

human lacrimal apparatus. This modeling requires in-depth study of spatial organization of the system of excretory ducts and their terminal excretory ducts in syntopic unity with hemomicrocirculatory bed of lacrimal glands in lab rats and humans. It is also important to carry out comparative morphological and stereomorphological analysis of data received, and to describe the peculiarities of the structure of lacrimal glands in lab rats and person.

DOI:10.31718/2077-1096.18.4.137

УДК 616.37-006:616.367-002

Філатов М. С., Довгань Р. С., Макаренко О. М.

ЗМІНИ МІКРОБІОМУ ПРИ ОБТУРАЦІЇ ЖОВЧНИХ ШЛЯХІВ ВНАСЛІДОК ПРОГРЕСУЮЧОГО РОСТУ ПУХЛИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, м. Київ

У статті представлений огляд літератури з метою узагальнення сучасних знань про мікробіом, зокрема, його зміни при канцерогенезі підшлункової залози та наступних ускладненнях. Зроблено висновки, що патогенні бактерії впливають на цей процес, активізуючи відповідні рецептори та зберігаючи запалення, асоційоване із виникненням раку підшлункової залози. При обструкції пухлинною жовчних шляхів виявлено, що на метаболізм організму можуть впливати мікробні модифікації жовчних кислот, які ведуть до зміни сигналізування через рецептори жовчних кислот, і також різні зміни складу мікробіому. Керування кишкової мікробіоти за допомогою пробіотиків дозволяє змінити метаболізм жовчних кислот за рахунок FXR та GPBAR1 сигналізування. Дослідження показали, що обтурація жовчних шляхів, яка блокує надходження жовчі в кишечник веде до підвищеного росту бактерій і транслокації бактерій до тонкої кишки. Доведено, що патогенні мікроорганізми здатні діяти як канцерогенні агенти після інфікування підшлункової залози. Результати досліджень показали, що мікробна різноманітність кишечника значно знижується при раку підшлункової залози і ця пухлина характеризується унікальним мікробним профілем. Зокрема, мікробні зміни при раку підшлункової залози характеризувались збільшенням кількох представників, таких як Veillonella, Klebsiella і Selenomonas, та LPS-продукуючих бактерій, включаючи Prevotella, Hallella та Enterobacter. Збільшення кількості бактерій, що продукують ЛПС, підтверджують важливу патогенетичну роль дисбактеріозу в посередництві хронічного запалення. Окислювальне ушкодження, активуючи шлях NF-κB, сприяють синтезу і секреції прозапальних цитокінів. Таким чином, тривале хронічне запалення та окислювальні ушкодження беруть участь у розвитку раку підшлункової залози. Тому, важливим є пошук нових напрямків впливу на даний патологічний стан, в тому числі і шляхом використання пробіотиків. Саме ці препарати здатні змінювати мікробіом, (ре)презентуючи бактерії, асоційовані зі зниженим канцерогенезом підшлункової залози.

Ключові слова: рак, підшлункова залоза, мікробіом, жовчні кислоти, пробіотики

Рак підшлункової залози (ПЗ) має надзвичайно агресивний і дуже несприятливий прогноз. Лише 25% пухлин може бути хірургічно видалено в момент постановки діагнозу. Близько 95% пухлин є аденокарциномами з залозистих, протокових або ацинарних клітин екзокринної частини ПЗ [1]. Аденокарцинома протоки підшлункової залози - надзвичайно злоякісне утворення, що приводить до летальних наслідків. Хірургічне лікування залишається єдиним видом лікування з потенційно сприятливим прогнозом. На жаль, через пізнє виявлення захворювання, лише 15-20% пацієнтів можуть стати кандидатами на хірургічне втручання, але прогнози у цьому випадку невтішні навіть після повної резекції ПЗ. П'ятирічне виживання після панкреатодуоденектомії коливається між 25-30% у разі відсутності метастазів і 10% у разі ураження регіональних лімфовузлів. З іншого боку, досягнення радіології покращили можливості виявлення раку підшлункової залози на ранніх стадіях, дозволяючи здійснювати більш радикальні хірургічні втручання у пацієнтів, коли вони є виправданими. У

більшості пацієнтів основною метою лікування залишається паліативне лікування та докладання зусиль щодо подовження життя і максимального покращення його якості [2]. Обструкція жовчовивідних проток внаслідок злоякісного процесу є викликом і у діагностиці, і в лікуванні пацієнтів. У близько 70% хворих на рак підшлункової залози обструкція виявляється раніше, ніж встановлюється основний діагноз [3]. Даний симптом часто слугує першою ознакою хвороби – класичний прояв безболісної жовтяниці при аденокарциномі протоки підшлункової залози. Але він може виникати і впродовж прогресування пухлини після встановлення відповідного діагнозу. Лікування обструкції є загальнопоказаним для полегшення симптомів захворювання і покращення прогнозу щодо смертності. [4]

У представленому огляді розглядається вплив обструкції жовчовивідних шляхів внаслідок їх компресії пухлиною головки підшлункової залози на зміни, що відбуваються у мікробіомі людини.

Рак підшлункової залози є одним із найбільш

летальних видів раку, що діагностується у світі. Лише протягом останніх двох десятиліть було досліджено патогенез раку підшлункової залози і було визнано, що він спричиняється запальними процесами. Точні механізми, що лежать в основі захворювання і запалення, детально вивчаються. Значна кількість доклінічних та клінічних даних свідчить про те, що патогенні бактерії, ймовірно, впливають на цей процес, активізуючи відповідні рецептори та зберігаючи запалення, асоційоване із виникненням раку ПЗ.

Нещодавній підвищений інтерес і велика кількість проведених досліджень у сфері мікробіому людини показали, що зміна популяцій бактерій може сприяти запаленню та прогресуванню захворювань, включаючи панкрео-канцерогенез. Виявлення взаємодії між запаленням та мікробіомом в контексті канцерогенезу підшлункової залози забезпечить нові цілі для дослідження медикаментозного втручання, більш ефективного попередження та своєчасного і ефективного лікування раку підшлункової залози.

Вплив жовчних кислот на мікробіом людини

Кишкова мікрофлора на сучасному етапі розглядається як метаболічний «орган», який не лише отримує поживні речовини та енергію з неперетравленої їжі, але й продукує численні метаболіти, що проводять сигнали через споріднені рецептори і регулюють метаболізм організму. До одного з класів таких метаболічних речовин належать жовчні кислоти. Вироблені печінкою з холестеролу, вони метаболізуються в кишечнику аутологічною мікрофлорою. Ці біоконверсії модулюють сигнальні властивості жовчних кислот через ядерний фарнезоїд X рецептор і G-протеїн-зв'язаний мембранний рецептор 5. Останні регулюють численні метаболічні процеси в організмі людини. Жовчні кислоти можуть також модулювати склад кишкової мікрофлори прямим і опосередкованим шляхами через активацію вроджених імунних генів в області кишечника. Таким чином, на метаболізм організму можуть впливати мікробні модифікації жовчних кислот, які ведуть до зміни сигналізування через рецептори жовчних кислот, і також різні зміни складу мікробіому. [9]

Жовчні кислоти синтезуються в печінці як первинні жовчні кислоти - холева і хенодеоксихолева кислоти. Вони трансформуються мікрофлорою кишківника у ряд активних речовин – вторинні жовчні кислоти – дезоксихолеву та літохалеву кислоти. Первинні і вторинні жовчні кислоти є сигнальними молекулами, які діють як агоністи чи антагоністи на сімейство ядерних (FXR) і зв'язаних з G-білком (GPBAR1) клітинних рецепторів, загально відомих як рецептори, активовані жовчними кислотами [32].

Керування кишкової мікробіоти за допомогою пробіотиків дозволяє змінити метаболізм жовчних кислот за рахунок FXR та GPBAR1 сигналізування. Агоністи FXR та GPBAR1 модулюють вплив на клітини інсуліну, підвищують витрати на енергію і зменшують накопичення ліпідів в печінці. Регуляція FXR та GPBAR1 сигналізування клітин специфічними агоністами, або антагоністами, пробіотиками і дієтичними компонентами є обіцяючим підходом до лікування метаболічних порушень і дисбіозу різного генезу [32]

Взаємозв'язок між мікробіомом та жовчними кислотами не однонаправлений. Жовчні кислоти змінюють склад кишкової мікрофлори, сприяючи зростанню кількості бактерій, що метаболізують жовчні кислоти. Одночасно вони пригнічують ріст інших бактерій, чутливих до жовчі. Дослідження показали, що obturacja жовчних шляхів, яка блокує надходження жовчі в кишечник веде до підвищеного росту бактерій і транслокації бактерій до тонкої кишки [10].

Дисбіоз в умовах канцерогенезу

Результати значної кількості проведених досліджень свідчать про зв'язок між розвитком дисбіозу, хронічного запалення і раку підшлункової залози. [5,6,7,8].

Важливо відзначити, що дисбактеріоз не здійснює мутагенну дію, що руйнує контроль клітинного циклу, а активізує онкогенні сигнальні шляхи та продукує метаболіти, що сприяють прогресуванню пухлини [11,12,13,14]. Також дисбактеріоз може активізувати імунну систему в цих умовах, включаючи інфільтративні пухлинні лімфоцити (TILs) та споріднені цитокіни, імунні клітини, та інші. Таким чином, TILs продукують прозапальні медіатори, що індукують STAT3 і NF-κB-залежні шляхи, які діють як пухлинногенні чинники, що збільшують активність клітинної проліферації та пригнічують апоптоз. [15,15,17].

Досліди, проведені на моделях мишей вільних від мікрофлори, дозволили зрозуміти механізм значного впливу мікробіому кишечника на канцерогенез. Ці тварини мають значне зниження розвитку раку, ймовірно, через зменшення дисбактеріозу кишечника та пов'язаного з ним хронічного запалення [18,19]. Зниження рівня розвитку раку у мишей спостерігалось після їх лікування антибіотиками. Це може бути причиною зменшення кількості патогенних мікроорганізмів, що локалізуються в слизовій оболонці кишечника [5].

Результати інших досліджень підкреслили тісний зв'язок між застосованою дієтою, ксенобіотиками, мікробіотою кишечника та раком. [20]. У одному з досліджень на мишах, генетично схильних до розвитку раку товстої кишки, виявлено

збільшення прогресії пухлини в контексті із специфічною мікробіотичною композицією. Цей пухлинно-схильний фенотип може бути переданий і здоровим мишам після трансплантації мікробіоти із використанням фекальних зразків. Цікаво, що в цих дослідних мишей антибіотики змогли обмежити розвиток пухлин, ймовірно, блокуючи мікробіом кишечника. [20].

Проте, антибіотики також можуть здійснювати і шкідливий вплив. У дослідженні, проведеному з дуже великою кількістю ракових захворювань, Boursi et al. було доведено, що повторне введення антибіотиків здатне сприяти формуванню раку, ймовірно, через різку зміну мікробіому [21]. Дослідження показало, що використання пеніциліну і деяких інших антибіотиків пов'язане із підвищеним ризиком розвитку колоректального, стравохідного, шлункового раку та раку підшлункової залози.

При хронічному панкреатиті у людей з мутованим KRAS-геном має місце підвищений ризик розвитку раку ПЗ [22,23]. У цих осіб дисбактеріоз кишечника здатний прискорювати канцерогенез внаслідок гіперстимуляції KRAS шляхом ЛПС-стимульованого запального процесу та TLR-опосередкованої транскрипції NF-κB [24,25].

Роль взаємодії грам-негативних бактерій через сигнальні шляхи LPS-TLR4 в індукції хронічного запалення та раку доведена [26] і продемонстровано їх вплив на патогенез раку підшлункової залози [27]. У мишей після введення ЛПС вдалося значно прискорити пухлинне прогресування. З іншого боку, гальмування TLR4 обмежувало прогресування раку, а інгібування TLR адаптера мієлоїдного диференціації генів первинної відповіді 88 (MyD88) сприяло активації процесів запалення підшлункової залози та розвитку раку. Проканцерогенна та запальна дія MyD88 опосередкована дендритними клітинами (DCs), які здатні індукувати Th2 клітини, які в нормі обмежені антигеном підшлункової залози, але в цих умовах сприяють переходу від форми панкреатиту до раку підшлункової залози [27].

Порушення мікробіому при розвитку раку підшлункової залози

Патогенні мікроорганізми здатні діяти як канцерогенні агенти після інфікування підшлункової залози. Серед них особливу роль відіграє *Helicobacter pylori*. [28]. Фактично, встановлено, що це може сприяти процесам канцерогенезу підшлункової залози шляхом індукції активації ядерного фактора NF-κB та прозапальних цитокінів [29]. Види *Fusobacterium* також були пов'язані з розвитком раку підшлункової залози, вони асоційовані з набагато гіршим прогнозом [30].

Ren et al. вивчали мікробіотичний профіль 85 хворих на рак підшлункової залози порівняно з 57 здоровими людьми [31]. Результати дослідження показали, що мікробна різноманітність кишечника значно знижується при раку підшлункової залози, ця пухлина характеризується уні-

кальним мікробним профілем. Зокрема, мікробні зміни при раку підшлункової залози характеризувались збільшенням кількох представників, таких як *Veillonella*, *Klebsiella* і *Selenomonas*, та (ліпополісахарид-) LPS-продукуючих бактерій, включаючи *Prevotella*, *Hallella* та *Enterobacter*. З цим пов'язане зменшення кількох клітинних комменсалів, таких як *Bifidobacterium*, деяких бактерій, що продукують бутират, таких як *Coprococcus*, *Clostridium IV*, *Blautia*, *Flavonifractor* та *Anaerostipes*. [31]. Збільшення кількості бактерій, що продукують ЛПС, підтверджують важливу патогенетичну роль дисбактеріозу в посередництві хронічного запалення. Окислювальне ушкодження, активуючи шлях NF-κB, сприяють синтезу і секреції прозапальних цитокінів. Таким чином, тривале хронічне запалення та окислювальні ушкодження беруть участь у розвитку раку підшлункової залози.

Таким чином, при обструкції пухлиною головки підшлункової залози жовчних шляхів можливо говорити про розвиток замкнутого кола. Прогресування раку підшлункової залози напряму пов'язане зі змінами мікробіому, обструкція жовчних шляхів сприяє підвищеному росту мікрофлори кишечника, її транслокації у найближчі лімфовузли і таким чином, лише погіршує процес прогресування раку.

Засобом першої лінії у лікуванні обструкції жовчних шляхів є встановлення стенту. Але ця операція не змінює складу мікробіому, а отже не впливає на перебіг канцерогенезу. Тому важливим є пошук нових напрямків впливу на даний патологічний стан, в тому числі і шляхом використання пробіотиків. Оскільки кишковий мікробіом може змінюватись, він може стати потенційно новою ціллю для терапевтичного втручання лікарів. Ця мета може бути досягнута в тому числі і за допомогою пробіотиків, що (ре)презентувати такі бактерії, які асоційовані із зниженим канцерогенезом ПЗ [32].

References

1. Bailey P, Chang D K, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016; 531(7592):47–52.
2. Fogel EL, Shahda S, Sandrasegaran K, et al. A Multidisciplinary Approach to Pancreas Cancer in 2016: A Review. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(4):537-554. doi:10.1038/ajg.2016.610.
3. Kruse EJ. Palliation in pancreatic cancer. *Surg Clin North Am*. 2010;90:355–364.
4. Boulay BR, Parepally M. Managing malignant biliary obstruction in pancreas cancer: Choosing the appropriate strategy. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(28):9345-9353. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9345.
5. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(11):800–812. doi: 10.1038/nrc3610.
6. Zambirinis CP, Pushalkar S, Saxena D, Miller G. Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome. *The Cancer Journal*. 2014;20(3):195–202.
7. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539–545. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
8. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002;51(6):849–852. doi: 10.1136/gut.51.6.849.
9. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host

- Metabolism. Cell Metab. 2016;12;24(1):41-50. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.005.
10. Clements WD, Parks R, Erwin P, Halliday MI, Barr J, Rowlands BJ. Role of the gut in the pathophysiology of extrahepatic biliary obstruction. *Gut* 1996;39:587–593.
 11. Mima K, Nakagawa S, Sawayama H, et al. The microbiome and hepatobiliary-pancreatic cancers. *Cancer Letters*. 2017;402:9–15. doi: 10.1016/j.canlet.2017.05.001.
 12. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science*. 2015; 348(6230):80–86. doi: 10.1126/science.aaa4972.
 13. Garcia-Castillo V, Sanhueza E, McNerney E, Onate SA, Garcia A. Microbiota dysbiosis: a new piece in the understanding of the carcinogenesis puzzle. *Journal of Medical Microbiology*. 2016;65(12):1347–1362. doi: 10.1099/jmm.0.000371.
 14. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883–899. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
 15. Cianci R, Pagliari D, Pietroni V, Landolfi R, Pandolfi F. Tissue infiltrating lymphocytes: the role of cytokines in their growth and differentiation. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*. 2010;24(3):239–249.
 16. Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Microbiome, inflammation, and cancer. *The Cancer Journal*. 2014;20(3):181–189. doi: 10.1097/PPC.000000000000048.
 17. Pandolfi F, Cianci R, Pagliari D, et al. The immune response to tumors as a tool toward immunotherapy. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011;2011:12. doi: 10.1155/2011/894704.894704
 18. Li Y, Kundu P, Seow SW, et al. Gut microbiota accelerate tumor growth via c-jun and STAT3 phosphorylation in APC^{Min/+} mice. *Carcinogenesis*. 2012;33(6):1231–1238. doi: 10.1093/carcin/bgs137.
 19. Leal-Lopes C, Velloso FJ, Campopiano JC, Sogayar MC, Correa RG. Roles of commensal microbiota in pancreas homeostasis and pancreatic pathologies. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:20. doi: 10.1155/2015/284680.284680
 20. Schulz MD, Atay C, Heringer J, et al. High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity. *Nature*. 2014;514(7523):508–512. doi: 10.1038/nature13398.
 21. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation – another step in understanding the role of the human microbiota? *European Journal of Cancer*. 2015;51(17):2655–2664. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.015.
 22. Guerra C, Schuhmacher AJ, Cañamero M, et al. Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice. *Cancer Cell*. 2007;11(3):291–302. doi: 10.1016/j.ccr.2007.01.012.
 23. di Magliano MP, Logsdon CD. Roles for KRAS in pancreatic tumor development and progression. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1220–1229. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.071.
 24. Daniluk J, Liu Y, Deng D, et al. An NF-κB pathway-mediated positive feedback loop amplifies Ras activity to pathological levels in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(4):1519–1528. doi: 10.1172/JCI5974.
 25. Huang H, Daniluk J, Liu Y, et al. Oncogenic K-Ras requires activation for enhanced activity. *Oncogene*. 2014;33(4):532–535. doi: 10.1038/ncr.2012.619
 26. Kojima M, Morisaki T, Izuhara K, et al. Lipopolysaccharide increases cyclo-oxygenase-2 expression in a colon carcinoma cell line through nuclear factor-κB activation. *Oncogene*. 2000;19(9):1225–1231. doi: 10.1038/sj.onc.1203427
 27. Ochi A, Nguyen AH, Bedrosian AS, et al. MyD88 inhibition amplifies dendritic cell capacity to promote pancreatic carcinogenesis via Th2 cells. *The Journal of Experimental Medicine*. 2012;209(9):1671–1687. doi: 10.1084/jem.20111706.
 28. Rabelo-Goncalves EM, Roesler BM, Zeitune JM. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(30):2968–2979. doi: 10.4254/wjh.v7.i30.2968
 29. Wang W, Abbruzzese JL, Evans DB, Larry L, Cleary KR, Chiao PJ. The nuclear factor-κB RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Clinical Cancer Research*. 1999;5(1):119–127
 30. Mitsuhashi K, Noshio K, Sukawa Y, et al. Association of *Fusobacterium* species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget*. 2015;6(9):7209–7220. doi: 10.18632/oncotarget.3109.
 31. Ren Z, Jiang J, Xie H, et al. Gut microbial profile analysis by MiSeq sequencing of pancreatic carcinoma patients in China. *Oncotarget*. 2017;8(56):95176–95191. doi: 10.18632/oncotarget.18820.
 32. Fiorucci S, Distrutti E. Bile Acid-Activated Receptors, Intestinal Microbiota, and the Treatment of Metabolic Disorders. *Trends Mol Med*. 2015;21(11):702-714. doi: 10.1016/j.molmed.2015.09.001.

Реферат

ІЗМЕНЕННЯ МІКРОБІОМА ПРИ ОБТУРАЦІЇ ЖЕЛЧНИХ ПУТЕЙ ВСЛІДСТВИЄ ПРОГРЕСИРУЮЩЕГО РОСТА ОПУХОЛІ ПОДЖЕЛУДОЧНОЇ ЖЕЛЕЗИ

Філатов Н. С., Довгань Р. С., Макаренко О. М.

Ключевые слова: рак, піджелудочна железа, мікробіом, желчні кислоти, пробіотики.

В статті представлений огляд літератури з метою обобщення сучасних знань про мікробіом, в частині, його зміни при канцерогенезі піджелудочної залози та наступних ускладнень. Зроблено висновки, що патогенні бактерії впливають на цей процес, активуючи відповідні рецептори та зберігаючи запалення, асоційоване з виникненням раку піджелудочної залози. При обструкції опухоллю жовчних шляхів, виявлено, що на метаболізм організму можуть впливати мікробні модифікації жовчних кислот, які ведуть до зміни сигналізації через рецептори жовчних кислот, а також різні зміни складу мікробіому. Керування кишечною мікробіотою за допомогою пробіотиків дозволяє змінити метаболізм жовчних кислот, за рахунок FXR та GPBAR1 сигналізації. Дослідження показали, що обтурація жовчних шляхів, яка блокує надходження жовчі в кишечник, веде до підвищеного росту бактерій та транслокації бактерій в тонкий кишечник. Доведено, що патогенні мікроорганізми здатні діяти як канцерогенні агенти після інфікування піджелудочної залози. Результати досліджень показали, що мікробне різноманіття кишечника значно зменшується при раку піджелудочної залози та ця опухоль характеризується унікальним мікробним профілем. В частині, мікробні зміни при раку піджелудочної залози характеризувалися збільшенням кількості представників, таких як *Veillonella*, *Klebsiella* та *Selenomonas*, і ЛПС-продуцуючих бактерій, включаючи *Prevotella*, *Hallella* та *Enterobacter*. Збільшення кількості бактерій, продуцуючих ЛПС, підтверджує важливу патогенетичну роль дисбактеріозу в посередництві хронічного запалення. Окислювальне пошкодження, активуючи шлях NF-κB, сприяють синтезу та секреції провоспалительних цитокінів. Таким чином, тривале хронічне запалення та окислювальні пошкодження беруть участь у розвитку раку піджелудочної залози. Тому, важливим є пошук нових напрямків впливу на дане патологічне стан, в тому числі і шляхом використання пробіотиків. Саме ці препарати здатні змінювати мікробіом, (ре)презентуючи бактерії, асоційовані з пониженим канцерогенезом піджелудочної залози.

Summary

MICROBIOME CHANGES UNDER BILE TRACT OBSTRUCTION DUE TO PROGRESSIVE GROWTH OF PANCREAS TUMOUR

Filatov M. S., Dovgan R.S., Makarenko O. M.

Key words: cancer, pancreas, microbiome, bile acids, probiotics.

This article presents a literature review to generalize current knowledge about the microbiome, in particular, its changes in pancreatic carcinogenesis and subsequent complications. It has been found out that pathogenic bacteria can affect this process by activating the proper receptors and maintaining the inflammation associated with the onset of pancreatic cancer. When the biliary tract is obstructed, it is found that the host's metabolism can be influenced by microbial modifications of bile acids that lead to changes in signalling through the bile acid receptors, as well as to various changes in the composition of the microbiome. Control of the intestinal microbiota using probiotics enables changing the metabolism of bile acids due to FXR and GPBAR1 signalling. Reviewed studies have shown that obscuration of the biliary tract that blocks the drain of bile into the intestine, leads to an increased growth of bacteria and the translocation of bacteria into the small intestine. It is proved that pathogenic microorganisms are able to act as carcinogenic agents after infecting the pancreas. The results of the research have showed that microbial diversity of the intestine is significantly reduced in pancreatic cancer and this tumour is characterized by a unique microbial profile. In particular, microbial changes in pancreatic cancer have been characterized by an increase in several species, such as Veillonella, Klebsiella and Selenomonas, and LPS-producing bacteria, including Prevotella, Hallella and Enterobacter. The increase in the number of bacteria that produce LPS confirms the important pathogenetic role of dysbiosis in the mediation of chronic inflammation. Oxidative damage, activating the pathway of NF- κ B, contributes to the synthesis and secretion of pro-inflammatory cytokines. Thus, prolonged chronic inflammation and oxidative damage are involved in the development of pancreatic cancer. Therefore, it is important to search for new directions of influence on this pathological condition, including the usage of probiotics. This medication can modify microbiota, (re) presenting bacteria associated with reduced pancreatic carcinogenesis.