

КЛЮЧОВІ ФАКТОРИ ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

К.В. Вовк, О.В. Сокруто, Є.Я. Ніколенко, В.М. Савченко

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

За більш ніж сторічний період дослідження патогенезу *хронічного панкреатиту* (ХП) висунуто безліч його гіпотез. Деякі з них з часом були спростовані, інші частково підтверджені результатами клінічних і експериментальних досліджень і почали розглядатися як гіпотези. Можливо, це обумовлено впливом великої кількості етіологічних чинників розвитку ХП, частина з яких має різні патогенетичні особливості, без урахування яких висувалися і спростовувалися гіпотези в 60-70-і роки минулого століття. Відкриття останніх 15 років, зокрема визначення спадкового і аутоімунного генезу ХП, розширили уявлення про його патогенез. Більшість вчених визнає патогенетичне значення внутрішньопроктової гіпертензії і інтрадуктального утворення білково-кальцієвого преципітату. Проте механізми їх розвитку, на думку різних авторів, відрізняються. У статті стисло розглянуті основні патофізіологічні гіпотези розвитку ХП, більшість з яких актуальні і в даний час.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний панкреатит, патогенез

КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

К.В. Вовк, О.В. Сокруто, Е.Я. Николенко, В.Н. Савченко

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

За более чем столетний период изучения патогенеза *хронического панкреатита* (ХП) выдвинуто множество его гипотез. Некоторые из них со временем оказались опровергнуты, другие отчасти подтверждены результатами клинических и экспериментальных исследований и стали рассматриваться в качестве гипотеза. Однако все элементы патогенеза ХП до сих пор не ясны. Возможно, это обусловлено влиянием множества этиологических факторов развития ХП, часть из которых имеет различные патогенетические особенности, без учета которых выдвигались и опровергались гипотезы в 60-70-е годы прошлого века. Открытия в последние 15 лет, в частности определение наследственного и аутоиммунного генеза ХП, расширили представления о его патогенезе. Большинство ученых признает патогенетическое значение внутрипротоковой гипертензии и интрадуктального образования белково-кальциевых преципитатов. Однако механизмы их развития, по мнению разных авторов, отличаются. В статье кратко рассмотрены основные патофизиологические гипотезы развития ХП, большинство из которых актуальны и в настоящее время.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический панкреатит, патогенез

KEY FACTORS OF PATHOGENESIS OF CHRONIC PANCREATITIS IN FAMILY DOCTOR'S PRACTICES

K.V. Vovk, O.V. Sokruto, J.Ya. Nikolenko, V.N. Savchenko

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

During more than one hundred years of researching pathogenesis of *chronic pancreatitis* (CP) many of the hypothesis have been created. Some of them through time were denied, some were partly confirmed by results of clinical and experimental researchings and became hypothesis. However, not all the elements of pathogenesis of CP are clear till now. Probably, it is caused by large number of etiologic factors in development of CP, part of which have differences in pathogenesis. The hypothesis of 60s-70s of the last century were propounded and refuted exactly without taking into account these differences. The discoveries of the last 15 years, specifically determination of hereditary and autoimmune genesis of CP, have widened a notion of its pathogenesis. The majority of scientists consider a pathogenetic significance of the intraductal hypertension and intraductal protein and calcium precipitation. However, in opinion of some researchers, the mechanisms of its' development are different. The fundamental pathophysiologic hypotheses of CP's development, many of which are topical today, are considered in this article.

KEY WORDS: chronic pancreatitis, pathogenesis

Сьогодні вноситься свої корективи в вивчення та обґрунтування розвитку хронічного панкреатиту (ХП) [1]. Кількість пацієнтів з цим захворюванням значно зростає з кожним роком, не зважаючи на інтенсивність діагностичних можливостей та фармакологічних засобів. Проте всі елементи патогенезу все ще залишаються

нез'ясованими. Більшість гіпотез мають багато спільних елементів патогенезу, розрізняючись лише окремими аспектами. В даній роботі розглядаються найбільш вивчені гіпотези патогенезу ХП.

1. Гіпотезу загальної протоки (common channel) запропонував E.L. Opie в 1901 р. [2]

після виявлення ним конкременту у великому сосочку дванадцятипалої кишки (фатеровом сосці) у пацієнта, померлого від *гострого панкреатиту* (ГП). Автор гіпотези припустив, що анатомічна близькість місць впадання жовчної і панкреатичної проток в дванадцятипалу кишку через різноманітні причини може приводити до рефлюксу жовчі в ductus pancreaticus (*головна панкреатична протока – ГПП*) і пошкодженні підшлункової залози (ПЗ) детергентами жовчі.

Гіпотеза була сприйнята неоднозначно.

По-перше, в більшості випадків камінь блокуватиме обидві протоки.

По-друге, тиск в ГПП вищий, ніж у холедоху (ductus choledochus). У обох випадках рефлюкс жовчі в ГПП не повинен відбуватися.

По-третє, існуючі припущення, ніби за для розвитку ХП необхідні патологічні зміни самій жовчі, зокрема значний вміст в ній продуктів перекисного окислення ліпідів при холелітіазі, що додає особливі агресивні властивості при рефлюксі в ГПП, не доведені. Наймовірніше, біліарні конкременти блокують тільки ГПП, що приводить до прострумової гіпертензії і розвитку ГП, або при неповній обструкції – до розвитку ХП [3, 4].

Таким чином, утруднення відтоку панкреатичного секрету може бути обумовлене мобільним («вентильним») конкрементом, що провокує *периампулярне запалення, набряк і спазм сфінктера*.

Розглядаючи еволюцію поглядів на патогенез ХП, перейдемо до більш обґрунтованої гідравлічної гіпотези, що є, по суті, прямим історичним «спадкоємцем» *гіпотези загальної протоки*.

2. Гідравлічні гіпотези (гіпотези обструкції проток підшлункової залози). Часткова обструкція панкреатичних проток в експериментах на собаках, щурах і свинях призводить до пошкоджень панкреатичної паренхіми, дуже подібних до тих, які спостерігаються при ХП у людини. Хронічне зловживання алкоголем обтяжує пошкодження панкреатичної залози (ПЗ) [5, 6].

В результаті подальших експериментальних досліджень з'ясовано наступне:

- 1) тривалість обструкції проток прямо корелює з тяжкістю пошкоджень ПЗ;
- 2) обструкція проток потенціє розвиток конкрементів в протоковій системі у половини експериментальних тварин;
- 3) повний блок ГПП приводить до розвитку атрофії панкреатичної паренхіми;

- 4) відновлення панкреатичного відтоку запобігає утворенню конкрементів в протоках і гістологічній модифікації паренхіми ПЗ.

Дійсно, панкреатостаз полегшує осадження кристалів кальцію в протоковій системі ПЗ з подальшою кальцифікацією білкового секрету, розвитком вторинного блоку і посилювання обструкції. Ацинарний комплекс піддається глибоким ультраструктурним змінам, потенціюється запальний процес з подальшим розвитком фіброзу, що залучає всі залозисті елементи дистальніше місця обструкції, що, природньо, супроводжується зменшенням синтезу травних ферментів.

У присутності літогенних чинників, наприклад алкоголю і куріння, або у хворих із спадковою схильністю, зокрема *спадковим панкреатитом* (СП), процес прогресу ХП може бути прискорений з раннім початком кальцифікації, розвитком зовнішньосекреторної та інкреторної недостатності ПЗ [7].

Обструкція може бути на рівні ГПП («гіпотеза великої протоки») або на рівні дрібніших проток («гіпотеза малих проток»). Головною і найбільш частою причиною стриктури може бути стеноз великого сосочка дванадцятипалої кишки, можливо, викликаного біліарним літіазом, як і припускав на початку минулого сторіччя [2]. Інші можливі причини – пухлини ПЖ (карциноми, кісти, ендокринні пухлини), а також пухлини власне великого сосочка дванадцятипалої кишки, стеноз ГПП як наслідок перенесеного некротизуючого панкреатиту.

У хворих, страждаючих СП, блокада проток ПЗ викликається черговою атакою ГП на тлі наявних мутацій гена катіонічного трипсिनогена. У хворих ХП при мутаціях *CFTR-гена* захворювання прогресує на тлі блокади проток різного порядку слизистими пробками в результаті згущування секрету [8, 9].

Класичним і найбільш відомим прикладом різновиду гідравлічної гіпотези «малих проток» є гіпотеза Н. Sarles – гіпотеза інтрадуктального літіазу, або гіпотеза порушеної секреції [10].

Так, алкоголь підвищує вміст білка в панкреатичному соку, збільшуючи в'язкість пан-креатичного секрету. У цих умовах преципітує білок у внутрішньочасточкових або вставних протоках.

Каміні (бляшки), що утворилися, містять різні протеїни (ферменти), глікопротеїди, кислі мукополісахариди, заповнюють протоки. Розвивається обструкція

внутрішньочасточкових або вставних проток з подальшим пошкодженням епітелію [11], його атрофією, розвитком локального стенозу або утворення фіброзних рубців.

Потім в тканині, дренованій пошкодженими протоками, з'являються паренхіматозні зміни, які можуть приймати форму кістозного переродження або атрофії ацинарних часточок. Зрештою прогресуючий фіброз, що почався навколо протоки, розповсюджується на всю часточку, заміщає ацинарну тканину і приводить до хронічного кальцифікуючого панкреатиту. Проте дані про те, що бляшки переважно складаються з десквамованого епітелію (а не протеїнів), частково спростовує дану гіпотезу [12].

Отже, незалежно від рівня блоку і його початкового механізму недостатній відтік панкреатичного соку у поєднанні з підвищенням концентрації білка і в'язкості секрету приводить до преципітації білка з утворенням «білкових пробок», які частково або повністю закупорюють різні відділи панкреатичних проток.

3. Дуоденопанкреатичний рефлюкс. Вважають, що початковим етапом розвитку панкреатиту є порушення взаємин між панкреатичною секрецією, тиском в ГПП і дванадцятипалій кишці.

Підвищення тиску в просвіті дванадцятипалої кишки приводить до рефлюксу її вмісту в ГПП з подальшою активацією у ньому протеаз, що може послужити поштовхом до розвитку ГП [13]. У експерименті ГП викликали шляхом утворення петлі з дванадцятипалої кишки, внутрішньопросвітний тиск в якій при цьому перевищує тиск в ГПП, унаслідок чого виникає рефлюкс дуоденального вмісту в протоку.

У фізіологічних умовах у собак під час III фази між травного комплексу і після годування тиск в дванадцятипалій кишці може бути вищим за такий що протоці ПЗ. В цей час невелика кількість (менше 1%) дуоденального вмісту закидається в панкреатичну протоку [14].

Таким чином, хоча потенційна можливість виникнення ГП у фізіологічних умовах існує, рефлюкс дуже нетривалий, незначний за об'ємом і невідомо, чи відбувається при цьому внутрішньопотокова активація протеаз.

Крім того, велику частину часу сфінктер панкреатичної протоки ефективно запобігає рефлюксу дуоденального вмісту в ГПП. Проте якщо тиск в дванадцятипалій кишці значно вищий, ніж в ГПП (блювота), або воно тривале (велика кількість їжі,

дуодеостаз, динамічна кишкова непрохідність і т. д.), то виникнення рефлюксу і активація протеаз вірогідніші, особливо при збігу часу підвищення секреції панкреатичних ферментів з рефлюксом. У подібній ситуації одночасні порушення взаємин між тиском в дванадцятипалій кишці, тиском в ГПП і секреторній активності ПЖ можуть повертати до розвитку ГП [15].

Доцільно привести результати досліджень [16], представлених на Європейському гастроентерологічному тижні в Мадриді (2003), в яких вимірювався внутрішньочеревний тиск у хворих на ГП. Встановлено, що із збільшенням внутрішньочеревного тиску на 1 мм рт.ст. зростає ризик розвитку клінічно важкого ГП у 2,23 рази. Виявлено кореляційний зв'язок між рівнем внутрішньочеревного тиску і тяжкістю клінічного перебігу панкреатиту, частотою розвитку бактеріальних ускладнень і летальних результатів [16].

4. Літостатинова гіпотеза патогенезу хронічного панкреатиту. Відкриття білка панкреатичних каменів – *літостатина*, – виявленого в панкреатичному соку і конкрементах ПЗ на рубежі 90-х років минулого століття, привернуло увагу багатьох наукових груп, які займаються проблемами обструктивних (на фоні панкреатолітіазу) і кальцій-фіціруючих панкреатитів. Інтерес обумовлювався висунутою гіпотезою про здатність літостатина інгібувати утворення нерозчинних солей кальцію в перенасиченому кальцієм середовищі [17].

Один з основних фактів, на якому заснована гіпотеза, – зниження концентрації літо-статина в панкреатичному соку у хворих алкогольним ХП і у деяких пацієнтів неалкогольним ХП [18]. З урахуванням того, що панкреатична рідина в нормі містить значну кількість кальцію у поєднанні з високим рівнем гідрокарбонатів, а для ХП характерна гіперсекреція кальцію, цілком логічним сприймалося припущення, що дефіцит літостатина може мати важливе значення в розвитку конкрементів і кальцифікації ПЗ [19].

Оскільки літостатин розглядався як один із стабілізаторів кальцію, тобто як субстрат, що підтримує кальцій в розчинному стані, основна гадана роль літостатина зв'язувалася з інгібуванням нуклеації, агрегації і утворення кристалів солей кальцію.

В цілому *літостатинова гіпотеза* може розглядатися як модифікація розглянутої вище гіпотези «малих проток» Н. Sarles (*гіпотеза інтрадуктального літіазу*) [10].

Проте еволюція наукових відкриттів в цій області і безліч суперечних результатів досліджень, недостатня визначеність біологічного значення літостатина дозволили нам розглянути цю гіпотезу окремо.

Точка зору [21] про здатність літостатину запобігати внутрішньопанкреатичному каменеутворенню, блокуючи кристалізацію кальцію і «зростання» конкрементів в протоках ПЗ, є заперечною, а специфіка функціональної ролі літостатина щодо запобігання каменеутворенню береться під сумнів [22].

У той саме час нещодавно з'явилися дані, які показують, що літостатин може сприяти виділенню дрібних кристалів, що легко вимиваються потоком панкреатичного соку [23, 24].

Надалі були вивчені передбачувані функції (запобігання осадженню карбонату кальцію і інгібування кальцитної нуклеації і зростання) і механізми дії (фіксація кальцію або адсорбція) літостатина, включаючи структурну і порівняльну біологію.

J. Lohse і R. Kraemer запропонували гіпотезу про здатність літостатина зв'язувати кальцій [25]. В той саме час відсутність кальцію в центрі деяких панкреатичних каменів, відмічене L. Multigner та співавт. і C.S. Pitchumoni та співавт. суперечить думці про передбачувану участь кальцію в ініціації каменеутворення.

A. Mariani та співавт. [26] також визначили, що поліпептидні ядра рентгеногегативних каменів не мають в своїй основі кальцієвого ядра. Крім того, зазначили, що перешкода випаданню кристалів кальцію літостатином С не можна пояснити виключно фіксацією кальцію до білка, оскільки при концентрації літостатина С, яка повністю інгібує кальцифікацію, більше 98% іонів кальцію залишаються вільними.

Як механізм інгібування каменеутворення теоретично обгрунтована можливість адсорбції літостатина на кристалах кальцію (*адсорбційна гіпотеза*). L. Multigner та співавт. на основі власних даних і результатів досліджень A. de Caro та співавт. припустили, що білок міг мати більшу спорідненість до кристала, чим до вільних іонів кальцію. Тільки через 10 років була доведена можливість адсорбції літостатина S2-5 на поверхні несформованого кристала. Проте незабаром було визначено, що спорідненість літостатина до кристалів кальцію навіть нижче, ніж у альбуміну, а зміст адсорбованого літо-

статина і альбуміну, що доводиться на одиницю поверхні, приблизно однаково [27].

Нарешті, доведено, що адсорбція літостатина на кристалах кальцію не набагато вища, ніж для аморфної речовини, наприклад скла. В цілому це свідчить не на користь адсорбційної гіпотези.

Третю гіпотезу запропонували [28], що використали молекулярне динамічне моделювання для вивчення взаємодії між кристалами кальцію і N-термінальним пептидом літостатина. Результати цих досліджень показують обов'язкову реалізацію механізму адсорбції на кристалі для цієї моделі, але не доводять функцію інгібування кристалізації або специфіку адсорбції літостатина.

Отже, адсорбція літостатина на кристалах кальцію – швидше за все *неспецифічний феномен*, безумовно не пов'язаний з його біологічною функцією [29].

В цілому жодне із згаданих досліджень не могло аргументовано оцінити функцію або механізм дії літостатина. Тому зрозумілий інтерес при відкритті *панкреатитасоційованного білка*, який синтезується і секретується ПЗ, а по амінокислотній послідовності вельми близький до літостатину (ідентичність – 43%, подібність – 54%) і відповідає основним особливостям лектинів.

Поки не знайдено публікацій, в яких був би представлений інгібуючий ефект панкреатитасоційованного білка на кристалоутворення або зростання кристалів кальцію. Його функція залишається невідомою, хоча доведено, що секреція літостатина і панкреатитасоційованного білка збільшена у відповідь на негативну дію на ПЗ [30].

У родині лектинів С-типу тільки ці два білки (та їх гомологи) розщеплюються трипсином на ділянці між аргініном і ізолейцином, що приводить до утворення, по суті, нерозчинних білків, що мають певну тенденцію до формування ниткоподібних структур (фібрил). Це, імовірно, і складає найбільш важливу загальнобіологічну особливість, що свідчить про те, що саме ці два білки швидше за все володіють спільними функціями.

Можливо, активними формами цих білків можуть бути розщеплені трипсином нерозчинні фрагменти, що перешкоджають подальшому розщеплюванню білка протеазами, а щільні екстрацелюлярні фіблярні комплекси, сформовані в умовах секреторної напруги ПЗ, захищають внутрішньопорожнинний матрикс для повноцінної регенерації протокових

структур [31].

Альтернативна точка зору на біологічну роль літостатина. Нещодавно з'явилася гіпотеза, яка припускає, що механізм взаємодії літостатина з кальцієм не має принципового значення. Проте цей білок все ж таки грає істотну роль в утворенні внутрішньопроктового преципітату. Гіпотеза ґрунтується на результатах наступних досліджень.

По-перше, відомо, що при додаванні трипсину до соку ПЗ людини відзначається перетворення розчинних ізоформ літостатина S2-5 у нерозчинну фіблярну ізоформу S1 [32].

По-друге, у хворих на ХП чистий панкреатичний сік володіє невеликою протеолітичною активністю і даний механізм потенційно можливий [33].

По-третє, визначено, що в центрі панкреатичних каменів окрім неодмінного вмісту літостатину часто виявляється трипсин [34].

Таким чином, при внутрішньопроктової активації трипсиногена розчинні ізоформи літостатину S2-5 можуть конвертуватися у нерозчинну форму S1 з подальшим його осадженням. При електронній мікроскопії й імунному фарбуванні з додаванням колоїдного золота оцінена локалізація літостатина в конкрементах. Частинки золота, які вказують на наявність літостатина, було рівномірно розподілене від центру до периферії конкременту [35]. За ранішими даними, трипсиноген розташовувався щільніше в центрі конкременту, а ніж по периферії. Судячи по щільності розподілу частинок золота, залучення трипсиногена на початковому етапі формування конкременту здається інтенсивнішим, ніж при подальших етапах каменеутворення.

З іншого боку, залучення літостатина, імовірно, постійне протягом всього періоду каменеутворення. У фізіологічних умовах літостатин, можливо, і грає інгібіруючу роль в осадженні карбонату кальцію, як, втім, і інші білки панкреатичного соку (альбумін та ін.).

У патологічних умовах, коли локально активуються травні зимогени [36, 37], літостатин грає літогенну роль, що полягає в перетворенні протеазами розчинних форм білка S2-5 в нерозчинну форму S1. Дана гіпотеза представляється нам більш обґрунтованою, ніж передбачувана раніше роль літостатина, що інгібує, в нуклеації, осадженні кристалів кальцію.

5. Гіпотеза первинного клітинного пошкодження (гіпотеза активації

ферментів) заснована на припущенні, що допускає можливість прямої патологічної дії на клітки екзокринної паренхіми [7].

Згідно висунутої гіпотези, первинне клітинне пошкодження приводить до індукції активності внутріклітинних лізосомальних ферментів і ліпідпероксидази, збільшення кількості вільних радикалів кисню. У цих умовах стає можливою передчасна активація панкреатичних проферментів.

Дані припущення побічно підтверджують результати досліджень, в яких в панкреатичному соку були знайдені α_1 -інгібітори протеаз, здатні зв'язуватися з трипсинами в панкреатичному соку у хворих на ХП, що в цілому припускає можливість часткової активації зимогенів *in situ*. Дійсно, були створені експериментальні моделі ГП, в яких продемонстровано, що активація травних ферментів могла відбуватися усередині ацинарних клітин [38]. Так, порушення нормального процесу секреції в ацинарних клітинах ПЗ розглядалося як початковий механізм в патогенезі ГП. У багатьох експериментальних моделях ГП на тварин, зокрема при надмаксимальній стимуляції церулеїном [38] і обструкції ГПП [40], демонструвався блок фізіологічної секреції зимогенів в просвіт ацинусів.

Виявилось, що травні ферменти і лізосомальні гідролази мігрують в базолатеральну частину ацинарної клітини.

Отже, на ранніх стадіях ГП, викликаного стимуляторами секреції, наголошується контакт травних проферментів і лізосомальних гідролаз в межах великого цитоплазматичного вакуоля [41].

У дієтичних моделях вакуолі були результатом злиття зимагенних гранул і лізосом. Даний механізм був названий *кринофагією*. З іншого боку, в церулеїніндукованному ГП, вакуолі утворюються і в результаті кринофагії, і як результат дефекту нормальних механізмів сортування, при яких лізосомальні гідролази відділяються від травних зимогенів в процесі внутріклітинного транспорту [2]. Цей механізм злиття зимогенних гранул і лізосомальних гідролаз може завершитися активацією травних ферментів.

Встановлено, що лізосомальний фермент катепсин В здатний активувати трипсиноген *in vitro* і в експериментальній моделі [42]. Трипсин, у свою чергу, активує усі інші зимогени травних ферментів.

Таким чином, феномен *злиття зимогенних гранул і лізосом* може завершитися інтра-вакуольною активацією травних ферментів.

Крім того, за експериментальними даними, інгібування катепсину В запобігає активації трипсиногена і зменшує вираженість розвитку ГП у мишей з видаленим геном, що кодує катепсин В [43, 44].

Один з важливих елементів гіпотези – виявлена С. Figarella та співавт. підвищена активність лізосомальних ферментів в панкреатичному соку [45], що дозволило припустити можливість внутрішньопротокової активації трипсиногена.

В цілому активація панкреатичних ферментів розглядається як результат взаємодії між гідролазами і зимогенами. Активовані ферменти приводять до руйнування кліток паренхіми, прогресуючого фіброзу і розвитку обструкції, вторинної щодо процесів розвитку локального фіброутворення [46]. Необхідний чинник реалізації механізму первинного пошкодження – «поломка» механізмів самозахисту ПЗ, оскільки на непошкоджену тканину ферменти не діють.

6. Гіпотеза аутоактивації трипсиногена. Останнім часом з'явилися цілком обгрунтовані вислови, що гіпотеза «злиття зимогенних гранул і лізосом» доведена тільки в експериментальних моделях на гризунах [47] і жодною мірою не може бути інтерпретована на людині. Крім того, поки не проведені дослідження, які б підтверджували наявність такого механізму у людини [48]. Це дозволило припустити, що процес *аутоактивації* трипсиногена – унікальна особливість людського трипсиногена [49]. Безумовно, на виникнення цієї гіпотези вплинули наукові відкриття в області мутацій генів катіонічного трипсиногена і панкреатичного секреторного інгібітора трипсину.

Згідно даної гіпотези, трипсиноген активується звичайним шляхом при низьких значеннях рН і патологічно виявляється тільки при блоці секреції.

Як відомо, в нормі фракція людського трипсиногена активується трипсином, який може каталізувати каскад активації трипсиногена і всіх інших проензимів. Цей процес регулюється, принаймні, двома різними лініями захисту.

Перша з них – панкреатичний секреторний інгібітор трипсину [50]. Коли рівні активованого трипсину залишаються низькими, інгібітор трипсину блокує активність трипсину, запобігаючи тим самим подальшу аутоактивацію трипсиногена і інших проферментів в межах ПЗ. У разі надмірної активації трипсиногена блокуюча

здатність інгібітору трипсину виснажується і запускається каскад активації травних ферментів трипсином.

Друга лінія захисту представлена безпосередньо трипсином, який за допомогою механізму зворотного зв'язку гідролізує зв'язок, яка сполучає дві кулясті області в R122H інших молекул трипсину.

Недавні повідомлення [51] припускають, що саме передчасна активація трипсину грає основну роль в розвитку панкреатиту у людини. Як відомо, ідентифіковано дві мутації трипсиногена, які перешкоджають інактивації трипсину у хворих СП. При надмірній активації трипсиногена мутувана ділянка R122H трипсину змінена. Тому трипсин не може бути інактивований, що обумовлює запуск каскаду активації ферментів, аутодеструкції паренхіми ПЗ і зрештою – розвиток панкреатиту.

Прихильники гіпотези [52] припускають, що мутації генів катіонічного трипсиногена і панкреатичного інгібітору трипсину видозмінюють перебіг хвороби, можливо, знижуючи поріг реалізації дії інших генетичних чинників, чинників навколишнього середовища, але не є безпосередньою причиною хвороби.

7. Гіпотеза активації хемокінів також заснована на припущенні, яке допускає можливість прямої патологічної дії на ациноцити. Практично вона є логічним продовженням гіпотези первинного клітинного пошкодження, що виникла в результаті досліджень останніх років.

Згідно цієї гіпотези, незалежно від етіології панкреатиту первинні патофізіологічні механізми виявляються на рівні ацинарних клітин. Первинне пошкодження ацинарних клітин призводить до інтрапанкреатичної активації трипсиногена і блоку секреції ферментів. Надалі дуже швидко (в межах декількох хвилин) виділяються радикали кисню [53], що призводять до оксидативного стресу, пошкодження мембран клітинної органели і мембран самих ациноцитів.

Запущений механізм перекисного окислення ліпідів виснажує внутріклітинні антиоксидантні системи, зменшує зміст глутатіона і вітамінів А, Е, С, переміщення *ядерного чинника kappa B* (NF-κB) у ядра. Така транслокація NF-κB яскраво продемонстрована в декількох моделях експериментального ГП, викликаного, наприклад, церулеїном, таурохолатом, перев'язкою термінального відділу холедоха (модель біліарного ГП) [54].

В межах перших 30 хв. в ядрі NF-κB індукує транскрипцію декількох генів-

мішеней з подальшою внутрішньоклітинною транскрипцією хемокинів – моноцитхемотаксичного білка 1 (MCP-1), інтерлейкіна 8 (IL-8), інтерфероніндукуючого білка 10 і так далі [55]. В межах наступної години відбувається транскрипція прозапальних цитокинів – IL-1, чинника некрозу пухлини α – tumor necrosis factor (TNF- α), IL-6 і міжклітинних молекул адгезії [56].

В результаті експресії і викиду ациноцитами хемокинів індукуються активація і інтрапанкреатична інвазія моноцитів, макрофагів, Т-лімфоцитів і поліморфно-ядерних нейтрофілів, які експресують вже власні прозапальні медіатори, включаючи хемокини, цитокини, оксид азоту, еластазу і так далі.

Прогресуючий внутрішньопанкреатичний прозапальний каскад може активувати зірчасті ретикулоендотеліоцити (печінкові купферовські клітки), що є головними системними джерелами прозапальних цитокинів, стимулюючих у відповідь системний запальний синдром і поліорганну недостатність. У експериментальній моделі ГП блокада купферовських клітин зменшує плазмові рівні прозапальних цитокинів, розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому і пов'язаної з ним летальності [57].

У пацієнтів з ГП можлива друга хвиля запального пошкодження, зокрема інфекційний чинник, що є вторинним джерелом запальних медіаторів, які підсилюють системний запальний синдром відповіді і можуть також привести до смерті (гіпотеза «другого удару»).

Проте в експериментах показано, що одне тільки переміщення NF- κ B не здатне стимулювати активацію трипсиногена [58]. Тому висловлюється припущення, що інтрапанкреатична транскрипція прозапальних цитокинів, імовірно, є неспецифічною реакцією на активацію трипсиногена, внутрішньопотокову гіпертензію, оксидативний стрес, ішемію і так далі.

8. Гіпотеза співвідношення некрозу і фіброзу в контексті гіпотези про аутодеструкцію підшлункової залози. Як відомо, «гіпотезу співвідношення некрозу і фіброзу» сформулювали в 1946 р. [59]. Згідно цієї гіпотези, запальні медіатори, які утворюються при ГП викликають некроз ПЗ. По мірі підключення дії імунних механізмів, порушення окислювальних процесів, ішемії процес стає персистуючим (хронічним), що призводить до фіброзних змін в ПЗ.

Дійсно, більшість етіологічних чинників виникнення ХП відповідають таким при ГП.

Багато панкреатологів прийшло до висновку, що ГП і ХП – це фази однієї хвороби, тобто панкреатит – єдиний запально-дегенеративний патологічний процес.

M.W. Comfort та співавт. [59], висуваючи власну гіпотезу, більшою мірою спиралися на гіпотезу Н. Chiari, який ще в 1896 р. запропонував розглядати ГП як комплекс клінічних проявів, що розвинулися унаслідок самоперетравлення ПЗ, тобто руйнування тканини залози її власними травними ферментами.

Отже, трипсиноген, хімотрипсиноген, проеластаза і профосфоліпаза А під дією різних чинників (ендо- і екзотоксинів, інфекційних агентів, ішемії, прямої травми та ін.) активуються у ПЗ, а не в дванадцятипалій кишці, «перетравлюють» тканини ПЗ і навколишніх органів. Розвиваються набряк, пошкодження судин, інтерстиціальна кровотеча, коагуляційний і жировий некроз. Пошкодження ацинарних кліток приводить до подальшого вивільнення зимогенів, які також каскадно активуються.

Крім того, активація і вивільнення медіаторів запалення також потенціюють набрякові зміни. Таким чином настає послідовність подій, кульмінація яких – розвиток гострого некротизуючого панкреатиту. При сприятливому результаті формується фіброз, властивий вже ХП.

Не дивлячись на те що механізм інтрапанкреатичної активації трипсину детально не встановлений, існує загальна думка, що саме невчасна активація трипсину – ініціюючий чинник патогенезу ГП [60].

9. Гіпотеза про первинно- і повторно-рецидивуючі форми хронічного панкреатиту розроблена в Омській державній медичній академії і, по суті, є комбінацією всіх вказаних вище гіпотез. З рядом положень даної гіпотези можна не погоджуватися. Проте, на наш погляд, в цій гіпотезі зроблений принципово вірний підхід – здійснений аналіз сучасних гіпотез патогенезу ХП, наявні суперечності розведені в дві принципово різні форми ХП, в кожній з яких вдалося об'єднати універсальні патологічні механізми. Авторами виділяється дві клінічні форми, що мають різні патогенетичні особливості.

Первинно-рецидивуюча форма (I тип) хронічного панкреатиту. Стартовий запальний процес подібно ГП починається в паренхімі з інтраацинарної активації трипсину з трипсиногена. Порції трипсину, що вивільняються з ацинарних кліток, активують нові молекули трипсиногена, виникає ланцюгова реакція.

Підвищення рівня трипсину в крові стимулює функцію нейтрофілів, які першими спрямовуються у вогнище запалення, де оксиданти, лізосомальні ферменти, які вивільняються нейтрофілами, впливають на клітинні елементи і сполучну тканину цитотоксично і деструктивно.

Активується процес перекисного окислення ліпідів клітинних, мітохондріальних, мікросомальних мембран з порушенням їх цілості і проникності і вивільненням з ацинарних клітин у навколишні тканини і кров протеолітичних травних і лізосомальних ферментів. Останні, володіючи агресивними властивостями, активно включаються в механізм запалення (пошкодження) тканин ПЗ.

Знижується активність антиоксидантів за рахунок їх споживання на нейтралізацію вільних радикалів та унаслідок деструктивного впливу на них лізосомальних ферментів розвивається оксидативний стрес. Услід за нейтрофілами у вогнищі запалення накопичуються мононуклеарні фагоцити з виділенням фібрoneктину, що знаменує перехід гострого запального процесу в ПЗ у фазу репаративної регенерації з розвитком фіброзних змін.

Під час ремісії процес фіброзування продовжується тривало [60]. Як можна зазначити, гіпотеза виникнення первинно-рецидивуючої форми ХП вельми схожа з гіпотезою співвідношення некрозу і фіброзу [59]. Істотна відмінність – не вказаний раніше [59] і запропонований пізніше [61] механізм загострення цієї форми ХП.

Отже, первинно-рецидивуюча форма ХП загострюється унаслідок активації (самоактивації) мононуклеарних фагоцитів, що знаходяться у вогнищі хронічного запалення з вивільненням ІІ-8, який є хемоатрактантом і стимулятором продукції оксидантів нейтрофілами. Останні, з'являючись у вогнищі хронічного запалення, викликають рецидив хвороби. Цитокиновий механізм загострення є альтернативним механізмом інтраацинарної активації трипсину з трипсиногена [62].

Вторинно-рецидивуюча форма (II тип) хронічного панкреатиту. Запальний процес починається і тривало відбувається в

інтерстиціальній тканині ПЗ, подібно до хронічних інтерстиціальних запальних захворювань легенів при активній участі мононуклеарних фагоцитів і незначній участі полінуклеарних фагоцитів.

Ініціюється запалення імунними комплексами, які виробляються на невідомі антигени, що мають спорідненість до тканини ПЗ. Взаємодіючи через Fc-рецептори мононуклеарних фагоцитів, вони стимулюють виділення з їх цитоплазми різних медіаторів, які ушкоджують паренхіму (оксиданти), активують фібробласти (фібрoneктин) з інтенсифікацією фіброгенеза, і цитокинів.

Зазначена фаза запалення у хворих цією формою панкреатиту має латентний перебіг і не виявляється значними клінічними симптомами, тобто відповідає хронічному моноцитарно-інфільтративному (первинно-хро-нічному) запаленню [63].

На якомусь етапі латентної течії унаслідок ініціації мононуклеарних фагоцитів імунними комплексами або самоактивації інтенсивно виділяється ІІ-8, який володіє хемотаксичною і стимулюючою нейтрофіли властивістю. Нейтрофіли з'являються в зоні мононуклеарної інфільтрації (у вогнищі хронічного запалення ПЗ) і завдяки виділенню активних медіаторів запалення (оксиданти, лізосомальні ферменти, мієлопероксидаза) викликають загострення.

Момент залучення до запалення паренхіми ПЗ знаменує перехід латентної форми в клінічну. Проте поширений фіброз ПЗ і атрофія паренхіми обмежують розвиток як високої активності перекисного окислення ліпідів, так і об'єм трипсиногена, який вивільняється. І в період загострення, і у фазу ремісії мононуклеарними фагоцитами виділяються фібрoneктин, а отже, фіброзуючий процес в ПЗ не припиняється [64, 65].

Завершуючи огляд основних патогенетичних гіпотез, загальних механізмів патогенезу ХП, слід зазначити, що, не дивлячись на безліч наукових досліджень, присвячених вивченню патологічних механізмів розвитку панкреатиту, багато елементів складної системи патогенезу ХП залишаються незрозумілими, а наявні наукові дані вельми суперечливими.

ЛІТЕРАТУРА

1. ДіМагно Е.П. Міжтравна і стимулююча екзокринна панкреатична секреція у людини у фізіологічних умовах і при патології і наслідки її порушень / Фізіологія і патофізіологія шлунково-кишкового тракту; пер. з англ. Дж.М. Полак, С.Р. Блума, Н.А. Райга, А.Г. Батлера. – М.: Медицина, 1999. – С. 302-321.
2. Opie E.L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis // Bull. Johns Hopkins hosp. – 2001. – Vol. 12. – P. 182.
3. De Reggi M. Lithostathine, the presumed pancreatic stone inhibitor, does not interact specifically with calcium carbonate crystals / M. De Reggi, B. Gharib, L. Patard, V. Stoven // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 273. – P. 4967-4971.
4. Жуков Н.О., Жукова О.М., Афанас'єва С.М. Клінічні форми хронічного рецидивуючого панкреатиту і їх патогенетичні особливості / Актуальні проблеми терапії на рубежі століть: сб. науч. пр. – Омск, 2001. – С 54-58.
5. Braganza J.M. Evolution of pancreatitis // The pathogenesis of pancreatitis. – Manchester: Manchester University Press – 2005. – P. 19-33.
6. Bernard J. Inhibition of nucleation and crystal growth of calcium carbonate by human lithostathine / J. Bernard, Z. Adrich, G. Montalto et al // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 103. – P. 1277-1284.
7. Bimmler D. Pancreatic stone protein (lithostathine), a physiologically relevant pancreatic calcium carbonate crystal inhibitor? / D. Bimmler, R. Graf, G. Scheele [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 272. – P. 3073-3082.
8. Brady M. Cytokines and acute pancreatitis / M. Brady, S. Christmas, R. Sutton [et al.] // Ballieres. Best. Pract. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 13. – P. 265-289.
9. De Coro A. Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis / A. De Coro, J. Lohse, H. Saries // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001. – Vol. 87. – P. 1176-1182.
10. Sarles H., Bernard J.P. Lithostathine and pancreatic lithogenesis // Gastroenterol. Int. Ed. Int. – 2002. – Vol. 4. – P. 130-134.
11. Demols A. New frontiers in the pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis: The Cytokines / Deviere J. // JOP. J. Pancreas (Online). – 2003. – Vol. 4, N 1. – P. 49-57.
12. Demols A. CD4⁽⁺⁾T cells play an important role in acute experimental pancreatitis in mice / A. Demols, O. Le Maine, F. Desalle [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 582-590.
13. Dunn J.A. Therapeutic modification of nuclear factor kappa B binding activity and tumor necrosis factor-alpha gene expression

- during acute biliary pancreatitis / J.A. Dunn, C. Li, T. Ha [et al.] // *Amer. Surg.* – 2007. – Vol. 63. – P. 1036-1043.
14. Жукова О.М. Роль депресії біоантиоксидантів і дефіциту інгібітору протеаз α_1 -антитрипсина в механізмі активації вільнорадикального окислення і протеоліза при хронічному панкреатиті / О.М. Жукова // *Тер. арх.* – 2000. – Т. 72, № 2. – С. 29-31.
 15. Figarella C. Possible lysosomal activation of pancreatic zymogens. Activation of both human trypsinogens by cathepsin B and spontaneous acid. Activation of human trypsinogen-1 / C. Figarella, B. Miszczuk-Janska, A. Barrett // *Biol. Chem. Hoppe-Seyler.* – 2001. – Vol. 369. – P. 293-298.
 16. Tanaka T. Pancreatic duct obstruction is an aggravating factor in the canine model of chronic alcoholic pancreatitis / T. Tanaka, Y. Miura, Y. Matsugu [et al.] // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 115.- P. 1248 -1253.
 17. Navarro S. Intra-abdominal pressure (iap) as an predictive factor of severity in acute pancreatitis / S. Navarro, J.M. Hidalgo, X. Bessa [et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52, suppl. 6. – P. A17.
 18. Frossard J.L. Trypsin activation peptide (TAP) in acute pancreatitis: from patho-physiology to clinical usefulness // *JOP. J. Pancreas (Online).* – 2001. – Vol. 2, N 2. – P. 69-77.
 19. Geokas M.C. Free proteolytic enzymes in pancreatic juice of patients with acute pancreatitis // *Amer. J. Dig. Dis.* – 2004. – Vol. 19. – P. 591-598.
 20. Montalto G. Les inhibiteurs proteiques de cristallisation. Caracterisation et role potentiel dans les lithiases calciques / G. Montalto, L. Multigner, H. Sarles, A. De Coro // *Nephrologie.* – 2004. – Vol. 5. – P. 155-157.
 21. Gloor B. Kupffer cell blockade reduces hepatic and systemic cytokine levels and lung injury in hemorrhagic pancreatitis in rats / B. Gloor, T. A. Blinman, D. A. Rigberg [et al.] // *Pancreas.* – 2000. – Vol. 21. – P. 414-420.
 22. Sarles H. Pathogenesis and epidemiology of chronic pancreatitis // *Annu. Rev. Med.* – 2004. -Vol.40. – P. 453.
 23. Gough D.B. Free radical inhibition and serial chemiluminescence in evolving experimental pancreatitis / D. B. Gough, B. T. Boyle, W. P. Joyce [et al.] // *Brit. J. Surg.* – 2006. – Vol. 77. – P. 1256-1259.
 24. Graf R. A family of 16-kDa pancreatic secretory stress proteins form highly organized fibrillar structures upon tryptic activation / R. Graf, M. Schiesser, G. Scheele [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 276. – P. 2128-2138.
 25. Lohse J. Calcium binding to the «stone proteins isolated from pancreatic stones with chronic calcified pancreatitis / J. Lohse, R. Kraemer // *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* – 2000. – Vol. 365. – P. 549-554.
 26. Mariani A. Differences of pancreatic stone morphology and content in patients with pancreatic lithiasis / A. Mariani, J. Bernard, M. Provansal-Cheylan [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2001. – Vol. 36. – P. 1509-1516.
 27. Multigner L. Pancreatic stone protein, a phosphoprotein which inhibits calcium carbonate precipitation from human pancreatic juice / L. Multigner, A. De Caro, D. Lombardo [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 110.- P. 69-74.
 28. Gerbaud V. Mechanism of calcite crystal growth inhibition by the N-terminal undecapeptide of lithostathine / V. Gerbaud, D. Pignol, E. Loret [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. -Vol. 275. – P. 1057-1064.
 29. Gukovsky I. Early NF-kappa B activation is associated with hormone-induced pancreatitis / I. Gukovsky, A. Gukovskaya, T. Blinman [et al.] // *Amer. J. Physiol.* – 2008. – Vol. 275. – P. 1402-1414.
 30. Guy O. Protein content of precipitates present in pancreatic juice of alcoholic subjects and patients with chronic calcifying pancreatitis / O. Guy, G. Robles-Diaz, Z. Aldrich [et al.] // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 84. – P. 102-107.
 31. Hoyakawa T. Trypsinogen content of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man / T. Hoyakawa, T. Kondo, T. Shibata [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1345-1350.
 32. Hietaranta A.J. Relationship between NF-kappa B and trypsinogen activation in rat pancreas after supramaximal caerulein stimulation / A. J. Hietaranta, A. X. Saluja, L. Bhagat [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 280. – P. 388-395.
 33. Hofbauer B. Intra-acinar cell activation of trypsinogen during cerulein-induced pancreatitis in rats / B. Hofbauer, A. Saluja, M. Lerch [et al.] // *Amer. J. Physiol.* – 2006. – Vol. 275. – P. 352-362.
 34. Jin C. X. Pancreatic stone protein of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man / C. X. Jin, S. Naruse, M. Kitagawa [et al.] // *JOP. J. Pancreas (Online).* – 2007. – Vol. 3, N 2. – P. 54-61.
 35. Katsuzaki T. Enzyme immunoassay for specific analysis of pancreatic stone proteins in human pancreatic juice / T. Katsuzaki, N. Tatemichi, C. Takeichi [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2001. – Vol. 6. – P. 375-378.
 36. Koepell G. Pseudocysts in chronic pancreatitis: a morphological analysis of 57 resection specimens and 9 autopsy pancreata / G. Koepell, B. Maillot // *Pancreas.* – 2007. – Vol. 6. – P. 266-274.
 37. Koike H. Pancreatic effects of ethionine: blockade of exocytosis and appearance of crinophagy and autophagy precede cellular necrosis / H. Koike, M. Steer, J. Meldolesi // *Amer. J. Physiol.* – 2000. – Vol. 242. – P. 297-307.
 38. Lerch M.M. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in opossum / M. M. Lerch, A. K. Saluja, M. Runzi [et al.] // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 104. – P. 853-861.
 39. Miszczuk-Janska B. Alfa 1-Proteinase inhibitor in pure human pancreatic juice. Characterization of a complex form in patients with chronic calcifying pancreatitis and its significance / B. Miszczuk-Janska, O. Guy, C. Figarella // *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* – 2003. – Vol. 364. – P. 1597-1601.
 40. Muller J.M. Study of gene regulation by NF-kappa B and AP-1 in response to reactive oxygen intermediates / J. M. Muller, R. A. Rupee, P. A. Baeuerle // *Methods.* – 2007. – Vol. 11. – P. 301-312.
 41. Multigner L. Radiolucent pancreatic stones // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 314. – P. 248.
 42. Multigner L. Pancreatic stone protein. I. Implications in stone formation during the course of chronic pancreatitis / L. Multigner Sorles, H. Lombardo, A. DeCoro // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 89. – P. 381.
 43. Pap A., Boros L. Alcohol-induced chronic pancreatitis in rats after temporary occlusion of biliopancreatic ducts with ethi-bloc // *Pancreas.* – 2002. – Vol. 4. – P. 249 – 255.
 44. Patard L. An insight into the role of human pancreatic lithostathine / L. Patard, J.-Y. Lallemand, V. Stoven // *JOP. J. Pancreas (Online).* – 2003. – Vol. 4, N 2. – P. 92 – 103.
 45. Figarella C. Alkaline phosphatase and acid lysosomal hydrolases in pancreatic juice and fibroblast cell cultures of patients with chronic calcifying pancreatitis / C. Figarella, E. Vogt, P. Hosli // *Europ. J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 12. – P. 145-149.
 46. Pflutzer R. SPINK1 /PSTI polymorphisms act as a disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 19. – P. 615 – 623.
 47. Pitchumoni C.S. Infrastructure and elemental composition of human pancreatic calculi / C.S. Pitchumoni, K.V. Viswanathan, P.J. Gee, P.A. Varghese Banks // *Pancreas.* – 2007. – Vol. 2. – P. 152 – 158.
 48. Pitkaranta P. Experimental chronic pancreatitis in the pig / P. Pitkaranta, L. Kivisaari, S. Nordling [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 24. – P. 987-992.
 49. Renner I.G. Profiles of pure pancreatic secretions in patients with acute pancreatitis: The possible role proteolytic enzymes in pathogenesis // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 75. – P. 1090-1098.
 50. Sahel J., Sarles H. Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption // *Dig. Dis. Sci.* 2003. – Vol. 24. – P. 897-905.
 51. Whitcomb D.C. Early trypsinogen activation in acute pancreatitis // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 116. – P. 770-772.
 52. Saito I. Intracellular transport of pancreatic zymogens during caerulein supramaximal stimulation / I. Saito, S. Hashimoto, A.

- Saluja [et al.] // Amer. J. Physiol. – 2004. – Vol. 253. – P. 517-526.
53. Sakakibara A. Ultrastructural changes in the exocrine pancreas of experimental pancreatolithiasis in dogs / A. Sakakibara, N. Okumura, T. Hayakowa, M. Kanzaki // Amer. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 77. – P. 498-503.
 54. Saluja A. Subcellular redistribution of lysosomal enzymes during caerulein-induced pancreatitis / A. Saluja, S. Hashimoto, M. Saluja [et al.] // Amer. J. Physiol. – 2001. – Vol. 253. – P. 508-516.
 55. Steer M.L. Frank Brooks Memorial Lecture: the early intraacinar events which occurs during acute pancreatitis // Pancreas. 2001. – Vol. 17. – P. 31-37.
 56. Talamini G. Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis / G. Talamini, C. Bassi, M. Falconi [et al.] // Pancreas. – 2003. – Vol. 12. – P. 131-137.
 57. Jestoni P.A. Aetiologies of recurrent acute pancreatitis: acute or chronic relapsing disease? // JOP. J. Pancreas (Online). – 2001. – Vol. 2, N 6. – P. 357-367.
 58. Tytgat G.N.J., Bruno M.J. Chronic pancreatitis.-London: Times Mirror Int. Publishers Ltd, 2001. – 852 p.
 59. Comfort M.W., Gaubill E.E., Baggenstos A.M. Chronic relapsing pancreatitis: a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract // Gastroenterology. – 1946. – Vol. 6. – P. 239.
 60. Van Acker G.J. Cathepsin B inhibition prevents trypsinogen activation and reduces pancreatic severity / G.J. Van Acker, A.K. Saluja, L. Bhagat [et al.] // Amer. J. Physiol. – 2002. – Vol. 283. – P. 794-800.
 61. Vaquero E. Localized pancreatic NF-kappa B activation and inflammatory response in taurocholate-induced pancreatitis // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. 1197-1208.
 62. Whitcomb D.C. Hereditary pancreatitis is caused by mutation in the cationic trypsinogen gene / D.C. Whitcomb, M. Gorry, R. Preston [et al.] // Nat. Genet. – 2006. – Vol. 14. – P. 141-145.
 63. Witt H. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis / H. Witt, W. Luck, H. Hennies [et al.] // Nat. Genet. -2000. – Vol. 25. – P. 213-216.
 64. Yamadera K., Moriyama T. Identification of immunoreactive pancreatic stone protein in pancreatic stone, pancreatic tissue, and pancreatic juice // Pancreas. – 2007. – Vol. 5. – P. 255-260.
 65. Zaninovic V. Cerulein upregulates ICAM-1 in pancreatic acinar cells, which mediates neutrophil adhesion to these cells // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P. 666-676.
- © *Вовк К.В., Сокруто О.В., Ніколенко С.Я., Савченко В.М., 2009*