

## ПАНКРЕАТИТ. НАРУШЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ. ОБЗОР

А. В. Смирнова, И. Е. Трубицына

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии  
Департамента здравоохранения, Москва, Россия

## Ключевые слова

панкреатит, микроциркуляция, биологически активные  
вещества, патогенез, саногенез

Биологические взаимоотношения в поджелудочной железе (ПЖ) до сих пор являются загадкой. Механизмы развития ее воспаления изучают во всем мире, но данные противоречивы, а экспериментальные исследования все еще требуют создания моделей — идеал не достигнут. Без исследований *in vivo* сложно понять причины осложнений со стороны сердечно-сосудистой и бронхо-легочной систем при панкреатитах, но моделирование остается самым уязвимым звеном. Причиной этого являются видовые особенности анатомии, эмбрионального и постнатального развития, типа питания, связанного с ним спектра ферментов и желчных кислот, а также видоспецифичное строение молекулярных структур некоторых лигандов и клеточных рецепторов. Процессы межклеточных взаимодействий, тканевой и системный гомеостаз биологически активных веществ [1, 11, 12, 18]. Изучения и понимания общебиологических механизмов инициации и реализации воспаления ПЖ требуют вопросы о том, как формируется гипоксический очаг (ГО) и какова роль аутофагии/апоптоза в этом процессе. Насколько отличается течение аутофагии/апоптоза в норме и при патологии, каковы их клеточно-молекулярные механизмы и как формируется некроз. Ждут своего решения вопросы гиперлипидемии/триглицеридемии (семейная форма), нарушения эмбриогенеза ПЖ, генетики, процессов формирования фиброза в зоне воспаления и роли межклеточного взаимодействия [1, 5, 6, 11, 12, 18].

Некоторые факторы развития воспаления ПЖ являются общеизвестными. К ним относят наличие и действие повреждающего агента на ткань ПЖ любой природы, цитопатическое действие на клетки и соответствующая клеточная реакция на этот агент. Видовой специфичностью обладают реакции воспаления на этапах взаимодействия фермента и межклеточного матрикса, сосудов и эндотелия, тромбоцитов и нейтрофилов. Имеют свои видовые особенности реакции ацинарных и/или стелатных клеток, клеток островков Лангерганса. Сочетание факторов воспаления ПЖ дает возможность реализоваться ряду молекулярных механизмов, степень проявления которых зависит от типа клеток, расположения очага воспаления в самой железе, близости и скорости реакции сосудов на флорогенный агент.

Этиологических факторов развития как острого, так и хронического панкреатита (ОП и ХП) у человека несколько. Ведущими является употребление алкоголя (30-50%) и холедохолитиаз (у животных — его элементы). Значительно реже причиной становятся лекарственные средства, инфекционные (особенно вирусные) заболевания, ятрогения и новообразования; существуют идиопатические панкреатиты. У млекопитающих воспалительные заболевания ПЖ встречаются как самостоятельное заболевание (редко) и как вызванный человеком процесс (в эксперименте и/или как результат нарушения содержания животных: инфекционные заболевания/токсикозы/паразитарные инвазии, т. д.). Живот-

ные не употребляют алкоголь без принуждения, а формирование холедохолитиаза имеет иной механизм развития в сравнении с человеком. По этим причинам, исследования панкреатитов в эксперименте различаются между собой не только методами индукции воспаления, но и выбором животного. Все это откладывает отпечаток на интерпретацию данных [1, 7, 11, 16, 18, 20].

В настоящее время *in vivo* наиболее изучены две причины развития панкреатита — холедохолитиаз и употребление алкоголя [11]. Созданы соответствующие модели — модели с использованием элементов холедохолитиаза и модели с использованием различных схем принятия алкоголя животными. Базовой моделью (ввиду очевидности, простоты и хорошей повторяемости) является алкогольная модель ОП, чья патофизиологическая схема представлена на рис. 1. Эта модель является базовой для изучения *in vivo* других моделей панкреатита: имитирующей холедохолитиаз (цереулиновая, содержимым двенадцатиперстной кишки, трипсином и т. д.) и/или токсическое повреждение (уксусная кислота, L-аргинин, циклоспорин, дибутилтин дихлорид и т. д.), индукция ОП и ХП сочетанным способом [1]. Однако, механизмы повреждения тканей ПЖ при пероральном использовании алкоголя до сих пор не изучены полностью.

Важно отметить, что модели ОП и ХП также условно разделяют на «гипертермические» и «нормотермические». В гипертермической модели всегда выделяются белки теплового шока, а при использовании нормотермической модели таких процессов не наблюдают. Первую модель считают адекватной для изучения ОП и реакции отторжения трансплантата, для изучения «цитокиновых бурь», процессов образования некроза, а вторую — для изучения фиброза при ХП. Также используют смешанный тип моделирования — с использованием специфических очищенных белков теплового шока, липополисахаридов бактериальной стенки и токсинов. Стоимость таких исследований высока. С возрастом резистентность и готовность ткани к острому воспалению снижается, что является физиологической нормой. В этом случае сформировать *in vivo* ОП является сложной задачей, что ставит перед исследователями вопрос о выделении специфических «гериатрических» моделей, стоимость которых в разы выше. Остается вопрос питания экспериментальных животных при исследованиях в гастроэнтерологии. Ждет решения задача гомологии сигнальных молекул и рецепторов к ним на тромбоцитах, нейтрофилах, макрофагах и эндотелии у человека и животных. Также существуют модели с использованием мышей (в т. ч. трансгенные), клеточными культурами (преимущественно для онкологии, трансплантологии и геронтологии), культуры тканей (для эндокринологии), которые являются дорогостоящими и наукоемкими, но многообещающими для понимания процессов воспаления ПЖ. Почему же так важен тип модели? Почему необходимо понимать, какие процессы они ими-

тируют? Причин несколько: каждая модель подразумевает свой механизм развития повреждения и сопутствующих ему событий — альтерации, сосудистой реакции, адаптации/деадаптации со стороны клеток, ткани, органа и всего организма, а также завершения (разрешения) этого процесса.

Наиболее толерантной к развитию воспаления считают экзокринную ткань. Морфофункциональная единица этой ткани ацинус. Он хорошо кровоснабжается, ацинарные клетки (АК) синтезируют проферменты, в них же присутствует ингибитор протеолитических ферментов, который «гасит» только 30% протеолитической активности. Проферменты рассматриваются как катализатор/пусковой механизм в развитии острого воспалительного процесса, формирования отека и гиперемии ткани железы [14]. Центроацинарные клетки выстилают каналы ацинуса и совместно с клетками более крупных протоков железы создают условия для активации проферментов и их поступления в просвет двенадцатиперстной кишки. Важными функциями этих клеток является способность регулировать водно-электролитный обмен, поддерживать физиологическую кислотность и формировать барьеры для ограничения воспаления в органе, поддерживать межклеточные контакты, обеспечивать обмен антиоксидантов — витамина А [14, 17]. Вторым типом клеток ПЖ являются stellate (звездчатые) клетки. Их активное деление может усилить повреждение ПЖ [16, 20]. Стимулирующее действие на пролиферацию этих клеток оказывают трансформирующий фактор- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (значимый для канцерогенеза и неоангиогенеза [11], и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) (значимый для образования зон первичной и вторичной ишемии, тромбозов) [8, 12].

Stellate клетки оказывают цитокин-индуцирующее действие на нейтрофилы, активируют процессы местного фибринолиза, т. е. содержат гранулы с протеазами и синтезируют матриксные металлопротеиназы. При воспалении действие данных веществ может быть двояким: в нормальных условиях позволяет поддерживать активную экзокринную функцию органа, формировать новую ткань и удалять отжившие клетки, влиять на ангиогенез, но одновременно необратимо повреждать клетки ацинуса ферментами [20]. Негативной функцией центроацинарных и stellate клеток является способность активировать рост зон фиброза, расширять ГО и поддерживать ишемию длительное время [3]. Одновременно создаются предпосылки для концентрирования цитокинов в зоне первичной ишемии [17, 20].

В теории возникновения панкреатита ведущую роль отводят трипсину. Согласно этой теории, с момента изменения цитоскелета АК под действием повреждающего фактора начинается нарушение системы эндоэнзимов и пищеварительных проферментов, что приводит к их преждевременной внутриклеточной активации и запуску процесса апоптоза/аутолиза/аутофагии и некроза клетки. Особое значение в этом процессе отводят непанкреатической фосфолипазе A2 группы II (фосфолипаза A2 группы I выполняет пищеварительную функцию, не оказывая системных воздействий) [5, 17]. До 1989 г. наиболее изученной была фосфолипаза A2, которая в избытке присутствует в панкреатической жидкости (тип IB). Затем была открыта фосфолипаза типа IIA, которая хранится в секреторных гранулах тромбоцитов, а ее концентрация значительно увеличивается в местах воспаления. Химически эти белки имеют большое сходство с белками яда змей, их называют серпентинами. В 1994 г. были открыты белки типа IIC и V, что привело к пересмотру роли семейства серпентинов в регуляции функций клеток и интенсивному поиску новых аналогичных белков. В 2000 г. были обнаружены другие фосфолипазы, которые от-

несены к типу III. Также известны белки типа X, IID, IIE и IIF, XII, и в настоящее время известно 10 типов секреторных фосфолипидов группы A2 у млекопитающих. Серпентины причастны к адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов, ненаправленному движению массы клеток в зону воспаления (хемотаксис и роллинг), формированию зоны «цитокиновой бури».

Фосфолипаза A2 группы II в активированном состоянии нарушает проницаемость мембраны и способствует проникновению в клетку ПЖ липазы, что значительно усугубляет деструктивные процессы в АК. В ткани происходит формирование очага оксидативного стресса (ОС) и нарастание концентрации метаболитов этого процесса. ОС меняет стабильность клеточных мембран и повышает их проницаемость для пищеварительных ферментов, чем и обеспечивает доступ активированных ферментов в клетки ПЖ, межклеточные и сосудистые пространства. Следующая сосудистая реакция направлена на ограничение зоны воспаления и одновременно формирует зоны ишемии и ГО. При повреждении АК и прилегающих микрососудов тромбоциты в большом количестве вырабатывают и выделяют специфические факторы активации и роста тромбоцитов — ФАТ, PDGF.

PDGF факторов роста тромбоцитов (platelet derived growth factor) — полипептид, которому отводят особую роль в цепи взаимодействий между эффекторами и медиаторами воспаления, в ангиогенезе и фиброгенезе. Он содержится в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов, синтезируется в мегакариocyтах. В каждом тромбоците находится порядка тысячи молекул этого вещества, действие которого направлено на стимуляцию репарации тканей. Рецепторы к нему расположены в сосудистой стенке, на фибробластах и клетках гладкой мышечной ткани, где PDGF стимулирует пролиферацию и создает зону фиброза. Рецепторы видоспецифичны, но обладают высокой степенью гомологичности. Кроме того, PDGF увеличивает продукцию составляющих соединительной ткани (гликозаминогликанов, коллагена и др.).

Надо отметить, что, несмотря на то, что это один из первых выделенных и изученных факторов роста, его биологическая активность не изучена до сих пор полностью. Известно, что в семейство этих белковых молекул входят 4 разновидности пептидов — A, B, C и D, которые являются гомо- и гетеродимерами друг для друга. Их рецепторы имеют высокую степень гомологии и представлены  $\alpha$  и  $\beta$ -цепями. С  $\alpha$ -цепью рецептора специфически связываются PDGF A, B и C, а с  $\beta$ -цепью — только PDGF-D. PDGF-B вовлечен в процессы клеточной трансформации (в формирование зон фиброза при ХП), а PDGF-D — в миграцию и ангиогенез. При ХП роль этих факторов нельзя недооценивать: благодаря им формируются базовые условия для начала кистобразования, а затем и развития карциномы, реакции межклеточного матрикса (процесс представлен на рис. 2) [8, 12].

Вторым важным фактором нарушения микроциркуляции в ПЖ является ФАТ, или фактор активации тромбоцитов. ФАТ (platelet-activating factor, PAF) — сильный фосфолипидный медиатор воспаления, который концентрируется в ПЖ преимущественно в местах образования белого тромба. Он синтезируется многими типами клеток: нейтрофилами, базофилами, тромбоцитами и эндотелиальными клетками; участвует в воспалении и агрегации тромбоцитов, играет роль в патогенезе анафилактического шока. Его роль изучается и для осложнений панкреатита. Молекула фактора активации тромбоцитов обладает несколькими особенностями — разной длиной алкильной цепи и изомерией остатков, чем можно объяснить его неодинаковую активность в отношении клеток разного происхождения. ФАТ синтезируется из лизофосфатидилхолина



и ацетил-ко-фермента А ферментом лизофосфатидилхолинацилтрансферазой, что делает его весьма важным объектом изучения для панкреатитов билиарной этиологии. Дegrаdация ФАТ осуществляется ФАТ-ацетилгидролазой (надсемейство фосфолипаз A2), что важно учитывать при изучении нарушений кальциевого обмена. На сегодняшний день считается, что stellate и centroacinar клетки могут регулировать уровень этого вещества в очаге воспаления активацией ряда нуклеарных факторов, вовлеченных в  $\text{Ca}^{2+}$ -внутриклеточный обмен, и благодаря метаболизму витамина А. Известно, что ФАТ способствует агрегации тромбоцитов и вазодилатации; в концентрации 1 пкмоль/л вызывает острейшее воспаление бронхиального дерева, чем объясняют ряд осложнений ОП. Различные токсины (фрагменты разрушенных бактерий, попадающие в ПЖ, и как следствие воспаления) стимулируют синтез ФАТ. Также было показано действие этого вещества на систему воротной вены и гепато-целлюлярную систему кровообращения, роль в формировании ГО в миокарде. Помимо индукции дегрануляции тромбоцитов и лейкоцитов, ФАТ обладает выраженным вазодилатирующим воздействием, что приводит к нарушениям периферической и центральной гемодинамики. В настоящее время в качестве одного из этиопатогенетических факторов панкреатита рассматривают нарушения гемостатической функции плазмы крови [8, 13, 15, 19].

Систему гемостаза при ОП изучают как таковую, и по основным реакциям — сосудистой, клеточной, фибриновой. Если система работает исправно, то соблюдается принцип «биологической сохранности ткани», а воспаление купируется в кратчайшие сроки. Однако для ПЖ эти интенсивные процессы могут стать причиной развития острого (чаще отека или геморрагического) воспаления. Для ОП важным фактором является нарушение микроциркуляции с формированием ГО, зон тромбоза, которое усиливает гипоксию ткани. Для ХП более значимым считают процессы формирования новых артерио-венозных анастомозов на месте затромбированного сосуда и реакции антигемостаза в нем, которые направлены на формирование условий для кровоснабжения ишемизированной области ПЖ [1, 8, 15].

В этиологически разных панкреатитах тромбоциты являются одним из связующих и значимых звеньев — без их участия не может быть сформирован первичный «белый» тромб, не формируются условия для развития NO-опосредованного повреждения ткани (вариант ОС), не стимулируется выброс медиаторов воспаления, хемокинов, цитокинов и факторов роста. Важным действием этой системы является активация цитотоксических протеаз, которые должны были выделяться, в т. ч. и для формирования нового тока крови в сосудах, но их побочным эффектом является повреждение нормальной ткани ПЖ. Этот факт позволяет некоторым авторам предположить, что нормотермическому повреждению ПЖ предшествует нарушение со стороны тромбоцитарной системы и ее дисрегуляция [13, 19]. Этот взгляд о роли тромбоцитов является относительно новым. Для проведения таких исследований необходимо применять новые системы детекции: *in vivo*-маркировка тромбоцитов, лейкоцитов, других клеток, специальные «метаболические» камеры для наблюдения за животными и т. д.

При панкреатитах на уровне ткани происходит каскад тканеспецифичных реакций. Наряду с дисрегуляцией системы гомеостаза выделяют реакции лейкоцитов, которые сопряжены с реакциями тромбоцитов. Реакции адгезии и роллинга лейкоцитов видоспецифичны, они обуславливают развитие иммунологических каскадов воспалительной реакции и формирование многих межклеточных взаимодействий — адгезии, пролиферации/некроза/

апоптоза/трансформации и. т. д. Лейкоциты (нейтрофилы) в ПЖ под действием факторов, высвобождающихся из тромбоцитов, быстро формируют зону краевого стояния в артериальных сосудах и создают условия для развития ГО и ОС. Ишемия, ГО и ОС замедляют процесс восстановления межклеточных контактов и полярности мембраны АК, что объясняется тем, что тромбоциты зоны воспаления активируют молекулы эндотелия артериол на экспрессию специфических молекул адгезии для нейтрофилов. В норме такая система должна служить изолирующим барьером, но из-за особенностей строения ПЖ этот процесс становится причиной каскада реакций воспаления опосредованных через цитокины и факторы некроза (семейство белков TNF, CD95 Fas/ApoL система), которые поражают АК. Если краевое стояние затягивается, то формируется вторичный очаг ишемии, и процесс повторяется. Ткань истощается, формируется очаг сверхконцентрации цитокинов (тканевой, локальный «цитокиновый взрыв», или «цитокиновая буря»), которые экспрессируют нейтрофилы и, возможно, stellate клетки. Под действием цитокинов IL-6, IL-8, IL-1 $\alpha$  и TNF $\alpha$ , медиаторов воспаления, факторов активации тромбоцитов и свободных радикалов происходит вторичное поражение ПЖ уже метаболитами ОС.

Как сказано выше, причиной таких событий является экспрессия факторов адгезии на клетках эндотелия сосудов и соответствующих рецепторных систем на тромбоцитах и нейтрофилах (лейкоцитах) (табл. 1). Взаимодействие нейтрофилов со стенкой сосуда вызывает каскад реакций, физиологической целью которых является обтурация поврежденного сосуда тромбом и создание коллатералей или артериовенозных анастомозов. Это является веской причиной для создания визуальной модели для исследования взаимодействий лейкоцитов, тромбоцитов и сосудистой стенки между собой при остром панкреатите. Такая работа была выполнена в Германии группой D. Uhlmann [13, 19] для того, чтобы понять механизмы воспаления ПЖ после трансплантации.

Нейтрофилы совместно с тромбоцитами активируют ряд цитокинов и медиаторов воспаления, что необходимо для хемотаксиса в зону воспаления новых клеточных единиц, т. н. стволовых клеток. Сложенная работа системы «тромбоцит-нейтрофил» обеспечивается тем, что нейтрофил способен:

- адгезироваться на эндотелиальной стенке;
- образовать плотный контакт;
- ползти-катиться (rolling) — роллинг — мигрировать к очагу повреждения/воспаления.

В этот процесс вовлечены 3 семейства молекул адгезии: селектины, b2-интегрины, иммуноглобулины.

Селектины вовлечены в ранний этап адгезии. L-селектин необходим для формирования нового пути тока крови в сосудах. L-селектин связывается с P-селектином, который присутствует на эндотелии и нейтрофилах. После этой реакции включаются механизмы оксидативного повреждения клетки/ткани, оксидативного стресса, гиперкальциемии и связывание с тромбином и/или компонентом сыворотки крови активизирует и запускает программу формирования тромба. Этот процесс может быть нарушен.

ОС, ФАТ, лейкотриены стимулируют нейтрофилы на экспрессию b2-интегрин из внутриклеточных гранул. Эти молекулы на мембране клетки взаимодействуют с белками семейства ICAM-1 и PECAM-1 и запускают каскад реакций для активации цитокинов: TNF- $\alpha$  и IL-1. Сверхконцентрация этих цитокинов запускает программу апоптоза/некроза ткани [5, 12, 13, 17, 19, 20].

Цитокины запускают массовую гибель нейтрофилов, в результате чего высвобождаются внутриклеточные

Факторы адгезии (по D. Uhlmann, 2012 [19])

| Рецепторы адгезии                    | Лиганды                          | Молекула находится на                      | Функции   |
|--------------------------------------|----------------------------------|--|---|
| $\alpha 4\beta 7$ (неактивированный) | MadCAM-1                         | Лейкоцитах и эндотелии сосудов             | «Роллинг» нейтрофила  |
| $\alpha 4\beta 1$ (неактивированный) | VCAM                             |  |   |
| PSGL-1                               | P-селектин                       | Тромбоцитах, эндотелии сосудов, лейкоцитах | «Роллинг» нейтрофила, адгезия и межклеточные взаимодействия |
| L-селектин                           | P-селектин, E-селектин, MadCAM-1 |  |   |
| $\alpha 4\beta 7$ (активированный)   | VCAM/MadCAM1                     | Лейкоцитах и эндотелии сосудов             | Плотные межклеточные контакты                               |
| $\alpha 4\beta 1$ (активированный)   | VCAM1                            |  |   |
| CD11a/CD18                           | ICAM1,2                          | Эндотелии мелких сосудов                   | Плотные межклеточные контакты, эмиграция                    |
| CD11b/CD18                           | ICAM1                            |  |   |
| PECAM1                               | PECAM1                           | Тромбоцитах и эндотелии артериол           | Эмиграция   |

гранулы, в которых содержатся биологически активные вещества (протеазы, колагеназы, эластазы, липооксигеназы), чтобы формировать новый канал для тока крови по поврежденному сосуду. Эти протеолитические ферменты повреждают клетки ПЖ, формируя вторичный воспаленный очаг на месте уже имеющегося. Этот процесс каскадный и протекает циклически и будет продолжаться или до полного истощения клетки, или до смерти макроорганизма. Таким же образом формируется некроз ткани [1, 5, 13, 19, 20].

Холедохолитиаз является второй наиболее частой причиной развития панкреатита. Для исследования его как этиопатогенетического фактора при изучении ОП и ХП используют различные схемы эксперимента *in vivo*. В современных работах с крысами все чаще отказываются от лигирования холедоха, т. к. он является важным элементом в метаболизме желчных кислот. Этическими комитетами многих исследовательских центров операция по наложению лигатуры на холедох рассматривается как калечащая. Для проведения исследований животным вводят внутрь и/или на ПЖ химически чистые и/или полученные от больных/здоровых животных/людей желчные кислоты, их смеси и/или их химические антагонисты; препараты, специфически активизирующие провоспалительные молекулы, цитокины и антитела к ним, блокаторы ОС, липополисахаридные оболочки бактерий и т. д. [12, 17, 18].

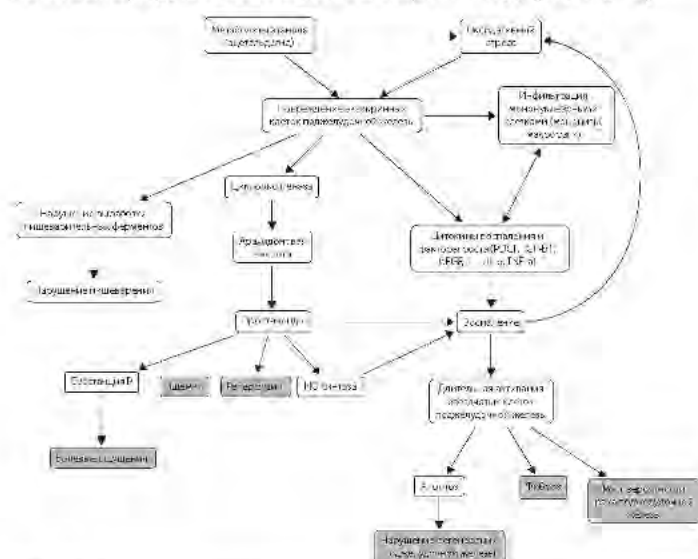


Рис. 1. Схема развития алкогольного панкреатита *in vivo* (с разрешения А. А. Маскаленко)

При холедохолитиазе важную роль в развитии панкреатита отводят нарушениям регуляции биосинтеза желчных кислот. Существует мнение, что многие функции желчных кислот осуществляются опосредованно системой факторов роста, основные нарушения которой связывают с нарушением действия белковых молекул фактора роста фибробластов-21-FGF-21 [4, 9, 10, 12]. Для исследования данной системы были разработаны соответствующие модели с трансгенными животными. Эти исследования получили свое развитие в геронтологии [1, 3, 11].

В патофизиологии ХП роль тромбоцитов значима. О тромбоцитарном звене гемостаза говорят как о возможной мишени для профилактики и лечения обострений ХП [13, 15, 19]. В частности, в 2008 г. в Польше было проведено *in vivo* исследование возможности применения гепарина при панкреатите для профилактики ишемии/нарушения кровообращения в ПЖ и профилактики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Было показано, что гепарин в комплексе с антитромбин III и/или ко-фактором II для гепарина уменьшает активность трипсина, химотрипсина и ингибирует каскад биохимических превращений трипсиногена в трипсин. Также были получены данные о противовоспалительном действии гепарина, которое реализуется благодаря уменьшению количества нейтрофилов в зоне воспаления и даун-регуляции TNF- $\alpha$  при роллинге лейкоцитов в зону массивного повреждения клеток, что существенно ограничивает распространение цитокиновой бури. Существуют данные и о том, что благодаря действию системы «антиромбин III – гепарин» уменьшается активность эластаз и катепсина G тромбоцитов. Все эти факторы делают использование различных типов гепаринов достаточно интересным направлением и имеют важное практическое значение [15].



Рис. 2. Схема действия PDGF-полипептидов при ХП



1. Хендерсон Д. М. Патофизиология органов пищеварения : пер. с англ. / Д. М. Хендерсон. — 3-е изд., испр. — М. : БИНОМ, 2012. — 272 с.
2. Animals models for investigation chronic pancreatitis / A. A. Aghdassi, J. Mayerle, S. Christochowitz [et al.] // *Fibrogenesis Tissue Repair*. — 2011. — Vol. 4. — P. 26.
3. Apte M. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insight into the role of pancreatic stellate cells / M. Apte, R. Pirola, J. Wilson // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2011. — Vol. 15, No 10. — P. 2711–2722.
4. Beenenken A. The FGF family: biology, pathology and therapy / A. Beenenken, M. Mohammadi // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2009. — Vol. 8, No 3. — P. 235–253.
5. Bhatia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis / M. Bhatia // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2004. — Vol. 286, No. 2. — P. G189–G196.
6. Epidermal growth factor receptor regulated pancreatic fibrosis / S. A. Blane, K. C. Ray, K. M. Branch [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2009. — Vol. 297, No 3. — P. G434–G441.
7. Fortunato F. Immune-compromised state in the rat pancreas after chronic alcohol exposure: the role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma / F. Fortunato, I. Berger, M. L. Gross // *J. Pathol.* — 2007. — Vol. 213, No 4. — P. 441–452.
8. Jakob M. Stromal cells and tumor milieu: PDGF et al. / M. Jakob, E. Puré // *Cancer genome and tumor microenvironment* / Ed. A. Thomas-Tikhonenko. — Philadelphia : Springer, 2009. — 480 p.
9. Johnston C. L. Fibroblast growth factor 21 reduces the severity of cerulein-induced pancreatitis in mice / C. L. Johnston, J. Y. Weston, S. A. Chadi // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137. — P. 1795–1804.
10. Kharitonov A. FGFs and metabolism / A. Kharitonov // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 805–810.
11. Mihaljevic A. L. Molecular biology, models and histopathology of chronic pancreatitis and pancreatic cancer / A. L. Mihaljevic, I. Esposito, J. Kleff // *Eur. Surg.* — 2009. — Vol. 41, No 6. — P. 250–267.
12. Nandy D. Growth factor mediated signaling in pancreatic pathogenesis / D. Nandy, D. Mukhopadhyay // *Cancers*. — 2011. — Vol. 3, No 1. — P. 841–871.
13. Pathophysiological role of platelets and platelets system in acute pancreatitis / D. Uhlmann, H. Lauer, F. Serr, H. Witzigmann // *Microvasc. Res.* — 2008. — Vol. 76, No 2. — P. 114–123.
14. Phosphatidylinositol 3-kinase facilitates bile acid-induced Ca(2+) response in pancreatic acinar cells / L. Fischer, A. S. Gukovskaya, J. M. Penninger [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2007. — Vol. 292, No 6. — P. G875–G886.
15. Protective and therapeutic effects of heparin in acute pancreatitis / P. Ceranowicz, A. Dembinski, Z. Warzecha [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 59, Suppl. 4. — P. 103–125.
16. The role of heme in hemolysis-induced acute pancreatitis / M. Saruç, H. Yuceyar, N. Turkel [et al.] // *Med. Sci. Monit.* — 2007. — Vol. 13, No 3. — P. BR67–BR72.
17. Thrower E. C. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury / E. C. Thrower, F. S. Gorelik, S. Z. Husain // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 26, No 5. — P. 484–489.
18. Thrower E. Molecular basis for pancreatitis / E. Thrower, S. Husain, F. Gorelik // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 24, No 5. — P. 580–585.
19. Uhlmann D. Microcirculatory disturbances in the pathogenesis of acute pancreatitis / D. Uhlmann // *Acute pancreatitis* / Ed. L. Rodrigo. — [s.l.] : InTech, 2012.
20. Vonlaufen A. Molecular mechanisms of pancreatitis: current option / A. Vonlaufen, J. S. Wilson, M. V. Apte // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 23, No 9. — P. 1339–1348.

УДК 616.37-002:616.16-008.811.3(047)

**ПАНКРЕАТИТ. НАРУШЕНИЕ  
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ. ОБЗОР**

А. В. Смирнова, И. Е. Трубицына

Центральный научно-исследовательский  
институт гастроэнтерологии  
Департамента здравоохранения, Москва,  
Россия

УДК 616.37-002:616.16-008.811.3(047)

**ПАНКРЕАТИТ. ПОРУШЕННЯ  
МИКРОЦИРКУЛЯЦІЇ. ОГЛЯД**

А. В. Смирнова, І. Є. Трубіцина

Центральний науково-дослідний інститут га-  
строентерології  
Департаменту охорони здоров'я, Москва,  
Росія

**PANCREATITIS. DISORDER OF  
MICROCIRCULATION. REVIEW**

A. V. Smirnova, I. Y. Trubitsyna

Central Research Institute of  
Gastroenterology of the  
Department of Health, Moscow, Russia

**Ключевые слова:** панкреатит, микроциркуляция, биологически активные вещества, патогенез, саногенез

В обзоре приведены современные данные о роли взаимоотношений биологически активных веществ в ткани поджелудочной железы в период пато- и саногенеза острого и хронического панкреатита. Повреждение и фиброзирование в поджелудочной железе зависит от комбинации регуляторных молекул, их лигандов и сигнальных путей, которые задействованы в формировании патологического процесса.

**Ключові слова:** панкреатит, мікроциркуляція, біологічно активні речовини, патогенез, саногенез

В огляді наведено сучасні дані про роль взаємовідносин біологічно активних речовин у тканині підшлункової залози у період пато- і саногенезу гострого і хронічного панкреатиту. Ушкодження і фіброзування у підшлунковій залозі залежить від комбінації регуляторних молекул, їх лігандів та сигнальних шляхів, які задіяні у формуванні патологічного процесу.

**Key words:** pancreatitis, microcirculation, biologically active substances, pathogenesis, sanogenesis

Review presents recent data on the role of relationships of biologically active substances in the pancreatic tissue during the patho- and sanogenesis of acute and chronic pancreatitis. Lesion and fibrosis in the pancreas depends on the combination of regulatory molecules and their ligands and signaling pathways that are involved in the formation of the pathological process.