

Кишкова мікробіота та захворювання підшлункової залози: мікробіом-асоційований підхід у лікуванні хронічного панкреатиту

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Бєляєва¹

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

Ключові слова: кишкова мікробіота, кишковий дисбіоз, хронічний панкреатит, гострий панкреатит, пробіотик, мікробіом-асоційована терапія

Вступ

Трильйони мікроорганізмів супроводжують будь-яку людину всюди, де б вона не перебувала: бактерії, віруси, археї, дріжджові та інші гриби населяють всю поверхню тіла, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), сечостатеві органи, шкіру, очі. Основний супутник людського організму – бактерії, точніше 38 трильйонів бактерій, переважна частина яких (97%) населяє товсту кишку. У нашій подальшій розповіді ми навмисно допускаємо значне спрощення, розглядаючи сукупний мікробіом організму як кишкову мікробіоту (КМ), а КМ уявлятимемо виключно як спільноту бактерій.

Сьогодні КМ розглядають як один з вирішальних факторів, що визначає здоров'я людини, підтримує гомеостаз організму і баланс між здоров'ям і хворобою [11, 27]. Склад мікробної флори унікальний для кожної людини, визначає індивідуальну приналежність майже так само точно, як відбитки пальця; при цьому він надзвичайно легко змінюється під дією різноманітних внутрішніх та зовнішніх факторів: дотримуваної дієти та віку, рівня гігієни та соціально-економічного статусу, стану імунної системи та генетичних особливостей, наявності коморбідної патології та прийнятих ліків [27]. Зміни якісного та кількісного складу мікробіому, також відомі як дисбіоз, відбуваються при різних захворюваннях. Початково кишковий дисбіоз (КД) описаний при патології ШКТ (целиакії, запальних захворюваннях кишечника, синдромі подразненого кишечника, неалкогольній жировій хворобі печінки), трохи пізніше – при системних захворюваннях (ожирінні, хворобі Альцгеймера, метаболічному синдромі, цукровому діабеті (ЦД)) [27]. Нещодавно з'явилися доказові дані, що описують роль КМ у виникненні та прогресуванні різних захворювань підшлункової залози (ПЗ): гострого панкреатиту (ГП), хронічного панкреатиту (ХП), раку ПЗ.

Нормальна фізіологія КМ: короткі дані

Перш ніж почати розгляд особливостей формування КД при патології ПЗ, приділимо трохи уваги опису значущості впливу КМ на фізіологічні процеси у людському організмі. Відомо, що КМ має високу

метаболічну активність (табл. 1), трансформуючи складові компоненти їжі в різні метаболіти, багато з яких мають корисний вплив, деякі, навпаки, шкідливий вплив. Ключовими метаболітами КМ є коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), молочна кислота, жовчні кислоти, бактеріоцини, що мають різні властивості.

З усього різноманіття метаболітів КМ звернемо увагу на КЛЖК, які утворюються в результаті ферментації КМ вуглеводів, що не перетравлюються. Найбільш поширеними КЛЖК є ацетат, пропіонат і бутират. КЛЖК можуть поглинатися слизовою оболонкою кишечника, брати участь у регуляції експресії генів як сигнальні молекули та служити додатковим джерелом енергії [36]. Так, бутират є основним джерелом енергії для колоноцитів і використовується локально, тоді як інші КЛЖК надходять у ворітну вену; бутират здебільшого виробляють такі бактерії, як *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* та *Ruminococcus bromii*. GPR109A, один із рецепторів, пов'язаних з G-білком (GPR), відіграє важливу роль у бутират-опосередкованій індукції синтезу інтерлейкіну (ІЛ) 8 в епітеліальних клітинах товстої кишки. Бутират регулює транскрипцію деяких генів цитокінів, інгібуючи активність інтерферону (ІФН) γ , фактору некрозу пухлини (ФНП) α та ядерного фактору κ B (NF- κ B), запобігаючи активації гістондеацетилази, ферменту, що бере участь у регуляції величезної кількості клітинних процесів, зокрема запалення та канцерогенезу. Інгібування гістондеацетилази супроводжується вираженою проти-запальною та протипухлинною дією. Пропіонат метаболізується в печінці та використовується в ній як субстрат для глюконеогенезу, ацетат є попередником холестерину або жирних кислот [7].

Поставляючи метаболічні субстрати, КЛЖК діють як сигнальні молекули, що зв'язують та стимулюють GPR, вони стимулюють секрецію пептиду YY разом з глюкагоноподібним пептидом 1 (GLP-1). Натепер виділяють два основні механізми, за допомогою яких КЛЖК регулюють активність запального процесу. Перший полягає в регуляції експресії генів за

Таблиця 1. Метаболіти, що продукуються КМ (за S. Ye et al., 2021) [36]

Метаболіти	Штами КМ, що синтезують їх	Дія
КЛЖК	Штами <i>Roseburia</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Активація GPR ↓ Гістондеацетилаза ↑ Секреція IgA Інгібування NF-κB ↓ Прозапальні цитокіни ↑ Залучення лейкоцитів ↑ Цілісність епітеліального бар'єра
Вторинні жовчні кислоти	<i>Ruminococcus gnavus</i> , <i>Peptostreptococcus productus</i> , <i>Pseudomonas testosteroni</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>	↑ Цілісність епітеліального бар'єра ↓ Експресія Toll-подібних рецепторів ↓ Прозапальні цитокіни ↓ Клітинний апоптоз
Поліаміни	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	↑ Цілісність епітеліального бар'єра ↑ Експресія білків тонких сполук ↓ Рівень ФНП-α та ІЛ-6 Модуляція адаптивного імунітету слизових оболонок
Катаболіти триптофану	Штами <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Escherichia coli</i>	↑ Цілісність епітеліального бар'єра Інгібування NF-κB ↑ Секреція ІЛ-8 ↑ Експресія ІЛ-10 ↑ Функція імунних клітин
Секреторний протеїн НМ0539	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , штами <i>Lactobacillus</i>	↓ ФНП-α-опосередковане порушення цілісності епітеліального бар'єра ↓ Клітинний апоптоз ↓ Активація шляху NF-κB

допомогою інгібування активності гістондеацетилази; роль таких внутрішніх інгібіторів відіграють бутират та пропіонат. Інший механізм заснований на активації передачі сигналів через GPR, що розташовані на кишкових епітеліоцитах, імунних клітинах та регулюють їхню активність [36].

КЛЖК необхідні для збереження та зміцнення бар'єрної функції епітелію кишечника [7]. Бутират збільшує вироблення слизу, а також регулює експресію білків щільних контактів, що з'єднують ентероцити між собою, зменшуючи таким чином інтестинальну проникність. Благотворний вплив КЛЖК не обмежується виключно локальною дією в кишечнику, вони позитивно впливають на печінку, жирову тканину, головний мозок і ПЗ [7].

Мікрофлора ПЗ

Раніше домінувала думка про стерильність ПЗ та відсутність у ній будь-якої мікрофлори, проте сьогодні є докази наявності у ПЗ власної фізіологічної мікрофлори [27]. Деякі дослідники висловлюють думку про існування двобічно спрямованої осі між КМ та ПЗ, що опосередковує вплив одна на одну. ПЗ анатомічно безпосередньо пов'язана з ШКТ через систему проток ПЗ, що призводить до неминучого контакту з КМ. З одного боку, секрет ПЗ здатний вплинути на КМ, змінюючи її чисельність і склад, з іншого боку, КМ може спровокувати пошкодження як ацинарних клітин, так і острівців Лангерганса, опосередковуючи виникнення різних захворювань ПЗ (ГП, ХП, раку ПЗ, ЦД) [27]. Вважають, що рівень функціональної активності ПЗ, зокрема кількість та якість виробленого панкреатичного соку, здатний вплинути на склад КМ; цю гіпотезу найчастіше використовують для пояснення виникнення синдрому надмірного

бактеріального росту (СНБР) при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ (ЗНПЗ).

Нині виділяють кілька механізмів заселення тканини ПЗ мікрофлорою. Одна теорія заснована на транслокації мікробіоти дванадцятипалої кишки у тканину ПЗ через протокову систему останньої. Інші теорії припускають транслокацію КМ через брижову лімфатичну систему [27].

Магія КЛЖК: вплив на ПЗ

Доведено здатність КМ впливати на функціональну активність β-клітин ПЗ, зокрема на секрецію інсуліну, проліферацію та апоптоз. Встановлено, що серед безлічі рецепторів, які експресуються β-клітинами ПЗ, є рецептори GPR43 і GPR41, які належать до групи G-протеїн-зв'язуючих рецепторів (рис. 1) [7].

Кожен з цих рецепторів активується і діє альтернативними шляхами: GPR41 зв'язується тільки з Gαi і призводить до зниження внутрішньоклітинного рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), тоді як GPR43 здатний зв'язуватися як з Gαq, так і з Gαi з подальшим зниженням рівня цАМФ, підвищенням рівня діацилгліцеролу та інозитол трифосфату. Діацилгліцерол активує протеїнкіназу С, унаслідок чого інозитол трифосфат спрямовується в ендоплазматичний ретикулум, забезпечуючи вихід іонів Ca²⁺ у цитозоль та активацію секреції інсуліну [7]. Активізація альтернативного шляху Gαi за допомогою GPR41 супроводжується інактивацією аденілатциклази, зниженням рівня цАМФ, пригніченням секреції інсуліну [7].

Є публікації, у яких демонструється інший шлях впливу КЛЖК на β-клітини: розглядається здатність ацетату запобігати розвитку ЦД 1-го типу, зменшувати популяцію автореактивних Т-клітин у лімфатичних вузлах ПЗ, знижуючи рівень прозапального цитокіну

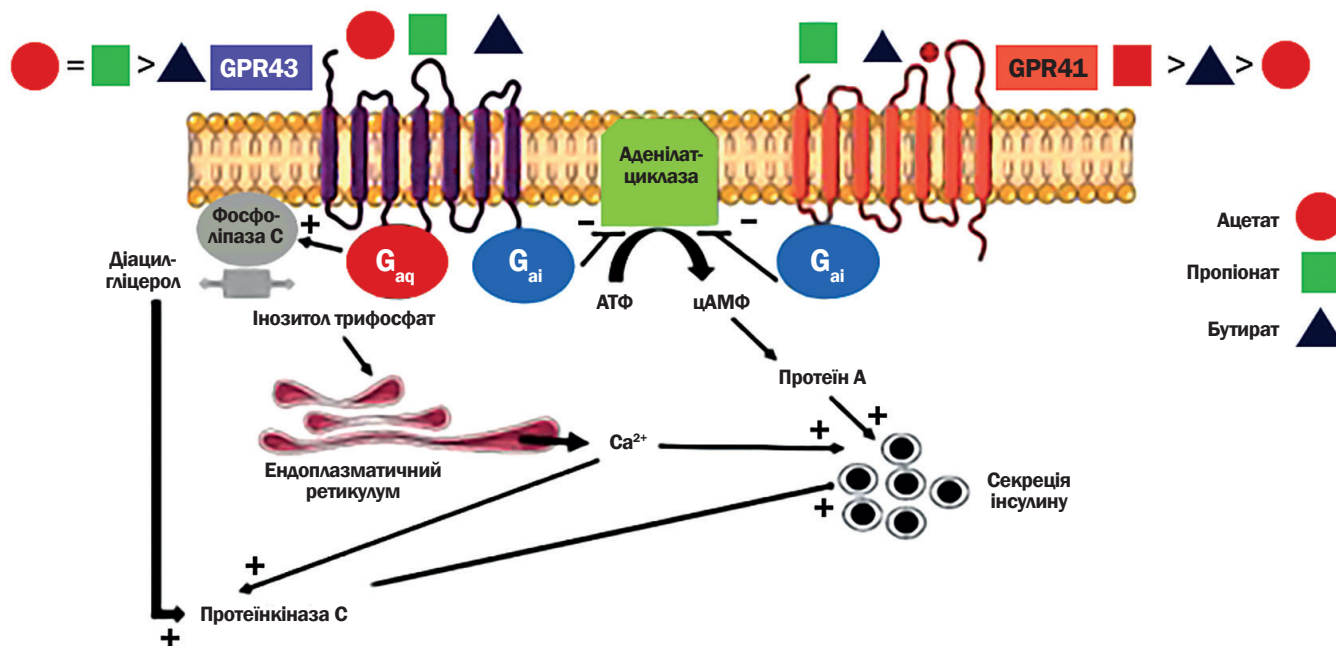


Рис. 1. Експресія GPR43, GPR41 на β -клітинах ПЗ та вплив КЛЖК на них (за E. Fernández-Millán et al., 2022) [7].

ІЛ-21 [14]. Ще один продукт КЛЖК — бутират сприяє підвищенню експресії ІЛ-10, що впливає на цілісність кишкового епітеліального бар'єра, а також збільшенню популяції регуляторних Т-клітин, які допомагають пригнічувати автоімунні реакції при ЦД 1-го типу. Вважають, що КЛЖК перешкоджають розвитку ЦД 2-го типу завдяки стимуляції секреції GLP-1, добре відомого інкретину кишкових L-клітин, що посилює секрецію інсуліну β -клітинами ПЗ [14]. Отже, КД зі зниженням кількості КЛЖК призводить до збільшення проникності кишкової стінки, зростання рівня ліпополісахаридів у сироватці крові, підвищення кількості CD8+ Т-клітин, активованих ліпополісахаридами, викиду прозапальних цитокінів та подальшої активації імунного сигнального шляху в різних тканинах, включно з β -клітинами ПЗ, що зумовлює зниження секреції інсуліну (рис. 2).

Інший механізм впливу КЛЖК на ПЗ пов'язують зі здатністю цих метаболітів КМ генерувати позаклітинні везикули (рис. 3), останні є дуже важливим способом комунікації різних тканин організму, включно з двобічно спрямованими осями кишечника — головний мозок, ПЗ — головний мозок [7].

Синтез кишкових позаклітинних везикул є механізмом, за допомогою якого різні білки, ліпіди, агрегати або навіть мРНК, що продукуються епітеліальними інтестинальними клітинами або резидентними бактеріями, справляють локальний вплив або транспортуються в інші локації, модулюючи активність клітин-реципієнтів [7]. Залежно від вмісту везикул кінцевий результат впливу позаклітинних везикул може значно варіювати.

Вплив КЛЖК на процеси проліферації та апоптозу β -клітин ПЗ також пояснюють впливом метаболітів КМ, зокрема ацетату, на рецептори GPR43, які беруть участь у модуляції функції β -клітин ПЗ та відіграють значну роль у регуляції маси панкреатичних клітин [7]. Ацетат також залучений до посттрансляційної модифікації різних білків, пов'язаних з метаболізмом, транскрипцією та клітинним зростанням; ацетат перетворюється на ацетил-КоА, сприяючи

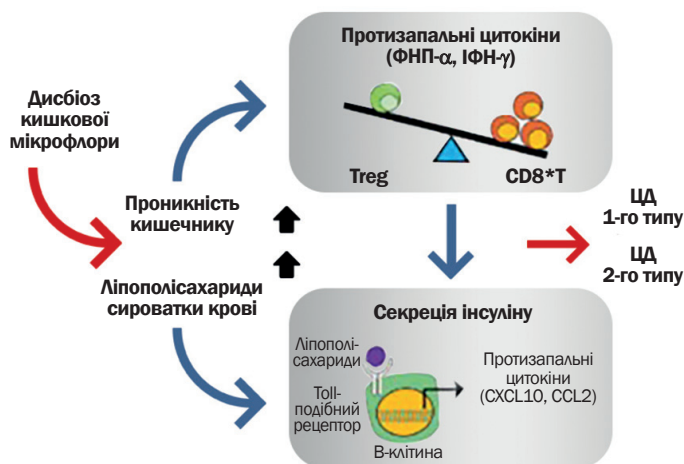


Рис. 2. Механізм розвитку ЦД 1-го та 2-го типу на фоні КД (за S. Jo et al., 2021) [14].

зростанню концентрації комплексу туберозного склерозу 2 (tuberous sclerosis complex 2), негативного регулятора mTORC1, що контролює проліферацію панкреатичних клітин [7]. Такі дані щодо впливу КЛЖК на секрецію інсуліну, проліферацію, апоптоз панкреатичних клітин поки що є суперечливими, подальші дослідження нададуть змогу деталізувати різні аспекти впливу КЛЖК на ПЗ.

КМ та ГП: можливі взаємозв'язки

Описані різні зміни КМ, які відбуваються на ранніх стадіях ГП та, можливо, сприяють виникненню захворювання; на сьогодні ще немає точних відомостей, що дозволяють встановити, чи є КД однією з причин розвитку інфекційних ускладнень ГП або наслідком запального процесу.

Припускається наявність різних механізмів, за допомогою яких КД може сприяти розвитку або ускладненню перебігу ГП.

Порушення моторики. Порушення гастродуоденальної моторики притаманне ГП і відіграє роль у прогресуванні захворювання. Припускається, що гастродуоденостаз при ГП асоційований з дисфункцією інтерстиціальних клітин Кахала, нейронів

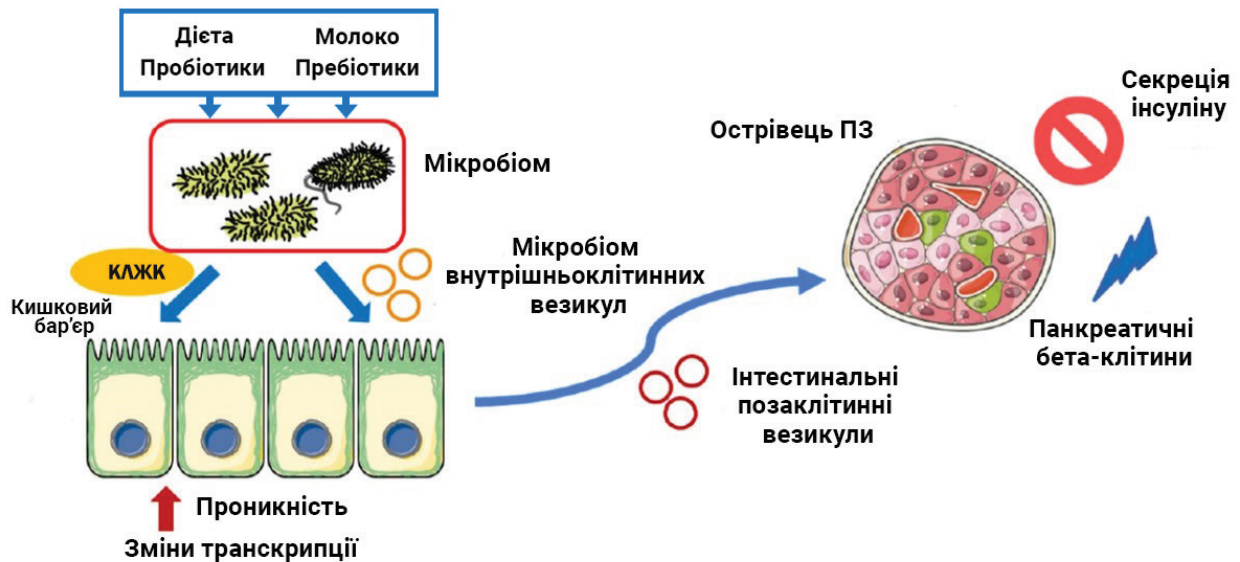


Рис. 3. Вплив кишкових везикул, що утворюються КЛЖК, на різні рецептори ПЗ (за E. Fernández-Millán et al., 2022) [7].

кишечнику. Збільшення тривалості мігруючого моторного комплексу створює умови для виникнення СНБР з переважанням дуоденальної грамнегативної та анаеробної мікрофлори.

Ішемічно-реперфузійне пошкодження. Вивільнення прозапальних цитокінів, як-от ФНП- α , може призвести до ішемічно-реперфузійного пошкодження кишечника, порушення мікроциркуляції в його стінці. Вважають, що основною причиною дисциркуляції є деструкція глікокаліксу (рис. 4).

Окиснювальний стрес. Перебіг ГП супроводжується вираженим окиснювальним стресом та активацією сигнального шляху каспази 3. Окиснювальний стрес не тільки порушує цілісність кишкового бар'єра, але й посилює явища КД, провокуючи зростання бактерій *Proteobacteria*, *Actinobacteria phyla*. Нівелювання дисбіозу сприяє зменшенню вираженості запалення та нормалізації якісного та кількісного складу мікробіому.

Імунна дисфункція. Пригнічення інстигнального імунітету в кишечнику відбувається на початкових стадіях ГП, що пов'язано з порушенням елімінації патогенних проліферуючих бактерій [41, 42].

КД, зниження рівня КЛЖК при ГП асоційовані з пошкодженням епітелію кишечника, підвищенням його проникності, дисбалансом локальної інстигнальної імунної системи, що створює умови для поширення запальних клітин, бактеріальної транслокації та обтяження перебігу захворювання [41].

У низці досліджень доведено, що на фоні ГП відбувається зменшення мікробної різноманітності: збільшення чисельності бактерій типів *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, зменшення *Actinobacteria*, *Firmicutes* порівняно зі здоровими особами [39]. На рівні родів описується зниження кількості *Bifidobacterium*, збільшення *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* без значних змін рівня *Lactobacillus* [29]. Перебіг ГП супроводжується зростанням числа штамів *Escherichia/Shigella*, *Streptococcus* і зменшенням числа бутират-продукуючих штамів, що мають протизапальні властивості (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*). Тяжкий перебіг ГП супроводжується значним збільшенням чисельності

Acinetobacter, *Stenotrophomonas*, *Geobacillus* і зниженням *Bacteroides*, *Alloprevotella*, *Blautia*, *Gemella* порівняно з легким та середньотяжким перебігом ГП [41].

ХП: погляд крізь призму СНБР

ХП являє собою фіброзно-запальне ураження ПЗ із прогресуючим перебігом, руйнуванням ацинарних і острівцевих клітин ПЗ, які заміщаються фіброзною рубцевою тканиною, а також структурними змінами зі збільшенням щільності паренхіми, формуванням атрофії ПЗ, кальцифікатів, псевдокіст, аномалій головної панкреатичної протоки та її бічних гілок [27]. Запальний процес викликає прогресуюче та необоротне ушкодження тканини ПЗ, яке з часом супроводжується високим ризиком розвитку раку ПЗ. Причини ХП різноманітні та численні, до найпоширеніших відносять зловживання алкоголем, куріння, метаболічні, автоімунні та генетичні захворювання; проте патогенез ХП досі залишається остаточно не вивченим.

За захворювання маніфестує різноманітною клінічною симптоматикою, яка з часом призводить до втрати екзокринної та ендокринної функції ПЗ. ЗНПЗ, що виявляється діареєю, метеоризмом, здуттям живота, може бути спровокована тонкокишковим дисбактеріозом або СНБР. Приблизно в одній третини хворих на ХП розвивається СНБР, що характеризується надмірним зростанням КМ, надлишковим бродильним процесом та запаленням у тонкій кишці [27]. Висока частота СНБР у хворих на ХП, імовірно, є наслідком зниження перистальтики кишечника, зменшення панкреатичного синтезу АМФ, погіршення формування хімусу в просвіті кишечника, зниження олужнення внаслідок погіршення панкреатичної секреції бікарбонатів [27]. СНБР посилює явища ЗНПЗ та патологічну симптоматику, мальнутрицію, провокує зростання захворюваності на ХП [27].

КМ при ХП

Незважаючи на виражену чутливість до зовнішніх та внутрішніх впливів, кількісний та якісний склад мікробіоти у здорових людей має подібні характеристики, низка аналогічних глобальних змін, що відбуваються при патології ШКТ або системних захворюваннях, характеризується порівнянними

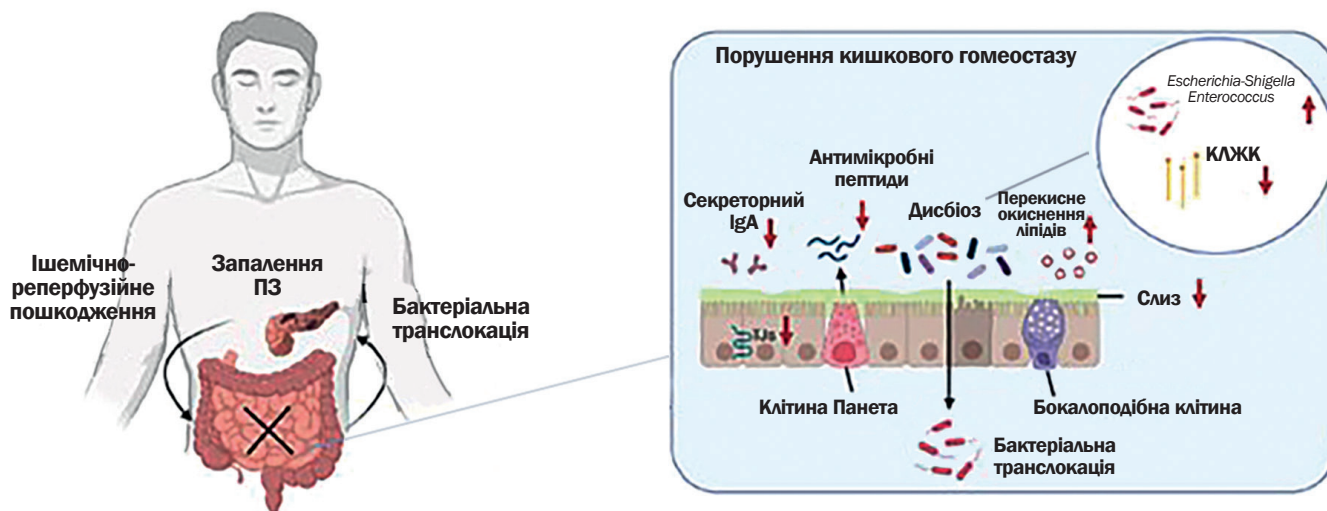


Рис. 4. Механізми виникнення ГП на фоні КД (за Y. Zhu et al., 2021) [42].

відхиленнями. Низку типових змін КМ виявлено не тільки при ГП, але також при ХП і навіть раку ПЗ.

З огляду на складність аналізу тканини ПЗ, більшість доказів, що підтверджують роль КД у патогенезі ХП, отримані в експериментальних дослідженнях. У низці таких робіт зафіксовано зниження бактеріальної різноманітності та значне зменшення чисельності *Firmicutes*, підвищення *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* та *Verrucomicrobia* [34]. Інші експериментальні дослідження підкреслили позитивний вплив замісної ферментної терапії (ЗФТ) на стан КМ та нівелювання явищ КД шляхом зменшення кількості патогенів, збільшення чисельності бактерій, здатних відновлювати кишковий бар'єр: *Akkermansia muciniphila* та *Lactobacillus reuteri* [22]. У нещодавньому опублікованому експериментальному дослідженні продемонстровано збільшення чисельності *Streptomyces*, *Turicibacter*, *Methylobacterium*, *Enterococcus*, *Candidatus Paenicardiniummore* при активації фіброгенезу у ПЗ [17]. КД супроводжується збільшенням CD3+ Т-клітин, макрофагальною інфільтрацією тканини ПЗ, що свідчить про імунну активацію фібротичних змін ПЗ [17].

Проаналізувавши склад КМ у хворих на ХП, вчені констатували виражений дисбіоз зі значним зниженням мікробної різноманітності, збільшенням чисельності факультативних патогенних мікроорганізмів ($p < 0,001$), як-от *Enterococcus* ($p < 0,001$), *Streptococcus* ($p < 0,001$), *Escherichia/Shigella* ($p = 0,002$) на фоні зменшення чисельності *Faecalibacterium*, *Fusicatenibacter*, бактерій, які мають важливу протизапальну дію завдяки продукції КЛЖК (рис. 5) [8, 9]. Аналіз мікробіоти у хворих на ХП дозволив встановити зниження рівня *Firmicutes*, *Actinobacteria*, збільшення *Proteobacteria phylum*, *Eubacterium rectale*, *Coproccoccus*, *Sutterella*, *Eubacterium ruminantium*, причому їхнє домінування асоційоване з розвитком ЗНПЗ, тоді як у хворих на ХП без ЗНПЗ переважали *Pseudomonas*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus gnavus* [40].

В іншій роботі у хворих на ХП із ЗНПЗ констатували значне зниження рівня *Faecalibacterium prausnitzii*, комменсальної бактерії, що виробляє КЛЖК і має протизапальну дію [13]. Припускають, що *F. prausnitzii* асоційована з маніфестацією ЦД та його прогресуванням. Подібні зміни констатовані стосовно *Bifidobacterium*, *Ruminococcus bromii*, відповідальних за порушення

метаболізму глюкози [13]. *Enterococcus faecalis* також може бути залучений до прогресування пошкодження ПЗ при ХП, сприяючи розвитку раку ПЗ [18].

Подібні дані, зафіксовані у клінічних дослідженнях, знайшли підтвердження у систематичних оглядах та метааналізах. Згідно з результатами метааналізу 13 досліджень, у яких взяли участь хворі на ХП ($n = 518$), поширеність СНБР у цій популяції становить 38,6% (95% ДІ 25,5–53,5), при цьому явища ЗНПЗ діагностують у 54% пацієнтів, а наявність супутнього ЦД (відносний ризик (ВР) 2,1; 95% ДІ

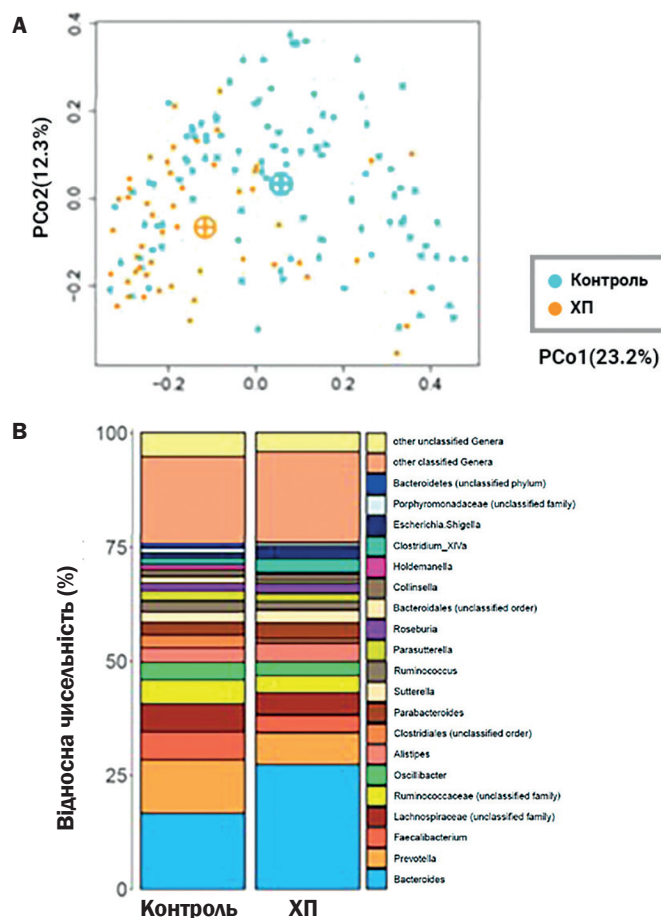


Рис. 5. Структура КМ у хворих на ХП (за F. Frost et al., 2020) [9]. А — аналіз основних координат (PCo1); помаранчеві точки представляють хворих на ХП, блакитні — контрольну групу. В — середній склад КМ.

1,2–3,5) та ЗНПЗ (ВР 2,5; 95% ДІ 1,3–4,8) збільшує ймовірність розвитку СНБР у хворих на ХП [5]. Ці дані підтверджені в іншому метааналізі: наявність СНБР типова для хворих на ХП та асоційована з наявністю коморбідного ЦД, тяжким перебігом ЦД, низьким рівнем цинку та застосуванням опіатів [16]. СНБР частіше діагностують у пацієнтів, які отримують ЗФТ ($p=0,016$), приймають інгібітори протонної помпи ($p=0,022$) та зловживають алкоголем ($p=0,009$) [4]. Доведено, що корекція явищ СНБР може зменшити явища ЗНПЗ та полегшити перебіг ЦД [5].

Систематичний огляд 22 досліджень довів, що перебіг ХП супроводжується зменшенням α -різноманітності (різноманітність усередині спільноти), появою змін у β -різноманітності (різноманітність між спільнотами), збільшенням популяції *Proteobacteria*, зменшенням чисельності *Bacteroidetes*, *Faecalibacterium* та прозапальними змінами мікробиоти; при цьому зміни мікробної спільноти супроводжуються появою метаболічної патології (ЦД), ЗНПЗ [3]. У ще кількох клінічних роботах констатовано зниження α -різноманітності у хворих на ХП порівняно зі здоровими добровольцями ($p=0,02$), при цьому зниження α -різноманітності асоціювалося з посиленням абдомінальної симптоматики [19].

Механізм розвитку ХП на фоні КД

Сучасні уявлення про механізми розвитку ХП, асоційованого з КД, пов'язують із ЗНПЗ, СНБР та впливом факторів навколишнього середовища, які провокують розвиток дисбіозу, що супроводжується пригніченням синтезу антимікробних пептидів, порушенням цілісності кишкового бар'єра та підвищенням проникності кишечника (рис. 6, 7) [24].

Таким чином створюються умови для проникнення прозапальних бактерій та їх токсинів у просвіт кишечника, потім – у ПЗ, де вони розпізнаються антигенпрезентуючими клітинами, що згодом активують М2-макрофаги. Масивний викид макрофагами прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-1 β) проковує синтез ІЛ-33, що впливає на ST2-рецептори Т-клітин, і зумовлює активацію фіброгенезу під впливом ІЛ-13, трансформуючого фактора росту β 1 (ТФР- β 1), що посилює атрофію ацинарних клітин, запальний процес у ПЗ та призводить до розвитку ХП [24]. Крім того, штами *Escherichia/Shigella* виробляють ліпополісахариди, які стимулюють запальний каскад та активують Toll-подібні рецептори [30]. Ліпополісахариди також здатні модулювати ТФР- β 1, активуючи зірчасті клітини ПЗ, збільшуючи синтез колагену і сприяючи фіброзу ПЗ [30].

Останніми роками висловлюються думки про доцільність діагностики та виявлення КД як діагностичного маркера ХП, а корекція СНБР може використовуватися не тільки для нівелювання явищ дисбіозу, але і як додаткова терапія ХП [24].

Рак ПЗ

Формування раку ПЗ відбувається в результаті тривалого ступінчастого процесу, поштовхом до якого може бути дотримання певної дієти та асоційований з нею КД, зниження вмісту КЛЖК, що супроводжується втратою імунологічної толерантності, погіршенням

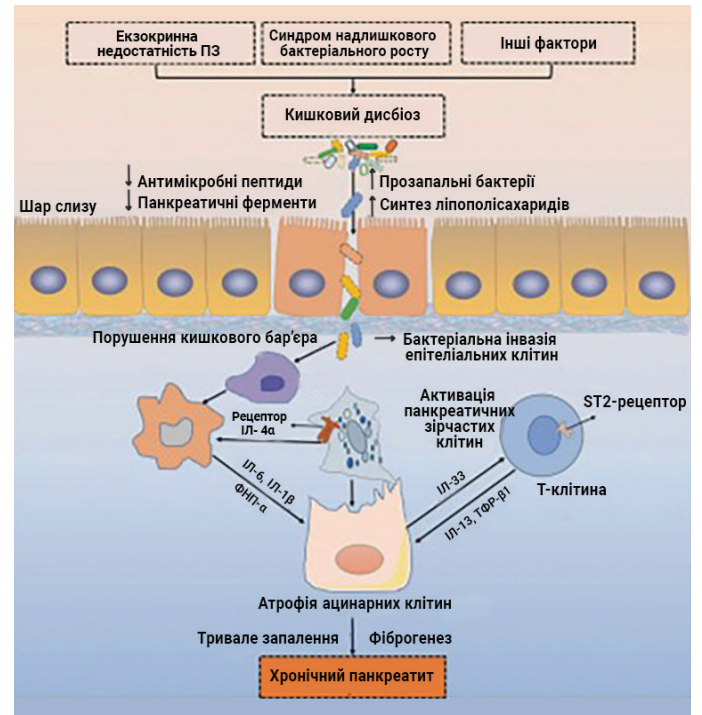


Рис. 6. Імовірний механізм розвитку ХП, асоційований з КД (за L. Pan et al., 2021) [24]. АПК – антигенпрезентуюча клітина, ТФР- β 1 – трансформуючий фактор росту β 1, ST2-рецептор – пригнічення онкогенності 2.

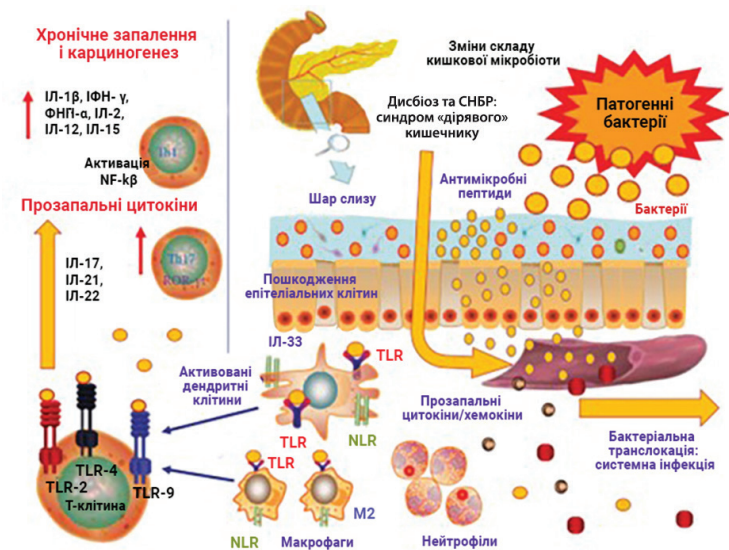


Рис. 7. Роль дисбіозу, синдрому кишечника, що «протікає», у розвитку раку ПЗ (за D. Pagliari et al., 2018) [23]. TLR – Toll-подібний рецептор, NLR – NOD-подібний рецептор, ІФН- γ – інтерферон γ , ФНП- α – фактор некрозу пухлини α , NF- κ B – ядерний фактор κ B.

функціонування кишкового бар'єра та зменшенням інтестинальної проникності [3]. Зниження рівня ацетату, що синтезується КЛЖК, не в змозі забезпечити необхідний захист від виникнення протокової аденокарциноми ПЗ, а також зменшити інвазивність пухлинних клітин. Різде зменшення концентрації бутирату супроводжується зниженням його інгібуючої здатності щодо клітин протокової аденокарциноми ПЗ та процесів диференціювання клітинного зростання [31]. Мінімальна кількість КЛЖК вже не в змозі адекватно інгібувати гістондеацетилазу, що веде до збільшення

експресії протизапальних генів в імунних клітинах, посилення секреції хемокинів (ІЛ-17, ІЛ-21, ІЛ-22), пошкодження епітеліальних клітин, системної бактеріальної транслокації процесу, а також сигнальних шляхів (ТФР- β 1, NF- κ B, ФНП- α) з подальшою індукцією мутацій проонкогенів (*KRAS*), що запускають карциногенез [14, 23, 31].

Доведено, що носійство гена *KRAS* у хворих на ХП асоційовано з високим ризиком розвитку раку ПЗ [35], підтверджено також здатність СНБР провокувати виникнення мутацій гена *KRAS* за допомогою ліпосахарид-керованої запальної реакції та передачі сигналів Toll-подібними рецепторами, активації NF- κ B-сигнального шляху з подальшим розвитком раку ПЗ. Взаємодія ліпосахаридів з Toll-рецептором призводить до активації хронічного запалення; експресія Toll-рецепторів на різних імунних клітинах дозволяє останнім розпізнати неінфекційне запальне пошкодження органів та активує NF- κ B- і MAPK-залежні (MAPK — мітоген-активована протеїнкіназа) сигнальні шляхи, що призводить до стійкого запалення в ПЗ. У цьому процесі значну роль відіграє синдром кишечнику, що «протікає» («дірявого» кишечнику), який розвивається при КД (рис. 7) [35].

Аналіз переважаючої мікробіоти при різних захворюваннях ПЗ свідчить, що виникнення та перебіг ХП асоційовані зі зниженням рівня *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* та збільшенням популяції *Escherichia*, *Shigella*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, тоді як різке зниження чисельності бутират-асоційованих бактерій і ріст грампозитивних мікроорганізмів, *Pseudomonas*, *Malassezia* спостерігають при пухлинній трансформації ПЗ (рис. 8) [38]. При цьому відбувається низка проканцерогенних змін у мікробіомі порожнини рота (переважання *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium*, *Neisseria elongata*, *Streptococcus mitis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), шлунково-мікробіомі (*Helicobacter pylori*), інфікування вірусами гепатиту В і С і поява особливого внутрішньопухлинного панкреатичного мікробіому (*Proteobacteria*, *Fusobacterium nucleatum*) [1].

Великий інтерес становить систематичний огляд R. Memba et al. (2017), який розкрив потенційну роль мікробіоти травного тракту у виникненні різної патології ПЗ [20]. Автори проаналізували 2833 статті, опубліковані за період 1940–2017 років. Хворим на ХП властиві кількісні та якісні зміни складу кишкового мікробіому: зменшення кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* та збільшення чисельності *Enterobacteriaceae*. Наявність супутніх захворювань позначалася на складі мікробіоти: у хворих без ЦД кількість *Bacteroidetes* зменшувалася, а чисельність *Bifidobacteria* зростала за відсутності ЗНПЗ. Тільки в одному дослідженні зафіксовано збільшення числа *Enterococcus* та зниження популяції *Bifidobacterium* при ГП. Для раку ПЗ характерне зменшення чисельності *Neisseria elongate*, *Streptococcus mitis* та збільшення числа *Porphyromonas gingivalis* та *Granulicatella adiacens*.

Модуляція КМ

Наведені вище факти стали підставою для розгляду відновлення нормальної КМ як однієї

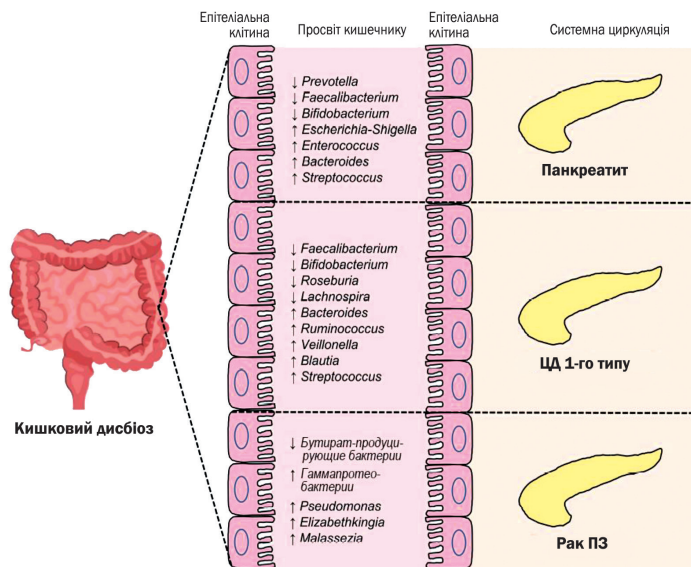


Рис. 8. Особливості КД при захворюваннях ПЗ (за T. Zhang et al., 2022) [38]. ↓ — зниження чисельності бактеріальних штамів при патології ПЗ порівняно з контролем, ↑ — збільшення популяції бактерій при захворюваннях ПЗ порівняно з контролем.

з «можливих терапевтичних стратегій при патології ПЗ» [2, 8, 9]. Слід одразу наголосити, що поки немає даних, що підтверджують вплив модуляції КМ на такі значущі показники, як прогноз для життя, виживання хворих на ХП [8, 9]. Незважаючи на це, сучасний період можна охарактеризувати як час становлення наукових знань про терапевтичні можливості, ефективність та безпеку корекції КД за допомогою нормалізації КМ. Далі ми наводимо аналітичний огляд наявних літературних даних від розгляду патогенетичного обґрунтування відновлення КМ до ефективності різних стратегій впливу на мікробіоту.

Згідно з домінуючою гіпотезою, першим кроком на шляху відновлення оптимального складу КМ є нормалізація дієтичного раціону зі збільшенням частки харчових волокон, другим кроком — нормалізація бактеріальної ферментації за допомогою введення корисних пробіотичних бактерій, які продукують бутират (рис. 9) [31]. Бутират-опосередкований вплив на епітеліальні клітини кишечнику з подальшою активацією сигнального шляху ТФР- β /Smad (внутрішньоклітинних протеїнів, що переносять позаклітинні сигнали до ядра клітини) призводить до збільшення експресії Smad3, Smad2 і Smad4, перешкоджаючи ядерній транслокації і надаючи регулюючий вплив на експресію таргетних генів, що гальмують запальний процес та канцерогенез ПЗ.

Терапія, спрямована на відновлення КМ, передбачає можливість застосування кількох стратегій: призначення пробіотиків, пребіотиків, антибіотиків, трансплантації фекальної мікробіоти, проведення ентерального харчування [42], проте базовим заходом для нівелювання КД при захворюваннях ПЗ є застосування пробіотичних препаратів (рис. 10) [38]. Застосування пробіотиків розглядається як основний, фундаментальний захід мікробіом-асоційованого підходу в лікуванні захворювань ПЗ [38].

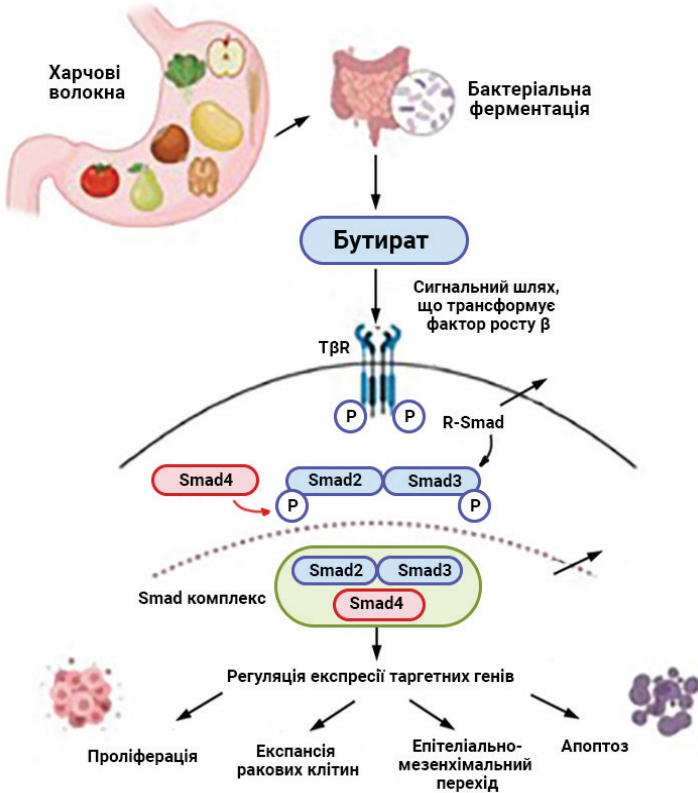


Рис. 9. Взаємозв'язок між нормалізацією КМ, відновленням рівня КЛЖК та раком ПЗ (за Н. Temel et al., 2023 [31]).

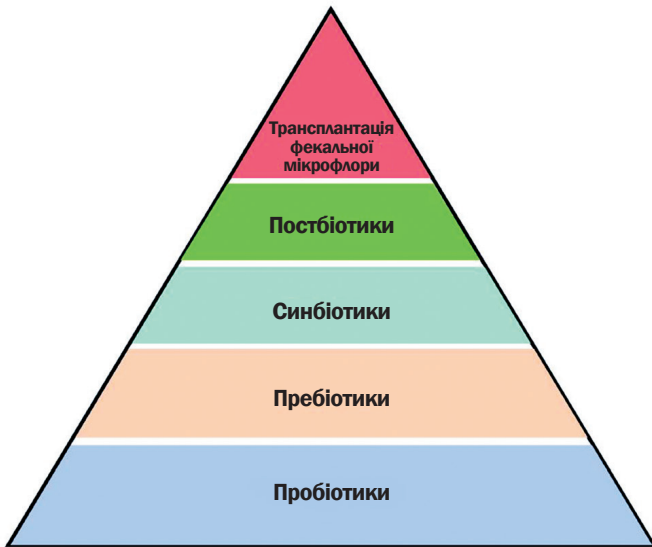


Рис. 10. Мікробіом-асоційований підхід для лікування захворювань ПЗ [38].

Сучасні підходи до пробіотичної терапії при патології ПЗ

Згідно з визначенням Всесвітньої гастроентерологічної організації, пробіотики є «живими мікроорганізмами, які надають користь здоров'ю при вживанні в адекватних кількостях» [11]. Вважається, що пробіотики підтримують здоров'я людини за допомогою чотирьох основних механізмів:

- специфічні штами (*Lactobacilli* та *Bifidobacteria*) функціонують як мікробний бар'єр, який безпосередньо перешкоджає проникненню або пригнічує шкідливу дію патогенних бактерій;
- пробіотики посилюють кишковий бар'єр за

допомогою збільшення продукції слизу та антимікробних пептидів, зміцнення щільних міжклітинних контактів, ослаблення апоптозу епітеліальних клітин;

- пробіотики модулюють локальну та системну імунну відповідь;
- пробіотики нормалізують моторику кишечника, збільшуючи синтез КЛЖК та поліпшуючи взаємодію з інтестинальними нейронами [41, 42].

Механізми дії пробіотиків при патології ПЗ також пов'язують із поліпшенням функціонування кишкового бар'єра, посиленням тонких міжклітинних контактів, зменшенням активності запального процесу [38]. Доведений сприятливий вплив пробіотиків на бар'єрну функцію кишечника за допомогою посилення щільних міжклітинних контактів шляхом підвищення концентрації клаудину 1, оклюдину та зниження клаудину 2, матричної металопротеїнази 9, що перешкоджає бактеріальній транслокації та зменшує вираженість СНБР (рис. 11). Є відомості, що метаболіти пробіотиків, також відомі як постбіотики, здатні нормалізувати бар'єрну функцію кишечника [38]. З іншого боку, пробіотики мають протизапальну дію, знижуючи концентрацію прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП-α), С-реактивного білка та підвищуючи вміст протизапального цитокіну ІЛ-10, регулюючи тим самим функцію кишечника і гомеостаз (рис. 11) [38].

Таким чином, тісний взаємозв'язок між КМ та функціональним станом ПЗ є обґрунтуванням для мікробіом-асоційованої стратегії в лікуванні різних захворювань ПЗ, зокрема ХП, заснованої на застосуванні пробіотиків, яку при необхідності посилюють пребіотиками, синбіотиками, постбіотиками або трансплантацією фекальної мікробіоти [38].

Останнє оновлення керівництва Всесвітньої гастроентерологічної організації «Пробіотики та пребіотики» підтверджує доцільність застосування пробіотиків для лікування та профілактики різних захворювань, як-от гострого гастроентериту, *Clostridium difficile*-асоційованої діареї, синдрому подразненого кишечника, ерадикації *Helicobacter pylori*, неалкогольної жирової хвороби печінки [11]. Поки що немає погоджувальних рекомендацій на користь застосування пробіотиків при захворюваннях ПЗ, але є низка лабораторних, клінічних досліджень та метааналізів, що підтверджують їх сприятливий вплив на перебіг ХП, раку ПЗ.

Так, в експериментальній роботі доведено поліпшення перебігу ЦД 2-го типу у лабораторних тварин на фоні додавання до дієти *Lactobacillus paracasei* ІМС 502 за допомогою збільшення синтезу мікробіотою КЛЖК та модуляції сигнального шляху, що активується гормонами та запальним процесом [10]. В іншій експериментальній моделі введення *L. acidophilus* і *Bifidobacterium lactis* пригнічувало розвиток ЦД 1-го типу, зменшуючи проникність кишечника, поляризацію CD8+ Т-клітин, популяцію Treg-клітин [15]. Модуляція КМ поліпшує функцію β-клітин та збільшує секрецію глюкагоноподібного пептиду [33]. Уведення багатокомпонентного пробіотика, що містить 6 штамів *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, до раціону жінок з гестаційним ЦД протягом післяпологового періоду

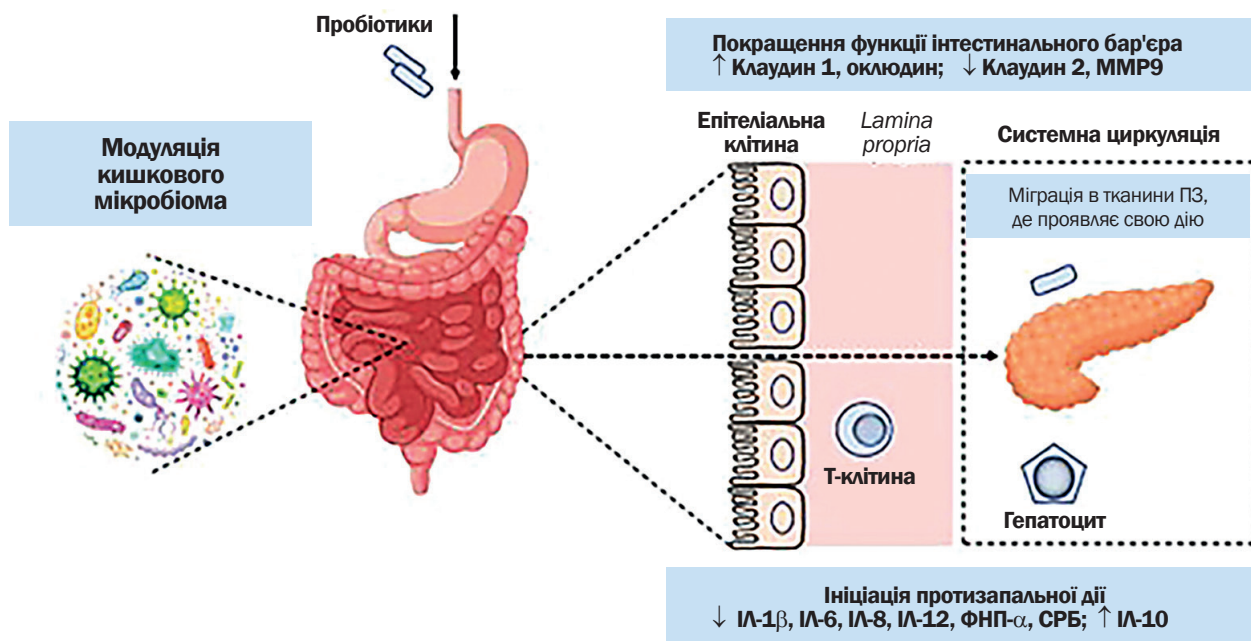


Рис. 11. Потенційні механізми дії пробіотиків при захворюваннях ПЗ (за T. Zhang et al., 2022) [38].

сприяло модуляції КМ та нормалізації рівня глікозильованого гемоглобіну, загального холестерину, тригліцеридів, високочутливого С-реактивного білка [12]. Восьмитижневий курс прийому *B. breve* BR03 і *B. breve* B632 асоціювався з поліпшенням чутливості до інсуліну у дітей та підлітків, які страждають на ожиріння [28]. *L. reuteri* поліпшують бар'єрну функцію кишечнику, мають протизапальну дію, пригнічуючи Т-клітинну відповідь [21].

На сьогодні нормалізацію складу КМ розглядають як ранній маркер ЗНПЗ, при цьому проведення ЗФТ супроводжується підвищенням α -різноманітності та зменшенням вираженості СНБР, що розцінюють як ранній критерій ефективності застосування панкреатичних ферментів [26, 27].

Метааналіз 11 досліджень (n=930) свідчить, що додавання пробіотика/пребіотика/синбіотика до схеми лікування хворих з тяжким ГП сприяє зменшенню тривалості стаціонарного лікування (зважена різниця середніх -4,33 днів; 95% ДІ -7,71... -0,95; p=0,010) порівняно з контролем. Крім того, додатковий прийом пробіотика/пребіотика/синбіотика асоціювався зі зниженням ризику виникнення моно- або поліорганної недостатності (ВР 0,62; 95% ДІ 0,44-0,88) [37]. Подібні дані отримані в метааналізі 13 рандомізованих клінічних досліджень, поданому китайськими вченими: призначення пробіотиків хворим на ГП супроводжувалося зниженням тривалості стаціонарного лікування (середні відмінності -5,57; 95% ДІ -8,21... -2,93; p<0,001) [32]. Інший метааналіз 12 рандомізованих клінічних досліджень підтвердив, що застосування пробіотиків пов'язане зі зниженням рівня глікемії натще (середні відмінності -0,10 ммоль/л; 95% ДІ -0,19... -0,02), зниженням концентрації інсуліну, індексу інсулінорезистентності НОМА у вагітних, які не мали підтвердженого діагнозу гестаційного ЦД [25].

З огляду на важливість відновлення рівня КЛЖК, зокрема бутирату, у відтворенні нормального складу КМ, а також положення мікробіом-асоційованого

підходу для лікування ХП, найбільш оптимальним у корекції КД є застосування пробіотиків. Вибір оптимального пробіотика можна зробити з урахуванням результатів вищенаведених досліджень, які наголошують на необхідності відновлення популяції лакто- та біфідобактерій. Серед всього різноманіття пробіотиків доцільно віддавати перевагу багатокомпонентним препаратам, які містять штами, що мають доведену протизапальну дію, інгібують синтез патогенних ліпополісахаридів, демонструють антагоністичну активність щодо *Escherichia*, *Shigella*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Streptococcus* і потенційно пом'якшують явища ЗНПЗ: *L. paracasei*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, а також *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*. Для хворих на ХП пробіотичним препаратом вибору може бути мультиштамний пробіотик Лактіале Мульти, представлений вітчизняним фармвиробником АТ «Фармак». Кожна капсула Лактіале Мульти містить різноманітні пробіотичні штами з роду *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. lactis* ssp. *lactis*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*), *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*), а також *Bacillus subtilis* та *Streptococcus thermophilus*. Загальна сумарна кількість колонієутворюючих одиниць у кожній капсулі становить $2,0 \times 10^9$. Усі штами, що входять до складу Лактіале Мульти, мають розшифрований геном та код безпеки (PXN). Код (PXN) наданий після тестування бактерій на:

- кислотостійкість;
- резистентність до низького рН;
- здібність до адгезії;
- інгібуючу дію щодо патогенів;
- наявність у штаму антибіотикорезистентності.

Проаналізуємо склад Лактіале Мульти докладно.

L. casei – це тип бактерій, який природно існує в кишечнику людини, а також у жіночих статевих органах. Лактобактерії містяться у ферментованих продуктах, як-от йогурт. *L. casei* є «хорошим

поліцейським» для організму, тобто має виражені імуномодулюючі властивості.

L. plantarum — один із найбільш вивчених видів лактобактерій; має виражені імуномодулюючі (зокрема при грибкових ураженнях) і протизапальні властивості.

L. rhamnosus — це вид грамполозитивних, факультативно анаеробних лактобактерій, який є частиною нормальної мікрофлори кишечника; виділяється із слизової оболонки ШКТ, ротової порожнини здорових людей, також наявний у жіночих сечовивідних шляхах. Ця лактобактерія є безпечною і широко використовується у виробництві харчових продуктів та дієтичних добавок.

L. acidophilus є одним із найпоширеніших видів пробіотиків і може міститися у ферментованих молочнокислих продуктах та добавках; крім пробіотичних добавок, *L. acidophilus* можна знайти в низці ферментованих продуктів, включно з квашеною капустою, сиром і йогуртом. *L. acidophilus* справляє позитивний вплив на ліпідний профіль крові, при тривалому прийомі сприяє зменшенню метеоризму і спастичних болів у животі, має імуномодулюючі та гіпоалергенні властивості.

L. lactis ssp. lactis — це вид грамполозитивних нерухомих бактерій, які не утворюють спори. Ці бактерії також використовуються для виробництва різних рекомбінантних білків та метаболітів і відіграють особливу роль у системах доставки вакцин, оскільки є їх транспортером в організм. *L. lactis* може виживати в умовах ШКТ, але не колонізує кишечник, як інші штами *Lactobacillus*. Особливо ефективні ці бактерії для доставки антигенів, що стимулюють імунітет слизової оболонки до збудників дихальних шляхів. Дослідження вказують також на деякий захист від нереспіраторних збудників, як-от ВІЛ, вірус папіломи людини та малярійний паразит. Вакцинація слизової оболонки рекомбінантними штамами *L. lactis*, що виділяли слинний сироватковий IgA та IgG, запобігала інфекції глотки стрептококом. Було продемонстровано, що внутрішньошлункове або інтраназальне введення вакцини спричинило активацію захисних механізмів імунної системи. Штам *L. lastis subsp lactis 205* має антибактеріальні властивості.

L. delbrueckii ssp. bulgaricus — йогуртова бактерія для підвищення імунітету у людей похилого віку. Бактерія підвищує активність β-галактозидази, модулює антимікробний та антивірусний імунітет, має антимікробні властивості.

L. helveticus — має виражені пробіотичні, антимікробні властивості; особливість — знижує рівень тривоги, депресивних станів та гніву, а також нормалізує рівень кортизолу.

L. salivarius — в організмі людини знаходиться в слині, але є також у товстій і тонкій кишці. Ця гомоферментативна бактерія здійснює метаболізм вуглеводів і використовує його для ферментації цукрів: глюкози, рибози, адонітолу, галактози, фруктози, манози, сорбіту, маніту та N-ацетилглюкозаміну, у результаті утворюються оцтова та молочна кислоти. Завдяки останній створюється ідеальне середовище для інших пробіотиків, а обидві кислоти пригнічують

зростання патогенних та інших мікроорганізмів. Антимікробний ефект досягається завдяки здатності *L. salivarius* виробляти бактеріоцини, перекид водню та інші протимікробні сполуки. *L. salivarius* — пробіотик для здоров'я ротової порожнини, сприяє усуненню галітозу та підвищує ефективність лікування пародонтиту. *L. salivarius* у складі пробіотиків сприяє поліпшенню настрою, зменшенню метеоризму, спастичних болів у животі. Включення *L. salivarius* до складу Лактіале Мульти особливо важливо з урахуванням останніх даних про роль порушення складу мікробіоти ротової порожнини при раку ПЗ [6].

B. bifidum — пробіотик із потужним потенціалом. Ці грамполозитивні нерухоми анаеробні мікроорганізми, що не утворюють спори, мають здатність виробляти природні антибіотичні речовини, але при цьому сам пробіотик *B. bifidum* надзвичайно чутливий до дії інших антибіотиків. Ці бактерії мають паличкоподібну форму, а більшість популяції *B. bifidum* людини знаходиться в її товстій кишці, частіше — у її нижньому відділі; у грудному молоці та часто — у піхві. *B. bifidum* добре зарекомендували себе і як засіб для відновлення кишкової мікрофлори після хіміотерапії, при запорі, виразковому коліті, деяких видах діареї, кишкових і навіть легеневи́х інфекціях, а також як пробіотик, що сприяє підтримці гомеостазу піхви. *B. bifidum* безпосередньо конкурує з патогенними кандидою та дріжджами в організмі людини, тому кандидозні статеві інфекції зазвичай пов'язані з низькими концентраціями *B. bifidum* в кишечнику пацієнта.

B. breve — це вид бактерій, що мають пробіотичні властивості і зазвичай мешкають у кишечнику; активно ферментують вуглеводи з утворенням оцтової та молочної кислоти, беруть участь у синтезі вітамінів та полісахаридів, стимулюють імунітет, пригнічують розвиток патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, сприяють поліпшенню травлення.

B. longum і *B. infantis* є біфідобактеріями, і подібність їх ДНК становить близько 70–80%; ці «дружні» бактерії служать переважно для гідролізу компонентів хіму́су, здебільшого вуглеводів. *B. longum* є однією з корисних бактерій для оптимізації травлення, тому досить часто використовується як пробіотик. *B. longum* є одним із перших мікроорганізмів, що заселяють кишечник людини, поряд з *B. infantis*. *B. longum* входить до складу різних харчових добавок як пробіотик; це грамполозитивна стрижнеподібна бактерія, яка відіграє важливу роль у ферментації олігосахаридів у кишечнику. *B. infantis* має імуномодулюючі властивості і бере участь у синтезі вітамінів.

B. subtilis — споровий пробіотик з антимікробними властивостями; спори *B. subtilis*, як і інших представників роду *Bacillus*, є високостійкими. Вони легко потрапляють у повітря та розносяться вітром на великі відстані. Завдяки такій споровій формі бактерія витримує несприятливі навколишні умови, наприклад радіацію, високі температури, забруднення токсинами, а також вплив кислого середовища та жовчі. Крім того, хоча ця бактерія потребує кисню, вона може переносити і анаеробні умови або умови, в яких концентрація кисню є низькою. *B. subtilis* активує вироблення специфічних антитіл,

інтерферонів та протизапальних цитокінів. *B. subtilis* має здатність включати до свого геному позаклітинну ДНК, така природна здатність до рекомбінації робить її зручним об'єктом для генетичної трансформації.

B. subtilis також — джерело гіалуронової кислоти, яка позитивно впливає на стан шкіри. *B. subtilis* здатна продукувати амілазу та протеази, деякі антибіотики (як-от поліміксин, субтилін та мікобацилін); має антагонізм щодо патогенних бактерій, блокує їхні специфічні локуси на кишковому епітелії, синтезує унікальний антисептик — дипіколінову кислоту. Важливо, що *B. subtilis* не впливає на нормальну кишкову мікрофлору і вже за місяць повністю екскретується з організму з калом.

S. thermophilus — це кисломолочна бактерія, яка добре вивчена та активно використовується у виробництві кисломолочних продуктів, сирів та дитячого харчування, поглинає лактозу та бере участь у її гідролізі, тому рекомендується до вживання при непереносимості лактози; має бактерицидну дію; завдяки проведеним клінічним випробуванням цей вид бактерії визнаний безпечним і рекомендований для прийому навіть немовлятам, використовується у виробництві дитячого харчування; бактерія має статус «загальноновизнано безпечної», який надає Американське управління з контролю якості продуктів харчування на основі проведених досліджень, а також має статус «кваліфікована презумпція безпеки»

(QPS) Європейського агентства з безпеки продуктів харчування (EFSA).

Протизапальна активність, імуномодуючі та антимікробні властивості компонентів Лактіале Мульти, а також участь деяких з них у ферментації компонентів хімусу потенційно дозволять нівелювати явища КД/СНБР, що передують ХП або супроводжує його перебіг, відновити цілісність і нормалізувати проникність кишкового бар'єра, запобігти бактеріальній транслокації, підсилити захист організму від патогенних бактерій. Беручи до уваги доцільність модуляції КМ у хворих на ХП, застосування Лактіале Мульти патогенетично обґрунтовано як додатковий терапевтичний захід для поліпшення стану хворих на ХП. Рекомендована схема прийому Лактіале Мульти включає застосування даного пробіотику по 1 капсулі 2 рази на добу протягом місяця під час їди. Подальші клінічні дослідження дадуть змогу оцінити ефективність мікробіом-асоційованого підходу в лікуванні ХП та інших захворювань ПЗ.

Висновки

Перебіг різних захворювань ПЗ (ГП, ХП, рак ПЗ) супроводжується вираженим КД. Терапевтична корекція КМ розглядається як потенційна патогенетична мішень лікування ХП. Базисом мікробіом-асоційованої терапії ХП є призначення багатокомпонентних пробіотичних препаратів, що мають широкий спектр дії, зокрема вітчизняного мультиштамного пробіотика Лактіале Мульти.

Література:

1. Abdul Rahman R., Lamarca A., Hubner R., Valle J. W., McNamara M. G. The microbiome as a potential target for therapeutic manipulation in pancreatic cancer. *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, No 15. P. 3779.
2. Binda C., Gibiino G., Sbrancia M., Coluccio C., Cazzato M., Carloni L., Cucchetti A., Ercolani G., Sambri V., Fabbri C. Microbiota in the natural history of pancreatic cancer: from predisposition to therapy. *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 15, No 1. P. 1.
3. Brubaker L., Luu S., Hoffman K., Wood A., Caggias M. N., Yao Q., Petrosino J., Fisher W., Van Buren G. Microbiome changes associated with acute and chronic pancreatitis: a systematic review. *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 1. P. 1–14.
4. Chonchubhair H. M., Bashir Y., Dobson M., Ryan B. M., Duggan S. N., Conlon K. C. 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. P. 379–385.
5. El Kurdi B., Babar S., El Iskandarani M., Bataineh A., Lerch M. M., Young M., Singh V. P. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2019. Vol. 10, No 9. P. e00072.
6. Fan X., Alekseyenko A. V., Wu J., Peters B. A., Jacobs E. J., Gapstur S. M., Purdue M. P., Abnet C. C., Stolzenberg-Solomon R., Miller G., Ravel J. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut*. 2018. Vol. 67, No 1. P. 120–127.
7. Fernández-Millán E., Guillén C. Multi-organ crosstalk with endocrine pancreas: a focus on how gut microbiota shapes pancreatic beta-cells. *Biomolecules*. 2022. Vol. 12, No 1. P. 104.
8. Frost F., Weiss F. U., Lerch M. M. Rolle des Mikrobioms bei Erkrankungen des Pankreas [The role of the microbiome in diseases of the pancreas]. *Internist (Berl)*. 2022. Vol. 63, No 4. P. 372–378. German.
9. Frost F., Weiss F. U., Sendler M., Kacprowski T., Rühlemann M., Bang C., Franke A., Völker U., Völzke H., Lamprecht G., Mayerle J. The gut microbiome in patients with chronic pancreatitis is characterized by significant dysbiosis and overgrowth by opportunistic pathogens. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2020. Vol. 11, No 9. P. e00232.
10. Gu Y., Chen H., Li X., Li D., Sun Y., Yang L., Ma Y., Chan E. C. Lactobacillus paracasei IMC 502 ameliorates type 2 diabetes by mediating gut microbiota-SCFA-hormone/inflammation pathway in mice. *J. Sci. Food Agric.* 2023. Vol. 103, No 6. P. 2949–2959.
11. Guarner F., Sanders M. E., Szajewska H., Cohen H., Eliakim R., Herrera C., Karakan T., Merenstein D., Piscoya A., Ramakrishna B., Salminen S. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. February 2023. URL: <https://www.>

- worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english (Last accessed: 10.04.2023).
12. Hasain Z., Raja Ali R. A., Ahmad H., Abdul Rauf U. F., Oon S. F., Mokhtar N. M. The roles of probiotics in the gut microbiota composition and metabolic outcomes in asymptomatic post-gestational diabetes women: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, No 18. P. 3878.
 13. Jandhyala S. M., Madhulika A., Deepika G., Rao G. V., Reddy D. N., Subramanyam C., Sasikala M., Talukdar R. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: Implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 1–10.
 14. Jo S., Fang S. Therapeutic strategies for diabetes: immune modulation in pancreatic β cells. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 716692.
 15. Kim T. K., Lee J.-C., Im S.-H., Lee M.-S. Amelioration of autoimmune diabetes of NOD mice by immunomodulating probiotics. *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1832.
 16. Lee A. A., Baker J. R., Wamsteker E., Saad R., DiMaggio M. J. Small intestinal bacterial overgrowth is common in chronic pancreatitis and associates with diabetes, chronic pancreatitis severity, low zinc levels, and opiate use. *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114, No 7. P. 1163–1171.
 17. Liu L., Zhang T., Sui Y., Li G., Liu L., Lu T., Tan H., Sun B., Li X., Li L. Gut microbiota affects pancreatic fibrotic progression through immune modulation in chronic pancreatitis. *Microb. Pathog.* 2023. Vol. 177. P. 106035.
 18. Maekawa T., Fukaya R., Takamatsu S., Itoyama S., Fukuoka T., Yamada M., Hata T., Nagaoka S., Kawamoto K., Eguchi H., Murata K. Possible involvement of Enterococcus infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. Vol. 506. P. 962–969.
 19. McEachron K. R., Nalluri H., Beilman G., Kirchner V. A., Pruett T. L., Freeman M. L., Trikudanathan G., Staley C., Bellin M. D. Decreased intestinal microbiota diversity is associated with increased gastrointestinal symptoms in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2022. Vol. 51, No 6. P. 649–656.
 20. Memba R., Duggan S. N., Chonchubhair H. M., Griffin O. M., Bashir Y., O'Connor D. B., Murphy A., McMahon J., Volcov Y., Ryan B. M., Conlon K. C. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: a systematic review. *Pancreatol.* 2017. Vol. 17, No 6. P. 867–874.
 21. Mu Q., Tavella V. J., Luo X. M. Role of Lactobacillus reuteri in human health and diseases. *Front. Microbiol.* 2018. Vol. 9. P. 757.
 22. Nishiyama H., Nagai T., Kudo M., Okazaki Y., Azuma Y., Watanabe T., Goto S., Ogata H., Sakurai T. Supplementation of pancreatic digestive enzymes alters the composition of intestinal microbiota in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. Vol. 495. P. 273–279.
 23. Pagliari D., Saviano A., Newton E. E., Serricchio M. L., Dal Lago A. A., Gasbarrini A., Cianci R. Gut microbiota-immune system crosstalk and pancreatic disorders. *Mediators Inflamm.* 2018. Vol. 2018. P. 7946431.
 24. Pan L. L., Li B. B., Pan X. H., Sun J. Gut microbiota in pancreatic diseases: possible new therapeutic strategies. *Acta Pharmacol. Sin.* 2021. Vol. 42, No 7. P. 1027–1039.
 25. Peng T. R., Wu T. W., Chao Y. C. Effect of probiotics on the glucose levels of pregnant women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas)*. 2018. Vol. 54, No 5. P. 77.
 26. Ritz S., Hahn D., Wami H. T., Tegelkamp K., Dobrindt U., Schneidenburger J. Gut microbiome as a response marker for pancreatic enzyme replacement therapy in a porcine model of exocrine pancreas insufficiency. *Microb. Cell Fact.* 2020. Vol. 19, No 1. P. 221.
 27. Schepis T., De Lucia S. S., Nista E., Manilla V., Pignataro G., Ojetti V., Piccioni A., Gasbarrini A., Franceschi F., Candelli M. Microbiota in pancreatic diseases: a review of the literature. *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, No 24. P. 5920.
 28. Solito A., Bozzi Cionci N., Calgaro M., Caputo M., Vannini L., Hasballa I., Archero F., Giglione E., Ricotti R., Walker G. E., Petri A. Supplementation with Bifidobacterium breve BR03 and B632 strains improved insulin sensitivity in children and adolescents with obesity in a cross-over, randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin. Nutr.* 2021. Vol. 40, No 7. P. 4585–4594.
 29. Tan C., Ling Z., Huang Y., Cao Y., Liu Q., Cai T., Yuan H., Liu C., Li Y., Xu K. Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2015. Vol. 44, No 6. P. 868–875.
 30. Tang J., Xu L., Zeng Y., Gong F. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Int. Immunopharmacol.* 2021. Vol. 91. P. 107272.
 31. Temel HY, Kaymak Ö, Kaplan S., Bahcivanci B., Gkoutos G. V., Acharjee A. Role of microbiota and microbiota-derived short-chain fatty acids in PDAC. *Cancer Med.* 2023. Vol. 12, No 5. P. 5661–5675.
 32. Tian X., Pi Y. P., Liu X., Chen H., Chen W. Q. Supplemented use of pre-, pro-, and synbiotics in severe acute pancreatitis: an updated systematic review and meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 690.
 33. Wang Y., Dilidaxi D., Wu Y., Sailike J., Sun X., Nabi X. H. composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in Db/Db mice. *Biomedicine Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 125. P. 109914.
 34. Wu C., Li M., Chen W. Characteristics of gut microbiota in cerulein-induced chronic pancreatitis. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2021. Vol. 14. P. 285–294.
 35. Yang Q., Zhang J., Zhu Y. Potential roles of the gut microbiota in pancreatic carcinogenesis and therapeutics. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2022. Vol. 12. P. 391.
 36. Ye S, Si C, Deng J., Chen X., Kong L., Zhou X., Wang W. Understanding the effects of metabolites on the gut microbiome and severe acute pancreatitis. *Biomed. Res. Int.* 2021. Vol. 2021. P. 1–10.
 37. Yu C., Zhang Y., Yang Q., Lee P., Windsor J. A., Wu D. An updated systematic review with meta-analysis:

- efficacy of prebiotic, probiotic, and synbiotic treatment of patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2021. Vol. 50, No 2. P. 160–166.
38. Zhang T., Gao G., Sakandar H. A., Kwok L. Y., Sun Z. Gut dysbiosis in pancreatic diseases: a causative factor and a novel therapeutic target. *Front. Nutr.* 2022. Vol. 9. P. 147.
39. Zhang X. M., Zhang Z. Y., Zhang C. H., Jing W. U., Wang Y. X., Zhang G. X. Intestinal microbial community differs between acute pancreatitis patients and healthy volunteers. *Biomed. Environment. Sci.* 2018. Vol. 31, No 1. P. 81–86.
40. Zhou C. H., Meng Y. T., Xu J. J., Fang X., Zhao J. L., Zhou W., Zhao J., Han J. C., Zhang L., Wang K. X., Hu L. H. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2020. Vol. 20. P. 16–24.
41. Zhu Y., He C., Li X., Cai Y., Hu J., Liao Y., Zhao J., Xia L., He W., Liu L., Luo C. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice. *J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 54, No 4. P. 347–358.
42. Zhu Y., Mei Q., Fu Y., Zeng Y. Alteration of gut microbiota in acute pancreatitis and associated therapeutic strategies. *Biomed. Pharmacother.* 2021. Vol. 141. P. 111850.

УДК 616.34/.37-002-022.14:576.851.48]-08

doi: 10.33149/vkr.2023.03.03

UA Кишкова мікробіота та захворювання підшлункової залози: мікробіом-асоційований підхід у лікуванні хронічного панкреатиту

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Бєляєва¹

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

Ключові слова: кишкова мікробіота, кишковий дисбіоз, хронічний панкреатит, гострий панкреатит, пробіотик, мікробіом-асоційована терапія

Кишкову мікробіоту розглядають як фактор, що визначає здоров'я людини, підтримує гомеостаз організму, розвиток захворювань підшлункової залози (ПЗ) (гострий панкреатит, хронічний панкреатит (ХП), рак). Бутират, ацетат, пропіонат, ключові коротколанцюгові жирні кислоти, які синтезують пробіотичні бактерії, справляють значний вплив на функціональну активність ПЗ: протизапальна дія, модуляція функції β-клітин ПЗ, регуляція маси панкреатичних клітин, посилення бар'єрної функції кишечника.

Доведено, що перебіг ХП асоційовано з кишковим дисбіозом, синдромом надмірного бактеріального росту та зниженням рівня *Firmicutes*, *Actinobacteria*, збільшенням *Proteobacteria phylum*, *Eubacterium rectale*, *Coprococcus*, *Sutterella*, *Eubacterium ruminantium*, причому їх домінування асоційовано з розвитком зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, тоді як у хворих на ХП без зовнішньосекреторної недостатності ПЗ переважають *Pseudomonas*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus gnavus*. Активація фіброгенезу у ПЗ асоційована зі зростанням популяції *Streptomyces*, *Turicibacter*, *Methylobacterium*, *Enterococcus*, *Candidatus Paenicardiniummore*.

Механізми дії пробіотиків при захворюваннях ПЗ пов'язують з поліпшенням функціонування кишкового бар'єра, нівелюванням синдрому надмірного бактеріального росту, зменшенням активності запального процесу, пригніченням сигнального шляху онкогенезу. Мікробіом-асоційований підхід до лікування ХП ґрунтується на додатковому призначенні пробіотиків; препаратом вибору може бути багатокомпонентний пробіотик Лактіале Мульти.

EN Gut microbiota and pancreatic diseases: a microbiome-associated approach in the treatment of chronic pancreatitis

N. B. Gubergrits¹, T. L. Mozhyna², N. V. Byelyayeva¹

¹"Medicap" Medical Center, Odesa, Ukraine

²Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

Key words: intestinal microbiota, intestinal dysbiosis, chronic pancreatitis, acute pancreatitis, probiotic, microbiome-associated therapy

Intestinal microbiota is a factor that determines human health, maintains body homeostasis, and influences the development of pancreatic diseases (acute pancreatitis, chronic pancreatitis (CP), and cancer). Butyrate, acetate, propionate, and key short-chain fatty acids, which are synthesized by probiotic bacteria, have a significant effect on the functional pancreatic activity: anti-inflammatory effect, modulation of pancreatic β-cell function, regulation of pancreatic cell mass, and strengthening of the intestinal barrier function.

It has been proven that the course of CP is associated with intestinal dysbiosis, bacterial overgrowth syndrome, a decrease in the levels of *Firmicutes* and *Actinobacteria*, and an increase in the levels of *Proteobacteria phylum*, *Eubacterium rectale*, *Coprococcus*, *Sutterella*, and *Eubacterium ruminantium*. Their predominance is related to exocrine pancreatic insufficiency, while *Pseudomonas*, *Fusobacterium*, and *Ruminococcus gnavus* are more common in CP patients without exocrine pancreatic insufficiency. Activation of pancreatic fibrogenesis is associated with an increase in *Streptomyces*, *Turicibacter*, *Methylobacterium*, *Enterococcus*, and *Candidatus Paenicardiniummore*.

The mechanism of action of probiotics in pancreatic diseases is associated with improved functioning of the intestinal barrier, decreased BOS and the inflammatory process, and inhibition of the signaling pathway of oncogenesis. The microbiome-associated approach to treating CP is based on the additional administration of probiotics. The multicomponent probiotic Laktiale Multi can be the drug of choice.