УДК 616.379-008.64-002-07+616-056.527+612.015.38+577
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.13.36.003

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Марина Юрьевна Комиссарова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:
Марина Юрьевна Комиссарова — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ, заместитель главного врача по госпитализации клиники. E-mail: komissarova_m_u@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-1533-4498

Для цитирования: Комиссарова М.Ю. Кишечная микробиота и заболевания поджелудочной железы // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 37–49. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.13.36.003

Поступила: 06.03.2023 **Одобрена: 11.04.2023** **Принята к печати: 28.04.2023**

Резюме. В обзоре представлены научные данные об особенностях и механизмах формирования кишечной микробиоты при различных заболеваниях поджелудочной железы, а также факторах, влияющих на хронический воспалительный процесс.

Ключевые слова: *кишечная микробиота; заболевания поджелудочной железы; панкреатит; сахарный диабет; метаболический синдром.*

GUT MICROBIOTA AND PANCREATIC DISEASES

© Marina Yu. Komissarova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:
Marina Yu. Komissarova — PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics of the National Medical Research Center, Deputy Chief Doctor for Hospitalization of the Clinic. E-mail: komissarova_m_u@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-1533-4498

For citation: Komissarova MYu. Gut microbiota and pancreatic diseases. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(2):37–49. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.13.36.003

Received: 06.03.2023 **Revised: 11.04.2023** **Accepted: 28.04.2023**

Abstract. This review presents scientific data on the features and mechanisms of the formation of gut microbiota in various pancreatic diseases, as well as factors affecting chronic inflammatory processes.

Key words: *gut microbiota; pancreatic diseases; pancreatitis; diabetes mellitus; metabolic syndrome.*

Состояние кишечной микробиоты значительно влияет на возникновение и развитие заболеваний поджелудочной железы. Исследования, проведенные в экспериментальных условиях и при клиническом наблюдении, подтверждают связь между микробиомом кишечника и хроническим воспалением поджелудочной железы. Кроме того, механизм хронического воспаления, связанный с дисбиозом, может иметь комплексный эффект в возникновении таких состояний как панкреатит, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, опухоли поджелудочной железы. Изменения микробиоценоза кишечника могут быть как первичными, так и вторичными и влиять на состояние органа, не имеющего своей собственной микробиоты.

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ ПРИ ОСТРОМ, ХРОНИЧЕСКОМ И АУТОИММУННОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Изменения кишечного микробиома возможны при остром и хроническом панкреатите [109, 123] и даже могут представлять собой полноценный диагностический инструмент [8].

Возникновение **острого панкреатита** связано с дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [77, 123]. В экспериментальных моделях обнаруживалась гиперсекреция провоспалительных TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-17A, CXCL1 и IL-18 с одновременным снижением количества антибактериальных пептидов, связанных с клетками Панета, таких как альфа-дефензины и лизоцим [42, 44, 111].

Вырабатываемые ацинарными клетками и клетками Панета антимикробные пептиды необходимы для гомеостаза кишечника, поддержания кишечного иммунитета и даже для контроля состава микробиома [128, 131]. В мышиной модели Ahuja и соавт. показали, что делеция Ca^{2+}-канала Orai1 в ацинарных клетках поджелудочной железы (мыши Orai1$^{-/-}$) вызывает несколько признаков воспаления кишечника и бактериального разрастания, что приводит к транслокации бактерий, системной инфекции и смерти [72]. Экспериментальные данные подтверждают важность антимикробной секреции поджелудочной железы в модулировании кишечного / панкреатического гомеостаза и целостности кишечной иммунной системы.

В ответ на опосредованное воспалением повреждение ткани, ацинарные клетки поджелудочной железы продуцируют несколько молекул, которые могут иметь функцию связанных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs) [39], таких как белок 1-й группы высокой подвижности (HMGB1), белок теплового шока 70 (Hsp70), цитозольная протеаза — каспаза 1, нуклеотидсвязывающий домен (NLRP3), аденозинтрифосфат (АТФ) и ДНК [10, 23, 93]. DAMPs способствуют активации Toll-подобных рецепторов (TLRs), присутствующих на эпителиальных клетках, иммунных клетках, макрофагах и других клетках, обладающих функцией распознавания (PRRs) и способных идентифицировать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) [16]. У человека распознано не менее 10 различных TLRs [1], полиморфизмы в генах TLR3 и TLR6, а также степень экспрессии длинной некодируемой РНК, ассоциированых с тяжестью панкреатита [14, 78] и приводящих к активации специфических внутриклеточных сигнальных путей и к продукции воспалительных цитокинов и хемокинов [60], которые одновременно защищают хозяина, способствуя регенерации поврежденной ткани и иммунному ответу слизистой оболочки [10].

Панкреатит может быть рассмотрен как уникальная форма иммунно-опосредованного воспаления [122], когда поврежденные ацинарные клетки начинают вырабатывать провоспалительный цитокин IL-33, который определяет активацию субпопуляций Т-клеток, участвующих в воспалении поджелудочной железы [58].

При остром панкреатите воспаление вызывает повреждение кишечника несколькими сопутствующими патогенными механизмами, такими как изменения в микроциркуляции, вазоконстрикция в висцеральной области и ишемия [12, 71], что повышает кишечную проницаемость и облегчает перемещение бактерий и токсинов в поджелудочную железу и может привести к фиброзу или некрозу [68]. Транслокация бактерий также может быть ответственна за вторичные инфекции, связанные с высоким риском смерти [67, 80].

Кроме того, на фоне развития острого панкреатита наблюдается увеличение количества патогенных бактерий из семейств *Enterobacteriaceae* и *Firmicutes* и уменьшение количества полезных *Bacteroidetes* и *Lactobacillales* [123]. Уровни IL-6 в сыворотке напрямую коррелировали с числом энтеробактерий и энтерококков и обратно с числом кластеров бифидобактерий и клостридий кластера XI. Кроме того, степень изменений в микробиоте кишечника определяла тяжесть прогрессии заболевания и вероятность развития системных осложнений [99].

Острый панкреатит также ассоциируется с некоторыми популяциями комменсальных бактерий. Их появление связано со снижением уровней воспалительных цитокинов, таких как IL-1-бета, TNF-альфа, CXCL1 и IL-18, и обратно коррелирует с тяжестью панкреатита и системными инфекционными осложнениями. С клинической точки зрения восстановление физиологического состава микробиоты кишечника может быть полезной стратегией для лечения острого панкреатита [48, 69, 73, 139]. Qin и соавт. продемонстрировали, что у 76 пациентов с острым панкреатитом восстановление физиологического соотношения комменсалы / патогены привело к ограничению системных инфекционных осложнений [64]. В ряде других исследований пероральное введение пробиотиков не показало значительного влияния на исход заболевания или предотвращение осложнений [62, 73, 75].

Хронический панкреатит — итог длительного воспаления, приводящего к хроническому повреждению и дисфункции железы [5, 13].

У 30% пациентов хронический панкреатит сопровождается синдромом избыточного бактериального роста, однако специфические изменения в составе микробиоты не изучены до конца [51–81]. Некоторые авторы наблюдали увеличение *Firmicutes* и относительное уменьшение *Bacteroidetes* [109]. У пациентов с панкреатитом также отмечено прогрессирующее и зависимое от продолжительности заболевания сокращение комменсальных бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* [28, 109], которые способствуют выработке муцина и синтезу белка плотного соединения [65], индуцируют противовоспалительный цитокин IL-10 [89] и регулируют Т-клеточные реакции кишечника, что свидетельствует о длительном нарушении целостности слизистой оболочки [109]. Уровень *Faecalibacterium prausnitzii* отрицательно коррелировал с уровнем эндотоксинов в плазме крови, повышение уровня которых связано с нарушениями углеводного обмена. Кроме того, у пациентов с хроническим панкреатитом снижено содержание

Ruminococcus bromii [109], которые играют важную физиологическую роль в деградации крахмала в толстой кишке человека [133]. Его снижение связано с нарушением барьера слизистой оболочки кишечника и отвечает за изменение метаболизма глюкозы.

Ряд других исследований свидетельствует о снижении *Bacteroidetes* — грамотрицательных бактерий, являющихся источником липополисахаридов. Фактически, связывая TLR4, липополисахариды могут активировать продукцию провоспалительных цитокинов, связанных с NF-κB [54]. У пациентов с хроническим панкреатитом наблюдаются более высокие уровни липополисахаридов и эндотоксина, и они коррелируют с длительностью заболевания и могут вызывать нарушения бета-клеток поджелудочной железы, усугубляя нарушения метаболизма глюкозы [2] и вовлекая в воспалительный процесс островковые клетки поджелудочной железы. При хроническом панкреатите происходит увеличение как Th1, так и Th17 клеток [96] и связанных с ними провоспалительных цитокинов, таких как IFN-γ в панкреатических островках [104].

Аутоиммунный панкреатит составляет примерно 5% всех случаев панкреатита и часто связан с другими аутоиммунными заболеваниями [55, 110]. Одним из диагностических критериев является повышение уровня IgG4 в сыворотке [33, 38]. Обнаружена генетическая предрасположенность к аутоиммунному панкреатиту [30], однако патогенез заболевания остается не до конца изученным [121].

Helicobacter pylori связан с аутоиммунным панкреатитом [61, 79] и запускает иммунные ответы против тканей хозяина из-за молекулярного сходства с ними [57]. Guarneri и соавт. сообщили о гомологии между человеческой карбоангидразой II (CA-II) и альфа-карбоангидразой *Helicobacter pylori* (HpCA). CA-II — фермент эпителия поджелудочной железы, специфические сывороточные антитела которого являются характеристиками AIP, а сегменты бактериальных гомологов содержат мотив связывания аллелей HLA-DR высокого риска, что свидетельствует о возможности *Helicobacter pylori* вызывать заболевание у генетически предрасположенных лиц [36].

Иные исследования демонстрируют связь бактериальной инфекции с развитием аутоиммунного панкреатита: в частности, в мышиной модели *Escherichia coli* провоцирует тяжелое панкреатическое воспаление с последующим фиброзом, сходные с человеческим [87]. Ряд специфических микробных антигенов могут вызывать развитие панкреатита, активирующего иммунные реакции. Грамотрицательные бактерии, ассоциированные с LPS, способны активировать иммунный ответ через TLRs [1]. Несколько TLR (TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 и TLR7) были связаны с развитием AIP [10, 119, 120]. Среди них TLR3 обычно распознает микробную ds-РНК, активирующую FAS/FasL-опосредованную цитотоксичность, ответственную за хроническое воспаление [136]. Наконец, TLR7 способен распознавать вирусную ssРНК, тем самым активируя провоспалительные сигнальные каскады [91].

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-го ТИПА

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1-го типа) характеризуется потерей секреции инсулина из-за повреждения бета-клеток поджелудочной железы, вызванного аутоиммунным процессом на фоне бактериальной инфекции [107].

Несколько изменений в составе кишечной микробиоты были связаны с развитием СД 1-го типа. В недавнем исследовании 76 детей с высоким генетическим риском было продемонстрировано, что ранние изменения в составе кишечного микробиома предсказывают начало СД 1-го типа [21, 29]. В частности, в микробиоме этих предрасположенных к СД 1-го типа детей *Bacteroidesdorei* и *Bacteroidesvulgatus* повышены. Напротив, у людей с поздним началом СД 1-го типа наблюдается не только аналогичное увеличение числа видов *Bacteroides*, но и уменьшение количества *Clostridium leptum* [10, 82].

Ряд бактериальных или вирусных антигенов (вирусов Коксаки А и В, Echo, энтеровируса и других) у детей и подростков были связаны с развитием СД 1-го типа [27, 115].

При СД 1-го типа происходят глубокие изменения в составе микробиоты кишечника и связанных с ней метаболитов [25, 100]. Важно отметить, что происходят изменения в соотношении бутиратпродуцирующих бактерий *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [32–66]. Количество производящих бутират и муцинделградирующих бактерий (*Prevotella* и *Akkermansia muciniphila*) уменьшается [117], в то время как наблюдается избыточный рост бактерий *Klebsiella*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs).

В исследовании F. Semenkovich и соавт. продемонстрированы двунаправленные связи между изменениями микробиоты кишечника и воспалением, связанным с СД 1-го типа. В модели мышей NOD микробиота кишечника была способна управлять гормональными изменениями в оси тестостерона (у мужских особей), которые приводили к восприимчивости к СД 1-го типа, а гормональные уровни, в свою очередь, были способны изменять микробный пейзаж в кишечнике. Это явление может быть возможным объяснением различной восприимчивости между полами [25, 31].

На мышиной модели с СД 1-го типа со снижением видов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [26] была выявлена лимфопения [108] и повышенная регуляция клеток Th17 [52]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что изменения в составе микробиоты кишечника связаны с нарушениями иммунной системы слизистой оболочки и что оба механизма участвуют в патогенезе СД 1-го типа [125]. Повышенная проницаемость кишечника провоцирует течение СД 1-го типа через повреждение бета-клеток или вследствие бактериальной транслокации и связанной с этим презентацией антигена [94], либо непосредственно через нарушение функции бета-клеток, опосредованное микробными токсинами, такими как стрептозотоцин [125].

Влияние диеты и лекарственных препаратов изучалось аналогичным образом. Исследование на мышах с диабетом без ожирения показало, что воздействие подкисленной воды способно увеличить присутствие Т-регуляторных клеток слизистой оболочки и селезенки (Tregs) и уменьшить количество клеток Th17, тем самым уменьшая вероятность развития СД 1-го типа [50]. Моделирование на мышах продемонстрировало, что лечение инсулином способно положительно влиять на восстановление здорового микробиоценоза кишки [105]. В то же время пероральное введение в периоде новорожденности ванкомицина у мышей с диабетом без ожирения уменьшало присутствие нескольких основных родов грамположительных и грамотрицательных бактерий и приводило к формированию одного доминирующего вида — *Akkermansia muciniphila* [37].

Кроме того, в патогенезе СД 1-го типа особую роль играет врожденный и приобретенный иммунитет слизистой оболочки. В качестве фактора восприимчивости к СД 1-го типа был идентифицирован нуклеотидсвязывающий белок 2, содержащий домен олигомеризации (Nod2) [137]. Nod2, в основном экспрессируемый нейтрофилами и моноцитами / макрофагами, распознает бактериальные молекулы, которые обладают фрагментом мурамилдипептида (MDP), и стимулирует иммунную реакцию, индуцируя клетки $CD4^+$ Th1 и $CD4^+$ Th17 в ткани поджелудочной железы, способствуя выработке аутоантител и повреждению ткани [102, 130].

Li и соавт. вывели Nod2–/– мышей с диабетом без ожирения (NOD) с другим составом кишечной микробиоты по сравнению с мышами Nod2+/+ NOD. Линия животных Nod2–/– NOD, по-видимому, в большей степени защищена от диабета и демонстрирует значительное уменьшение провоспалительных цитокинезокодирующих иммунных клеток и увеличение Tregs [137]. При совместном содержании мышей линии Nod2–/– NOD с мышами линии Nod2+/+ NOD, Nod2–/– NOD мыши утрачивали свою защиту от развития сахарного диабета 1-го типа. Это свидетельствует о том, что восприимчивость Nod2–/– NOD мышей к СД 1-го типа зависит от изменений в кишечной микробиоте, которая оказывает влияние на частоту и функцию бета-клеток, вырабатывающих иммуноглобулин А (IgA), а также на уровень интерлейкина-10 (IL-10), который стимулирует активность Т-регуляторных клеток.

В ряде исследований изучалась роль адаптивных иммунных клеток в патогенезе СД 1-го типа. Есть данные, что повреждение бета-клеток происходит через $CD8^+$ цитотоксические Т-клетки, аномальная активация которых является следствием механизмов молекулярного сходства и влияния бактериальных инфекций, запускающих иммунный ответ. Обсуждается также возможная роль TLRs — бета-клетки поджелудочной железы экспрессируют TLR4, которые делают их чувствительными к липополисахаридам (LPS), стимулируя и активируя транскрипцию связанных с NF-κB провоспалительных генов, которые провоцируют иммунный ответ против микробной инвазии. Таким образом, повышение уровня TLR4 является еще одним механизмом для понимания патогенеза СД 1-го типа [61].

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА

Метаболический синдром — симптомокомплекс, включающий висцеральное ожирение, нарушение метаболизма глюкозы, дислипидемию и артериальную гипертензию. Метаболический синдром связан с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и патологии сердечно-сосудистой системы [49]. Заболевание характеризуется повышенной продукцией цитокинов (в основном TNF-α и IL-1β) [118], персистирующим воспалением [70].

Взаимосвязь микробиоты кишечника с патогенезом метаболического синдрома и СД 2-го типа была продемонстрирована Guo и соавт. На линии мышей с ожирением было обнаружено, что диета способна изменять микробный пейзаж кишечника, а также выработку антибактериальных пептидов, связанных с клетками Панета, и даже увеличивать циркулирующие провоспалительные цитокины, такие как TNF-альфа, IL-6 и IL-1бета [132]. Таким образом, именно дисбактериоз кишечника, связанный с питанием, а не жировая ткань как таковая, играет ключевую роль в развитии хронического воспаления кишки [92].

Микробиота кишечника, воздействуя на выработку и накопление энергии, может влиять на массу тела и ожирение, тканевую провоспалительную активность, периферическую инсулинорезистентность, выработку панкреатических кишечных

гормонов и метаболизм желчных кислот [63, 101]. Следовательно, при метаболическом синдроме увеличение соотношения *Firmicutes / Bacteroidetes* соответствует массе тела и способствует гидролизу неперевариваемых полисахаридов в кишечнике, что в свою очередь способствует увеличению калорий, извлекаемых из пищи [47, 88]. В ряде исследований образцов кала пациентов, страдающих метаболическим сидромом с СД 2-го типа, по сравнению со здоровыми субъектами, отмечено увеличение *Lactobacillales* с уменьшением *Roseburiaintestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides, Prevotella* родов, *Bifidobacterium animalis* и *Methanobrevibacter smithii*. Увеличение количества *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* и *Lactobacillus reuteri* может быть связано с развитием ожирения [84].

Бактерии *Tannerella* spp., связанные с инфекциями полости рта и заболеваниями пародонта, провоцируют увеличение нескольких провоспалительных цитокинов, таких как TNF-альфа, IL-1бета и IL-6 [116]. Индуцированный грамотрицательными бактериями липополисахарид способен вызывать иммунный ответ через липополисахаридсвязывающий белок (LBP), который, в свою очередь, связывает рецептор макрофагов CD14. Комплекс, образованный липополисахарид-липопротеинсвязывающим белком и CD14, может активировать провоспалительные гены NF-κB и AP-1 через TLR4 [74], а отсутствие TLR4 защищает от инсулинорезистентности [114].

Дисбактериоз кишечника также может опосредовать изменения в балансе клеток Th17/Tregs. Таким образом, нарушение физиологического равновесия между про- и противовоспалительными Т-клеточными субпопуляциями может быть причиной развития и прогрессирования ряда воспалительных заболеваний, как в желудочно-кишечном тракте, так и системных, включая метаболический синдром, связанный с ожирением, и СД 2-го типа [70]. Таким образом, дисбактериоз кишечника тесно связан со значительными изменениями баланса Th17/Tregs, способствующими ожирению, метаболическому синдрому и СД 2-го типа, что позволяет применять новые стратегии для лечения вышеперечисленных заболеваний.

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ ПРИ ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак поджелудочной железы — агрессивное заболевание с неопределенным прогнозом. На момент постановки диагноза лишь в 25% случаях рака поджелудочной железы возможно радикальное хирургическое лечение. Около 95% случаев — это аденокарциномы, происходящие из железистых, протоковых или ацинарных клеток экзокринной поджелудочной железы [6].

Установлена связь между дисбактериозом, хроническим воспалением и раком поджелудочной железы [17–24], однако дисбактериоз не обладает прямым действием, нарушающим контроль клеточного цикла, активирующим онкогенные сигнальные пути и продуцирующим опухолевые метаболиты [41–85]. Тем не менее дисбактериоз кишечника может активировать иммунную систему через несколько путей, включающих опухолевые инфильтрирующие лимфоциты (TILs) и связанные с ними цитокины, врожденные иммунные клетки, TLRs и другие. Таким образом, TILs продуцируют провоспалительные медиаторы, индуцирующие STAT3 и NF-κB пути, которые действуют как онкогенные факторы, усиливая пролиферацию клеток и подавляя апоптоз [15–98].

Несколько безмикробных линий мышей позволили понять существенное влияние кишечного микробиома на канцерогенез — наблюдается значительное снижение вероятности развития рака, возможно, из-за отсутствия дисбактериоза кишечника и связанного с этим хронического воспаления [135]. Похожий эффект был обнаружен у мышей после лечения антибиотиками, что может указывать на снижение влияния патогенов в слизистой оболочке кишечника [24]. Другие экспериментальные данные указывают на тесную связь между диетой, ксенобиотиками, кишечной микробиотой и раком [20]. В одном исследовании у мышей, генетически предрасположенных к колоректальному раку и имеющих определенный состав микрофлоры кишки, был выявлен повышенный риск развития опухоли. Этот предрасполагающий к опухоли фенотип мог быть перенесен на здоровых мышей после пересадки микробиоты с использованием образцов кала. Интересно, что у этих мышей антибиотики были способны ограничивать развитие опухоли, вероятно, блокируя кишечную микробиоту кишечника. В большом популяционном исследовании Boursi и соавт. показали, что многократное воздействие антибиотиков, в частности пенициллина, может способствовать развитию рака пищевода, желудка, поджелудочной железы и прямой кишки — вероятно, из-за изменения микробиоты [4].

При хроническом панкреатите у людей с мутацией KRAS существует повышенный риск развития рака поджелудочной железы [9, 95, 131, 132], а дисбактериоз кишечника способен ускорять панкреатический канцерогенез за счет мутированной гиперстимуляции KRAS [40, 43]. Обнаружена также взаимосвязь грамотрицательного LPS-TLR4 в индуцировании хронического воспаления и рака [56]. Ochi и соавт. в ходе эксперимента обнаружили влияние липополисахаридов в патогенезе рака поджелудочной железы [56] — у мышей введение LPS было способно значительно ускорить канцероге-

нез, а ингибирование TLR4 ограничивало прогрессирование рака.

Патогены бактерий способны действовать как канцерогенные факторы. Среди них особую роль играет *Helicobacter pylori* [79], который может способствовать развитию рака желудка, печени и поджелудочной железы, индуцируя активацию ядерного фактора NF-κB и его провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β [53]. Некоторые виды *Fusobacterium* также были связаны с развитием рака поджелудочной железы, и они связаны с худшим прогнозом [138].

Ren и соавт. обнаружили снижение разнообразия микробиоты у 85 больных раком поджелудочной железы по сравнению с 57 здоровыми людьми [22]. Пациенты с опухолью поджелудочной железы имеют специфический микробный профиль, который характеризуется увеличением наличия некоторых патогенных микроорганизмов, таких как *Veillonella*, *Klebsiella* и *Selenomonas*, а также бактерий, способных производить липополисахариды (LPS), включая *Prevotella*, *Hallella* и *Enterobacter*. В связи с этим наблюдается снижение некоторых комменсальных микроорганизмов, например *Bifidobacterium*, а также снижение уровня бактерий, которые образуют бутират, таких как *Coprococcus*, *Clostridium* IV, *Blautia*, *Flavonifractor* и *Anaerostipes.* Данные об увеличении числа бактерий, продуцирующих LPS, подтверждают роль дисбиоза в опосредовании хронического воспаления и окислительного повреждения, активирующего путь NF-κB и связанную с ним продукцию провоспалительных цитокинов. Таким образом, длительное хроническое воспаление и окислительное повреждение провоцируют канцерогенез.

Кроме того, было показано, что рак поджелудочной железы связан с изменением физиологического состава микробиоты полости рта в пользу доминирования микробных ассоциаций, связанных с заболеваниями пародонта [45]. Farrell и соавт. выполнили исследование, анализирующее микробиоту слюны у нескольких пациентов с раком поджелудочной железы и хроническим панкреатитом по сравнению со здоровыми субъектами, и выявили специфические изменения состава микробиоты слюны (уменьшение *Neisseria elongata, Corynebacterium* spp. и *Streptococcus mitis* и увеличение *Granulicatella adiacens* и *Porphyromonas gingivalis*) [45, 46]. Torres и соавт. провели перекрестное исследование, показывающее увеличение количества *Leptotrichia* spp. и сокращение *Porphyromonas* spp. в слюне больного раком поджелудочной железы; таким образом, более высокое соотношение *Leptotrichia / Porphyromonas (L/P*) может стать важным биомаркером диагностики рака поджелудочной железы [19]. Michaud и соавт. обнаружили, что самая высокая концентрация сывороточных антител к бактериям *Porphyromonas gingivalis* (связаны с заболеванием пародонта) была связана с двукратным увеличением риска рака поджелудочной железы [35], что может использоваться в качестве инструмента для выявления раннего рака поджелудочной железы с использованием образцов крови, слюны и кала. Однако требуются дальнейшие исследования взаимосвязи микробных изменений кишечника в механизме возникновения рака поджелудочной железы.

В заключение следует отметить, что рак поджелудочной железы считается коварным и агрессивным заболеванием, характеризующимся поздней диагностикой и отсутствием эффективных методов скрининга. Использование модуляции микробиома кишечника в терапевтических целях вряд ли возможно в широкой клинической практике, однако определение картины микробиоценоза кишечника может стать диагностическим инструментом в прогнозировании развития рака поджелудочной железы, тем самым улучшая показатели выживаемости.

ВЫВОДЫ

Кишечная микробиота играет центральную роль в развитии и модуляции гомеостаза кишечника и целостности иммунной системы слизистой оболочки и играет важную роль в защите от патогенных микробов, поддерживая целостность кишечника и регулируя проницаемость кишечного барьера.

Поджелудочная железа не обладает собственной микрофлорой, и имеющиеся данные свидетельствуют о том, что изменение микробиоты кишечника, определяющее дисбиоз и бактериальную транслокацию, коррелирует с длительностью и прогнозом ряда заболеваний поджелудочной железы, включая панкреатит, диабет и рак. Однако остается неясным, является ли дисбиоз кишечника причиной или следствием таких патологических состояний.

В обозримом будущем анализ специфических изменений в профиле микробиома может позволить разработать новые инструменты для раннего выявления ряда заболеваний поджелудочной железы, используя образцы крови, слюны и кала.

Способы модуляции микробиоценоза кишечника и ее взаимодействия с иммунной системой нуждаются в дальнейшем изучении для разработки новых терапевтических стратегий, в том числе использования пребиотиков, пробиотиков, антибиотиков и противовоспалительных препаратов или трансплантации фекальной микробиоты для лечения и профилактики заболеваний поджелудочной железы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Achek, Yesudhas D., Choi S. "Toll-like receptors: promising therapeutic targets for inflammatory diseases," Archives of Pharmacal Research, vol. 39, no. 8, pp. 1032–1049, 2016. View at: Publisher Site | Google Scholar.
2. Amyot, M. Semache, M. Ferdaoussi, G. Fontés, and V. Poitout. "Lipopolysaccharides impair insulin gene expression in isolated islets of Langerhans via Toll-like receptor-4 and NF-κB signalling," PLoS One, vol. 7, no. 4, article e36200, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
3. Aw W., Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 2018 Jan;9(1):5–12. doi: 10.1111/jdi.12673. Epub 2017 May 24. PMID: 28390093; PMCID: PMC5754518.
4. Boursi B., Mamtani R., Haynes K., Yang Y.X. "Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation — another step in understanding the role of the human microbiota?" European Journal of Cancer, vol. 51, no. 17, pp. 2655–2664, 2015.View at: Publisher Site | Google Scholar.
5. Etemad B., Whitcomb D.C. "Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments," Gastroenterology, vol. 120, no. 3, pp. 682–707, 2001.View at: Publisher Site | Google Scholar.
6. Bailey, Chang D.K., Nones K. et al. "Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer," Nature, vol. 531, no. 7592, pp. 47–52, 2016. View at: Publisher Site | Google Scholar.
7. Balkwill and Mantovani A. "Inflammation and cancer: back to Virchow?" Lancet, vol. 357, no. 9255, pp. 539–545, 2001. View at: Publisher Site | Google Scholar.
8. Brubaker L., Luu S., Hoffman K., Wood A., Navarro Cagigas M., Yao Q., Petrosino J., Fisher W., Van Buren G. Microbiome changes associated with acute and chronic pancreatitis: A systematic review. Pancreatology. 2021 Jan;21(1):1–14. doi: 10.1016/j.pan.2020.12.013. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33376062; PMCID: PMC7869754.
9. Guerra C., Schuhmacher A.J., Cañamero M. et al. "Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice," Cancer Cell, vol. 11, no. 3, pp. 291–302, 2007.View at: Publisher Site | Google Scholar.
10. C. Lee and J. Lee, "Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance," Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease, vol. 1842, no. 3, pp. 446–462, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
11. Mancilla C., Madrid S.A., Hurtado H.C. et al. "Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis," RevistaMédica de Chile, vol. 136, no. 8, pp. 976–980, 2008.View at: Publisher Site | Google Scholar.
12. Capurso, G. Zerboni, M. Signoretti et al. "Role of the gut barrier in acute pancreatitis," Journal of Clinical Gastroenterology, vol. 46, pp. S46–S51, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
13. Capurso, M. Signoretti, L. Archibugi, S. Stigliano, and G. DelleFave, "Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis," United European Gastroenterology Journal, vol. 4, no. 5, pp. 697–705, 2016.View at: Publisher Site | Google Scholar.
14. Chen S., Zhu J., Sun L.Q., Liu S., Zhang T., Jin Y., Huang C., Li D., Yao H., Huang J., Qin Y., Zhou M., Chen G., Zhang Q., Ma F. LincRNA-EPS alleviates severe acute pancreatitis by suppressing HMGB1-triggered inflammation in pancreatic macrophages. Immunology. 2021 Jun;163(2):201–219. doi: 10.1111/imm.13313. Epub 2021 Mar 7. PMID: 33512718; PMCID: PMC8114215.
15. Cianci, D. Pagliari, V. Pietroni, R. Landolfi, and F. Pandolfi, "Tissue infiltrating lymphocytes: the role of cytokines in their growth and differentiation," Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents, vol. 24, no. 3, pp. 239–249, 2010.View at: Google Scholar.
16. D. Kramer and C.A. Genco, "Microbiota, immune subversion, and chronic inflammation," Frontiers in Immunology, vol. 8, p. 255, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
17. D. Malka, P. Hammel, F. Maire et al., "Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis," Gut, vol. 51, no. 6, pp. 849–852, 2002.View at: Publisher Site | Google Scholar.
18. D.S. Michaud and J. Izard, "Microbiota, oral microbiome, and pancreatic cancer," The Cancer Journal, vol. 20, no. 3, pp. 203–206, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
19. D.S. Michaud, J. Izard, C.S. Wilhelm-Benartzi et al., "Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study," Gut, vol. 62, no. 12, pp. 1764–1770, 2013. View at: Publisher Site | Google Scholar.
20. D. Schulz, C. Atay, J. Heringer et al., "High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity," Nature, vol. 514,

no. 7523, pp. 508–512, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
21. Davis-Richardson AG, Triplett EW. A model for the role of gut bacteria in the development of autoimmunity for type 1 diabetes. Diabetologia. 2015 Jul;58(7):1386–93. doi: 10.1007/s00125-015-3614-8. Epub 2015 May 10. PMID: 25957231; PMCID: PMC4473028.
22. Ertz-Archambault, P. Keim, and D. Von Hoff, "Microbiome and pancreatic cancer: a comprehensive topic review of literature," World Journal of Gastroenterology, vol. 23, no. 10, pp. 1899–1908, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
23. F.Q. Bui, L. Johnson, J.A. Roberts et al., "Fusobacterium nucleatum infection of gingival epithelial cells leads to NLRP3 inflammasome-dependent secretion of IL-1β and the danger signals ASC and HMGB1," Cellular Microbiology, vol. 18, no. 7, pp. 970–981, 2016.View at: Publisher Site | Google Scholar.
24. F. Schwabe and C. Jobin, "The microbiome and cancer," Nature Reviews Cancer, vol. 13, no. 11, pp. 800–812, 2013.View at: Publisher Site | Google Scholar.
25. F. Semenkovich, J. Danska, T. Darsow et al., "American Diabetes Association and JDRF research symposium: diabetes and the microbiome," Diabetes, vol. 64, no. 12, pp. 3967–3977, 2015.View at: Publisher Site | Google Scholar.
26. F.W. Roesch, G.L. Lorca, G. Casella et al., "Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model," The ISME Journal, vol. 3, no. 5, pp. 536–548, 2009.View at: Publisher Site | Google Scholar.
27. Frisk, E. Nilsson, T. Tuvemo, G. Friman, and H. Diderholm, "The possible role of Coxsackie A and echo viruses in the pathogenesis of type I diabetes mellitus studied by IgM analysis," The Journal of Infection, vol. 24, no. 1, pp. 13–22, 1992.View at: Publisher Site | Google Scholar.
28. Frost F, Weiss FU, Sendler M, Kacprowski T, Rühlemann M, Bang C, Franke A, Völker U, Völzke H, Lamprecht G, Mayerle J, Aghdassi AA, Homuth G, Lerch MM. The Gut Microbiome in Patients With Chronic Pancreatitis Is Characterized by Significant Dysbiosis and Overgrowth by Opportunistic Pathogens. ClinTransl Gastroenterol. 2020 Sep;11(9): e00232. doi: 10.14309/ctg.0000000000000232. PMID: 33094959; PMCID: PMC7494146.
29. G. Davis-Richardson, A.N. Ardissone, R. Dias et al., "Bacteroides dorei dominates gut microbiome prior to autoimmunity in Finnish children at high risk for type 1 diabetes," Frontiers in Microbiology, vol. 5, p. 678, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
30. G. Klöppel, J. Lüttges, M. Löhr, G. Zamboni, and D. Longnecker, "Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features," Pancreas, vol. 27, no. 1, pp. 14–19, 2003.View at: Publisher Site | Google Scholar.
31. G. M. Markle, D.N. Frank, S. Mortin-Toth et al., "Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity," Science, vol. 339, no. 6123, pp. 1084–1088, 2013.View at: Publisher Site | Google Scholar.
32. Giongo, K.A. Gano, D.B. Crabb et al., "Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes," The ISME Journal, vol. 5, no. 1, pp. 82–91, 2011. View at: Publisher Site | Google Scholar.
33. Goyal S, Sakhuja P. Autoimmune pancreatitis: Current perspectives. Indian J PatholMicrobiol. 2021 Jun;64(Supplement): S149-S159. doi: 10.4103/ijpm.ijpm_59_21. PMID: 34135159.
34. Grace, C. Shaw, K. Whelan, and H. J.N. Andreyev, "Review article: small intestinal bacterial overgrowth — prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment," Alimentary Pharmacology and Therapeutics, vol. 38, no. 7, pp. 674–688, 2013.View at: Publisher Site | Google Scholar
35. Grimmig, R. Moench, J. Kreckel et al., "Toll like receptor 2, 4, and 9 signaling promotes autoregulative tumor cell growth and VEGF/PDGF expression in human pancreatic cancer," International Journal of Molecular Sciences, vol. 17, no. 12, 2016.View at: Publisher Site | Google Scholar
36. Guarneri, C. Guarneri, and S. Benvenga, "Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry?" Journal of Cellular and Molecular Medicine, vol. 9, no. 3, pp. 741–744, 2005.View at: Publisher Site | Google Scholar.
37. H. F. Hansen, L. Krych, D.S. Nielsen et al., "Early life treatment with vancomycin propagates Akkermansiamuciniphila and reduces diabetes incidence in the NOD mouse," Diabetologia, vol. 55, no. 8, pp. 2285–2294, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
38. H. Hamano, S. Kawa, A. Horiuchi et al., "High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis," The New England Journal of Medicine, vol. 344, no. 10, pp. 732–738, 2001.View at: Publisher Site | Google Scholar.
39. H. Kono and K.L. Rock, "How dying cells alert the immune system to danger," Nature Reviews Immunology, vol. 8, no. 4, pp. 279–289, 2008.View at: Publisher Site | Google Scholar.
40. Huang, J. Daniluk, Y. Liu et al., "Oncogenic K-Ras requires activation for enhanced activity," Oncogene, vol. 33, no. 4, pp. 532–535, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
41. I. Grivennikov, F.R. Greten, and M. Karin, "Immunity, inflammation, and cancer," Cell, vol. 140, no. 6, pp. 883–899, 2010.View at: Publisher Site | Google Scholar.

42. J. Chen, C. Huang, J. Wang et al., "Dysbiosis of intestinal microbiota and decrease in paneth cell antimicrobial peptide level during acute necrotizing pancreatitis in rats," PLoS One, vol. 12, no. 4, article e0176583, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
43. J. Daniluk, Y. Liu, D. Deng et al., "An NF-κB pathway–mediated positive feedback loop amplifies Ras activity to pathological levels in mice," The Journal of Clinical Investigation, vol. 122, no. 4, pp. 1519–1528, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
44. J. Gerritsen, H.M. Timmerman, S. Fuentes et al., "Correlation between protection against sepsis by probiotic therapy and stimulation of a novel bacterial phylotype," Applied and Environmental Microbiology, vol. 77, no. 21, pp. 7749–7756, 2011.View at: Publisher Site | Google Scholar.
45. J.J. Farrell, L. Zhang, H. Zhou et al., "Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer," Gut, vol. 61, no. 4, pp. 582–588, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
46. J. Torres, E.M. Fletcher, S.M. Gibbons, M. Bouvet, K.S. Doran, and S.T. Kelley, "Characterization of the salivary microbiome in patients with pancreatic cancer," PeerJ, vol. 3, article e1373, 2015.View at: Publisher Site | Google Scholar.
47. J. Turnbaugh, R.E. Ley, M.A. Mahowald, V. Magrini, E.R. Mardis, and J.I. Gordon, "An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest," Nature, vol. 444, no. 7122, pp. 1027–1131, 2006.View at: Publisher Site | Google Scholar.
48. J. W. Rychter, L. P. van Minnen, A. Verheem et al., "Pretreatment but not treatment with probiotics abolishes mouse intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis," Surgery, vol. 145, no. 2, pp. 157–167, 2009.View at: Publisher Site | Google Scholar.
49. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al., "Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity," Circulation, vol. 120, no. 16, pp. 1640–1645, 2009.View at: Publisher Site | Google Scholar.
50. Wolf K. J., Daft J.G., Tanner S.M., Hartmann R., Khafipour E., Lorenz R.G. "Consumption of acidic water alters the gut microbiome and decreases the risk of diabetes in NOD mice," The Journal of Histochemistry & Cytochemistry, vol. 62, no. 4, pp. 237–250, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
51. K. Kumar, U.C. Ghoshal, D. Srivastava, A. Misra, and S. Mohindra, "Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis," Pancreatology, vol. 14, no. 4, pp. 280–283, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
52. K. Lau, P. Benitez, A. Ardissone et al., "Inhibition of type 1 diabetes correlated to a Lactobacillus johnsonii N6.2-mediated Th17 bias," The Journal of Immunology, vol. 186, no. 6, pp. 3538–3546, 2011.View at: Publisher Site | Google Scholar.
53. K. Mitsuhashi, K. Nosho, Y. Sukawa et al., "Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis," Oncotarget, vol. 6, no. 9, pp. 7209–7220, 2015.View at: Publisher Site | Google Scholar.
54. K. Newton and V.M. Dixit, "Signaling in innate immunity and inflammation," Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, vol. 4, no. 3, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
55. Khandelwal A, Inoue D, Takahashi N. Autoimmune pancreatitis: an update. AbdomRadiol (NY). 2020 May;45(5):1359–1370. doi: 10.1007/s00261-019-02275-x. PMID: 31650376.
56. Kojima, T. Morisaki, K. Izuhara et al., "Lipopolysaccharide increases cyclo-oxygenase-2 expression in a colon carcinoma cell line through nuclear factor-κB activation," Oncogene, vol. 19, no. 9, pp. 1225–1231, 2000.View at: Publisher Site | Google Scholar.
57. Kountouras, C. Zavos, E. Gavalas, and D. Tzilves, "Challenge in the pathogenesis of autoimmune pancreatitis: potential role of Helicobacter pylori infection via molecular mimicry," Gastroenterology, vol. 133, no. 1, pp. 368–369, 2007.View at: Publisher Site | Google Scholar.
58. Kurimoto M, Watanabe T, Kamata K, Minaga K, Kudo M. IL-33 as a Critical Cytokine for Inflammation and Fibrosis in Inflammatory Bowel Diseases and Pancreatitis. Front Physiol. 2021 Oct 25;12:781012. doi: 10.3389/fphys.2021.781012. PMID: 34759844; PMCID: PMC8573230.
59. L. Boulangé, A.L. Neves, J. Chilloux, J.K. Nicholson, and M.E. Dumas, "Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease," Genome Medicine, vol. 8, no. 1, p. 42, 2016.View at: Publisher Site | Google Scholar.
60. L. Evavold and J.C. Kagan, "How inflammasomes inform adaptive immunity," Journal of Molecular Biology, vol. 430, no. 2, pp. 217–237, 2018.View at: Publisher Site | Google Scholar.
61. L. Frulloni, C. Lunardi, R. Simone et al., "Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis," The New England Journal of Medicine, vol. 361, no. 22, pp. 2135–2142, 2009.View at: Publisher Site | Google Scholar.
62. L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbrielli et al., "Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis," Digestive and Liver Disease, vol. 42, Supplement 6,

pp. S381–S406, 2010.View at: Publisher Site | Google Scholar.
63. L. Han and H.L. Lin, "Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective," World Journal of Gastroenterology, vol. 20, no. 47, pp. 17737–17745, 2014.View at: Publisher Site Google Scholar.
64. L. Qin, J.J. Zheng, D.N. Tong et al., "Effect of Lactobacillus plantarum enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis," European Journal of Clinical Nutrition, vol. 62, no. 7, pp. 923–930, 2008.View at: Publisher Site | Google Scholar.
65. L. Wrzosek, S. Miquel, M.L. Noordine et al., "Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent," BMC Biology, vol. 11, no. 1, p. 61, 2013.View at: Publisher Site | Google Scholar.
66. Lernmark, S.B. Johnson, K. Vehik et al., "Enrollment experiences in a pediatric longitudinal observational study: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study," Contemporary Clinical Trials, vol. 32, no. 4, pp. 517–523, 2011.View at: Publisher Site | Google Scholar.
67. Li X, He C, Li N, Ding L, Chen H, Wan J, Yang X, Xia L, He W, Xiong H, Shu X, Zhu Y, Lu N. The interplay between the gut microbiota and NLRP3 activation affects the severity of acute pancreatitis in mice. Gut Microbes. 2020 Nov 1;11(6):1774–1789. doi: 10.1080/19490976.2020.1770042. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32529941; PMCID: PMC7524163.
68. Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2020 May 14;26(18):2187–2193. doi: 10.3748/wjg.v26.i18.2187. PMID: 32476785; PMCID: PMC7235204.
69. Lu WW, Chen X, Ni JL, Zhu SL, Fei AH, Wang XS. The role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of acute pancreatitis: a narrative review. AnnPalliatMed. 2021 Mar;10(3):3445–3451. doi: 10.21037/apm-21-429. PMID: 33849128.
70. Luo, S.T. Leach, R. Barres, L.B. Hesson, M.C. Grimm, and D. Simar, "The microbiota and epigenetic regulation of T helper 17/regulatory T cells: in search of a balanced immune system," Frontiers in Immunology, vol. 8, p. 417, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
71. Lutgendorff, R.M. Nijmeijer, P.A. Sandström et al., "Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis," PLoS One, vol. 4, no. 2, article e4512, 2009.View at: Publisher Site | Google Scholar.
72. M. Ahuja, D.M. Schwartz, M. Tandon et al., "Orai1-mediated antimicrobial secretion from pancreatic acini shapes the gut microbiome and regulates gut innate immunity," Cell Metabolism, vol. 25, no. 3, pp. 635–646, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
73. M. C. van Baal, P. Kohout, M.G. Besselink et al., "Probiotic treatment with Probioflora in patients with predicted severe acute pancreatitis without organ failure," Pancreatology, vol. 12, no. 5, pp. 458–462, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
74. M.D. Neal, C. Leaphart, R. Levy et al., "Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier," The Journal of Immunology, vol. 176, no. 5, pp. 3070–3079, 2006. View at: Publisher Site | Google Scholar.
75. M.G.H. Besselink, H.C. van Santvoort, E. Buskens et al., "Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial," Lancet, vol. 371, no. 9613, pp. 651–659, 2008.View at: Publisher Site | Google Scholar.
76. M. Knip and H. Siljander, "The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus," Nature Reviews Endocrinology, vol. 12, no. 3, pp. 154–167, 2016.View at: Publisher Site | Google Scholar.
77. M. L. Kylanpaa, H. Repo, and P.A. Puolakkainen, "Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis," World Journal of Gastroenterology, vol. 16, no. 23, pp. 2867–2872, 2010.View at: Publisher Site | Google Scholar.
78. M. Matas-Cobos, E. Redondo-Cerezo, C. Alegría-Motte et al., "The role of Toll-like receptor polymorphisms in acute pancreatitis occurrence and severity," Pancreas, vol. 44, no. 3, pp. 1–33, 2015.View at: Publisher Site | Google Scholar.
79. M. Rabelo-Goncalves, B.M. Roesler, and J.M. Zeitune, "Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection: possible role of bacterium in liver and pancreas diseases," World Journal of Hepatology, vol. 7, no. 30, pp. 2968–2979, 2015.View at: Publisher Site | Google Scholar.
80. M. S. Petrov, S. Shanbhag, M. Chakraborty, A.R.J. Phillips, and J.A. Windsor, "Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis," Gastroenterology, vol. 139, no. 3, pp. 813–820, 2010.View at: Publisher Site | Google Scholar.
81. M. Signoretti, S. Stigliano, R. Valente, M. Piciucchi, G.D. Fave, and G. Capurso, "Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis," Journal of Clinical Gastroenterology, vol. 48, pp. S52–S55, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
82. M. Sysi-Aho, A. Ermolov, P.V. Gopalacharyulu et al., "Metabolic regulation in progression to autoimmune diabetes," PLoS Computational Biology, vol. 7, no. 10, article e1002257, 2011.View at: Publisher Site | Google Scholar.

83. M. Vetizou, J.M. Pitt, R. Daillere et al., "Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota," Science, vol. 350, no. 6264, pp. 1079–1084, 2015.View at: Publisher Site | Google Scholar.
84. Million, M. Maraninchi, M. Henry et al., "Obesity-associated gut microbiota is enriched in Lactobacillus reuteri and depleted in Bifidobacterium animalis and Methanobrevibactersmithii," International Journal of Obesity, vol. 36, no. 6, pp. 817–825, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
85. Mima, S. Nakagawa, H. Sawayama et al., "The microbiome and hepatobiliary-pancreatic cancers," Cancer Letters, vol. 402, pp. 9–15, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
86. N. Iida, A. Dzutsev, C.A. Stewart et al., "Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment," Science, vol. 342, no. 6161, pp. 967–970, 2013.View at: Publisher Site | Google Scholar.
87. N. Yanagisawa, I. Haruta, K. Shimizu et al., "Identification of commensal flora-associated antigen as a pathogenetic factor of autoimmune pancreatitis," Pancreatology, vol. 14, no. 2, pp. 100–106, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
88. N. Zmora, S. Bashiardes, M. Levy, and E. Elinav, "The role of the immune system in metabolic health and disease," Cell Metabolism, vol. 25, no. 3, pp. 506–521, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
89. O. Rossi, L. A. van Berkel, F. Chain et al., "Faecalibacterium prausnitzii A2–165 has a high capacity to induce IL-10 in human and murine dendritic cells and modulates T cell responses," Scientific Reports, vol. 6, no. 1, article 18507, 2016.View at: Publisher Site | Google Scholar.
90. Ochi, A.H. Nguyen, A.S. Bedrosian et al., "MyD88 inhibition amplifies dendritic cell capacity to promote pancreatic carcinogenesis via Th2 cells," The Journal of Experimental Medicine, vol. 209, no. 9, pp. 1671–1687, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
91. Ochi, C.S. Graffeo, C.P. Zambirinis et al., "Toll-like receptor 7 regulates pancreatic carcinogenesis in mice and humans," The Journal of Clinical Investigation, vol. 122, no. 11, pp. 4118–4129, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
92. Okubo H, Nakatsu Y, Kushiyama A, Yamamotoya T, Matsunaga Y, Inoue MK, Fujishiro M, Sakoda H, Ohno H, Yoneda M, Ono H, Asano T. Gut Microbiota as a Therapeutic Target for Metabolic Disorders. Curr Med Chem. 2018;25(9):984–1001. doi: 10.2174/0929867324666171009121702. PMID: 28990516.
93. P. A. Keyel, "How is inflammation initiated? Individual influences of IL-1, IL-18 and HMGB1," Cytokine, vol. 69, no. 1, pp. 136–145, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
94. P. Concannon, S.S. Rich, and G.T. Nepom, "Genetics of type 1A diabetes," The New England Journal of Medicine, vol. 360, no. 16, pp. 1646–1654, 2009. View at: Publisher Site | Google Scholar.
95. P. di Magliano and C.D. Logsdon, "Roles for KRAS in pancreatic tumor development and progression," Gastroenterology, vol. 144, no. 6, pp. 1220–1229, 2013.View at: Publisher Site | Google Scholar.
96. P. Pavan Kumar, G. Radhika, G.V. Rao et al., "Interferon γ and glycemic status in diabetes associated with chronic pancreatitis," Pancreatology, vol. 12, no. 1, pp. 65–70, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
97. P. Zambirinis, S. Pushalkar, D. Saxena, and G. Miller, "Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome," The Cancer Journal, vol. 20, no. 3, pp. 195–202, 2014. View at: Publisher Site | Google Scholar.
98. Pandolfi, R. Cianci, D. Pagliari et al., "The immune response to tumors as a tool toward immunotherapy," Clinical and Developmental Immunology, vol. 2011, Article ID 894704, 12 pages, 2011.View at: Publisher Site | Google Scholar.
99. Patel BK, Patel KH, Bhatia M, Iyer SG, Madhavan K, Moochhala SM. Gut microbiome in acute pancreatitis: A review based on current literature. World J Gastroenterol. 2021 Aug 14;27(30):5019–5036. doi: 10.3748/wjg.v27.i30.5019. PMID: 34497432; PMCID: PMC8384740.
100. Paun, C. Yau, and J.S. Danska, "The influence of the microbiome on type 1 diabetes," The Journal of Immunology, vol. 198, no. 2, pp. 590–595, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
101. Pintarič M., Langerholc T. Probiotic Mechanisms Affecting Glucose Homeostasis: A Scoping Review. Life (Basel). 2022 Aug 3;12(8):1187. doi: 10.3390/life12081187. PMID: 36013366; PMCID: PMC9409775.
102. R.C. Costa, M. C.S. Françozo, G.G. de Oliveira et al., "Gut microbiota translocation to the pancreatic lymph nodes triggers NOD2 activation and contributes to T1D onset," The Journal of Experimental Medicine, vol. 213, no. 7, pp. 1223–1239, 2016. View at: Publisher Site | Google Scholar.
103. R. Francescone, V. Hou, and S.I. Grivennikov, "Microbiome, inflammation, and cancer," The Cancer Journal, vol. 20, no. 3, pp. 181–189, 2014. View at: Publisher Site | Google Scholar.
104. R. Talukdar, M. Sasikala, P. Pavan Kumar, G.V. Rao, R. Pradeep, and D.N. Reddy, "T-helper cell–mediated islet inflammation contributes to β-cell dysfunction in chronic pancreatitis," Pancreas, vol. 45, no. 3, pp. 434–442, 2016.View at: Publisher Site | Google Scholar.
105. R. Wirth, N. Bódi, G. Maróti et al., "Regionally distinct alterations in the composition of the gut microbiota in rats with streptozotocin-induced diabetes,"

PLoS One, vol. 9, no. 12, article e110440, 2014. View at: Publisher Site | Google Scholar.
106. Ray, S.K. Mahata, and R.K. De, "Obesity: an immunometabolic perspective," Frontiers in Endocrinology, vol. 7, p. 157, 2016.View at: Publisher Site | Google Scholar.
107. Richardson A, Park WG. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review. Korean J Intern Med. 2021 Jan;36(1):15–24. doi: 10.3904/kjim.2020.505. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33147904; PMCID: PMC7820652.
108. S. Brugman, F.A. Klatter, J. T.J. Visser et al., "Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the bio-breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes?" Diabetologia, vol. 49, no. 9, pp. 2105–2108, 2006.View at: PublisherSite | GoogleScholar.
109. S. M. Jandhyala, A. Madhulika, G. Deepika et al., "Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities," Scientific Reports, vol. 7, article 43640, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
110. S. Majumder, N. Takahashi, and S.T. Chari, "Autoimmune pancreatitis," Digestive Diseases and Sciences, vol. 62, no. 7, pp. 1762–1769, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
111. Salzman NH, Bevins CL. Dysbiosis — a consequence of Paneth cell dysfunction. SeminImmunol. 2013 Nov 30;25(5):334–41. doi: 10.1016/j.smim.2013.09.006. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24239045.
112. Sell, C. Habich, and J. Eckel, "Adaptive immunity in obesity and insulin resistance," Nature Reviews Endocrinology, vol. 8, no. 12, pp. 709–716, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
113. Sharma, S. Srivastava, N. Singh, V. Sachdev, S. Kapur, and A. Saraya, "Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial," Journal of Clinical Gastroenterology, vol. 45, no. 5, pp. 442–448, 2011.View at: Publisher Site | Google Scholar.
114. Shi, M.V. Kokoeva, K. Inouye, I. Tzameli, H. Yin, and J.S. Flier, "TLR4 links innate immunity and fatty acid–induced insulin resistance," The Journal of Clinical Investigation, vol. 116, no. 11, pp. 3015–3025, 2006.View at: Publisher Site | Google Scholar.
115. Shih WL, Tung YC, Chang LY, Fang CT, Tsai WY. Increased Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes With Novel Association With Coxsackievirus A Species in Young Children but Declined Incidence in Adolescents in Taiwan. Diabetes Care. 2021 Jul;44(7):1579–1585. doi: 10.2337/dc20-1092. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34083323; PMCID: PMC8323190.
116. Stafford, S. Roy, K. Honma, and A. Sharma, "Sialic acid, periodontal pathogens and Tannerella forsythia: stick around and enjoy the feast!," Molecular Oral Microbiology, vol. 27, no. 1, pp. 11–22, 2012. View at: Publisher Site | Google Scholar.
117. T. Brown, A.G. Davis-Richardson, A. Giongo et al., "Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes," PLoS One, vol. 6, no. 10, article e25792, 2011.View at: Publisher Site | Google Scholar.
118. T. M. Nordmann, E. Dror, F. Schulze et al., "The role of inflammation in β-cell dedifferentiation," Scientific Reports, vol. 7, no. 1, p. 6285, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
119. T. Umemura, Y. Katsuyama, H. Hamano et al., "Association analysis of Toll-like receptor 4 polymorphisms with autoimmune pancreatitis," Human Immunology, vol. 70, no. 9, pp. 742–746, 2009. View at: Publisher Site | Google Scholar.
120. T. Watanabe, K. Yamashita, S. Fujikawa et al., "Involvement of activation of toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain–like receptors in enhanced IgG4 responses in autoimmune pancreatitis," Arthritis & Rheumatism, vol. 64, no. 3, pp. 914–924, 2012. View at: Publisher Site | Google Scholar.
121. T. Watanabe, K. Yamashita, Y. Arai et al., "Chronic fibro-inflammatory responses in autoimmune pancreatitis depend on IFN-α and IL-33 produced by plasmacytoid dendritic cells," The Journal of Immunology, vol. 198, no. 10, pp. 3886–3896, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
122. T. Watanabe, M. Kudo, and W. Strober, "Immunopathogenesis of pancreatitis," Mucosal Immunology, vol. 10, no. 2, pp. 283–298, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
123. Tan, Z. Ling, Y. Huang et al., "Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis," Pancreas, vol. 44, no. 6, pp. 868–875, 2015.View at: Publisher Site | Google Scholar.
124. V. García-Castillo, E. Sanhueza, E. McNerney, S.A. Onate, and A. García, "Microbiota dysbiosis: a new piece in the understanding of the carcinogenesis puzzle," Journal of Medical Microbiology, vol. 65, no. 12, pp. 1347–1362, 2016.View at: Publisher Site | Google Scholar.
125. W. Aw and S. Fukuda, "Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus," Journal of Diabetes Investigation, vol. 9, no. 1, pp. 5–12, 2018. View at: Publisher Site | Google Scholar.
126. W. S. Garrett, "Cancer and the microbiota," Science, vol. 348, no. 6230, pp. 80–86, 2015. View at: Publisher Site | Google Scholar.
127. W. Wang, J.L. Abbruzzese, D.B. Evans, L. Larry, K.R. Cleary, and P.J. Chiao, "The nuclear factor-κB RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells," Clinical

Cancer Research, vol. 5, no. 1, pp. 119–127, 1999. View at: Google Scholar.
128. W. Wong, "Shaping the gut microbiome from the pancreas," Science Signaling, vol. 10, no. 472, article eaan3016, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
129. Wan YD, Zhu RX, Bian ZZ, Sun TW. Effect of probiotics on length of hospitalization in mild acute pancreatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. World J Gastroenterol. 2021 Jan 14;27(2):224–232. doi: 10.3748/wjg.v27.i2.224. PMID: 33510561; PMCID: PMC7807297.
130. Wen, R.E. Ley, P.Y. Volchkov et al., "Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes," Nature, vol. 455, no. 7216, pp. 1109–1113, 2008.View at: Publisher Site | Google Scholar.
131. Wrage M, Kaltwasser J, Menge S, Mattner J. CD101 as an indicator molecule for pathological changes at the interface of host-microbiota interactions. Int J Med Microbiol. 2021 May;311(4):151497. doi: 10.1016/j.ijmm.2021.151497. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33773220.
132. X. Guo, J. Li, R. Tang et al., "High fat diet alters gut microbiota and the expression of Paneth cell-antimicrobial peptides preceding changes of circulating inflammatory cytokines," Mediators of Inflammation, vol. 2017, Article ID 9474896, 9 pages, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
133. X. Ze, S.H. Duncan, P. Louis, and H.J. Flint, "Ruminococcusbromii is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon," The ISME Journal, vol. 6, no. 8, pp. 1535–1543, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
134. Y. Fukui, K. Uchida, Y. Sakaguchi et al., "Possible involvement of Toll-like receptor 7 in the development of type 1 autoimmune pancreatitis," Journal of Gastroenterology, vol. 50, no. 4, pp. 435–444, 2015.View at: Publisher Site | Google Scholar.
135. Y. Li, P. Kundu, S.W. Seow et al., "Gut microbiota accelerate tumor growth via c-jun and STAT3 phosphorylation in $APC^{Min/+}$ mice," Carcinogenesis, vol. 33, no. 6, pp. 1231–1238, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
136. Y. Soga, H. Komori, T. Miyazaki et al., "Toll-like receptor 3 signaling induces chronic pancreatitis through the Fas/Fas ligand-mediated cytotoxicity," The Tohoku Journal of Experimental Medicine, vol. 217, no. 3, pp. 175–184, 2009.View at: Publisher Site | Google Scholar.
137. Y.Y. Li, J.A. Pearson, C. Chao et al., "Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 (Nod2) modulates T1DM susceptibility by gut microbiota," Journal of Autoimmunity, vol. 82, pp. 85–95, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
138. Z. Ren, J. Jiang, H. Xie et al., "Gut microbial profile analysis by MiSeq sequencing of pancreatic carcinoma patients in China," Oncotarget, vol. 8, no. 56, pp. 95176–95191, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
139. Zhang T, Gao G, Sakandar HA, Kwok LY, Sun Z. Gut Dysbiosis in Pancreatic Diseases: A Causative Factor and a Novel Therapeutic Target. Front Nutr. 2022 Feb 15;9:814269. doi: 10.3389/fnut.2022.814269. PMID: 35242797; PMCID: PMC8885515.