

Роль микробиома в развитии заболеваний поджелудочной железы

Ю.В. Евсютина¹, В.Т. Ивашкин^{1,2}

¹НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Microbiome role in pancreatic diseases development

Yu.V. Evsyutina¹, V.T. Ivashkin^{1,2}

¹ Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Представить современные данные о механизмах развития заболеваний поджелудочной железы и роли микробиома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ротовой полости в патогенезе панкреатита.

Основные положения. Для острого панкреатита характерны дисфункция кишечного барьера, избыточный бактериальный рост и эндотоксинемия. Важную роль в этих процессах играют образ-спознающие (толл- и нодподобные) рецепторы и микроорганизмассоциированные молекулярные паттерны. Получены данные об изменении микробиома ЖКТ и ротовой полости у пациентов с патологией поджелудочной железы. Так, инфекция *Helicobacter pylori* может играть роль в развитии аутоиммунного панкреатита и рака поджелудочной железы, *Porphyromonas gingivalis* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — в развитии рака поджелудочной железы.

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об изменении микробиома

Aim of review. To present the modern concept on the mechanisms of pancreatic disease development and role of intestinal and oral microbiome in pancreatitis pathogenesis.

Summary. Intestinal barrier dysfunction, bacterial overgrowth syndrome and endotoxemia are features of acute pancreatitis. Image-recognition systems (toll-like and NOD-like receptors) and microorganism-associated molecular patterns play important role in these processes. Obtained data indicate the presence of oral and gastrointestinal microbial changes at pancreatic diseases. Subsequently, *Helicobacter pylori* infection may play a role in development of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer, *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — in pancreatic cancer development.

Conclusion. Original study results indicate the presence of oral and bowel microbial changes in pancreatic diseases. Taking into account the ability of probiotics to stimulate production of antimicrobial peptides, normalize epithelial barrier function, limit bacterial transloca-

Евсютина Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: uselina@mail.ru, 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Yevsyutina Yuliya V. — MD, research associate, Scientific and research department of innovative therapy, Sechenov University. Contact information: uselina@mail.ru, 119991, Moscow, Pogodinskaya Str., 1, p. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov University.

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», директор НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Поступила: 09.09.2016 / Received: 09.09.2016

Принята: 26.10.2016 / Accepted: 26.10.2016

ЖКТ и ротовой полости у пациентов с патологией поджелудочной железы. Учитывая способность пробиотиков стимулировать продукцию антимикробных пептидов, нормализовать барьерную функцию эпителия, ограничивать бактериальную транслокацию, их применение может быть перспективным в лечении пациентов с заболеваниями поджелудочной железы.

Ключевые слова: микробиом, панкреатит, рак поджелудочной железы, образраспознающие рецепторы, пробиотики.

tion, their the application may be promising for pancreatic diseases treatment.

Key words: microbiome, pancreatitis, pancreatic cancer, image-recognition receptors, probiotics.

Для цитирования: Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Роль микробиома в развитии заболеваний поджелудочной железы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):11-7.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-11-17

For citation: Evsyutina Yu.V., Ivashkin V.T. Microbiome role in pancreatic diseases development. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):11-7.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-11-17

Микробиом человека играет важную роль как в поддержании гомеостаза, так и в развитии патологических реакций [1], выполняя разнообразные функции, главными из которых являются: участие в метаболических и пищевых процессах, регуляция адаптивного иммунного ответа, защита от патогенных микроорганизмов, участие в воспалительных сигнальных путях [2].

Известно, что *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ) — самый густо населенный бактериями орган организма человека (в толстой кишке их число достигает 10^{14} КоЕ) [3]. К настоящему времени проведено большое количество исследований с целью определения взаимосвязей микробиоты ЖКТ, диеты, метаболизма и иммунной системы. Взаимодействие клеток организма человека и микроорганизмов происходит главным образом при участии образраспознающих рецепторов (*pattern recognition receptors* — PRRs) — белков, присутствующих на поверхности клеток иммунной системы и способных узнавать стандартные молекулярные структуры (паттерны), характерные для патогенов. Основные виды рецепторов — *толлподобные рецепторы* (*Toll-like receptors* — TLRs) и *нодподобные рецепторы* (*NOD-like receptors* — NLRs). Эти рецепторы вступают в контакт с микроорганизмассоциированными молекулярными паттернами — *липополисахаридом* (ЛПС), флагеллином, белками клеточной стенки, активируя каскад воспалительных реакций и иннатный иммунный ответ [4].

Результаты ранее выполненных исследований свидетельствуют о важной роли TLRs и NLRs в развитии аутоиммунных, воспалительных и онкологических заболеваний. Так, установлено, что при участии ЛПС и ssRNA (TLR7- и TLR8-лигандов) ускоряются процессы канцерогенеза в *поджелудочной железе* (ПЖ), а воздействие

на TLR4 и TLR7 и блокада TLR9 в иммунных клетках, наоборот, приводит к замедлению опухолевой трансформации [5–7]. Также было продемонстрировано, что выключение у мышей TLR4 и NOD1 оказывает протективное действие в отношении развития острого панкреатита [8]. Таким образом, предраковые процессы, медиаторами которых выступают TLRs и NLRs, могут являться следствием постоянной активации иммунной системы. В поддержании этих процессов немаловажную роль играют провоспалительные агенты. Так, белки MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) и TRIF (Toll/IL-1 receptor-(TIR-) domain-containing adapter-inducing interferon- β) описаны как ключевые молекулы TLR-сигнального пути, стимулирующие продукцию различных цитокинов и хемокинов: туморнекротизирующего фактора альфа, интерферонов альфа и бета, *интерлейкинов* (IL) — IL-6 и IL-12 [9].

Взаимодействие иммунной системы и микробиома имеет сложный и двунаправленный характер. Установлено, что микробиота незаменима в поддержании иммунного гомеостаза путем активации дифференцировки противовоспалительных регуляторных Т-клеток, играющих ключевую роль в подавлении собственных реактивных Т-клеток и, следовательно, предотвращении аутоиммунных реакций [10]. Так, в одной из работ было продемонстрировано, что инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) выступает в качестве основного фактора контроля за бронхиальной астмой [11]. В трех независимых эпидемиологических исследованиях наличие инфекции *H. pylori* было сопряжено со снижением риска развития астмы, аллергического ринита и аллергических кожных проявлений у детей [12, 13]. Эти данные были подтверждены в ходе экспериментальных исследований на мышиных моделях, в которых показано, что на

ранних этапах жизни мышей *H. pylori* выполняет защитную функцию, предотвращая развитие астмы, что связано с индукцией регуляторных Т-клеток [14]. Таким образом, установлено, что микробиом обладает превентивным механизмом действия в отношении спонтанного воспаления и защищает организм от реакций, направленных против него.

Нарушение кишечного микробиома играет важную роль в развитии целиакии, воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника, однако установлена и его роль в развитии внекишечной патологии — заболеваний печени и ПЖ. Несмотря на то что состав микробиома кишечника и ПЖ различается, ее функционирование во многом зависит от кишечной микрофлоры. В частности, в исследованиях на людях и животных показана взаимосвязь состава кишечного микробиома и развития сахарного диабета [15]. При этом взгляды на причины развития и прогрессирования заболеваний ПЖ (диабет, панкреатит, рак) при нарушении микробиома кишечника противоречивы.

Роль микробиома в развитии панкреатита

Воспаление ПЖ — панкреатит — встречается чаще других ее заболеваний. *Острый панкреатит* (ОП) является следствием обструкции протока (например, желчными камнями) или токсического действия алкоголя [16], при этом повышается проницаемость кишечной стенки и развивается избыточный бактериальный рост, приводящие к вторичному воспалению и эндотоксинемии [17]. В случае хронического панкреатита речь идет о хроническом, поддерживаемом воспалении, которое обуславливает развитие клеточной инфильтрации и фиброзирование.

При ОП на начальных этапах развивается стерильный некроз ацинарных клеток, при этом из поврежденных клеток во внеклеточное пространство высвобождаются клеточные компоненты, ассоциированные с повреждением молекулярными паттернами (DAMPs). В ходе экспериментальных исследований установлено, что в развитии панкреатита важную роль играют такие DAMPs, как *high-mobility group box protein 1* (HMGB1), аденозинтрифосфат и белок теплового шока 70 (Hsp70) [18]. Так, HMGB1, высвобождаемый из некротизированных клеток, в человеческих и животных моделях опосредует дальнейшее повреждение тканей и воспаление через TLR4. Обращает на себя внимание тот факт, что сывороточный уровень HMGB1 у пациентов с ОП коррелирует с тяжестью заболевания [19]. Поддержание воспаления при ОП обеспечивает также белок Hsp70, взаимодействующий с TLR4, что было продемонстрировано в исследованиях на мышцах [20]. Помимо TLR4, в развитии воспаления при ОП ключевую роль играет TLR9. Оба

рецептора принимают участие в прогрессировании ОП, причем независимо от присутствия ЛПС [21].

Другими DAMP, участвующими в воспалительном каскаде при ОП, выступают каспаза-1, NLRP3 (Nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat-containing family, pyrin domain-containing 3), IL-1 β и IL-18 [22]. Так, при блокировании IL-1 β с помощью специфических антагонистов уменьшается тяжесть течения ОП в экспериментальных исследованиях, в то время как сывороточный уровень IL-18 коррелирует с тяжестью повреждения ПЖ [23, 24].

В ответ на повреждение ПЖ повышается проницаемость кишечной стенки, усиливаются бактериальный рост и ишемия в кишечнике, происходит транслокация кишечной микробиоты в ПЖ, что может привести к развитию вторичного воспаления [15]. В то же время в исследованиях с церулеинвызванным ОП было продемонстрировано, что активация NOD1 в ацинарных клетках с помощью бактерий, транслоцированных из кишечника, способствует гиперпродукции воспалительных медиаторов [8] (рис. 1).

Первичное воспаление ПЖ может быть результатом аутоиммунного процесса. На долю *аутоиммунного панкреатита* (АИП) приходится примерно 4% случаев всех хронических панкреатитов. Интересно отметить, что инфекция *H. pylori* может выступать в качестве триггера АИП через механизм молекулярной мимикрии. Так, было установлено значительное сродство *карбоангидразы II* (СА-II) — фермента эпителия ПЖ (антитела к которому часто выявляют у больных АИП) — к α -карбоангидразе *H. pylori* (HpCA). Помимо этого, гомологичные участки содержат элементы, ассоциированные с наличием специфической HLA-аллели [25]. Таким образом, инфекция *H. pylori* может выступать в качестве триггера АИП у лиц с генетической предрасположенностью.

В патогенезе АИП определенную роль играют и *Escherichia coli*. В исследованиях на мышцах было показано, что введение убитых нагреванием кишечных палочек сопровождается развитием воспаления и фиброза в ПЖ, аналогичных таковым при АИП у человека, а также образованием антител к карбоангидразе [26]. В других работах показана триггерная роль ЛПС и TLR3-лиганда *двуцепочечной РНК*. Эти компоненты могут выступать в качестве PAMPs для TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 и TLR7 [26].

Учитывая вовлеченность в процесс развития панкреатита образраспознающих рецепторов, использование их антагонистов в лечении заболевания может представлять большой интерес. Так, применение агониста α -рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами, сопровождается уменьшением воспаления и тяжести течения ОП вследствие подавления mPNC TLR2

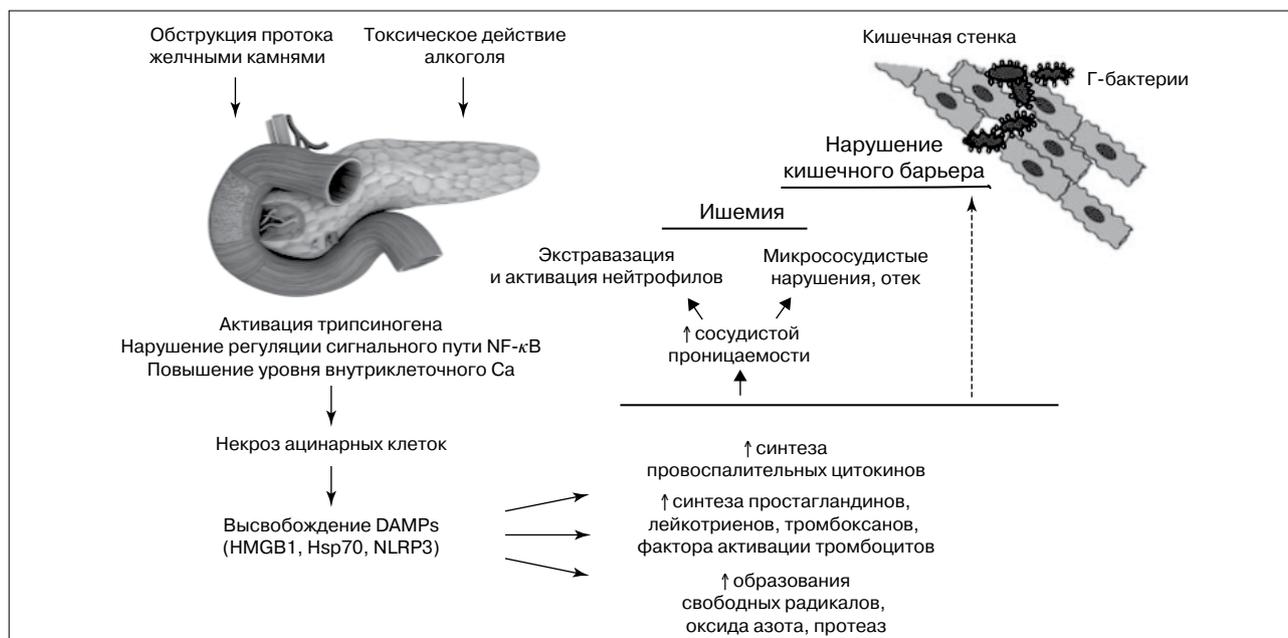


Рис. 1. Механизмы иннатного и адаптивного иммунного ответа при остром панкреатите

Fig. 1. Mechanisms of an innate and adaptive immune response in acute pancreatitis

и TLR4 [27]. Использование лактата оказывает негативное воздействие на индукцию NLRP3, предотвращая активацию NF-κB и тем самым уменьшая тяжесть течения ОП [28]. В настоящее время проводят исследования с целью оценки эффективности при лечении пациентов с ОП еще одного лекарственного препарата — лорноксикама (нестероидный противовоспалительный препарат). В одном из исследований было продемонстрировано снижение смертности, ассоциированное с уменьшением уровня мРНК TLR2 и TLR4 в мононуклеарных клетках периферической крови [29].

Злокачественные новообразования поджелудочной железы и микробиом

По данным 2012 г., в структуре онкологических заболеваний в России рак ПЖ составил среди мужчин 3,2% (10-е место), среди женщин 2,7% (13-е место). При этом обращает на себя внимание прирост показателей заболеваемости за предшествующие 10 лет на 3,5% среди мужчин и на 15,6% среди женщин. В структуре онкологической смертности в России рак ПЖ составил среди мужчин 5,4% (5-е место после рака легких, желудка, толстой кишки, предстательной железы), среди женщин 5,9% (5-е место после рака молочной железы, толстой кишки, желудка и легких) [30]. Несмотря на то что рак ПЖ не так распространен, как рак предстательной железы и легких, он является одним из наиболее агрессивных новообразований и имеет наихудший прогноз с 5-летней выживаемостью, не превышающей 5% [31, 32].

В последние годы опубликованы результаты исследований, подтверждающие роль микробиоты ротовой полости и кишечника в развитии рака ПЖ. В частности, в экспериментах на мышах было показано, что риск развития опухолей снижается при уменьшении воспаления и снижении микробного обсеменения в кишечнике при назначении антибактериальных препаратов [33, 34]. Интересно отметить, что использование антибиотиков широкого спектра действия в экспериментальных исследованиях оказывает протективное действие в отношении развития ОП [8].

Рассматривая роль микробиома в развитии патологии ПЖ, необходимо отметить результаты эпидемиологического исследования, в котором было продемонстрировано, что снижение в ротовой полости уровня *Neisseria elongata* и *Streptococcus mitis* и увеличение количества *Granulicatella adiacens* являются биомаркерами панкреатита и рака ПЖ. При этом снижение уровня *N. elongata* и *Str. mitis* характеризовалось 96,4% чувствительностью и 82,1% специфичностью для рака ПЖ (сравнение со здоровыми лицами) [35].

Интересные данные о взаимосвязи микробиома ротовой полости и рака ПЖ были представлены в апреле 2016 г. на ежегодном Конгрессе Американской ассоциации по изучению рака. Ученые показали, что при наличии в микробиоме *Porphyromonas gingivalis* риск развития рака ПЖ повышается на 59% (по сравнению с тем, который отмечается в отсутствие данной бактерии), при наличии *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — на 50%. Данные виды бактерий сами по себе ассоциированы с разви-

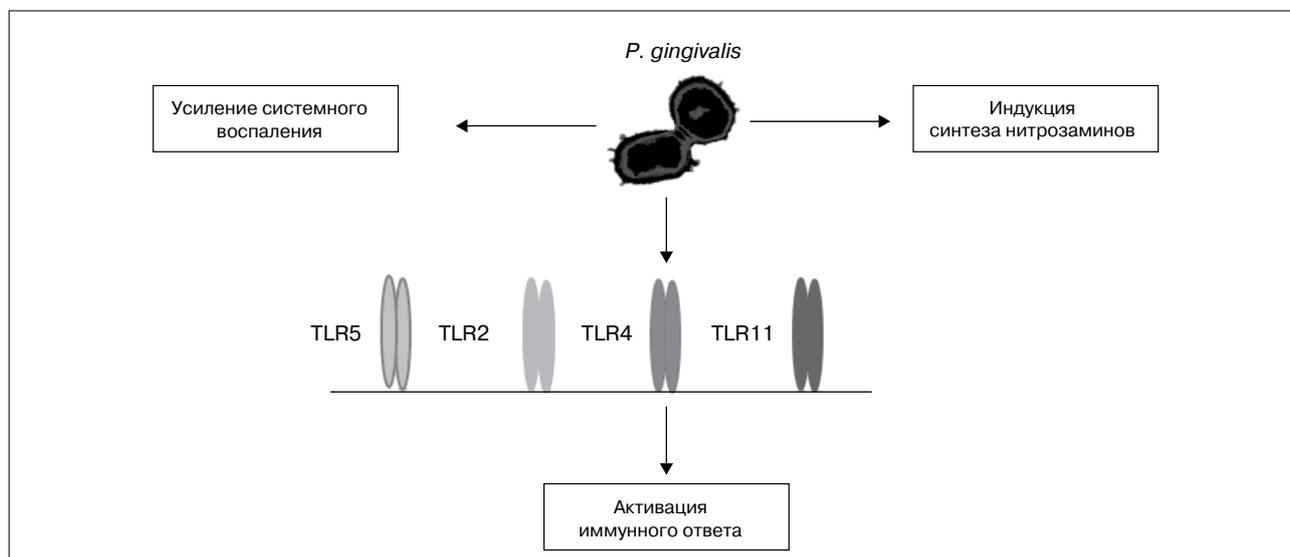


Рис. 2. Проканцерогенные эффекты *P. gingivalis*
 Fig. 2. *P. gingivalis* pro-carcinogenic effects

тием периодонтита и гингивита. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что *P. gingivalis* участвует в активации иммунного ответа за счет взаимодействия с TLR4, индукции синтеза нитрозаминов и усилении системного воспаления [36] (рис. 2). Любопытные данные о *P. gingivalis* получены в исследовании, проведенном D.S. Michaud [37]. У 405 больных раком ПЖ и 416 здоровых индивидуумов был измерен уровень антител к 25 бактериям ротовой полости. Проведенный анализ показал, что у пациентов с высоким уровнем антител к *P. gingivalis* риск развития рака ПЖ в 2 раза выше, чем у лиц с более низким уровнем антител (>200 нг/мл vs. ≤200 нг/мл).

Еще в одном исследовании, в котором изучали взаимоотношение состава микробиома ротовой полости и развития рака ПЖ, было выявлено, что у пациентов с раком ПЖ количество *Leptotrichia* было значительно больше, а количество *Neisseria*, *Porphyromonas* и *Aggregatibacter* меньше, чем у лиц, не имеющих данного заболевания. Обращает на себя внимание тот факт, что повышение отношения *Leptotrichia/Porphyromonas* может представлять собой маркер рака ПЖ [38].

В развитии рака ПЖ определенную роль может играть колонизация *H. pylori*. Эти микроорганизмы попадают в ПЖ путем транслокации из кишки и активируют сигнальный путь NF-κB и экспрессию некоторых провоспалительных цитокинов (например, IL-1β), которые участвуют в развитии рака ПЖ. Потенциальным активатором NF-κB в этом случае выступает ЛПС — компонент клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов [39]. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что введение ЛПС мышам приводит к распознаванию его TLR4 и активации NF-κB,

в результате чего значительно ускоряется прогрессия рака поджелудочной железы [5]. Следует отметить, что ингибирование TLR4 оказывает протективное действие, в то время как блокада MyD88, наоборот, усиливает воспаление в железе и ускоряет злокачественную трансформацию [5]. Проопухольевый и провоспалительный эффекты при ингибировании MyD88 опосредованы дендритными клетками, которые активируют Th2-клетки (Т-хелперы 2-го типа) и запускают переход от панкреатита к карциноме [6].

Пробиотики в панкреатологии

У пациентов с ОП основной причиной развития осложнений и летального исхода является инфицирование некротизированных тканей. Предполагают, что нарушение кишечного барьера и последующая бактериальная транслокация в кровеносное русло и некротизированную ткань играют критическую роль в инфицировании [40]. Проведенные исследования на животных демонстрируют, что пробиотики могут стабилизировать кишечный барьер и таким образом уменьшить бактериальную транслокацию и предотвратить инфицирование при ОП [41]. Результаты исследований, включавших пациентов, находившихся в критическом состоянии (синдром системной воспалительной реакции, множественные повреждения и травмы, тяжелая пневмония), также свидетельствуют о положительном влиянии пробиотиков. Эффективность пробиотиков обусловлена стимуляцией продукции антимикробных пептидов, улучшением барьерной функции эпителия, ограничением бактериальной транслокации, блокированием рецепторов адгезии и др. [42, 43].

Недавно опубликован мета-анализ и систематический обзор, включающий 6 рандомизированных

клинических исследований с общим числом пациентов 536, в котором проводили сравнительную оценку эффективности пробиотиков и плацебо при лечении больных тяжелым ОП [41]. Согласно результатам анализа, достоверных различий в частоте инфицирования ПЖ (относительный риск 1,19; $p=0,57$) и выполнения оперативных вмешательств (относительный риск 1,42; $p=0,71$), продолжительности госпитализации ($p=0,35$) и смертности (относительный риск 0,72; $p=0,25$) не выявлено. При этом анализ по подгруппам показал, что состав пробиотика оказывал большое влияние на исход лечения. Так, инфицирование некротизированных тканей и риск развития пневмонии снижались при применении *Leuconostoc plantarum* 299 (10^9 КоЕ), препарата «Симбиотик 2000», содержащего 10^{10} *Pediococcus pentosaceus*, 10^{10} *L. mesenteroides*, 10^{10} *L. paracasei* и 10^{10} *L. plantarum*, и пробиотического препарата, содержащего 10^7 *Bifidobacterium longum*, 10^6 *L. bulgaricus* и 10^6 *Str. thermophilus*. Следует отметить, что продолжительность применения пробиотика также имела важное значение. Риск инфицирования ПЖ при использовании пробиотиков был достоверно ниже, чем при применении плацебо, если продолжительность курса лечения составляла 15 дней или менее (относительный риск 2,94; $p=0,009$). Таким образом, необходимо дальнейшее проведение исследований, на осно-

вании результатов которых можно будет сделать вывод о влиянии пробиотических штаммов на течение заболеваний ПЖ.

Заключение

В патогенезе острого панкреатита важную роль играют нарушение кишечного барьера и избыточный бактериальный рост, которые приводят к вторичному воспалению поджелудочной железы и эндотоксинемии. В данный процесс вовлекаются толл- и нодподобные рецепторы, активирующие каскад воспалительных реакций и иммунный ответ организма. Образраспознающие рецепторы и микроорганизмассоциированные молекулярные паттерны играют ключевую роль в развитии не только острого повреждения поджелудочной железы, но также аутоиммунного панкреатита и рака.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об изменении микробиома желудочно-кишечного тракта и ротовой полости у пациентов с патологией поджелудочной железы. Учитывая способность пробиотиков стимулировать продукцию антимикробных пептидов, улучшать барьерную функцию эпителия, ограничивать бактериальную транслокацию, их применение может быть перспективным в лечении пациентов с заболеваниями поджелудочной железы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Blaser M.J. The microbiome revolution. *J Clin Invest* 2014; 124(10):4162-5.
2. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157(1):121-41.
3. Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010; 5(1):e8578.
4. Redinbo M.R. The microbiota, chemical symbiosis, and human disease. *J Mol Biol* 2014; 426(23):3877-91.
5. Ochi A., Graffeo C.S., Zambirinis C.P. et al. Toll-like receptor 7 regulates pancreatic carcinogenesis in mice and humans. *J Clin Invest* 2012; 122(11):4118-29.
6. Ochi A., Nguyen A.H., Bedrosian A.S. et al. MyD88 inhibition amplifies dendritic cell capacity to promote pancreatic carcinogenesis via Th2 cells. *J Exp Med* 2012; 209(9):1671-87.
7. Hoque R., Sohail M., Malik A. et al. TLR9 and the NLRP3 inflammasome link acinar cell death with inflammation in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 141(1):358-69.
8. Tsuji Y., Watanabe T., Kudo M. et al. Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor nod1 mediates experimental pancreatitis. *Immunity* 2012; 37(2):326-38.
9. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol* 2014; 5:1-6.
10. Miyara M., Sakaguchi S. Human FoxP3+CD4+ regulatory T cells: their knowns and unknowns. *Immunol Cell Biol* 2011; 89(3):346-51.
11. Blaser M.J. Equilibria of humans and our indigenous microbiota affecting asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9(2):69-71.
12. Chen Y., Blaser M.J. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med* 2007; 167(8):821-7.
13. Reibman J., Marmor M., Filner J. et al. Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population. *PLoS ONE* 2008; 3(12):e4060.
14. Arnold I.C., Dehzad N., Reuter S. et al. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011; 121(8):3088-93.
15. Leal-Lopes C., Velloso F.J., Campopiano J.C. et al. Roles of Commensal Microbiota in Pancreas Homeostasis and Pancreatic Pathologies. *J Diabet Res* 2015; 2015:1-19.
16. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144(6):1252-61.
17. Liu H., Li X.W., Wang Li J., Wu Yu. Early gut mucosal dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36(2):192-6.
18. Hoque R., Malik A.F., Gorelick F., Mehal W.Z. Sterile inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41(3):353-7.
19. Kocsis A.K., Szabolcs A., Hofner P. et al. Plasma concentrations of high-mobility group box protein 1, soluble receptor for advanced glycation end-products and circulating DNA in patients with acute pancreatitis. *Pancreatol* 2009; 9(4):383-91.

20. *Song J.M., Liu H.-X., Li Y.* et al. Extracellular heat-shock protein 70 aggravates cerulein-induced pancreatitis through toll-like receptor-4 in mice. *Chin Med J* 2008; 121(15):1420-5.
21. *Ding S.Q., Li Y., Zhou Z.G.* et al. Toll-like receptor 4-mediated apoptosis of pancreatic cells in cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Hepatobil Pancreat Dis Intern* 2010; 9(6):645-50.
22. *Nishio A., Asada M., Uchida K.* et al. The role of innate immunity in the pathogenesis of experimental autoimmune pancreatitis in mice. *Pancreas* 2011; 40(1):95-102.
23. *Wereszczynska-Siemiatkowska U., Mroczko B., Siemiatkowska A.* Serum profiles of interleukin-18 in different severity forms of human acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(9):1097-102.
24. *Ueda T., Takeyama Y., Yasuda T.* et al. Significant elevation of serum interleukin-18 levels in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41(2):158-65.
25. *Guarneri F., Guarneri C., Benvenega S.* Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005; 9(3):741-4.
26. *Haruta I., Yanagisawa N., Kawamura S.* et al. A mouse model of autoimmune pancreatitis with salivary gland involvement triggered by innate immunity via persistent exposure to avirulent bacteria. *Lab Invest* 2010; 90(12):1757-69.
27. *Ding J.L., Zhou Z.G., Zhou X.Y.* et al. Attenuation of acute pancreatitis by peroxisome proliferator-activated receptor- α in rats: the effect on toll-like receptor signaling pathways. *Pancreas* 2013; 42(1):114-22.
28. *Hoque R., Farooq A., Ghani A., Gorelick F, Mehal W.Z.* Lactate reduces liver and pancreatic injury in toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via gpr81-mediated suppression of innate immunity. *Gastroenterology* 2014; 146(7):763-4.
29. *Gorskii V.A., Agapov M.A., Khoreva M.V.* et al. Effect of lornoxicam therapy on expression of TLR2 and TLR4 mRNA during systemic complications of acute pancreatitis. *Bull Exp Biol Med* 2014; 158(1):13-5.
30. *Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Трякин А.А.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы. М.; 2014. 44 с. [*Kotelnikov A.G., Patyutko Yu.I., Tryakin A.A.* Diagnosis and treatment of pancreatic malignancies: clinical guidelines. М.; 2014. 44 p.].
31. *Zeni L.B., Russi R.F., Fialho A.F.* et al. Morbidity and mortality of pancreatic tumors undergoing surgical treatment. *Arq Brasil Cir Dig* 2014; 27(4):275-9.
32. *Sohal D.P., Shrotriya S., Glass K.T.* et al. Predicting early mortality in resectable pancreatic adenocarcinoma: a cohort study. *Cancer* 2015; 121(11):1779-84.
33. *Kundu Y.L., Seow S.W.* Gut microbiota accelerate tumor growth via c-jun and STAT3 phosphorylation in APCMin/+ mice. *Carcinogenesis* 2012; 33(6):1231-8.
34. *Schwabe R.F., Jobin C.* The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(11):800-12.
35. *Farrell J.J., Zhang L., Zhou H.* et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut* 2012; 61(4):582-8.
36. *Michaud D.S., Izard J.* Microbiota, Oral Microbiome, and Pancreatic Cancer. *Cancer J* 2014; 20(3): 203-6.
37. *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* 2012; 62:1764-70.
38. *Torres P.J., Fletcher E.M., Gibbons S.M.* et al. Characterization of the salivary microbiome in patients with pancreatic cancer. *Peer J* 2015; 5;3:e1373.
39. *Yamanaka N., Morisaki T., Nakashima H.* et al. Interleukin 1 β enhances invasive ability of gastric carcinoma through nuclear factor- κ B activation. *Clin Cancer Res* 2004; 10(5):1853-9.
40. *Van Minnen L.P., Nieuwenhuijs V.B., de Bruijn M.T.* et al. Effects of subtotal colectomy on bacterial translocation during experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32:110-4.
41. *Shanmiao G., Zhiyong Y., Tao L.* 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; 18(2):R57.
42. *Madsen K.L.* Enhancement of epithelial barrier function by probiotics. *J Epithel Biol Pharmacol* 2012; 5:55-9.
43. *Smith A.R., Macfarlane G.T., Reynolds N.* et al. Effect of a synbiotic on microbial community structure in a continuous culture model of the gastric microbiota in enteral nutrition patients. *FEMS Microbiol Ecol* 2012; 80:135-45.