



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-107-113

## Кишечный микробиом и заболевания поджелудочной железы

Ахмедов В. А., Мамедова Н. Ф.

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (644099, Российская Федерация, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12)

## The Gut Microbiome in Pancreatic Disease

V. A. Akhmedov, N. F. Mamedova

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (st. Lenina, 12, Omsk, 644099, Russia)

**Для цитирования:** Ахмедов В. А., Мамедова Н. Ф. Кишечный микробиом и заболевания поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 107–113. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-107-113

**For citation:** Akhmedov V. A., Mamedova N. F. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;180(8): 107–113. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-107-113

**Ахмедов Вадим Адильевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования

**Мамедова Нармина Фикретовна**, ординатор кафедры

**Vadim A. Akhmedov**, MD, professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education; *ORCID: 0000-0002-7603-8481*

**Narmina F. Mamedova**, resident of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education

✉ *Corresponding author:*

**Ахмедов Вадим Адильевич**  
Vadim A. Akhmedov  
v\_akhmedov@mail.ru

## Резюме

Микробиом кишечника все чаще признается за его роль в здоровье и заболевании человека. Первоначальные данные указывают на то, что микробный дисбиоз кишечника связан с несколькими заболеваниями поджелудочной железы. Хотя неизвестно, являются ли эти ассоциации причиной, дисбактериоз кишечника предположен, чтобы опосредовать хронические провоспалительные изменения в поджелудочной железе. Необходимы дальнейшие исследования микробиома. В конечном счете, целенаправленная модуляция микробиоты может иметь терапевтическое значение.

**Ключевые слова:** Поджелудочная железа, микробиота, кишечник, панкреатит, рак поджелудочной железы, синдром избыточного бактериального роста

## Summary

The gut microbiome is increasingly recognized for its role in human health and disease. Initial evidence indicates that gut microbial dysbiosis is associated with several pancreatic diseases. Although it is not known if these associations are causative, gut dysbiosis is hypothesized to mediate chronic pro-inflammatory changes in the pancreas. Further mechanistic and epidemiological studies of the microbiome are needed. Ultimately, targeted modulation of the microbiota could have therapeutic value.

**Keywords:** Pancreas, microbiota, intestines, pancreatitis, pancreatic cancer, small intestinal bacterial overgrowth

## Введение

Желудочно-кишечный тракт человека имеет богатое микробное сообщество, состоящее из более чем 1014 микроорганизмов и более 5 000 000 генов [1, 2]. Firmicutes и Bacteroidetes являются наиболее распространенными бактериями, составляющими 80–90% кишечной микробиоты [3]. Микробиота кишечника играет важную роль в физиологии человека через воздействие на обмен веществ, модуляцию иммунной системы слизистой оболочки, выработку витаминов, облегчение пищеварения и модуляцию кишечной архитектоники. Микробиом кишечника влияет на иммунную систему, воздействуя на эффекты системного метаболизма, а также на его антигенный эффект. Нормальные кишечные бактерии играют решающую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника. Взаимодействие между кишечной микробиотой, иммунной системой и кишечным барьером ограничивает рост патогенной флоры [4], а нарушение этого гомеостаза приводит к микробному дисбалансу, известному как «дисбактериоз» [5]. Известно, что кишечный микробиом оказывает существенное влияние на системный метаболизм [6, 7], но в плазме и кишечнике присутствуют тысячи метаболитов, многие из которых остаются нехарактерными. Большую часть различий в фекальных метаболитах можно объяснить составом фекального микробиома [7, 8]. Дисбактериоз связан с патогенезом ряда желудочно-кишечных

заболеваний (воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника) [9], а также с другими заболеваниями, такими как ожирение, метаболический синдром, диабет и заболевания поджелудочной железы, включая рак поджелудочной железы. Нормальная поджелудочная железа не находится в прямом контакте с кишечной микробиотой и ранее считалась не имеет собственный микробиом. Тем не менее, кишечная флора может мигрировать в поджелудочную железу и может влиять на микросреду поджелудочной железы даже у людей с нормальным состоянием поджелудочной железы [10]. Изменения микробиоты кишечника обнаруживаются при заболеваниях поджелудочной железы и могут играть роль в патогенезе некоторых заболеваний поджелудочной железы, включая острый панкреатит, хронический панкреатит и рак поджелудочной железы [11]. Однако существует лишь ограниченное количество доказательств, подтверждающих причинно-следственную связь между дисбиозом кишечника и заболеваниями поджелудочной железы. Многие общие факторы влияют на состав микробиома человека, включая диету [12, 13], широко используемые лекарства (например, ингибиторы протонной помпы [14], метформин [15]) и генетику [16–18], что требует проведения тщательно контролируемых исследований для оценки взаимосвязи между микробиомом и заболеванием.

## Острый панкреатит

Острый панкреатит является одним из наиболее распространенных желудочно-кишечных расстройств, требующих госпитализации, с ежегодной заболеваемостью 13–45 случаев на 100 000 человек в Соединенных Штатах [19–20]. Независимо от этиологии, острый панкреатит является результатом преждевременной интраацинальной активации трипсиногена и других протеолитических ферментов, что приводит к ацинарному повреждению поджелудочной железы, активации провоспалительных медиаторов, выделению цитокинов, системному воспалительному ответу и повреждению микроциркуляторного русла [21]. В условиях острого панкреатита микроциркуляторное повреждение и гиповолемия могут привести к развитию ишемии слизистой оболочки кишечника и реперфузионному повреждению, приводящему к потере целостности кишечного барьера и транслокации кишечной флоры, вызывающей местные и системные инфекции [22]. В метаанализе 18 исследований Wu et al. обнаружили, что 59% пациентов с острым панкреатитом имеют дисфункцию кишечного барьера [23]. В одном исследовании циркулирующая бактериальная ДНК, представляющая микробиоту кишечника, была обнаружена у 68,8% пациентов с острым панкреатитом [24]. Циркулирующие бактерии, вероятно, способствуют смертности от острого панкреатита, вызывая инфекцию в некротических областях поджелудочной железы. Смертность

у пациентов с инфицированным панкреонекрозом и органной недостаточностью примерно в два раза выше, чем у пациентов со стерильным панкреонекрозом и органной недостаточностью [25]. В микробном составе инфицированного панкреонекроза ранее преобладала грамотрицательная флора желудочно-кишечного происхождения, такая как Enterobacteriaceae. Однако в последние годы широкое применение профилактических антибиотиков сместило доминирующую флору к стафилококкам, энтерококкам и кандидам [26]. Пациенты с более высоким риском инфицирования панкреатического некроза – это те, кто ранее лечился антибиотиками. В то время как пациенты с инфицированным некрозом поджелудочной железы имеют более высокую смертность, микробный спектр инфицированного некроза, по-видимому, не влияет на смертность [27]. Известно, что некротический панкреатит ухудшает моторику желудочно-кишечного тракта, а на животных моделях приводит к чрезмерному росту бактерий в тонкой кишке. В этих моделях избыточный бактериальный рост в двенадцатиперстной кишке связан с бактериальной транслокацией и инфекцией поджелудочной железы [28]. В модели некротического панкреатита на крысах было обнаружено, что бактериальная транслокация и последующий инфицированный некроз поджелудочной железы чаще встречаются в тонкой кишке, чем в толстой кишке [29]. Экспериментальный

некротический панкреатит индуцирует выработку провоспалительных цитокинов и снижает экспрессию антимикробных пептидов (альфа-дефензинов и лизоцимов) в дистальном отделе подвздошной кишки [30]. Эти антимикробные пептиды помогают поддерживать гомеостаз кишечной микробиоты и барьерную функцию [31]. Антимикробные пептиды также секретируются ацинальными клетками поджелудочной железы. Повреждения Ca<sup>2+</sup>-канала в ацинарных клетках поджелудочной железы у мышей снижает секрецию кателицидин-связанного пептида (CRAMP), основного антимикробного средства, секретируемого поджелудочной железой, и приводит к увеличению колонизации тонкой кишки и кишечника, увеличению проницаемости кишечника и бактериальной транслокации с последующей системной инфекцией и смертностью. Смертность снижалась с помощью антибиотиков, короткоцепочечных жирных кислот и синтетического CRAMP [32]. Интересно, что в ацинарных клетках поджелудочной железы обнаружение бактериальных антигенов с помощью рецепторов распознавания патогенов, таких как Toll-подобные рецепторы (TLR), и домена олигомеризации, связывающего нуклеотиды (NOD) подобные рецепторы (NLR), как полагают, способствуют патогенезу панкреатита. Панкреатит у мышей может развиваться при хронической стимуляции церулином в низких дозах, а с помощью стимуляции агонистом NOD1, повреждающие эффекты церулина, предотвращались у экспериментальных животных, имеющих повреждение NOD1 [33]. NOD1 может связываться с пептидогликановыми пептидами в ацинарных клетках поджелудочной железы [34].

Пациенты с острым панкреатитом чаще, чем здоровые добровольцы, имеют дисбактериоз кишечника (более высокие популяции Enterobacteriaceae и Enterococcus, более низкие Bifidobacteria) [35]. Эти исследования, которые определяют роль дисбактериоза кишечника в патогенезе и тяжести острого панкреатита, поднимают вопрос

о том, может ли быть полезным модулирование кишечного микробиома. Можно ожидать, что изменение «микробиоты, связанной с острым панкреатитом», с «физиологической кишечной микробиотой» с использованием антибиотиков широкого спектра действия и антимикробных пептидов может улучшить исход. Считается, что доброкачественная физиологическая кишечная микробиота, такая, как только *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, помогает поддерживать барьерную функцию кишечника и ограничивает рост патогенной флоры. Потенциальная ценность использования пробиотиков для пациентов с тяжелым острым панкреатитом была оценена в рандомизированных контролируемых исследованиях и обобщена в Кокрановском обзоре и мета-анализе [36, 37]. В целом было показано, что пробиотики не оказывают значительного положительного или отрицательного воздействия на пациентов с тяжелым острым панкреатитом. Однако, эти исследования имели значительную гетерогенность в отношении характеристик пациентов и схем пробиотиков. В одном из этих испытаний, проведенном в Нидерландах, «Пробиотики при панкреатите» (PROPATRIA), [38] рандомизированных 296 пациентов с прогнозируемым тяжелым острым панкреатитом получили многовидовую пробиотическую смесь, содержащую два разных вида *Bifidobacterium*, три разных вида *Lactobacillus* и один вид *Lactococcus* против плацебо. Инфекционные осложнения были одинаковыми в обеих группах, но в группе с пробиотиками была более высокая смертность (16% против 6%) и частота ишемии кишечника (6% против 0%) по сравнению с группой плацебо. Предполагалось, что высокая нагрузка пробиотической смесью, использованной в этом исследовании, является причиной повышенной смертности в группе, получавшей лечение. В этих исследованиях подчеркиваются проблемы, связанные с попытками полезного воздействия на микробиом кишечника при остром панкреатите.

## Хронический панкреатит

В нескольких исследованиях оценивался микробиом кишечника у пациентов с хроническим панкреатитом [39]. Свидетельство микробного дисбиоза кишечника подтверждается частым наблюдением синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике (СИБР) у пациентов с хроническим панкреатитом. Считается, что СИБР чаще возникает у пациентов с хроническим панкреатитом в результате снижения синтеза антимикробных пептидов в поджелудочной железе, нарушения подвижности, аномального продвижения химуса в просвете тонкого кишечника и из-за пониженного подщелачивания вследствие пониженной секреторной способности поджелудочной железы, богатой бикарбонатом [40, 41]. Принимая во внимание, что СИБР может усугубить экзокринную недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ), предполагается, что лечение СИБР поможет пациентам с ЭНПЖ [42]. В мета-анализах Capurso

et al. сообщалось, что средняя распространенность СИБР у пациентов с хроническим панкреатитом составляет 36% [43], хотя отмечалась значительная гетерогенность между исследованиями. В последующем исследовании Jandhayala et al. обследовали 16 пациентов с хроническим панкреатитом, 14 с хроническим панкреатитом с диабетом и 10 здоровых контрольных пациентов [44]. Обилие рода бактерий было различным в трех группах пациентов с уменьшением обилия Bacteroidetes и увеличением отношения Firmicutes к Bacteroidetes среди пациентов с хроническим панкреатитом. Наблюдалось значительное снижение показателей *Faecalibacterium prausnitzii* и *Ruminococcus bromii* между контролем, хроническим панкреатитом без диабета и хроническим панкреатитом с группами диабета. Известно, что *Faecalibacterium prausnitzii* способствует гомеостазу и целостности кишечного барьера [45, 46]. Поведение уровня эндотоксина

в плазме было обнаружено у многих из этих пациентов и отрицательно коррелировало с гликемическим статусом, что указывает на то, что микробный

дисбактериоз кишечника был связан с метаболическими изменениями и развитием хронического панкреатита [44].

## Рак поджелудочной железы

Заболеваемость раком поджелудочной железы в последнее время растет и, как ожидается, он станет второй по значимости причиной смерти в Соединенных Штатах к 2030 году [47]. Причины такого увеличения заболеваемости не до конца понятны, но отчасти могут быть связаны с увеличением числа известных факторов риска для рака поджелудочной железы, включая ожирение, диабет и метаболический синдром. Хронический панкреатит также является фактором риска развития рака поджелудочной железы, причем риск увеличивается с увеличением продолжительности заболевания [48–50]. Поскольку считается, что дисбактериоз кишечника способствуя развитию хронического воспаления поджелудочной железы, также может способствовать патогенезу рака поджелудочной железы. Предполагается, что дисбактериоз кишечника способствует развитию многих типов рака с помощью системных механизмов, в частности метаболических изменений, которые могут влиять на предраковые и иммунные клетки [51]. Например, короткоцепочечные жирные кислоты, образующиеся в кишечнике с помощью кишечного микробиома, имеют метаболические эффекты на иммунные клетки [52]. Предполагается, что в толстой кишке бактерии, такие как *Bacteroides fragilis*, способствуют развитию аденом и раковых заболеваний, поскольку они продуцируют энтеротоксины, которые оказывают онкогенное действие, включая воздействие на передачу сигналов, молекулы клеточной адгезии и изменения цитокинов [53, 54]. При определении роли иммунного ответа профили кишечных бактерий, как считается, влияют на иммунный ответ, направленный на опухоли [10, 55]. Несколько исследований показали, что профили кишечного микробиома влияют на реакцию иммунной терапии на терапию ингибиторами контрольных точек [56–58]. Например, в нескольких исследованиях были обнаружены различия в микрофлоре полости рта у пациентов с раком поджелудочной железы по сравнению с контрольной группой. Fan et al. [59] и Michaud et al. [60] обнаружили более

высокие уровни *Porphyromonas gingivalis* у пациентов с раком поджелудочной железы, чем в контрольной группе; самая высокая концентрация *Porphyromonas gingivalis* была связана с двукратным увеличением риска рака поджелудочной железы, хотя в меньшем по выборке исследовании эта связь не была обнаружена [61]. *Porphyromonas gingivalis* является важным фактором возникновения заболеваний пародонта и, как считается, вызывает системное воспаление [62]. Что касается других микробов полости рта, то некоторые различия были обнаружены между группами пациентов с раком поджелудочной железы, хроническим панкреатитом и здоровым контролем Farrell et al. [63]. Поскольку это было исследование «случай / контроль», пока не ясно, способствуют ли эти изменения микробов патогенезу заболевания или являются лишь следствием болезни. Недавние исследования также выявили бактерии в микроокружении опухоли при раке поджелудочной железы человека [10] и в других опухолях [64]. Бактерии, выявленные при раке поджелудочной железы человека, представляют основной род кишечных бактерий, таких как протеобактерии [10]. Недавние исследования на мышиных моделях неоплазии поджелудочной железы пролили дополнительный свет на роль кишечных бактерий в онкогенезе поджелудочной железы. Pushalkar et al. обнаружили, что у мышей репродуктивных без микробов, с введенными фекалиями мышей с раком поджелудочной железы ускоряется прогрессирование заболевания. Одной из бактерий которая обнаруживалась в поджелудочной железе мышей с раком поджелудочной железы была *B. pseudolongum*. Экспериментальные исследования также обнаружили, что внутриопухолевые бактерии изменяют метаболизм нуклеозидных химиотерапевтических средств, таких как гемцитабин [64–66]. Несмотря на эти интригующие исследования, доказательства того, что бактерии в поджелудочной железе способствуют патогенезу рака поджелудочной железы человека, все еще ограничены.

## Заключение

Микробный дисбиоз кишечника, как полагают, вносит вклад в патогенез заболеваний поджелудочной железы. Большая часть доказательств этого поступает от экспериментальных исследований на животных, и эти исследования будут по-прежнему полезны для проверки гипотез. Еще многое предстоит понять о причинах и последствиях микробного дисбактериоза кишечника, а также о влиянии изменений в различных видах микробного пейзажа. В настоящее время предпринимаются многочисленные широкомасштабные усилия для характеристики микробиома

человека, диетических, генетических, патологических и фармакологических переменных, которые влияют на него и его метаболические эффекты. Исследования этих ассоциаций является необходимым шагом к лучшему пониманию роли микробиома в заболевании поджелудочной железы человека. Оценка кишечного микробиома пациентов с риском заболевания поджелудочной железы в проспективных исследованиях необходима для лучшего понимания роли дисбактериоза кишечника в патогенезе заболеваний поджелудочной железы человека.

## Литература | References

1. Forbes J. D., Van Domselaar G., Bernstein C. N. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol*, 2016, vol.7, pp. 1081. doi: 10.3389/fmicb.2016.01081.
2. Savage D. C. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Ann Rev Microbiol*, 1977, vol. 31, pp. 107–133. 10.1146/annurev.mi.31.100177.000543
3. Lucas Lopez R., Grande Burgos M. J., Galvez A. et al. The human gastrointestinal tract and oral microbiota in inflammatory bowel disease: a state of the science review. *APMIS*, 2017 vol. 125, no. 1, pp. 3–10. doi: 10.1111/apm.12609.
4. Pagliari D., Piccirillo C. A., Larbi A. et al. The Interactions between Innate Immunity and Microbiota in Gastrointestinal Diseases. *J Immunol Res*, 2015, vol. 2015. Pp. 898297. doi: 10.1155/2015/898297
5. Jandhyala S. M., Talukdar R., Subramanyam C. et al. Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology*, 2015, vol. 21, no. 29. Pp. 8787–8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
6. Tang W. H., Wang Z., Levison B. S. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *The New England journal of medicine*, 2013, vol. 368, no. 17. Pp. 1575–1584. doi: 10.1056/NEJMoa1109400.
7. Fujisaka S., Avila-Pacheco J., Soto M. et al. Diet, Genetics, and the Gut Microbiome Drive Dynamic Changes in Plasma Metabolites. *Cell reports*, 2018, vol. 22, no. 11. Pp. 3072–3086. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.060.
8. Zierer J., Jackson M. A., Kastenmuller G. et al. The fecal metabolome as a functional readout of the gut microbiome. *Nature genetics*, 2018, vol. 50, no. 6, pp. 790–795. doi: 10.1038/s41588-018-0135-7.
9. Sartor R. B., Wu G. D. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*, 2017, vol. 152, no. 2, pp. 327–339. doi: 10.1038/s41588-018-0135-7
10. Pushalkar S., Hundeyin M., Daley D. et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discov*, 2018, vol. 8, no. 4. Pp. 403–416. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134
11. Signoretti M., Roggiolani R., Stornello C. et al. Gut microbiota and pancreatic diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2017, vol. 63, no. 4. Pp. 399–410. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02387-X
12. David L. A., Maurice C. F., Carmody R. N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 2014, vol. 505, no. 7484. Pp. 559–563. doi: 10.1038/nature12820.
13. Wu G. D., Chen J., Hoffmann C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science (New York, NY)*, 2011, vol. 334, no. 6052. Pp. 105–108. doi: 10.1126/science.1208344
14. Llorente C., Jepsen P., Inamine T. et al. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal *Enterococcus*. *Nature communications*, 2017, vol. 8, no. 1, pp. 837. doi: 10.1038/s41467-017-00796-x.
15. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*, 2015, vol. 528, no. 7581. Pp. 262–266. doi: 10.1038/nature15766.
16. Kolde R., Franzosa E. A., Rahnavard G. et al. Host genetic variation and its microbiome interactions within the Human Microbiome Project. *Genome medicine*, 2018, vol. 10, no. 1. Pp. 6. doi: 10.1186/s13073-018-0515-8.
17. Li D., Achkar J. P., Haritunians T. et al. A Pleiotropic Missense Variant in SLC39A8 Is Associated With Crohn's Disease and Human Gut Microbiome Composition. *Gastroenterology*, 2016, vol. 151, no. 4, pp. 724–732. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.051.
18. Imhann F., Vich Vila A., Bonder M. J. et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut*, 2018, vol. 67, no. 1, pp. 108–119. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312135.
19. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 2013, vol. 144, no. 6, pp. 1252–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.
20. Peery A. F., Crockett S. D., Barritt A. S. et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*, 2015, vol.149, no. 7, pp. 1731–1741. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.063.
21. Lerch M. M., Gorelick F. S. Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2013, vol. 144, no. 6. Pp. 1180–1193. doi: 10.1053/j.gastro.2012.12.043.
22. Andersson R., Wang X. D. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis. *Ann Acad Med Singapore*, 1999, vol.28, no. 1, pp. 141–146.
23. Wu L. M., Sankaran S. J., Plank L. D. et al. Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*, 2014, vol. 101, no. 13, pp. 1644–1656. doi: 10.1002/bjs.9665.
24. Li Q., Wang C., Tang C. et al. Bacteremia in patients with acute pancreatitis as revealed by 16S ribosomal RNA gene-based techniques. *Crit Care Med*, 2013, vol.41, no. 8, pp. 1938–1950. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a3dba.
25. Werge M., Novovic S., Schmidt P. N. et al. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*, 2016, vol. 16, no. 5, pp. 698–707. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.004.
26. Sahar N., Kozarek R. A., Kanji Z. S. et al. The microbiology of infected pancreatic necrosis in the era of minimally invasive therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, vol. 37, no. 7, pp. 1353–1359. doi: 10.1007/s10096-018-3259-x.
27. Caldas C., Hahn S. A., da Costa L. T. et al. Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. *Nature genetics*, 1994, vol.8, no. 1, pp. 27–32. doi: 10.1038/ng0994-27.
28. Van Felius I. D., Akkermans L. M., Bosscha K. et al. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil*, 2003, vol. 15, no. 3, pp. 267–276. doi: 10.1046/j.1365-2982.2003.00410.x.
29. Fritz S., Hackert T., Hartwig W. et al. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg*, 2010, vol. 200, no. 1, pp. 111–117. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.019.
30. Chen J., Huang C., Wang J. et al. Dysbiosis of intestinal microbiota and decrease in paneth cell antimicrobial peptide level during acute necrotizing pancreatitis in rats. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 4, e0176583. doi: 10.1371/journal.pone.0176583.

31. Wong W. Shaping the gut microbiome from the pancreas. *Sci Signal*, 2017, vol. 10, no. 472, e 3016. doi: 10.1126/scisignal.aan3016.
32. Ahuja M., Schwartz D. M., Tandon M. et al. Orail-Mediated Antimicrobial Secretion from Pancreatic Acini Shapes the Gut Microbiome and Regulates Gut Innate Immunity. *Cell Metab*, 2017, vol. 25, no. 3, pp. 635–646. doi: 10.1016/j.cmet.2017.02.007.
33. Watanabe T., Sadakane Y., Yagama N. et al. Nucleotide-binding oligomerization domain 1 acts in concert with the cholecystokinin receptor agonist, cerulein, to induce IL-33-dependent chronic pancreatitis. *Mucosal immunology* 2016, vol. 9, no. 5, pp. 1234–1249. doi: 10.1038/mi.2015.144.
34. Tsuji Y., Watanabe T., Kudo M. et al. Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis. *Immunity*, 2012, vol. 37, no. 2, pp. 326–338. doi: 10.1016/j.immuni.2012.05.024.
35. Tan C., Ling Z., Huang Y. et al. Dysbiosis of Intestinal Microbiota Associated With Inflammation Involved in the Progression of Acute Pancreatitis, *Pancreas*, 2015, vol. 44, no. 6, pp. 868–875. doi: 10.1097/MPA.0000000000000355.
36. Gou S., Yang Z., Liu T. et al. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*, 2014, vol. 18, no. 2, R. 57. doi: 10.1186/cc13809.
37. Poropat G., Giljaca V., Hauser G. et al. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, 3, CD010605. doi: 10.1002/14651858.CD010605.pub2.
38. Besselink M. G., Timmerman H. M., Buskens E. et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surg*, 2004, vol. 4, pp. 12. doi: 10.1186/1471-2482-4-12.
39. Memba R., Duggan S. N., Ni Chonchubhair H. M. et al. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: A systematic review. *Pancreatology*, 2017, vol. 17, no. 6, pp. 867–874. doi: 10.1016/j.pan.2017.09.002.
40. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World journal of gastroenterology*, 2010, vol. 16, no. 24, pp. 2978–2990. doi: 10.3748/wjg.v16.i24.2978.
41. Dutta S. K., Russell R. M., Iber F. L. Impaired acid neutralization in the duodenum in pancreatic insufficiency. *Dig Dis Sci*, 1979, vol. 24, no. 10, pp. 775–780. doi: 10.1007/BF01317211.
42. Ni Chonchubhair H. M., Bashir Y., Dobson M. et al. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology*, 2018, vol. 18, no. 4, pp. 379–385. doi: 10.1016/j.pan.2018.02.010.
43. Capurso G., Signoretti M., Archibugi L. et al. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J*, 2016, vol. 4, no. 5, pp. 697–705. doi: 10.1177/2050640616630117.
44. Jandhyala S. M., Madhulika A., Deepika G. et al. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep*, 2017, vol. 7, pp. 43640. doi: 10.1038/srep43640.
45. Wrzosek L., Miquel S., Noordine M. L. 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*, 2013, vol. 11, pp. 61. doi: 10.1186/1741-7007-11-61.
46. Rossi O., van Berkel L. A., Chain F. 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*, 2016, vol. 6, pp. 18507. doi: 10.1038/srep18507.
47. Rahib L., Smith B. D., Aizenberg R. et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer research*, 2014, vol. 74, no. 11, pp. 2913–2921. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
48. Kirkegaard J., Mortensen F. V., Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 2017, vol. 112, no. 9, pp. 366–372. doi: 10.1038/ajg.2017.218.
49. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., DiMagna E. P. et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 1997, vol. 89, no. 6, pp. 442–446. doi: 10.1093/jnci/89.6.442.
50. Duell E. J., Lucenteforte E., Olson S. H. et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. ESMO*, 2012. Vol. 23, no. 11, pp. 2964–2970. doi: 10.1093/annonc/mds140.
51. Garrett W. S. Cancer and the microbiota. *Science*, 2015, vol. 348, no. 6230, pp. 80–86. doi: 10.1126/science.aaa4972.
52. Maslowski K. M., Vieira A. T., Ng A. et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*, 2009, vol. 461, no. 7268, pp. 1282–1286. doi: 10.1038/nature08530.
53. Dejea C. M., Fathi P., Craig J. M. et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science (New York, NY)*, 2018, vol. 359, no. 6375, pp. 592–597. doi: 10.1126/science.aah3648.
54. Dejea C. M., Wick E. C., Hechenbleikner E. M. et al. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, vol. 111, no. 51, pp. 18321–18326. doi: 10.1073/pnas.1406199111.
55. Iida N., Dzutsev A., Stewart C. A. et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*, 2013, vol. 342, no. 6161, pp. 967–970. doi: 10.1126/science.1240527.
56. Sears C. L., Pardoll D. M. The intestinal microbiome influences checkpoint blockade. *Nature medicine*, 2018, vol. 24, no. 3, pp. 254–255. doi: 10.1038/nm.4511.
57. Gopalakrishnan V., Spencer C. N., Nezi L. et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science (New York, NY)*, 2018, vol. 359, no. 6371, pp. 97–103. doi: 10.1126/science.aan4236.
58. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L. et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science (New York, NY)*, 2018, vol. 359, no. 6371, pp. 91–97. doi: 10.1126/science.aan3706.
59. Fan X., Alekseyenko A. V., Wu J. et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut*, 2018, vol. 67, no. 1, pp. 120–127. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312580.

60. *Michaud D. S., Izard J., Wilhelm-Benartzi C.S. et al.* Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study. *Gut*, 2013, vol. 62, no. 12, pp. 1764–1770. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303006.
61. *Torres P. J., Fletcher E. M., Gibbons S. M. et al.* Characterization of the salivary microbiome in patients with pancreatic cancer. *PeerJ.*, 2015, vol. 3. e1373. doi: 10.7717/peerj.1373
62. *Chang J. S., Tsai C. R., Chen L. T. et al.* Investigating the Association Between Periodontal Disease and Risk of Pancreatic Cancer. *Pancreas*, 2016, vol. 45, no. 1, pp. 134–141. doi: 10.1097/MPA.0000000000000419.
63. *Farrell J. J., Zhang L., Zhou H. et al.* Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut*, 2012, vol. 61, no. 4, pp. 582–588. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300784.
64. *Geller L. T., Barzily-Rokni M., Danino T. et al.* Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science (New York, NY)*, 2017, vol. 357, no. 6356, pp. 1156–1160. doi: 10.1126/science.aah5043.
65. *Sethi V., Kurtom S., Tarique M. et al.* Gut Microbiota Promotes Tumor Growth in Mice by Modulating Immune Response. *Gastroenterology*, 2018, vol. 155, no. 1, pp. 33–37. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.001.
66. *Lehouritis P., Cummins J., Stanton M. et al.* Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Scientific reports*, 2015, vol. 5, pp. 14554. doi: 10.1038/srep14554.