

Роль мікробіоти у перебігу та розвитку метаболічних процесів при хронічному панкреатиті

Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христин

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, метаболічний синдром, кишкова мікробіота, дисбіоз

У шлунково-кишковому тракті людини в «нормі» проживають від 300 до 500 видів бактерій, причому мікробний пейзаж значно відрізняється у проксимальних та дистальних відділах тонкої кишки. У проксимальних відділах тонкої кишки превалюють грампозитивні аеробні бактерії, а грамнегативні частіше локалізуються у дистальних відділах. У 30% здорових людей порожня кишка майже стерильна. Заселення мікроорганізмами збільшується при наближенні до ободової кишки, і тільки в дистальному відділі клубової кишки виявляється мікрофлора фекального типу: ентеробактерії, стрептококи, анаероби роду бактероїдів [27].

Мікробний пейзаж кишечника є відносно постійним. Вважається, що стабільність визначається формуванням кишкової імунної системи. При цьому генотип хазяїна важливіший за дієту, вік, образ життя, особливо стосовно інсулінорезистентності, і може передаватися за відповідним типом спадковості [1].

У кожного виду мікробів є своя спеціалізація, яка відображається у відповідних локусах геномів, так званих PULs (локуси утилізації полісахаридів). Встановлено вплив на склад кишкової мікрофлори дієти (зокрема суворої при хронічному панкреатиті — ХП) і значення при цьому генетичних особливостей різних видів *Bacteroides*. Відмічена здатність бактерій роду *Lactobacillus* поліпшувати функцію кишкового бар'єру, інгібувати патогени, регулювати масу тіла та стимулювати імунну систему. Це спрямовано на забезпечення достатності колонізаційних властивостей лактобацил поряд із біфідобактеріями. Але спостерігають випадки бактеріємії, яка викликається *Lactobacillus*, у пацієнтів із імуносупресією (зокрема при СНІДі). У перспективі планується дослідження з вивчення взаємозв'язку бактерій роду *Bacillus* із ентероцитами з акцентом на дії малих пептидів, які продукуються зростаючими бактеріями, зокрема і при ХП.

Слід зауважити, що у кожного індивідуума нараховується 160 видів бактерій (щонайменше), і склад мікробіоти не є тільки прокаріотичним. У дорослих людей у фекальних порціях виявляють гриби (*Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*). Вважається, що вони регулюють місцевий імунітет слизової оболонки кишечника і беруть участь у процесах травлення.

У здорових осіб мікрофлора кишечника підтримується рівнем рН хлористоводневої кислоти у шлунку, активністю секреторної функції підшлункової залози (ПЗ), жовчного міхура, моторикою тонкої та товстої кишки. Порушення цих механізмів при ХП можуть формувати розвиток синдрому надлишкового росту бактерій (СНБР) у тонкій кишці. Змінюється спектр мікроорганізмів у бік грамнегативних бактерій та анаеробів. Тому в останнє десятиліття особливу увагу привертає визначення ролі порушення мікробіоти у патогенезі ХП, раку ПЗ, печінки, значення окремих мікроорганізмів у патогенезі харчової алергії, синдрому подразненого кишечника та інших захворювань внутрішніх органів. При цьому великого значення надається стану бар'єрної функції кишечника, що є багатофункціональною системою, відповідальною за стан здоров'я людини [6]. Вважається, що однією з причин виникнення СНБР, порушення порожнинного травлення і всмоктування (мальдигестія та мальабсорбція) є зовнішньосекреторна недостатність ПЗ при ХП. Крім того, значення мають жовчнокам'яна хвороба, хронічний холецистит, дуоденостаз, хронічні запори (зокрема при супутньому цукровому діабеті — ЦД), довготривале схуднення, антибіотикотерапія тощо.

Важливими складовими, які сприяють формуванню дисбіозу при ХП, є не тільки кишкова мікрофлора, але і слизова оболонка гастроінтестинального тракту, мікроциркуляція, імунна та нейроендокринна системи, що можуть включатися у реакцію на хронічне запалення, ініційоване панкреатитом, і підвищувати проникність кишечника. Стало відомо, що дисбіоз, зі свого боку, сприяє розвитку імунних і метаболічних порушень у хворих на ХП.

Існують фактори ризику розвитку ХП (зокрема аутоімунного) та раку ПЗ, у яких важлива роль належить мікробіому людини, а саме стану мікрофлори ротової порожнини та інфікування *Helicobacter pylori* (Hр) (оскільки цей мікробіом експресує фактори, які впливають на ацинарні клітини ПЗ). Встановлено зв'язок пародонтозу, запалення ясен, викликаного інфекцією ротової порожнини, з розвитком раку ПЗ (особливо у курців). Важливо, що мікробіом слини може слугувати діагностичним методом раку ПЗ,

оскільки в слині виявлено підвищення вмісту 31 виду бактерій/кластерів (тоді як в нормі вміст 25 видів бактерій/кластерів знижений).

Відомо, що мукозна мікрофлора шлунка (М-мікрофлора), формуючи мікробіоценоз шлунка, може брати участь у розвитку панкреатиту та інших гастроудоденальних захворювань (хронічного гастриту, гастроудоденіту, виразкової хвороби), які відіграють певну роль у розвитку або прогресуванні ХП. Я. С. Циммерманом та співавт. (2016) показано, що при виразковій хворобі у 69,4% пацієнтів перебіг характеризується ростом мікрофлори у вигляді асоціацій. Встановлено, що поряд із Нр у достатній кількості знаходилися лакто- та біфідобактерії; *Peptostreptococcus spp.* і *Enterobacteriaceae spp.* виявлено у 9,5%, *Corynebacterium spp.* і *Neisseria spp.* — у 7,1%, достовірно часто зустрічалися асоціації Нр з іншою М-мікрофлорою (38,1%). При рецидиві пептичної виразки у периульцерозній зоні формувалася М-мікрофлора з високою ферментативною (зокрема уреазною) і цитотоксичною активністю з превалюванням стрептококів (67,7%), стафілококів (62,5%), ентеробактерій (46,9%), бактероїдів (43,7%), грибів роду *Candida* (40,6%) [8].

Отже, автори встановили, що багаточисельна М-мікрофлора, яка має ферментативні та цитотоксичні властивості, поряд із Нр колонізує антральний відділ шлунка при хронічному гастриті та периульцерозну зону при пептичній виразці, що може змінювати мікробний пейзаж і тонкої кишки (зокрема при коморбідності з ХП). Підтвердженням може слугувати робота Л. А. Ярошенко (2015), де показано, що мікробна флора у порожній кишці при ХП за коморбідності з хронічним бронхітом статистично значуще збільшується, причому найчастіше виявляли кишкову паличку (39,4%). При водневому дихальному тесті СНБР було діагностовано в 80,0% випадків міліарного ХП та у 92,5% випадків алкогольного ХП [9].

Відтак, негативною стороною, яка впливає на процеси травлення та підсилює біліарну і ферментативну недостатність ПЗ, є розвиток СНБР у тонкій кишці. Це відбувається внаслідок кількох причин [1]: за наявності у порожнині кишки неперетравлених харчових інгредієнтів, що є поживним середовищем для мікробної флори; за дефіциту жовчних кислот, які володіють антимікробною дією; при зниженні пулу вільних жирних кислот, які утворюються при гідролізі ліпідів і виконують бактерицидну функцію [19].

СНБР підсилює порушення процесів порожнинного травлення завдяки руйнуванню панкреатичних ферментів в порожнині кишки під дією бактеріальних токсинів, які підсилюють панкреатичну недостатність у пристінковому слизу. Крім того, токсини знижують активність мембранних ферментів, внаслідок чого страждає і мембранне травлення. Мікробна колонізація дванадцятипалої та інших відділів тонкої кишки може супроводжуватися ранньою декон'югацією жовчних кислот і дуоденальною гіпертензією, яка порушує нормальний відтік жовчі та панкреатичного секрету з підвищенням ризику їх інфікування, що підсилює порушений процес емульгування жирів та стеаторею. Порушені процеси травлення супроводжуються діареєю, зумовленою осмотичним та моторним

компонентом внаслідок секреторної дії бактеріальних токсинів, а також метеоризмом [11, 27].

У розвитку СНБР в тонкій кишці при біліарному та інших варіантах ХП має значення порушення місцевого імунітету [14]. Місцевий імунітет при ХП вивчений недостатньо. Це пов'язане зі складнощами біопсії органу та протеолізом імуноглобулінів у панкреатичному секреті. Результати визначення концентрації імуноглобулінів у панкреатичному секреті неодноточні, як і при їх визначенні в крові. З одного боку, є дані про практично повну відсутність в панкреатичному секреті секреторного IgA, з іншого — пропонується використовувати цей показник як діагностичний критерій, враховуючи істотне підвищення його при загостренні ХП [16].

Доведено, що як при СНБР в тонкій кишці, так і при дисбіозі товстої кишки ХП прогресує швидше, при цьому існує підвищений ризик різних проявів трофологічної недостатності [2]. Останніми роками опубліковані дані про можливу роль СНБР в патогенезі хронічного бронхіту [5]. Все більше доказів накопичується про участь кишкової мікробіоти у формуванні такої серйозної патології як атеросклероз, ЦД 2-го типу, неалкогольна хвороба печінки та деякі види раку ПЗ.

Мікроби можуть впливати на формування харчової поведінки через вісь мікробом — кишка — мозок. Вони синтезують точні аналоги гормонів ссавців, які беруть участь у формуванні настрою, поведінки. Більшість серотоніну має «кишкове» джерело [22]. Гормони, які регулюють апетит, — ще одна потенціальна властивість кишкової мікрофлори для маніпуляції харчовою поведінкою. Можливо, еволюційний конфлікт між кишковим мікробіомом та хазяїном став важливим фактором в епідемії ожиріння. Функція мікробіоти важлива як функція метаболічних «органів», що впливають на енергетичний гомеостаз і контролюють масу тіла. До того ж, зміни кишкового мікробіотичного пейзажу призводять до підвищення кишкової проникності, ендотоксемії, яка є ланкою патогенезу хронічного системного запалення за ХП, сприяє розвитку ожиріння, інших хронічних захворювань обміну речовин (неалкогольна жирова хвороба печінки). Отже, можливо, ми знаходимося у процесі зміни парадигми у підході до боротьби з епідемією ожиріння.

Склад та метаболічні ефекти мікробіоти відіграють важливу роль в енергопостачанні харчового раціону. У 2011 році R. Jumpertz та співавт. встановили роль мікробіоти у регулюванні засвоєння поживних речовин [18]. Було вказано, що зміни у поживній цінності їжі на тлі змін у мікробному пейзажі збільшувались на 150 ккал, що підтверджувало значення мікрофлори кишечнику в цьому процесі. Феномен отримав назву «бережливий генотип хазяїна». Вважається, що при утилізації 1 г субстратів мікрофлора виділяє для загального вживання 1 ккал (0,25%), а для загальної енерговитрати залишається 3 ккал енергії. Тобто тільки завдяки ним мікрофлора травного тракту утворює енергоресурсів порядку 2000 ккал. Крім того, вона може утворювати інші види енергії: додаткове включення метаболічних газів і води у цикл обміну активних форм кисню; енергію від різниці потенціалів між загальною водою та пограничною

мембранною; виділення тепла (для зігрівання внутрішніх органів) тощо.

Мікроорганізми нормофлори людини (кишечнику, шкіри, слизових оболонок) беруть участь у синтезі, обміні, рециркуляції, утилізації вітамінів, гормонів, стероїдів, імуноглобулінів; працюють на видалення токсинів та активацію рослинних біологічно активних речовин, що не властиво людському організму. Тобто ці властивості вказують, що мікрофлора робить свій відповідний вклад у сумарну енергетику макроорганізму.

Кишкова мікрофлора відіграє центральну роль у метаболізмі харчових волокон, які не розщеплюються ферментами людини.

У людини мікробіота по-різному реагує на компоненти їжі, зокрема при довготривалому прийманні за однаковим складом продуктів. Такі бактерії, як *Bacteroides*, позитивно корелюють з багатою білковою їжею, а *Prevotella* пов'язана з дієтою, яка багата клітковиною [23]. Щодо мікрофлори у вегетаріанців, то вони не в змозі засвоювати карнітин, який є у червоному м'ясі [20]. Отже, мікрофлора кишечника є необхідною для нормального метаболізму і дієта може змінювати кишкову мікробіоту у негативному напрямку, що може підсилювати порушення травлення при ХП.

Проте збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* при ожирінні, зниження кількості *Bacteroidetes* (до 90%) і збільшення *Firmicutes* (до 20%) безпосередньо пов'язане з ожирінням та ЦД 2-го типу [15]. Зниження кількості *Bifidobacterium* спостерігається при ЦД 2-го типу, ожирінні, надлишковій масі тіла. Зниження кількості *Faecalibacterium prausnitzii* встановлено при ЦД 2-го типу [17].

Метаболіти полісахаридів харчового раціону, а саме моносахаридів та коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) відтворюються мікрофлорою кишечника шляхом гідролізу та ферментації. Було встановлено, що КЖК (саме пропіонат та бутират) стимулюють синтез кишкових гормонів і зменшують добування енергії, що може бути одним із механізмів регулювання метаболізму хазяїна [13]. КЖК можуть сприяти збільшенню маси тіла завдяки підвищенню енергомісткості їжі [26]. При ожирінні, надлишковій масі тіла було встановлено більший синтез КЖК у кишечнику [25].

КЖК регулюють кишкові гормони (глюкагоноподібний пептид та пептид YY (PYY), які відповідають за ситість, тобто переїдання може бути наслідком змін складу мікрофлори та інгібування секреції PYY3-36. Деякі дані дозволяють припустити, що низькі концентрації циркулюючого PYY сприяють розвитку та підтриманню надлишкової маси тіла, а швидке насичення та циркулюючий рівень PYY негативно корелює з маркерами ожиріння [21]. Дослідження зазначили можливість зміни мікробіома при введенні PYY, що може зумовити нову терапевтичну стратегію ожиріння.

Ліпопротеїніпази (ЛПЛ) відіграють ключову роль у гідролізі тригліцеридів і вивільненні жирних кислот для транспортування до адипоцитів. Після входу в адипоцити жирні кислоти повторно естерифікуються в тригліцериди і зберігаються у вигляді жиру.

При цьому жировою тканиною, кишечником, печінкою секретується 4-ангіопоетиноподібний антагоніст ЛПЛ (FIAF), який попереджає накопичення та зберігання тригліцеридів у вигляді жиру. Було продемонстровано, що мікрофлора подавляє експресію 4-ангіопоетиноподібного антагоністу ЛПЛ у відповідь на надлишок прийнятої їжі, збільшує активність ЛПЛ та відкладання жиру в адипоцитах.

Загальновідомо, що аденозинофосфат-активована протеїнкіназа (АМРК) є ферментом, який відіграє велику роль в енергетичному гомеостазі. На зміни співвідношення аденозинмонофосфат/аденозинтрифосфат або нікотинамідаденіндинуклеотид/нікотинамідаденін динуклеотид відновлений включається перш за все відповідь мозку, печінки, скелетних м'язів. Внаслідок підвищується активність АМРК (щоб компенсувати енергодефіцит), стимулюється окиснення жирних кислот, поглинання глюкози, секреція інсуліну та пригнічується синтез холестерину, тригліцеридів і ліпогенез [24]. Змінений мікробіом хазяїна пригнічує активність АМРК, впливаючи на окиснення жирних кислот, і стає фактором формування ожиріння та резистентності до інсуліну [31]. Так, високе засвоєння жиру корелює зі збільшенням грамнегативного/грампозитивного бактеріального коефіцієнту, що може призвести до ендотоксемії і метаболічного стресу та метаболічних захворювань. Частіше за все знижується кількість грамнегативних *Bacteroides*-подібних бактерій, представників групи *Eubacterium rectal* і *Clostridium coccoides*, та біфідобактерій [30].

У хворих на ХП із метаболічним синдромом і супутнім дисбіозом кишечника ендотоксемія, яка може формуватися завдяки мікрофлорі, викликає депресію ретикулоендотеліальної системи, пригнічення протіоксидантної системи захисту, підвищення модифікованих ліпопротеїдів у крові. Синтез жовчних кислот зменшується, а метаболізм печінки переключається на синтез холестерину [3, 7].

Таким чином формується хибне коло: порушення мікроекології кишечника — накопичення ендотоксинів — порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот — порушення функції печінки, ПЗ — порушення обміну ліпідів — жирова інфільтрація, фіброз печінки — прогресування дисліпідемії — підтримання та прогресування кишкового дисбіозу на тлі ХП [4].

На формування метаболічного синдрому впливають і порушення вродженого імунітету, саме системи, яка розпізнає відповідні епітеліальні рецептори — toll-подібні рецептори (toll-like receptors — TLRs). TLRs — це клас клітинних рецепторів, які розпізнають консервативні структури мікроорганізмів і активують клітинну імунну відповідь. TLRs включені у формування ЦД 2-го типу завдяки гіперглікемії та неестерифікованим вільним жирним кислотам, вивільненню цитокинів, активних форм кисню з наступним формуванням хронічного низькоінтенсивного запалення. Патоген-асоційований молекулярний патерн через toll-подібний рецептор 5 (TLR-5) індукує запальний каскад та інсулінорезистентність шляхом транскрипції різних прозапальних цитокинів та медіаторів. Отже, взаємодія між мікрофлорою та

TLR-5 відіграє життєво важливу роль для кишкового гомеостазу. TLR-5 є білком, який активує вроджений імунітет шляхом розпізнавання збудника через мікроб-асоційовані молекулярні моделі бактерій, вірусів, грибів [29]. Результати метагеномного вивчення кишкового мікробіома у пацієнтів із ЦД 2-го типу засвідчують ідентифікацію 60 000 діабет-асоційованих маркерів.

Останні дослідження показали, що кишкові бактерії при ХП можуть ініціювати ожиріння, інсулінорезистентність завдяки активності ЛПС, які можуть викликати запальний процес шляхом утворення комплексу CD14 із TLR-4 (CD14 — мембранний глікозилфосфатидилінозитол-зв'язаний білок, експресований на поверхні клітин мієлоїдного ряду, особливо на макрофагах, це компонент рецепторного комплексу CD14/TLR4/MD2, який розпізнає ЛПС на поверхні вроджених імунних клітин). Зниження кількості TLR-4 зменшує ожиріння, яке викликається інсулінорезистентністю. У цьому процесі бере участь і TLR-2, причому його дефіцит сприяє розвитку діабетичної нефропатії, тобто може відігравати важливу роль у формуванні діабетичних васкулопатій [28].

Література:

1. Агафонова Н. А. Патология билиарного тракта как причина внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и развития билиарного панкреатита / Н. А. Агафонова // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2012. — № 2 — С. 26–30.
2. Бабінець Л. С. Предикторна роль дисбіозу товстої кишки у формуванні недостатності тіаміну та піридоксину при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабінець, Ю. В. Коваль, Ю. Я. Коцаба // Вісник клубу панкреатологів. — 2013. — № 1. — С. 22–23.
3. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский, Л. Н. Белоусова, В. В. Петренко // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — № 2. — С.92–96.
4. Петухов В. А. Нарушение функции печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте / В. А. Петухов // РМЖ. — 2002. — Т. 10. — № 4. — С. 77–89.
5. Пульмонология в вопросах и ответах / под ред. Ю. И. Фещенко. — К., 2010. — 282 с.
6. Роль кишечной микробиоты и питания при синдроме раздраженной кишки / С. М. Ткач, А. Э. Дорофеев, А. К. Сизенко, Л. М. Купчик // Сучасна гастроентерология. — 2016. — № 2 (88). — С. 96–105.
7. Христин Т. М. Роль поджелудочной железы (нейроэндокринной системы) в патогенезе метаболического синдрома / Т. М. Христин, Т. Б. Кендзерская, З. А. Мельничук // Сучасна гастроентерология. — 2004. — № 1. — С. 10–16.
8. Циммерман Я. С. Сравнительная оценка диагностических тестов определения и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни / Я. С. Циммерман, Ю. А. Захарова, В. Е. Ведерников // Вестник клуба панкреатологов. — 2016. — № 1 (30). — С. 58–66.

Важливим є те, що цьому можуть протидіяти *Bifidobacterium* і *Faecalibacterium prausnitzii*, які володіють протизапальними властивостями [12].

Отже, мікрофлора шлунково-кишкового тракту є важливим фактором, який регулює розвиток метаболічного синдрому, ЦД при ХП, а харчування у таких випадках є ключовим механізмом модулювання кишкового мікробіома, що важливо для формування реабілітаційних медичних заходів. Функція мікробіоти важлива як функція метаболічних «органів», які впливають на енергетичний гомеостаз і контролюють масу тіла. Можливо, еволюційний конфлікт між кишковим мікробіомом та хазяїном став важливим фактором в епідемії ожиріння (зокрема при ХП), у формуванні такої серйозної патології як атеросклероз, ЦД 2-го типу, неалкогольна хвороба печінки та деякі види раку ПЗ. До того ж, зміни кишкового мікробіотичного пейзажу призводять до підвищення кишкової проникності, ендотоксемії, яка є ланкою патогенезу хронічного системного запалення, сприяє розвитку ожиріння, інших хронічних захворювань обміну речовин (неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба ПЗ).

9. Ярошенко Л. А. Особенности патогенеза и лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом / Л. А. Ярошенко // Сучасна гастроентерология. — 2015. — № 1. — С. 108–112.
10. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald [et al.] // Nature. — 2006. — Vol. 444, No 7122. — P. 1027–1038.
11. Bacteriological profile of pancreatic juice in patients with chronic pancreatitis / S. K. Parida, B. Potakkat, K. Raja [et al.] // JOP. — 2014. — Vol. 15, No 5. — P. 475–477.
12. Bifidobacterium animals AHC7 protects against pathogen-induced NF-kappaB activation in vivo / D. O'Mahony, S. Murphy, T. Boileau [et al.] // BMC Immuno. — 2010. — Vol. 11. — P. 63.
13. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms // H. V. Lin, A. Frassetto, E. J. Kowalik [et al.] // PLoS one. — 2012. — Vol. 7, No 4. — P. e35240.
14. Chronic pancreatitis is associated with disease-specific regulatory T-cell responses / H. Schmitz-Winnenthal, D. H. Pietsch, S. Schimmack [et al.] // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 138, No 3. — P. 1178–1188.
15. Cuche G. Ileal short-chain fatty acids inhibit gastric motility by a humoral pathway / G. Cuche, J. C. Cuber, C. H. Malbert // Am. J. Physiol. — Gastrointest. Liver Physiol. — 2000. — Vol. 279, No 5. — P. G925–930.
16. Current options for the diagnosis of chronic pancreatitis / K. C. Sze, R. C. Pirola, M. V. Apte, J. S. Wilson // Expert Rev. Mol. Diagn. — 2014. — Vol. 14, No 2. — P. 199–215.
17. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers / J. P. Furet,

L. C. Kong, J. Tap [et al.] // *Diabetes*. — 2010. — Vol. 59. — P. 3049–3057.

18. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans / R. Jumpertz, D. S. Le, P. J. Turnbaugh [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 94, No 1. — P. 58–65.

19. Gupte A. R. Chronic pancreatitis / A. R. Gupte, C. E. Forsmark // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 30, No 5. — P. 500–505.

20. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis / R. A. Koeth, Z. Wang, B. S. Levison [et al.] // *Nat. Med.* — 2013. — Vol. 19. — P. 576–585.

21. Karra E. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity / E. Karra, K. Chandarana, R. L. Batterham // *J. Physiol.* — 2009. — Vol. 95. — P. 2698–2709.

22. Kim D. Y. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection / D. Y. Kim, M. Camilleri // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 31. — P. 1796–1804.

23. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes / G. D. Wu, J. Chen, C. Hoffmann [et al.] // *Science*. — 2011. — Vol. 334. — P. 105–108.

24. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice / F. Backhed, J. K. Manchester, C. F. Semenkovich, J. I. Gordon // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — Vol. 104, No 3. — P. 979–984.

25. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? / L. Conterno, F. Fava, R. Viola, K. M. Tuohy // *Genes Nutr.* — 2011. — Vol. 6, No 3. — P. 241–260.

26. Shen J. The gut microbiota, obesity and insulin resistance / J. Shen, M. S. Obin, L. Zhao // *Mol. Aspects. Med.* — 2013. — Vol. 34, No 1. — P. 39–58.

27. Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis / K. Kumar, U. C. Ghoshal, D. Srivastava [et al.] // *Pancreatol.* — 2014. — Vol. 14, No 4. — P. 280–283.

28. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M. V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 3015–3025.

29. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by toll-like receptor-5 / F. Hayashi, K. D. Smit, A. Ozinsky [et al.] // *Nature*. — 2001. — Vol. 410, No 6832. — P. 1099–10310.

30. Toll-like receptor 4 resides in the golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells / M. W. Hornef, T. Frisan, A. Vandewalle [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2002. — Vol. 195. — P. 559–570.

31. Winder W. W. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes // W. W. Winder, D. G. Hardie // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277, No 1. — P. E1–10.

УДК 616.37-002.2-008.87-008.9-036

UA Роль мікробіоти у перебігу та розвитку метаболічних процесів при хронічному панкреатиті

Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христинч

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, метаболічний синдром, кишкова мікробіота, дисбіоз

У статті розглядаються питання про значення мікробіоти для життєдіяльності здорової людини, про її роль у перетравлюванні продуктів харчування. Наголошується на участі мікробіоти в синтезі, обміні, рециркуляції, утилізації вітамінів, гормонів, стероїдів, імунoglobulinів, виведенні токсинів. Обговорюється роль колонізації умовно-патогенної та патогенної мікробіоти, починаючи з ротової порожнини, у розвитку захворювань органів шлунково-кишкового тракту. Аналізуються сучасні уявлення про роль мікробіоти у формуванні метаболічних порушень при хронічному панкреатиті.

УДК 616.37-002.2-008.87-008.9-036

RU Роль микробиоты в течении и развитии метаболіческих процессов при хроническом панкреатите

Д. А. Гонцарюк, Т. Н. Христинч

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, метаболіческий синдром, кишечная микробиота, дисбиоз

В статье рассматриваются вопросы значения микробиоты для жизнедеятельности здорового человека, ее роли в переваривании продуктов питания. Внимание акцентируется на участии микробиоты в синтезе, обмене, рециркуляции, утилизации витаминов, стероидов, иммуноглобулинов, выведении токсинов. Обсуждается роль колонизации условно-патогенной и патогенной микробиоты, начиная с ротовой полости, в развитии заболеваний органов пищеварения. Анализируются современные представления о роли микробиоты в формировании метаболіческих нарушений при хроническом панкреатите.

EN The role of microbiota in the course and development of metabolic processes in chronic pancreatitis

D. A. Gontsaryuk, T. N. Khristich

Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, obesity, metabolic syndrome, intestinal microbiota, dysbiosis

The article discusses the importance of a microbiota for the life of a healthy person and the role of it in food digestion. Attention is focused on the participation of microbiota in the synthesis, metabolism, recycling, utilization of vitamins, steroids, immunoglobulins, elimination of toxins. The role of colonization of opportunistic and pathogenic microbiota, starting from the oral cavity, in the development of diseases of the digestive organs is discussed. Modern ideas about the role of microbiota in the formation of metabolic disorders in chronic pancreatitis are analyzed.