + 5-FU and 30.1 % for IPA + OXA. Statistically significant growth inhibition in these groups was registered from day 18 (4 days earlier than with cytostatic monotherapy). Toxicity, assessed by body weight dynamics, was absent in all groups. **Discussion.** The results obtained demonstrate that IPA does not possess independent cytotoxic activity against CT26 tumor cells. However, its potential in combination with standard chemotherapeutic drugs was revealed. Earlier and more pronounced TGI in the combination therapy groups indicates the ability of IPA to accelerate the development of a therapeutic response. **Conclusion.** IPA potentiates the antitumor activity of 5-FU and OXA on the CT26 CRC model without increasing systemic toxicity. The obtained data justify further study of the mechanisms of IPA synergy with chemotherapeutic agents and its efficacy in other malignant neoplasms.

**Key words:** colorectal cancer, tumor, CT26, Balb/c mice, *in vivo*, indole-3-propionic acid.

### Введение

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется около 300 000 случаев смерти от злокачественных новообразований, при этом отмечается устойчивый рост заболеваемости. По распространенности рак желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимает лидирующее положение [1]. Среди них колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее часто диагностируемых и представляет собой серьезную медико-социальную проблему [2, 3]. Широко применяемые методы лечения, включая хирургию, лучевую и химиотерапию, влекут за собой ряд серьезных ограничений, главными из которых являются неспецифичность воздействия, цитотоксичность в отношении здоровых клеток и развитие резистентности [4]. Это обуславливает необходимость поиска новых эффективных и малотоксичных препаратов с избирательным противоопухолевым действием.

В последние годы активно изучается роль микробиоты в онкогенезе и эффективности терапии [5–7]. Показано, что состав микробного сообщества ассоциирован с ответом на лечение при различных типах рака, включая опухоли ЖКТ [8]. Одним из ключевых механизмов влияния микробиома является модуляция иммунного ответа, в частности, через активацию арилгидрокарбонового рецептора (AhR) и подавление активности гистондеацетилазы [9].

Индол-3-пропионовая кислота (ИПК) – важный метаболит микробиоты, который образуется при деградации триптофана. Продемонстрировано ее прямое противоопухолевое действие при раке молочной железы посредством активации AhR и рецептора прегнана X (PXR) [10], а также способность улучшать ответ на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Предполагает-

ся, что ИПК модулирует дифференцировку CD8+ Т-клеток, способствуя формированию популяции предшественников истощенных Т-клеток через эпигенетические механизмы [11].

Хотя связь между составом микробиома и эффективностью терапии рака ЖКТ установлена [8], роль ИПК в этом процессе остается малоизученной. Учитывая полученные данные для других нозологий, можно предположить потенциал ИПК в повышении эффективности лечения злокачественных новообразований ЖКТ.

**Цель исследования** – оценить противоопухолевую активность индол-3-пропионовой кислоты *in vivo* на модели колоректального рака мыши.

### Материал и методы

Реципиентами опухолевого материала являлись мыши линии Balb/c в возрасте 7–9 нед, массой 22–25 г. Животных содержали в SPF-зоне вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в системе индивидуально-вентилируемых клеток при температуре 21–23 °С и влажности воздуха в помещениях 40–70 %. Режим день/ночь составлял 12/12 ч. Животным *ad libitum* предоставлялись корм и вода, которые предварительно автоклавировали.

Для создания моделей использовали опухолевую культуру линии клеток колоректальной карциномы мыши (СТ26) – это паспортизированная клеточная линия аденокарциномы толстой кишки мыши («AddexBio», США). Культуру опухолевых клеток вводили подкожно в правый бок мыши в количестве  $5 \times 10^6$  клеток на мышь в объеме 0,2 мл питательной среды RPMI-1640, дополненной 10 % эмбриональной бычьей сывороткой («Gibco», США). В работе использовали препараты ИПК («Sigma-Aldrich», США), оксалиплатин-РОНЦ (ОХА) (РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Россия) и 5-фторурацил (5-FU) (ООО «Компания Деко», Россия).

Оценку состояния животных, их взвешивание и замеры опухолевых узлов выполняли два раза в неделю (Вт, Пт) в течение 4 нед.

Объем опухолевых узлов вычисляли по формуле [12]:

$$V=LW^2/2,$$

где L и W – линейные размеры опухоли (длина и ширина, соответственно).

После достижения опухолевыми узлами объема 50–60 мм<sup>3</sup> животных рандомизировали на 6 групп (n=7) с выравниванием по среднему объему опухоли для минимизации исходных различий между когортами. Животные первой группы получали ИПК внутривентриально через зонд в виде суспензии в 1 % крахмальном клейстере в дозе 6 мг/кг 3 раза в неделю; животные второй группы – 5-FU внутривентриально в дозе 25 мг/кг 3 раза в неделю; животные третьей группы – ОХА внутривентриально в дозе 10 мг/кг 3 раза в неделю; животные четвертой группы – комбинацию ИПК (6 мг/кг, внутривентриально) и 5-FU (25 мг/кг, внутривентри-

ально); животные пятой группы – комбинацию ИПК (6 мг/кг, внутривентриально) и ОХА (10 мг/кг, внутривентриально). Объемы всех вводимых препаратов составляли 0,2 мл. Шестая контрольная группа получала эквивалентные объемы растворителей: 0,9 % раствор NaCl внутривентриально и 1 % крахмальным клейстером внутривентриально 3 раза в нед. Экспериментальную терапию проводили в течение 3 нед. По окончании введения препаратов выполнялось наблюдение в течение еще 1 нед. Таким образом, продолжительность всего эксперимента составила 4 нед [10]. Эффективность терапии оценивали по проценту торможения роста опухоли (ТРО, %), рассчитанному по формуле [12]:

$$\text{ТРО (\%)} = (V_k - V_0) / V_k \times 100 \%,$$

где  $V_k$  и  $V_0$  – средний объем опухоли (мм<sup>3</sup>) в контрольной и в сравниваемой опытной группе соответственно.

Дизайн эксперимента представлен в табл. 1. Манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986) [13].

Для статистического анализа данных использовали программное обеспечение Microsoft Excel 2013 и Statistica 10. Для сравнения показателей между группами применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p \leq 0,05$ . Данные в таблицах представлены как медиана, 1 и 3 квартили. Для контроля уровня семейной ошибки при проведении множественных сравнений была применена поправка Бонферрони.

### Результаты

Установлено, что на 25-й день эксперимента средние объемы опухолевых узлов в контрольной группе составили  $987,4 \pm 51,2$  мм<sup>3</sup>, в группе, получавшей 5-FU, –  $760,3 \pm 51,2$  мм<sup>3</sup>, в группе, получавшей ОХА, –  $795,9 \pm 56,4$  мм<sup>3</sup>, что в обеих группах в 1,2 раза ниже по сравнению с контролем, а в комбинированных группах в 1,4 раза ниже; так, в группе, получавшей ИПК в комбинации с 5-FU, –  $671,5 \pm 66,2$  мм<sup>3</sup>, в группе, получавшей ИПК в комбинации с ОХА, –  $690,6 \pm 63,1$  мм<sup>3</sup> соответственно; в группе, получавшей ИПК, –  $937,8 \pm 62,5$  мм<sup>3</sup>. Значимые различия с контрольной группой зарегистрированы в группах, получавших лечение 5-FU, ОХА (с 22-го дня эксперимента) ( $p=0,0485$  и  $0,0207$  соответственно), а также в группах, получавших ИПК в комбинации с 5-FU и в комбинации ОХА (с 18-го дня эксперимента) ( $p=0,01086$  и  $0,0130$  соответственно). Объемы опухолей в группе монотерапии ИПК и в контрольной группе оставались сопоставимыми на всех этапах проведения исследования. Динамика средних объемов опухолевых узлов представлена в табл. 2.

Несмотря на развитие опухолевой кахексии у животных контрольной группы, динамика средней

Таблица 1/Table 1

**Дизайн эксперимента по изучению противоопухолевой активности индол-3-пропионовой кислоты в монотерапии и в комбинации с химиопрепаратами**

**The experiment design for studying the antitumor activity of indole-3-propionic acid in monotherapy and in combination with chemotherapy drugs**

Группа/ Group	Препарат(ы)/ Medication(s)	Доза/ Dose	Режим введения/ Dose administration regimen	Способ введения/ Method of administration
1	Индол-3-пропионовая кислота/ Indole-3-propionic acid	6 мг/кг/ 6 mg/kg	3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri)	в/ж/ i.g.
2	5-фторурацил/5-fluorouracil	25 мг/кг/ 25 mg/kg	3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri)	в/б/ i.p.
3	Оксалиплатин/Oxaliplatin	10 мг/кг/ 10 mg/kg	3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri)	в/б/ i.p.
4	Индол-3-пропионовая кислота/ Indole-3-propionic acid	6 мг/кг/ 6 mg/kg	3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri)	в/ж/ i.g.
	5-фторурацил/5-fluorouracil	25 мг/кг/ 25 mg/kg	3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri)	в/б/ i.p.
5	Индол-3-пропионовая кислота/ Indole-3-propionic acid	6 мг/кг/ 6 mg/kg	3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri)	в/ж/ i.g.
	Оксалиплатин/Oxaliplatin	10 мг/кг/ 10 mg/kg	3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri)	в/б/ i.p.
		3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri)	в/б/ i.p.	
6	0,9 % раствор NaCl/ 0,9 % saline solution (NaCl)	–	3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri)	и.п. i.p.
		–	3 раза в нед (Пн, Ср, Пт)/ 3 times per week (Mon, Wed, Fri)	в/ж/ i.g.

Примечания: в/б – внутривнутрибрюшинное введение вещества; в/ж – внутривнутрижелудочное введение вещества; таблица составлена авторами.

Notes: – i.p. – intraperitoneal administration; i.g. – intragastric administration; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

**Динамика изменения средних объемов опухолевых узлов в исследуемых группах**  
**Dynamics of changes in average tumor node volumes in the study groups**

Группа/ Group	Показатель/ Parameter	Сутки после имплантации/A day after implantation							
		1	4	8	11	15	18	22	25
1	Медиана/Median	51	142,6	234,3	335,2	481,4	718,8	845,2	935,3
	1 квартиль/1 quartile	49,4	129,8	232,6	326,7	473,9	686,9	830,3	925,7
	3 квартиль/3 quartile	52,3	159,7	261,4	349,9	567,6	785,4	845,2	945,9
2	Медиана/Median	52,1	120,1	217,2	344,2	496,3	635,9	712,3	759,2
	1 квартиль/1 quartile	50,1	113,2	202,9	334,5	481,8	615,2	690,2	742,5
	3 квартиль/3 quartile	54,5	122,2	221,7	351,9	504,8	655,0	721,1	793,4
	p							*0,0485	*0,0122
3	Медиана/Median	50,8	125,5	221,8	343,5	484,5	656,0	730,8	785,1
	1 квартиль/1 quartile	48,3	120,9	216,2	334,6	477,7	635,7	710,6	751,7
	3 квартиль/3 quartile	54,9	131,9	232,5	359,2	504,4	665,0	755,9	863,7
	p							*0,0207	*0,0455
4	Медиана/Median	48,8	107,2	202,5	315,0	465,2	560,3	600,9	685,2
	1 квартиль/1 quartile	46,2	103,5	194,8	302,5	418,9	525,8	578,8	595,1
	3 квартиль/3 quartile	50,5	111,0	208,9	328,3	525,8	632,7	655,7	716,3
	p						*0,0109	*0,0465	*0,0106
5	Медиана/Median	48,4	107,8	205,2	319,7	450,9	520,1	622,4	701,3
	1 квартиль/1 quartile	44,6	100,1	192,3	302,8	425,4	515,7	555,7	650,8
	3 квартиль/3 quartile	52,8	115,6	215,8	335,4	472,7	615,0	640,4	718,4
	p						*0,0130	*0,0477	*0,0186
6	Медиана/Median	53,1	148	256,3	418,4	540,2	719,8	848,3	981,7
	1 квартиль/1 quartile	43,6	132,8	234,9	356,6	487,5	712,5	834,7	924,7
	3 квартиль/3 quartile	54,9	168,7	272,5	433,4	594,7	815,7	968,2	1028,7

Примечания: \* – различия являются значимыми по сравнению с контролем при p≤0,05; таблица составлена авторами.

Notes: \* – the differences are statistically significant at p≤0.05 compared to the control; created by the authors.

**Эффективность лечения лабораторных животных в эксперименте**  
**Effectiveness of treatment of laboratory animals in the experiment**

Группа/ Group	Показатели/Parameters			
	Медиана объема, мм <sup>3</sup> / Median volume, mm <sup>3</sup> (IQR)	Индекс торможения роста опухоли (ТРО)/ Tumor growth inhibition (TGI),	1 квартиль/ 1 quartile (Q1)	3 квартиль/ 3 quartile (Q3)
1	935,3 (925,6–965,8)	5,0 %	925,7	945,9
2	759,2 (593,4–760,8)	19,4 %	742,5	793,4
3	785,1 (735,1–874,9)	22,9 %	751,7	863,7
4	685,2 (593,4–760,8)	30,0 %	595,1	716,3
5	701,3 (572,5–785,2)	31,9 %	650,8	718,4
6	981,7 (870,2–1168,4)	–	924,7	1028,7

Примечания: данные представлены как медиана (25-й; 75-й перцентиль); индекс торможения рассчитан относительно контрольной группы; таблица составлена авторами.

Notes: the data is presented as the median (25th; 75th percentile); the braking index is calculated relative to the control group; created by the authors.

массы тела не имела существенных межгрупповых различий на протяжении эксперимента, что, вероятно, объясняется компенсаторным эффектом массы растущей опухоли, при общих колебаниях в рамках  $\pm 6\%$ .

Наибольший показатель ТРО был зарегистрирован в группах комбинированной терапии: 31,9 % для комбинации ИПК + 5-FU и 30,1 % – для ИПК + ОХА. В то же время монотерапия ИПК продемонстрировала наименьшую эффективность, показав значение всего 5,0 %. Эффект монотерапии цитостатиками был умеренным, что составило 22,9 % для 5-FU и 19,4 % для ОХА (табл. 3).

### Обсуждение

Настоящее исследование демонстрирует, что комбинация ИПК со стандартными химиотерапевтическими агентами приводит к подавлению роста опухоли в модели КРР у мышей. Ключевым аспектом является наблюдение потенцирующего эффекта, при котором комбинированная терапия улучшает монотерапию цитостатиками, что проявляется в более раннем наступлении и большей выраженности противоопухолевого ответа. При этом отсутствие самостоятельной цитотоксичности ИПК и сохранение стабильной массы тела животных указывают на ее благоприятный профиль безопасности в качестве модулятора эффективности химиотерапии.

Основываясь на полученных данных и известных литературных источниках, можно предложить несколько взаимодополняющих молекулярных механизмов, лежащих в основе выявленного взаимодействия ИПК с 5-FU и ОХА. Центральную роль в опосредовании эффектов ИПК играют два ядерных рецептора: AhR и PXR [14, 15].

#### *Взаимодействие с рецептором AhR и модуляция микроокружения опухоли*

ИПК, выступая лигандом AhR, может влиять на несколько процессов, критических для успеха химиотерапии. AhR-зависимая активация генов

детоксикации (например, ген, кодирующий цитохром P450 1A1) теоретически может модифицировать внутриклеточный метаболизм. Однако в контексте комбинированной терапии более существенным представляется иммуномодулирующий потенциал AhR-сигналинга. Активация AhR ИПК способна подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли) и IL-6 (цитокин, относящийся к группе противовоспалительных цитокинов) [10, 16], тем самым снижая проопухолевое воспаление в микроокружении. Это может улучшать проникновение химиопрепаратов в опухоль и ослаблять их цитотоксичность в отношении здоровых тканей (например, кишечного эпителия), что косвенно подтверждается отсутствием потери массы тела у животных. Кроме того, данные литературы указывают на способность AhR-лигандов регулировать дифференцировку Т-лимфоцитов [11], что открывает гипотезу о косвенной иммунной активации в сингенной модели.

#### *Активация рецептора PXR и цитопroteкция здоровых тканей. ИПК также является лигандом рецептора PXR*

Классическая роль PXR – индукция экспрессии транспортных белков (Р-гликопротеин) и ферментов метаболизма ксенобиотиков (CYP3A4). В контексте химиотерапии это может рассматриваться как фактор потенциального лекарственного взаимодействия. Однако ключевой для объяснения адьювантного эффекта ИПК, вероятно, является ее способность через путь PXR/ACBP (ацил-КоА-связывающий белок) оказывать цитопротекторное действие [15, 17]. Активация этого пути способствует стабилизации клеточных мембран и подавлению апоптоза, индуцированного стрессом. Мы предполагаем, что ИПК, активируя PXR в клетках слизистой кишечника и костного мозга, может повышать их устойчивость к побочным эффектам химиотерапии (мукозит, миелосупрессия), позволяя поддерживать более интенсивный или про-

должительный режим лечения [18]. Эта гипотеза согласуется с отсутствием признаков системной токсичности в нашем эксперименте.

### Прямое влияние на клеточный гомеостаз и апоптоз

Помимо рецептор-опосредованных эффектов, ИПК обладает выраженными антиоксидантными свойствами, не проявляя прооксидантной активности в физиологических условиях. Известно, что цитотоксическое действие многих химиопрепаратов, включая оксалиплатин, частично опосредовано индукцией окислительного стресса в опухолевых клетках. Можно предположить, что ИПК, модулируя редокс-статус, может усиливать этот проапоптотический сигнал в опухолевых клетках, одновременно защищая нормальные ткани [19]. Этот баланс между прооксидантным действием в опухоли (в комбинации с химиопрепаратами) и антиоксидантной защитой здоровых клеток требует дальнейшего изучения [20, 21].

Таким образом, наблюдаемое потенцирование противоопухолевой активности, вероятно, является результатом сложного взаимодействия нескольких механизмов: модуляции иммунного и воспалительного ответа через AhR, цитопротекции здоровых тканей через PXR/ACBP-путь и возможного влияния на окислительный стресс. Важно подчеркнуть, что выявленный эффект носит предварительный характер ввиду небольшого размера выборки. Для

подтверждения предложенных механизмов необходимы дальнейшие исследования, включающие оценку экспрессии генов-мишеней AhR/PXR, анализ инфильтрации опухоли иммунными клетками и прямое сравнение профилей окислительного стресса в опухолевой и нормальной тканях на фоне комбинированной терапии.

Важным ограничением работы является небольшой размер выборки: минимальная численность группы составила 7. Это снизило статистическую мощность анализа, поэтому выводы носят предварительный характер и требуют подтверждения в исследованиях с более крупными выборками. Тем не менее выявленные тенденции могут быть полезны для формирования гипотез в будущих работах.

### Заключение

Проведенное на модели подкожных ксенотрансплантатов КРР СТ26 исследование демонстрирует, что ИПК обладает потенциалом в качестве адьювантного средства к стандартной химиотерапии, усиливая противоопухолевую активность 5-FU и ОХА. Полученные данные об эффективности комбинированной терапии на данной экспериментальной модели создают основу для дальнейших исследований, направленных на изучение молекулярных механизмов выявленного синергизма, оптимизацию режимов дозирования и оценку эффективности при других типах опухолей и путях введения.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хайлова Ж.В., Каприн А.Д., Иванов С.А., Комаров Ю.И., Шахзадова А.О., Михайлов И.А., Омеляновский В.В. Результаты эпидемиологического мониторинга заболеваемости, смертности, распространенности злокачественных новообразований на основе действующего государственного ракового регистра. Менеджер здравоохранения. 2024;11: 39–51. [Khailova Zh.V., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Komarov Yu.I., Shakhzadova A.O., Mikhailov I.A., Omelyanovsky V.V. Results of epidemiological monitoring of morbidity, mortality, prevalence of malignant neoplasms based on the current state cancer registry. Manager Zdravoochraneniya. 2024; 11: 39–51. (in Russian)]. doi: 10.21045/1811-0185-2024-11-39-51. EDN: DFKZBO.
2. Кут О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Тимошкина Н.Н., Харатегзов Д.А., Каймакчи Д.О., Полуэктов С.И., Дашков А.В., Гудцкова Т.Н. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. Колопроктология. 2021; 20(2): 42–49. [Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Timoshkina N.N., Kharategzov D.A., Kaymakchi D.O., Poluektov S.I., Dashkov A.V., Gudskova T.N. Prognostic factors in colorectal cancer. Coloproctology. 2021; 20(2): 42–49. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49. EDN: OUYFXI.
3. Калмыкова Э.О., Ищенко Р.В., Стукалова О.Ю., Филимонов Д.А. Улучшение отдаленных результатов лечения больных олигометастатическим колоректальным раком путем применения комбинированного подхода. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(4): 20–28. [Kalmykova E.O., Ishchenko R.V., Stukalova O.Yu., Filimonov D.A. Improvement of long-term treatment results in oligometastatic colorectal cancer patients by using a combined approach. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(4): 20–28. (in Russian)]. doi: 10.37748/2686-9039-2024-5-4-3. EDN: CCTLUM.
4. Максимова П.Е., Голубинская Е.П., Сеферов Б.Д., Зяблицкая Е.Ю. Колоректальный рак: эпидемиология, канцерогенез, молекулярно-генетические и клеточные механизмы резистентности к терапии (аналитический обзор). Колопроктология. 2023; 22(2): 160–71. [Maksimova P.E., Golubinskaya E.P., Seferov B.D., Zyabliiska E.Yu. Colorectal cancer: epidemiology, carcinogenesis, molecular subtypes and cellular mechanisms of therapy resistance (analytical review). Coloproctology. 2023; 22(2): 160–71. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-2-160-171. EDN TWZBRV.
5. Sári Z., Mikó E., Kovács T., Jankó L., Csonka T., Lente G., Sebő É., Tóth J., Tóth D., Arkosy P., Boratkó A., Ujlaki G., Török M., Kovács I., Szabó J., Kiss B., Méhes G., Goedert J.J., Bai P. Indolepropionic Acid, a Metabolite of the Microbiome, Has Cytostatic Properties in Breast Cancer by Activating AHR and PXR Receptors and Inducing Oxidative Stress. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(9): 2411. doi: 10.3390/cancers12092411.
6. Sehgal R., Ilha M., Vaittinen M., Kaminska D., Männistö V., Kärjä V., Tuomainen M., Hanhineva K., Romeo S., Pajukanta P., Pihlajamäki J., de Mello V.D. Indole-3-Propionic Acid, a Gut-Derived Tryptophan Metabolite, Associates with Hepatic Fibrosis. *Nutrients*. 2021; 13(10): 3509. doi: 10.3390/nu13103509.
7. Li W., Deng Y., Chu Q., Zhang P. Gut microbiome and cancer immunotherapy. *Cancer Lett*. 2019; 447: 41–47. doi: 10.1016/j.canlet.2019.01.015.
8. Ou B., Zhao J., Guan S., Lu A. Survival of Colorectal Cancer in Patients With or Without Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(3): 881–89. doi: 10.1007/s10620-015-3940-1.
9. Jonker J.W., Liddle C., Downes M. FXR and PXR: potential therapeutic targets in cholestasis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012; 130(3-5): 147–58. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.06.012.
10. Sári Z., Mikó E., Kovács T., Jankó L., Csonka T., Lente G., Sebő É., Tóth J., Tóth D., Arkosy P., Boratkó A., Ujlaki G., Török M., Kovács I., Szabó J., Kiss B., Méhes G., Goedert J.J., Bai P. Indolepropionic Acid, a Metabolite of the Microbiome, Has Cytostatic Properties in Breast Cancer by Activating AHR and PXR Receptors and Inducing Oxidative Stress. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(9): 2411. doi: 10.3390/cancers12092411.
11. Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Новикова И.А., Максимов А.Ю., Шатова О.П., Апполонова С.А., Москалева Н.Е., Румянцев С.А., Шестопалов А.В. Метаболизм триптофана при различном эффекте иммунотерапии мелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1/PD-L1. Успехи молекулярной онкологии. 2022; 9(2): 89–96. [Zlatnik E.Yu., Sagakyants A.B., Novikova I.A., Maksimov A.Yu., Shatova O.P., Appolonova S.A., Moskaleva N.E., Rumyantsev S.A., Shestopalov A.V. Metabolism of tryptophan in non-small lung cancer patients with different effect of PD-1/PD-L1 inhibitors immunotherapy. *Advances in Molecular Oncology* 2022; 9(2): 89–96. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-89-96. EDN: LKDLUM.

12. Лукбанова Е.А., Заикина Е.В., Саятин Ю.А., Гусаков Е.А., Филиппова С.Ю., Златник Е.Ю., Волкова А.В., Курбанова Л.З., Ходакова Д.В., Каймакчи Д.О., Лазутин Ю.Н., Шевченко А.Н., Пандова О.В. Оценка противоопухолевого эффекта 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорохинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на подкожных ксеногraftах культуры опухолевых клеток А-549. Альманах клинической медицины. 2021; 49(6): 396–404. [Lukbanova E.A., Zaikina E.V., Sayatin Yu.A., Gusakov E.A., Filippova S.Yu., Zlatnik E.Yu., Volkova A.V., Kurbanova L.Z., Khodakova D.V., Kaymakchi D.O., Lazutin Ju.N., Shevchenko A.N., Pandova O.V. Assessment of an antitumor effect of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in A-549 tumor cell subcutaneous xenografts. Almanac of Clinical Medicine. 2021; 49(6): 396–404. (in Russian)]. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-021. EDN: ZVCWFZ.

13. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: [заключена в Страсбурге 18 марта 1986 г.]. [ETS № 123]. Совет Европы. [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes: [Strasbourg, 18 March 1986]. [ETS No. 123]. Council of Europe. (in Russian)]. [Internet]. [cited 11.03.2026]. URL: <https://www.msu.ru/bioetika/doc/konv.doc>.

14. Venkateswaran N., Garcia R., Lafita-Navarro M.C., Hao Y.H., Perez-Castro L., Nogueira P.A.S., Solmonson A., Mender I., Kilgore J.A., Fang S., Brown I.N., Li L., Parks E., Lopes Dos Santos I., Bhaskar M., Kim J., Jia Y., Lemoff A., Grishin N.V., Kinch L., Xu L., Williams N.S., Shay J.W., DeBerardinis R.J., Zhu H., Conacci-Sorrell M. Tryptophan fuels MYC-dependent liver tumorigenesis through indole 3-pyruvate synthesis. Nat Commun. 2024; 15(1): 4266. doi: 10.1038/s41467-024-47868-3.

15. Flannigan K.L., Nieves K.M., Szczepanski H.E., Serra A., Lee J.W., Alston L.A., Ramay H., Mani S., Hirota S.A. The Pregnane X Receptor

and Indole-3-Propionic Acid Shape the Intestinal Mesenchyme to Restrain Inflammation and Fibrosis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2023; 15(3): 765–95. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.10.014.

16. Owe-Larsson M., Drobek D., Iwaniak P., Kloc R., Urbanska E.M., Chwil M. Microbiota-Derived Tryptophan Metabolite Indole-3-Propionic Acid-Emerging Role in Neuroprotection. Molecules. 2025; 30(17): 3628. doi: 10.3390/molecules30173628.

17. Xiao H.W., Cui M., Li Y., Dong J.L., Zhang S.Q., Zhu C.C., Jiang M., Zhu T., Wang B., Wang H.C., Fan S.J. Gut microbiota-derived indole 3-propionic acid protects against radiation toxicity via retaining acyl-CoA-binding protein. Microbiome. 2020; 8(1): 69. doi: 10.1186/s40168-020-00845-6.

18. Kim C.S., Jung S., Hwang G.S., Shin D.M. Gut microbiota indole-3-propionic acid mediates neuroprotective effect of probiotic consumption in healthy elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial and in vitro study. Clin Nutr. 2023; 42(6): 1025–33. doi: 10.1016/j.clnu.2023.04.001.

19. Li J., Zhang L., Wu T., Li Y., Zhou X., Ruan Z. Indole-3-propionic Acid Improved the Intestinal Barrier by Enhancing Epithelial Barrier and Mucus Barrier. J Agric Food Chem. 2021; 69(5): 1487–95. doi: 10.1021/acs.jafc.0c05205.

20. Jia D., Kuang Z., Wang L. The role of microbial indole metabolites in tumor. Gut Microbes. 2024; 16(1): 2409209. doi: 10.1080/19490976.2024.2409209.

21. Pi Z., Liu W., Mao W. One size might fit all: Indole-3-propionic acid potentiates pan-cancer immunotherapy. Cell Host Microbe. 2024; 32(5): 627–30. doi: 10.1016/j.chom.2024.03.011.

Поступила/Received 05.12.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 12.03.2026

Принята к публикации/Accepted 16.03.2026

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лысенко Даниил Александрович**, аспирант отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0009-0006-7552-7618.

**Колесников Владимир Евгеньевич**, доктор медицинских наук, колопроктолог отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-9979-4095.

**Галина Анастасия Владимировна**, младший научный сотрудник Испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0001-7823-3865.

**Владимирова Любовь Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-4822-5044.

**Шевченко Алексей Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением онкоурологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-9468-134X.

**Ходакова Дарья Владиславовна**, научный сотрудник Испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0003-3753-4463.

**Кузнецова Марина Александровна**, патологоанатом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0003-0421-8624.

**Шульга Анна Александровна**, младший научный сотрудник Испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0009-0006-1125-2897.

**Власов Сергей Николаевич**, студент лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0003-3289-8436.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Лысенко Даниил Александрович**: написание статьи.

**Колесников Владимир Евгеньевич**: разработка концепции научной работы, общее руководство проектом, написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Галина Анастасия Владимировна**: сбор материала исследования.

**Владимирова Любовь Юрьевна**: разработка концепции научной работы, общее руководство проектом, редактирование статьи.

**Шевченко Алексей Николаевич**: анализ научной работы, статистическая обработка данных, обзор литературы, написание статьи.

**Ходакова Дарья Владиславовна**: сбор материала исследования, научное редактирование.

**Кузнецова Марина Александровна**: редактирование статьи, внесение ценного интеллектуального содержания.

**Шульга Анна Александровна**: статистическая обработка данных.

**Власов Сергей Николаевич:** сбор материала исследования.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

### **Финансирование**

*Исследование было проведено в рамках государственного задания № 124022100044-2 «Поиск натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорректирующими свойствами на моделях in vitro и in vivo» (TKIQ-2024-0003).*

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### **Соответствие принципам этики**

*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии (Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-линия, 63), протокол № 6/224 от 10.09.24.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Daniel A. Lysenko**, Postgraduate, Department of Abdominal Oncology No. 2, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0009-0006-7552-7618.

**Vladimir E. Kolesnikov**, MD, DSc, Coloproctologist, Department of Abdominal Oncology No. 2, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9979-4095.

**Anastasia V. Galina**, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-7823-3865.

**Lyubov Yu. Vladimirova**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-4822-5044.

**Alexey N. Shevchenko**, MD, DSc, Professor, Head of the Urologic Oncology Department, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9468-134X.

**Daria V. Khodakova**, Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-3753-4463.

**Marina A. Kuznetsova**, MD, Pathologist, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0421-8624.

**Anna A. Shulga**, Junior Researcher, Testing Laboratory Center, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0009-0006-1125-2897.

**Sergey N. Vlasov**, student, Faculty of Medicine and Prevention, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 000-0003-3289-8436.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Daniel A. Lysenko:** manuscript writing.

**Vladimir E. Kolesnikov:** study concept, general project management, manuscript writing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Anastasia V. Galina:** data collection.

**Lyubov Yu. Vladimirova:** study concept, general project management, editing of the manuscript.

**Alexey N. Shevchenko:** analysis of scientific work, statistical data processing, literature review, manuscript writing.

**Daria V. Khodakova:** collection of research material, scientific editing.

**Marina A. Kuznetsova:** editing of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Anna A. Shulga:** statistical data processing.

**Sergey N. Vlasov:** collecting research material.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

### **Funding**

*The study was conducted within the framework of the state task No. 124022100044-2 “Search for natural and synthetic secondary plant metabolites with antitumor and immunocorrecting properties in in vitro and in vivo models” (TKIQ-2024-0003).*

### **Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

### **Compliance with Ethical Standards**

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of National Medical Research Center of Oncology (63, 14-liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia), protocol No. 6/224 dated September 10, 2024.*