

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра хірургії № 1

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 «Медицина»

спеціалізація «Хірургія»

на тему: «Окремі механізми розвитку гострого панкреатиту»

Виконав: здобувач вищої освіти 6 курсу, 2
групи, медичного факультету, спеціальність
«Медицина», очної форми навчання,
ОЛАР А.С.

Керівник: професор кафедри хірургії № 1,
д.мед.н., професор
МАКСИМ'ЮК В.В.

Рецензенти: професор кафедри хірургії № 1,
д.мед.н., професор ГРИНЧУК Ф.В.,
доцент кафедри, к.мед.н., доцент
ТАРАБАНЧУК В.В.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ І ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Деякі аспекти патогенезу гострого панкреатиту та розвитку його ускладнень .	7
1.2. Основні механізми окиснювального стресу при гострому панкреатиті	9
1.3. Взаємодія сигнальних шляхів у відповідь на окиснювальний стрес при патологічних станах.....	11
1.4. Роль антиоксидантних механізмів у розвитку гострого панкреатиту	13
1.5. Оцінка окремих показників антиоксидантної системи у діагностиці та прогнозуванні перебігу гострого панкреатиту	16
1.6. Мітохондріальна дисфункція та фероптоз у патогенезі гострого панкреатиту	18
1.7. Вплив окиснювального стресу на інші патогенетичні чинники.....	21
1.8. Механізми розвитку поліорганної недостатності при гострому панкреатиті ..	24
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	28
2.1. Матеріал досліджень.....	28
2.2. Методи досліджень	29
РОЗДІЛ 3 ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ БІЛКІВ ТА ЛІПІДІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ	31
ВИСНОВКИ	58
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	60

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОЗ	—	антиоксидантний захист;
ГДП	—	гострий деструктивний панкреатит;
ГНП	—	гострий некротичний панкреатит;
ГП	—	гострий панкреатит;
МА	—	малоновий альдегід;
ОМБ	—	окиснювальна модифікація білка;
ПЗ	—	підшлункова залоза;
ПО	—	перекисне окиснення;
ПОЛ	—	перекисне окиснення ліпідів;
ЦТК	—	цитокіни;
АФК	—	активні форми кисню;
ПОН	—	поліорганна недостатність.

ВСТУП

Актуальність теми.

Захворюваність на гострий панкреатит (ГП) продовжує зростати і на сьогоднішній день, за даними різних авторів, становить від 8,2 до 14 випадків на 100 тис. населення у рік, що складає 11-23 % від загальної кількості хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини [1-4]. У 15-20 % випадків перебіг захворювання ускладнюється розвитком панкреонекрозу [5-7], актуальність проблеми якого обумовлена високовартісною терапією, великою частотою повторних операційних втручань, незадовільною клінічною відповіддю на оперативне лікування, високим рівнем післяопераційної летальності та інвалідизації, особливо серед осіб працездатного віку [8-11].

Однією з провідних причин несприятливих наслідків лікування є недостатньо повне вивчення особливостей патогенетичних механізмів розвитку ГП та його ускладнень [12-19]. Одним з основних механізмів, що регулюють процеси адаптаційної перебудови при різноманітних фізіологічних та патологічних станах є окисно-відновні реакції [43-47]. При цьому, результати численних досліджень свідчать, що недостатність функції антиоксидантної системи може сприяти розвитку, так званих «вільно радикальних захворювань», до яких у першу чергу відноситься гострий панкреатит [98].

Одна з провідних ролей в патогенезі гострого панкреатиту належить розвитку окиснювального стресу, суть якого полягає у зростанні активності вільнорадикальних процесів в умовах локальної гіпоксії [98]. Вільні радикали кисню при гострому панкреатиті є не тільки прямим ушкоджуючим фактором панкреатоцитів і ендотелію кровоносних судин, а й молекулами, сигнальними, які запускають синтез молекул клітинної адгезії, цитокінів і проапоптичних сполук [98]. Процес взаємодії ненасичених ділянок ліпідів, що входять до складу клітинних мембран, з окиснювальними агентами є своєрідним генетичним стресом і може

призводити до ушкодження хромосом, опосередкованим клітинній мембрані (membrane-mediated chromosome damage), що призводить до загибелі клітини [98-101]. Окрім того, цілим рядом експериментальних та клінічних досліджень доведено, що при гострому панкреатиті під впливом активних форм кисню відбувається внутрішньоацинарна активація панкреатичних ферментів, що, водночас відзначається інтенсифікація некротичних змін у структурних елементах підшлункової залози та наростанням ендотоксикозу [98].

Наведені дані свідчать, що дисбаланс редокс-гомеостазу зумовлює переорієнтацію перекисних реакцій із фізіологічно компенсаторних на патогенетично ушкоджувальні, сприяючи прогресуванню оксидативного стресу. У зв'язку з цим, абсолютно очевидним є напрацювання методів патогенетичної терапії, спрямованої на підвищення активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ), яка контролює інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окиснювальної модифікації білків (ОМБ). Однак, запропоновані на сьогодні клінічні підходи до замісної антиоксидантної терапії базуються в основному на епізодичному визначенні продуктів ПОЛ у крові, не враховуючи їхнього динамічного моніторингу в процесі розвитку панкреатиту, а також особливості змін ОМБ в тканинах підшлункової залози та дистантних органів. Це не тільки обмежує ефективність антиоксидантної терапії, а й, навпаки, може сприяти поглибленню уже існуючої недостатності АОЗ організму. Тому, більш ґрунтовне вивчення вказаних ланок редокс-системи не тільки допоможе створити вірогідні підвалини для проведення адекватної оптимізації антиоксидантної терапії, а й дозволить оцінити можливості застосування змін різних показників активності ПО у якості прогностичного-діагностичних маркерів.

Все викладене свідчить про необхідність більш ґрунтовного вивчення патогенетичних особливостей розвитку ГП.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Магістерська робота виконана на кафедрі хірургії № 1 Буковинського державного медичного

університету згідно з планом наукових досліджень і є фрагментом комплексної наукової роботи «Розробка, обґрунтування і впровадження нових підходів до діагностики і лікування деяких гострих хірургічних захворювань, прогнозування їх перебігу та профілактики ускладнень» (№ держреєстрації: 0121U110501). Автор виконав фрагменти, які стосуються дослідження патогенезу ГП.

Мета дослідження. Вивчити окремі патогенетичні механізми розвитку та прогресування гострого панкреатиту в експерименті.

Завдання дослідження. Дослідити в експерименті окремі чинники виникнення, розвитку та прогресування некротичних змін у підшлунковій залозі та запального процесу навколишніх тканин.

Об'єкт дослідження. Особливості механізмів розвитку гострого панкреатиту.

Предмет дослідження. Експериментальні тварини (статевозрілі кролі породи «Сірий велетень») із змодельованим гострим панкреатитом.

Методи дослідження. Лабораторні, біохімічні, гістологічні.

Наукова новизна одержаних результатів. У дослідженні вперше в експерименті доведено роль порушень у системах процесів пероксидного окиснення ліпідів і білків та антиоксидантного захисту організму, редокс-реакцій в розвитку та прогресуванні гострого панкреатиту, виникненні його ускладнень.

Практичне значення одержаних результатів. Результати досліджень можуть скласти підґрунтя для розробки нових патогенетично обґрунтованих методів лікування ГП та його ускладнень.

Особистий внесок здобувача. Здобувач приймав участь у здійсненні експериментів. Автор самостійно провів літературний пошук. Автору належить поглиблене вивчення проблеми патогенезу гострого панкреатиту. Здобувач приймав участь в опрацюванні одержаних результатів, їх аналізу та узагальнення, статистичного обчислення, написав усі розділи магістерської роботи.

РОЗДІЛ І

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Деякі аспекти патогенезу гострого панкреатиту та розвитку його ускладнень

Незважаючи на наявність численних наукових досліджень, багато аспектів етіології та патогенезу ГП вивчено недостатньо повно, а наявні наукові дані стосовно вказаних питань характеризуються неоднозначністю та певною суперечливістю.

Одна з провідних ролей в патогенезі ГП належить розвитку окиснювального стресу, суть якого полягає у зростанні активності вільнорадикальних процесів в умовах локальної гіпоксії [98]. У контексті розвитку гострого панкреатиту вільні радикали кисню виступають не лише як безпосередні ушкоджуючі агенти панкреатоцитів та ендотелію судин, а й як сигнальні молекули, що ініціюють синтез молекул клітинної адгезії, цитокінів та проапоптичних сполук [98]. Процес взаємодії ненасичених ділянок ліпідів, що входять до складу клітинних мембран, з окиснювальними агентами є своєрідним генетичним стресом і може призводити до ушкодження хромосом, опосередкованим клітинній мембрані (membrane-mediated chromosome damage), що призводить до загибелі клітини [98-101]. Окрім того, цілим рядом експериментальних та клінічних досліджень доведено, що при ГП під впливом активних форм кисню відбувається внутрішньоацинарна активація панкреатичних ферментів, що, що, водночас відзначається інтенсифікація некротичних змін у структурних елементах підшлункової залози та наростанням ендотоксикозу. Викладене свідчить, що порушення редокс-рівноваги супроводжується перетворенням пероксидних реакцій, змінюючи їх з адаптаційних на ушкоджуючі. Однак, особливості механізмів розвитку таких процесів потребують подальшого більш ґрунтовного вивчення.

Відомо, що важлива роль в патогенезі ГП належить запуску цитокінового каскаду [103]. Результати численних досліджень вказують на наявність тісного взаємозв'язку панкреатогенного ексикозу, викликаного автолізом тканин, активацією процесів ліпопероксидації та гіпоксії зі збільшенням продукції медіаторів запалення, серед яких найбільш вагоме значення мають ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α) [104-107]. Останні, після активованих панкреатичних ензимів та медіаторів калікреїн-кінінової системи, відносяться до факторів агресії третього порядку і відіграють важливу роль у патогенезі місцевої та системної запальної реакції [105,108]. Разом з тим, інтерпретація змін рівнів цитокінів є досить утрудненою, що зумовлено їх плейотропністю, а також необхідністю враховувати стан інших чинників, які приймають участь у реалізації біологічних ефектів, наприклад, рецепторів біологічних мембран [103,106]. У зв'язку з цим, найбільш вірогідної оцінки можна досягнути при сукупному дослідженні цитокінів, які володіють антагоністичною дією, та інших факторів, які впливають на їх активність, що у літературі практично не висвітлено.

Відповідно до сучасних наукових концепцій одним з ключових факторів патогенезу ГП є пошкодження ацинарних клітин та аутоактивація трипсиногену з наступним розвитком агресивного аутокаталітичного ураження [31-35]. Згідно гіпотези первинного клітинного пошкодження, ураження панкреатоцитів призводить до індукції внутрішньоклітинних лізосомальних ферментів (у першу чергу катепсину В) [36], ліпідпероксидази та наростання активності вільних радикалів кисню [37-40], що спричинює передчасну активацію панкреатичних проферментів [36-40]. При цьому, реалізація вказаного механізму можлива тільки за умов виникнення внутрішньоклітинного зниження рН [36,39,41]. Однак, дотепер залишається невирішеним питання, чи може рН в ацинарних клітинах людини досягнути рівня, який необхідний для активації трипсиногена лізосомальними гідролазами [36,42]. В останні роки значну популярність здобула гіпотеза аутоактивації трипсиногену, згідно з якою його передчасна активація відбувається

при низьких значеннях рН безпосередньо під впливом трипсину [42,43]. При цьому трипсин, окрім активації трипсиногену, здатен ініціювати каскад активації інших панкреатичних проензимів [44–47]. Оскільки цей процес контролюється, принаймні, двома захисними ланками — катіонічним трипсиногеном [21,34,25,28,29] та панкреатичним секреторним інгібітором трипсину [19,21,22,26], — без сумніву, що розвиток цієї гіпотези став можливим завдяки науковим відкриттям у галузі мутацій генів, що кодують синтез зазначених білків. Водночас її прихильники припускають, що наявність подібних генетичних порушень модифікує перебіг гострого панкреатиту, можливо, знижуючи поріг активації інших генетичних факторів або зовнішніх впливів, але не виступає безпосередньою причиною захворювання [21,33,23–26,29].

1.2. Основні механізми окиснювального стресу при гострому панкреатиті

Активні форми кисню (АФК) відіграють центральну роль у патогенезі ГП, сприяючи запальним процесам та пошкодженню клітин підшлункової залози. До основних АФК належать супероксид-аніони, гідроксильні радикали, перекис водню, які в умовах патологічного стану спричиняють окиснювальний стрес. Надмірне утворення АФК призводить до дисбалансу між антиоксидантною системою та окиснювальними процесами, що спричиняє каскад патологічних змін, включаючи апоптоз та некроз ацинарних клітин [120, 121].

Ліпідна пероксидація є одним із ключових механізмів пошкодження клітинних мембран під впливом АФК, що призводить до утворення малонового діальдегіду (МА) — маркера тяжкості запального процесу. Вплив АФК на ацинарні клітини реалізується через порушення функції мітохондрій та лізосомальних мембран, дисбаланс іонів кальцію (Ca^{2+}) [159, 161], активацію генів апоптозу (Bax, p53), а також запуск сигнальних шляхів NF- κ B, JNK, p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase), що підсилюють запальну відповідь.

Одним із центральних механізмів окиснювального стресу при ГП є активація запальних процесів. Висока концентрація АФК стимулює експресію прозапальних

цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин α (TNF- α), інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) та IL-6 [142], що підсилює запальну відповідь і підвищує проникність судинного ендотелію. Антиоксидантні ферменти, такі як супероксиддисмутаза (SOD) та глутатіонпероксидаза (GSH-Px), які зазвичай регулюють рівень АФК [122], за умов ГП мають знижену активність, що ускладнює перебіг захворювання.

Дослідження виявили два основні механізми утворення АФК при ГП: залучення активованих нейтрофілів та активація ферменту ксантиноксидази. У легких формах ГП (індукованих церулеїном) переважає інфільтрація нейтрофілів, які є основними продуцентами супероксид-аніону [145]. У тяжких некротичних формах ГП (індукованих ретроградним введенням жовчних кислот) головним джерелом АФК є ксантиноксидаза, що бере участь у процесах ішемії-реперфузії [168]. Встановлено, що інгібування ксантиноксидази оксипуринолом знижує мієлопероксидазну активність та запальні ушкодження в легенях при експериментальному ГП.

Окиснювальний стрес також впливає на функцію мітохондрій і порушує іонний баланс у клітинах підшлункової залози. Накопичення АФК може спричиняти надмірний вхід іонів кальцію (Ca^{2+}) у клітини, що сприяє активації внутрішньоклітинних ферментів, зокрема протеаз, та підсилює аутоферментативне ушкодження тканини [152]. Більше того, АФК беруть участь у регуляції сигнальних шляхів апоптозу через активацію фактора NF- κB , що впливає на виживання ацинарних клітин [154, 169].

Поряд із впливом АФК, значну роль у розвитку ГП відіграють реактивні форми азоту, зокрема оксид азоту (NO). У фізіологічних умовах NO чинить протизапальну дію, однак при ГП його надлишковий синтез через індукцію iNOS (індуцибельної NO-синтази) може спричинити пошкодження тканин. реактивні форми азоту взаємодіють із АФК, утворюючи пероксинітрит (ONOO^-), що має високу цитотоксичність і сприяє загибелі клітин.

Оскільки окиснювальний стрес є важливим чинником розвитку ГП, перспективним напрямком є застосування антиоксидантної терапії [168]. Дослідження показують, що введення екзогенних антиоксидантів, таких як похідні глутатіону або інгібітори NOX (NADPH-оксидази), може знижувати запальні ушкодження підшлункової залози. Однак наявні терапевтичні стратегії потребують подальших досліджень, оскільки антиоксиданти можуть впливати на фізіологічні сигнальні механізми АФК, що вимагає ретельного визначення їхнього терапевтичного вікна та побічних ефектів [120-122].

Таким чином, дисбаланс між утворенням АФК та антиоксидантною системою при ГП спричиняє запальні та дегенеративні зміни в підшлунковій залозі. Окиснювальний стрес є центральною ланкою патогенезу ГП, впливаючи на клітинні сигнальні шляхи, апоптоз та пошкодження мітохондрій. Дослідження механізмів окиснювального стресу та розробка антиоксидантних стратегій можуть відкрити нові можливості для терапії ГП.

1.3. Взаємодія сигнальних шляхів у відповідь на окиснювальний стрес при патологічних станах

Окиснювальний стрес відіграє ключову роль у патогенезі ГП та асоційованого з ним гострого ураження легень (ГУЛ). Запальний процес у підшлунковій залозі при ГП супроводжується набряком тканин, інфільтрацією запальними клітинами та некрозом ацинарних клітин [167]. Подібні патологічні зміни відбуваються і в легенях, включаючи потовщення альвеолярних перегородок, інфільтрацію макрофагами та нейтрофілами, що сприяє розвитку набряку та порушенню газообміну [123]. Одним із важливих маркерів запального процесу є мієлопероксидаза, рівень якої значно підвищується при ГП з ГУЛ. Крім того, спостерігається зростання концентрації прозапальних цитокінів, таких як IL-6, TNF- α та IL-1 β , що підсилює запальну відповідь та сприяє прогресуванню патології [142-144].

Центральним механізмом розвитку ГП з ГУЛ є порушення балансу між утворенням АФК та їх нейтралізацією антиоксидантною системою організму. Підвищення рівня 4-гідроксинафталю, продукту перекисного окиснення ліпідів, свідчить про надмірне накопичення АФК, що призводить до ушкодження клітинних мембран, білків та ДНК. В нормальних умовах клітини мають ефективну захисну систему, яка регулюється шляхом Keap1–Nrf2–ARE (Antioxidant Response Element) [154]. У фізіологічному стані білок Nrf2 утримується в цитоплазмі у зв'язаній формі з Keap1, але під впливом оксидативного стресу він дисоціює, транслокується в ядро та активує транскрипцію антиоксидантних ферментів, таких як гемоксигеназа-1 (HO-1) і NAD(P)H-оксидоредуктаза (NQO1). При SAP цей захисний механізм порушується: спостерігається накопичення Nrf2 у цитоплазмі при обмеженій ядерній транслокації, що знижує ефективність антиоксидантного захисту [123-124, 146].

Додатковим патогенетичним механізмом є порушення процесу аутофагії. У нормі аутофагія забезпечує клітинний гомеостаз, утилізуючи пошкоджені органели та білки, але її дисфункція може сприяти пошкодженню ацинарних клітин і прогресуванню панкреатиту [146]. Білок p62, що є ключовим медіатором убіквітин-залежної аутофагії, відіграє важливу роль у взаємодії між аутофагією та Nrf2-залежним антиоксидантним захистом. У разі недостатньої функціональної активності Nrf2 аутофагія стає надмірно активною, що посилює пошкодження ацинарних клітин та погіршує перебіг захворювання. Дослідження показали, у миші з інактивованим геном Nrf2 рівень аутофагічних білків (Beclin1, Atg5, LC3-II) значно вищий, що корелює із тяжчим перебігом ГП та ГП з ГУЛ [152, 154].

Запальний процес при ГП також супроводжується дисбалансом між про- та протизапальними цитокінами. Ураження ацинарних клітин ініціює надмірне вироблення прозапальних медіаторів, таких як TNF- α , COX-2 та інших факторів, що активують каскадну імунну відповідь, яка може призвести до системного запалення та поліорганної недостатності. Центральну роль у регуляції запальної відповіді відіграє NF- κ B – ключовий транскрипційний фактор, що контролює експресію

численних генів, відповідальних за синтез прозапальних цитокінів [125]. Надмірна активація цього сигнального шляху асоціюється з тяжким перебігом ГП та розвитком його ускладнень.

Окиснювальний стрес є важливим тригером прогресування запального процесу при ГП. Надмірне утворення АФК сприяє пошкодженню клітинних мембран, що підтверджується підвищеним рівнем МА – маркера ліпідної пероксидації. Одночасно системи антиоксидантного захисту, зокрема глутатіон (GSH) та супероксиддисмутаза (SOD), виснажуються, що сприяє подальшому поглибленню патологічного стану [160]. Відновлення антиоксидантного балансу значною мірою залежить від активації шляху Nrf2/HO-1. Доведено, що стимуляція цього механізму сприяє зменшенню рівня МА та підвищенню активності GSH і SOD, що, в свою чергу, зменшує запальну відповідь та покращує перебіг ГП.

Таким чином, результати досліджень підтверджують тісний взаємозв'язок між регуляцією NF-κB та Nrf2/HO-1 у контексті розвитку ГП [123-125]. Дисбаланс між цими сигнальними шляхами визначає тяжкість перебігу захворювання, що відкриває нові перспективи для подальшого вивчення механізмів їх взаємодії. Подальші дослідження можуть сприяти розробці нових терапевтичних стратегій, спрямованих на модулювання оксидативного стресу та запальної відповіді при гострому панкреатиті та його ускладненнях.

1.4. Роль антиоксидантних механізмів у розвитку гострого панкреатиту

Оксидативний стрес не є ізольованим процесом, а взаємодіє з іншими патологічними механізмами, такими як запальна відповідь, мітохондріальна дисфункція та активація протеаз. Вільні радикали беруть участь у розвитку набряку підшлункової залози, порушенні функції панкреатоцитів та їх мембран.

Біомаркери ОС, включаючи МА, супероксиддисмутазу (SOD), каталазу, глутатіонпероксидазу (GPx) та загальну антиоксидантну ємність, використовуються для оцінки ступеня окисного пошкодження при ГП [140, 127]. Підвищені рівні МА в плазмі крові корелюють із тяжкістю перебігу ГП, що робить його перспективним

прогностичним маркером. Зниження активності антиоксидантних ферментів супроводжується накопиченням АФК, що спричиняє деполяризацію мітохондрій, зменшення продукції АТФ і апоптоз ацинарних клітин. Надлишок заліза може посилювати ОС через реакції Фентона, що сприяють утворенню високотоксичних гідроксильних радикалів. Дослідження виявили позитивну кореляцію між рівнями заліза та МА, що свідчить про їхній синергічний ефект у пошкодженні підшлункової залози [150]. У регуляції метаболізму заліза задіяні гепцидин, інтерлейкін-6 та феритин, що може відігравати роль у розвитку вторинних метаболічних порушень, включаючи постпанкреатогенний діабет.

При ГП спостерігається дефіцит антиоксидантів, таких як вітамін Е, бета-каротин і вітамін С, рівень яких обернено корелює із запальними маркерами. Дефіцит антиоксидантів сприяє посиленню перекисного окиснення ліпідів, що може підсилювати запальні та некротичні процеси. Дослідження на тваринних моделях продемонстрували, що корекція антиоксидантного статусу сприяє зменшенню тяжкості ГП, однак клінічні випробування мають суперечливі результати. Оксид азоту (NO) має подвійний ефект: з одного боку, він бере участь у вазодилатації та захисті тканин, з іншого – через активацію NF-κB може сприяти запальним процесам і больовому синдрому. Дослідження показали, що маркери ОС, зокрема 4-гідроксиноненьаль, корелюють із ступенем некрозу підшлункової залози, що підтверджує їхню роль у прогресії захворювання.

Хоча ОС є перспективною терапевтичною мішенню, клінічне застосування антиоксидантів залишається дискусійним. Деякі дослідження демонструють, що комбінація селену, вітаміну С і N-ацетилцистеїну сприяє відновленню антиоксидантного статусу, однак не впливає на тривалість госпіталізації або частоту ускладнень. Більш того, введення антиоксидантів при тяжкому ГП може підвищувати летальність, можливо, через порушення регуляції запальної відповіді [162, 168]. Разом з тим, інші дослідження свідчать про зниження частоти рецидивів ідіопатичного ГП при застосуванні антиоксидантної терапії.

Вітамін А та його метаболіти відіграють важливу роль у регуляції ОС при ГП через вплив на сигнальні шляхи Keap1/Nrf2/ARE, MAPK, TLR та AMPK. Nrf2 є ключовим регулятором антиоксидантного захисту, і його експресія знижується при ГП, що призводить до підвищення рівня ОС [128]. Дослідження свідчать, що антиоксидантні сполуки, такі як лікопен і вітамін С, можуть відновлювати активність Nrf2, хоча вплив вітаміну А на цей шлях є неоднозначним і залежить від типу рецепторів ретиноєвої кислоти (RAR).

Активність P38-MAPK, що зростає під впливом ОС, сприяє апоптозу та фіброзу підшлункової залози. Відомо, що інгібування P38-MAPK може полегшувати перебіг ГП, а вітамін А потенційно впливає на цей шлях через зниження ОС, хоча механізми цього впливу залишаються недостатньо вивченими.

Рецептори TLR4 беруть участь у запуску системного запалення та ОС, а їхня інгібіція сприяє зменшенню перекисного окиснення ліпідів і відновленню мітохондріального гомеостазу. Відомо, що вітамін А пригнічує експресію TLR4 у різних тканинах, що супроводжується зменшенням запальної відповіді, хоча його вплив на кишковий епітелій є більш складним і залежить від специфічних ізоформ RAR. AMPK (AMP-activated protein kinase), який регулює енергетичний баланс і окиснювальний гомеостаз, також активується під впливом вітаміну А. Експериментальні дані показують, що стимуляція AMPK сприяє зниженню ОС та запальної відповіді при ХП, що підкреслює перспективність його дослідження як терапевтичної мішені [129]. Попри експериментальні дані щодо антиоксидантних властивостей вітаміну А, клінічні випробування не підтверджують його значного впливу на смертність або органну дисфункцію при ГП. Це може бути пов'язано з плейотропними ефектами вітаміну А, що включають не лише нейтралізацію АФК, але й регуляцію транскрипції генів через RAR/RXR-рецептори.

Таким чином, ОС є важливим патогенетичним механізмом ГП, що супроводжується дисбалансом між продукцією АФК та антиоксидантним захистом. Маркери ОС, такі як МА, SOD та PON-1, можуть служити індикаторами тяжкості

захворювання, але їх клінічне застосування потребує подальших досліджень [127-129]. Перспективними напрямками є вивчення мелатоніну як модулятора антиоксидантних систем, а також розробка персоналізованих підходів до корекції ОС з урахуванням стадії та форми ГП [170].

1.5. Оцінка окремих показників антиоксидантної системи у діагностиці та прогнозуванні перебігу гострого панкреатиту

Недокінця з'ясованими залишаються механізми аутокаталітичного ураження («самоперетравлення») тканин ПЗ. Більшість дослідників згодні, що ключова роль у розвитку вказаного механізму належить трипсину [32,33,35,44,48]. Водночас, традиційні уявлення щодо ушкодження панкреатоцитів під впливом трипсину нині активно переглядаються. Наголошується, що для запуску аутокаталітичного процесу необхідна умова реалізації механізму початкового ушкодження — порушення захисних механізмів самооборони підшлункової залози, оскільки ферменти не виявляють дії на інтактну паренхіму органа [34,42,43]. Таким чином, відповідно до сучасних поглядів, початкове ураження панкреатоцитів зумовлене не прямою дією трипсину, а опосередкованим цитотоксичним впливом індукованих ним проензимів — хімотрипсину, еластази, колагенази, фосфоліпази А, кінінів тощо [36,43,44,45,47–49]. Наявність суперечливих і недостатньо систематизованих даних з цього питання підтверджує актуальність подальшого дослідження патогенетичного значення трипсину при гострому панкреатиті.

Механізми взаємодії окиснювального стресу з імунною відповіддю залишаються недостатньо вивченими. У дослідженні методом біоінформатичного аналізу були ідентифіковані два діагностичних гени, пов'язані з окиснювальним стресом при ГП – *ARG1* (аргіназа 1) і *VNN1* (ванін 1), експресія яких була значно підвищена у хворих із ГП, особливо у тяжких формах [141, 149].

ARG1 є маркером макрофагів M2 (субпопуляція макрофагів, що відіграє роль у регенерації тканин і регулюванні запального процесу) та ключовим ферментом у метаболізмі аргініну [130]. Ця амінокислота необхідна для активації та проліферації

CD8 Т-клітин (цитотоксичних лімфоцитів, які беруть участь у клітинному імунітеті). Водночас, CD8 Т-клітини, специфічні до β -клітин підшлункової залози, можуть порушувати їхню функцію та загострювати імунну відповідь, що може посилювати ступінь ураження при ГП. У хворих на тяжкий гострий панкреатит спостерігалось одночасне підвищення рівнів *ARG1* та АФК, що може свідчити про їхню роль у прогресуванні запального процесу (через спричинення вторинного імунодефіциту та посилення системного запального синдрому). Крім того, макрофаги є одними з головних імунних клітин, що інфільтрують ушкоджену тканину підшлункової залози, і підвищена експресія *ARG1* може вказувати на активацію імунорегуляторних механізмів, які спрямовані на обмеження ушкодження, але можуть також сприяти імуносупресії [130, 149].

Ген *VNN1* також пов'язаний із розвитком ГП через активацію АФК і спричинення прооксидативного пошкодження тканин (*VNN1* кодує білок ванін 1, який бере участь у регуляції редокс-гомеостазу та імунних відповідей). Відомо, що дефіцит білка S100A9, який взаємодіє з *VNN1*, зменшує запалення шляхом зниження продукції АФК, що може свідчити про потенційну терапевтичну мішень у лікуванні ГП. Крім того, *VNN1* бере участь у регуляції апоптозу (запрограмованої загибелі клітин) та активації сигнального шляху MAPK (мітоген-активованих протеїнкіназ), який відіграє ключову роль у запальній відповіді та ураженні тканин при ГП [130, 131].

Отримані результати демонструють, що *ARG1* та *VNN1* можуть бути залучені до патогенезу ГП через різні сигнальні шляхи, зокрема Toll-like рецепторів і NF- κ B (фактору транскрипції, що регулює експресію запальних медіаторів), які модулюють запальну відповідь та загальну тяжкість захворювання. Крім того, виявлено, що експресія *ARG1* та *VNN1* позитивно корелює з рівнем нейтрофілів (що вказує на активну фазу запального процесу), тоді як рівень CD8 Т-клітин знижується [141], що узгоджується з відомими механізмами запальної інфільтрації тканин підшлункової залози.

Гострий панкреатит є запальним захворюванням підшлункової залози, яке супроводжується значною госпіталізаційною та економічною вартістю. Стратифікація тяжкості ГП є важливим завданням, оскільки дозволяє прогнозувати перебіг захворювання та оптимізувати терапевтичну тактику. Одним із найбільш поширених етіологічних факторів ГП є жовчнокам'яна хвороба, яка переважає серед пацієнтів у середземноморському регіоні. Незважаючи на наявність різних біомаркерів та багатофакторних шкал, наразі відсутній єдиний точний інструмент прогнозування тяжкості ГП.

Окиснювальний стрес (ОС) відіграє важливу роль у патогенезі ГП, спричиняючи пошкодження клітинних структур через перекисне окиснення ліпідів та білків. У даному дослідженні встановлено підвищення рівня продуктів пероксидного окиснення ліпідів (малоновий діальдегід) та окисної модифікації білків (карбонільні групи) у плазмі крові пацієнтів із жовчним ГП порівняно з контрольною групою [132]. Це свідчить про значну активацію окиснювальних механізмів у ранній фазі запального процесу. Виявлено, що зниження активності антиоксидантних ферментів каталази та супероксиддисмутази (SOD) корелює з тяжкістю перебігу ГП [131-132], що підтверджує їх роль у розвитку системного запального синдрому.

Таким чином, результати дослідження підтверджують значущість окиснювального стресу у патогенезі ГП та демонструють, що метабономічний аналіз може бути перспективним методом для вивчення механізмів розвитку цього захворювання. Отримані дані можуть сприяти вдосконаленню діагностики та прогнозування тяжкості ГП, а також розробці нових терапевтичних стратегій, зокрема, таргетної антиоксидантної терапії.

1.6. Мітохондріальна дисфункція та фероптоз у патогенезі гострого панкреатиту

Одними з ключових механізмів, що визначають тяжкість перебігу ГП, є мітохондріальна дисфункція та фероптоз — регульований тип клітинної загибелі,

що опосередковується заліозалежним перекисним окисненням ліпідів [133, 149, 157]. Фероптоз характеризується надмірним накопиченням АФК та порушенням антиоксидантного захисту клітин, що зрештою призводить до дестабілізації мембран та загибелі клітин. Морфологічними ознаками цього процесу є зменшення розміру мітохондрій, підвищення щільності їхніх мембран, редукція крист і порушення цілісності зовнішньої мембрани. Біохімічно фероптоз супроводжується виснаженням глутатіону (GSH), інактивацією глутатіонпероксидази 4 (GPX4), накопиченням перекисних ліпідів і порушенням редокс-гомеостазу [157].

Мітохондріальна дисфункція відіграє центральну роль у запуску фероптозу, оскільки саме мітохондрії є основним джерелом утворення АФК. Важливим регулятором цього процесу є білок UCP2 (uncoupling protein 2), що локалізується у внутрішній мембрані мітохондрій та контролює рівень АФК. Його активація через сигнальні шляхи SIRT3 та PGC1 α сприяє підтриманню мітохондріального гомеостазу, тоді як дисбаланс цього механізму може підвищувати чутливість клітин до фероптозу. Одним із головних тригерів фероптозу є порушення метаболізму заліза, що веде до посиленого утворення вільних радикалів, здатних ініціювати перекисне окиснення ліпідів [133-134]. При цьому зниження активності GPX4 сприяє незворотним пошкодженням клітинних мембран і загибелі панкреатичних ацинарних клітин, що не лише погіршує перебіг запального процесу, а й призводить до системних ускладнень, зокрема гострого ураження легень.

Мітохондріальна дисфункція також є одним із ключових факторів розвитку ускладнень при ГП, особливо ураження серцево-судинної системи. При тяжких формах захворювання порушується β -окислення жирних кислот у кардіоміоцитах, що призводить до енергетичної недостатності, ліпотоксичності та посиленого утворення АФК [133]. Високий рівень АФК спричиняє окисне пошкодження мітохондріальних мембран, що ще більше порушує їхню функцію та знижує продукцію АТФ. Одним із ключових регуляторів транспорту жирних кислот у мітохондрії є карнітин-пальмітоїлтрансфераза 1 (CPT1). Її дисфункція спричиняє

накопичення тригліцеридів та посилене утворення АФК, що сприяє ліпотоксичності та індукції окисного стресу.

Окрім цього, порушення регуляції ядерних факторів PPAR- α та коактиватора PGC1- α веде до дисбалансу енергетичного метаболізму, що посилює мітохондріальну дисфункцію. Недостатня активація PPAR- α обмежує адаптацію кардіоміоцитів до стресових умов, а знижена експресія PGC1- α призводить до порушення біогенезу мітохондрій [135]. Це, у свою чергу, сприяє посиленню апоптозу кардіоміоцитів через зниження мембранного потенціалу, активацію проапоптотичних факторів Bax та Cleaved-Caspase 3. Внаслідок цього спостерігається загибель кардіоміоцитів, що значно погіршує скоротливу функцію серцевого м'яза та сприяє розвитку серцевої недостатності при тяжкому перебігу ГП. Ключовим механізмом підтримки мітохондріального гомеостазу є мітофагія — процес вибіркового видалення пошкоджених мітохондрій. У контексті тяжкого гострого панкреатиту важливу роль відіграє білок Sestrin2 (Sesn2), який бере участь у регуляції рівня АФК, апоптозу та мітофагії через сигнальний шлях PINK1-Parkin. Sesn2 активується у відповідь на окиснювальний стрес і сприяє мітофагічному видаленню дисфункціональних органел, що уповільнює прогресування ГП. Експериментальні дослідження показали, що дефіцит Sesn2 призводить до значного посилення ушкоджень підшлункової залози, зростання рівня запальних медіаторів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин- α (TNF- α).

Окрім ролі у мітофагії, Sesn2 модулює імунну відповідь при тяжкому ГП. Макрофаги, які є основними імунними клітинами підшлункової залози в ранніх стадіях запалення, активуються під впливом панкреатичних ензимів та цитокінів. Sesn2 сприяє зміні фенотипу макрофагів із запального (M1) на протизапальний (M2), що зменшує рівень IL-6 та TNF- α і водночас стимулює секрецію інтерлейкіну-10 (IL-10), що сприяє зменшенню системного запалення [142, 143].

Таким чином, мітохондріальна дисфункція та фероптоз є взаємопов'язаними процесами, що відіграють центральну роль у патогенезі тяжкого ГП [133-135].

Регуляція мітохондріального гомеостазу через білки UCP2, SIRT3, Sesn2 та PINK1-Parkin відкриває перспективи для розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на зменшення окиснювального стресу, підтримку енергетичного балансу клітин та запобігання незворотним ушкодженням підшлункової залози.

1.7. Вплив окиснювального стресу на інші патогенетичні чинники

Гіперліпідемія є важливим фактором, що ускладнює перебіг гострого панкреатиту, сприяючи розвитку тяжких форм захворювання. Одним із ключових механізмів, що пов'язують гіперліпідемію з панкреатитом, є взаємодія між P38MAPK та окиснювальним стресом [136]. Гіпертригліцеридемія та гіперхолестеринемія, які часто співіснують, підвищують ризик розвитку ГП. Дослідження підтверджують, що не лише тригліцериди, а й холестерин можуть сприяти патологічним змінам у підшлунковій залозі.

Окиснювальний стрес є одним із визначальних патогенетичних чинників ГП, що проявляється дисбалансом між утворенням АФК та рівнем антиоксидантного захисту. Надмірне накопичення АФК спричиняє ушкодження клітинних структур, сприяє ліпопероксидації та активації запальних шляхів. При ГП, асоційованому з гіперліпідемією, окиснювальний стрес сприяє некрозу підшлункової залози та посиленню запальної відповіді. Надлишковий вміст холестерину в ендоплазматичному ретикулумі та мітохондріях підсилює окиснювальний стрес і підвищує чутливість клітин до апоптозу та запальних медіаторів.

Гіперліпідемія також активує сигнальні шляхи P38MAPK та NF-κB. Високі рівні тригліцеридів активують MAPK, що призводить до порушення мікроциркуляції підшлункової залози через ендотеліальну дисфункцію та підвищення проникності судин [164, 166]. Вільні жирні кислоти взаємодіють з Toll-подібними рецепторами (TLR2, TLR4), що ініціює активацію NF-κB та секрецію прозапальних цитокінів, таких як TNF-α та IL-6. Крім того, вони стимулюють агрегацію моноцитів та активацію нейтрофілів через MAPK/JAK-опосередковані

сигнальні шляхи [136, 137], що поглиблює запалення та сприяє пошкодженню ацинарних клітин.

Дослідження, що включають біоінформатичні методи та Менделівську рандомізацію, підтверджують взаємозв'язок між активацією сигнального шляху P38MAPK та розвитком окиснювального стресу у гострому панкреатиті, пов'язаному з гіперліпідемією. P38MAPK є ключовим регулятором клітинної відповіді на стрес, зокрема активації прозапальних цитокінів та апоптозу ацинарних клітин. Менделівська рандомізація дозволяє оцінити причинно-наслідкові зв'язки між факторами ризику, такими як високий рівень тригліцеридів, та тяжкістю клінічного перебігу ГП, підтверджуючи роль окиснювального стресу в патогенезі захворювання.

Гідроген є перспективною молекулою, що регулює окиснювальний стрес, запалення та апоптоз. Основним механізмом його дії є нейтралізація АФК та захист клітинних структур від окисного пошкодження. Він легко проникає крізь біологічні мембрани та вибірково нейтралізує найбільш агресивні окиснювальні частинки. Крім того, гідроген активує ядерний фактор Nrf2, що сприяє експресії антиоксидантних ферментів. Він також стабілізує мітохондріальний потенціал та знижує рівень пошкодження електронно-транспортного ланцюга, впливаючи на концентрацію коензиму Q, необхідного для синтезу АТФ.

Гострий панкреатит є запальним захворюванням підшлункової залози, в патогенезі якого важливу роль відіграють окиснювальний стрес, апоптоз та імунозапальна відповідь. Фактор, асоційований із рецептором фактора некрозу пухлин 3 (TRAF3), та убіквітин-специфічна протеаза 33 (USP33) мають значний вплив на перебіг запальних процесів. USP33 модулює експресію TRAF3 шляхом його деубіквітування, що сприяє посиленню окисного стресу, запалення та апоптозу [138]. Дослідження *in vitro* показали, що церулеїн індукує апоптоз, окиснювальний стрес та запальну відповідь, що супроводжується поляризацією макрофагів у напрямку фенотипу M1. Це вказує на ключову роль макрофагальної

активації в патогенезі ГП. Рівень експресії TRAF3 значно підвищений у пацієнтів із ГП, що свідчить про його залучення до патологічного процесу.

Аналіз виявив, що USP33 взаємодіє з TRAF3 і сприяє його стабілізації через деубіквітинування, що активує NF-κB та сприяє прогресуванню запального процесу. Зниження експресії USP33 блокувало NF-κB, що зменшувало клітинне пошкодження. Таким чином, USP33 є важливим регулятором запальної відповіді через стабілізацію TRAF3 і активацію NF-κB, що відкриває перспективи для нових терапевтичних стратегій при ГП.

Одним із ключових здобутків сучасної медицини останніх десятиліть є усвідомлення протеолізу як специфічної форми фізіологічного контролю [66–89]. Регуляторні функції протеолітичних ензимів реалізуються через механізми обмеженого та необмеженого протеолізу [66,67,68–70]. Необмежений протеоліз, у свою чергу, передбачає повну деградацію білкових молекул, включно з дефектними або мутованими білковими структурами [71–73], тоді як обмежена форма є універсальним інструментом, що забезпечує активацію, інактивацію та посттрансляційні модифікації ферментів, гормонів і біологічно активних пептидів [66,68]. Саме реакції обмеженого протеолізу становлять основу функціонування низки ключових фізіологічних систем, зокрема ренін-ангіотензинової, калікреїн-кінінової, системи імунітету, гемостазу, комплементу та програмованої клітинної смерті (апоптозу) [66,68,75]. Відтак, процеси протеолізу є критичним механізмом регуляції концентрацій головних біологічних регуляторів, які визначають особливості метаболічних перетворень в організмі.

Особливою формою функціонування протеолітичної системи є внутрішньоклітинний убіквітин-залежний протеоліз, який у нефізіологічних умовах може носити не захисний (регуляція швидкості транскрипції та клітинного циклу, апоптозу, процесів проліферації, диференціації та репарації, імунної системи), а, навпаки, ушкоджуючий характер [76-80].

З огляду на виняткову фізіологічну значущість системи протеолізу, слід підкреслити, що при жодній іншій патології протеолітична активність не має настільки вагомого значення в патогенезі, як при гострому панкреатиті. Ця патологія характеризується специфічною особливістю — внутрішньоацинарною активацією ферментів підшлункової залози, що призводить до автокаталітичного пошкодження її паренхіми. Активація серинових протеаз, зокрема панкреатичних, здійснюється через механізм обмеженого протеолізу, у той час як реалізація їх деструктивного потенціалу опосередковується процесами необмеженого протеолізу [81–89]. Водночас, низка ключових ланок, через які активовані протеолітичні системи впливають на ініціацію та прогресування панкреатичного запалення, залишається недостатньо з'ясованою.

Отже, окиснювальний стрес відіграє центральну роль у взаємодії між гіперліпідемією, імунними клітинами та ендоплазматичним стресом у патогенезі ГП. Подальші дослідження необхідні для розробки цільових підходів до регуляції цих механізмів з метою покращення клінічних результатів.

1.8. Механізми розвитку поліорганної недостатності при гострому панкреатиті

Відомо, що розвиток автокаталітичного ураження ПЗ призводить до наростання в її тканинах трипсиніндукованої активності фосфоліпази А, яка володіє вираженою мембранотоксичною дією [50]. У свою чергу, ураження мембран ацинарних клітин робить їх проникними для панкреатичної ліпази, яка реалізує свій місцевий патологічний вплив шляхом гідролізу внутрішньоклітинних гліцеридів з утворенням жирних кислот [51-52]. Це призводить до розвитку жирового некрозу у ПЗ, що супроводжується вивільненням тканинної ліпази і, як наслідок, потенціює місцеву ушкоджуючу дію ліполітичних ферментів [53,54]. Окрім того, за умов розвитку ГП відмічається активне поступлення панкреатичної ліпази у системний кровотік, що може стати причиною ураження багатьох органів і систем, зокрема, підшкірно-жирової клітковини та кісткового мозку [53-55]. Разом з тим, незважаючи на наявність численних досліджень з вивчення патогенетичної ролі панкреатичної ліпази при ГП, шляхи її генералізації, а також

механізми місцевого і системного альтераційного впливу вивчені недостатньо повно.

Локальна і системна патологія, що виникає при ГП, значною мірою визначається ураженням печінки, яке є результатом складної взаємодії запальних, цитокінових, мікроциркуляторних та оксидативних механізмів. Печінка, маючи найвищу концентрацію купферових клітин, є першою органною системою, яка піддається впливу токсичних факторів, що надходять через ворітну вену, зокрема активних ферментів і запальних медіаторів, що запускають каскад патогенетичних процесів. Одним із центральних механізмів є дисбаланс між про- та антизапальними процесами [139], що призводить до активації каскадів, які спричиняють ушкодження клітин печінки.

Серед основних патогенетичних факторів важливу роль відіграє система цитокінів. Підвищені рівні TNF- α , IL-6, IL-8 та IL-18 стимулюють запальні процеси через активацію нейтрофілів і купферових клітин. Ці клітини, у свою чергу, продукують АФК, що є побічним продуктом нормального аеробного метаболізму, проте при надмірній їх продукції порушується баланс між окислювальними процесами та антиоксидантним захистом клітин [142-144]. АФК виявляють високу реакційну здатність до взаємодії з ліпідами, білками та ДНК, що призводить до ліпідної пероксидації, структурних змін клітинних мембран та мутацій, що зрештою викликає загибель гепатоцитів. Механізм дії АФК включає окислення поліненасичених жирних кислот у клітинних мембранах, що веде до формування МА як маркера пошкоджень. Накопичення МА сприяє порушенню цілісності клітинних мембран і стимулює каскад апоптотичних процесів через зміни у проникності мітохондріальних мембран.

Порушення мікроциркуляції у печінці також відіграє критичну роль у патогенезі ураження органа при ГП. Запальні процеси спричиняють дисбаланс між вазоконстрикторними та вазодилататорними факторами. Одним із ключових вазоконстрикторів є тромбоксан A2 (TXA2), який формується як результат

метаболізму арахідонової кислоти. Тромбоксан A2 є потужним фактором вазоконстрикції та стимулятором агрегації тромбоцитів, що призводить до зменшення кровотоку в печінковому мікроциркуляторному руслі, виникнення мікротромбозів і подальшої гіпоксії тканин. При цьому, порушення рівноваги між TXA2 та простагландином I2 (PGI2), який виступає як потужний вазодилататор і гальмує агрегацію тромбоцитів, створює додаткове навантаження на печінковий кровообіг. Важливо зазначити, що підвищена продукція TXA2 може призводити до розвитку системних васкулопатій, що посилює загальний запальний процес і сприяє подальшому ускладненню функції печінки [139].

Порушення мікроциркуляції спричиняє недостатність доставки кисню та поживних речовин до гепатоцитів, що поглиблює клітинні ушкодження. Зниження печінкового кровотоку в умовах ГП створює середовище, де запальні медіатори та АФК накопичуються, спричиняючи додатковий оксидативний стрес і стимулюючи сигнальні шляхи, пов'язані з апоптозом, зокрема через активацію MAPK, NF-κB та інших регуляторних систем. Результатами численних досліджень встановлено, що прогресування ГП характеризується вираженими розладами системи гемостазу [14,41]. При цьому, одну з ключових ролей у регуляції агрегатного стану крові відіграє фібринолітична система, яка функціонально спрямована на природній лізис фібрину, що утворюється у процесі перманентного локального гемостазу на різних етапах формування фібринового тромбу [90-91]. Реалізація вказаного механізму відбувається за рахунок плазмінової (ферментаційної, або плазмової) та неплазмінової (неферментаційної, або клітинної) ланок фібринолізу [91-92]. Поряд із впливом на фактори згортання крові, компоненти фібринолітичної системи беруть участь у регуляції імунної відповіді шляхом активації системи комплементу, імунокомпетентних клітин, хемотаксису, модифікації білків, що забезпечують адгезію фагоцитуючих клітин тощо [90-97]. Відповідно, стан функціональної активності фібринолітичної системи може суттєво впливати на характер перебігу ГП та розвиток його ускладнень.

Пошкодження печінки при гострому панкреатиті є результатом багатфакторної взаємодії. Підвищена продукція цитокінів стимулює надмірне утворення активних форм кисню, що веде до ліпідної пероксидації та структурних ушкоджень клітинних мембран. Додаткове порушення мікроциркуляції, зумовлене дисбалансом між ТХА2 (який спричиняє вазоконстрикцію і агрегацію тромбоцитів) та PGI₂, посилює гіпоксію та сприяє подальшому розвитку печінкової недостатності [139]. Глибоке розуміння цих механізмів є критично важливим для розробки комплексних терапевтичних підходів, спрямованих на корекцію запального процесу, зниження оксидативного стресу та відновлення адекватної мікроциркуляції, що в сукупності може покращити прогноз пацієнтів із гострим панкреатитом, ускладненим ураженням печінки.

Таким чином, аналіз сучасних літературних даних по проблемам патогенезу ГП свідчить, що низка питань залишаються нез'ясованими. У першу чергу це стосується визначення патогенетичної ролі активованих панкреатичних ферментів, провідних шляхів їх системної генералізації та механізмів реалізації місцевого і дистанційного альтераційного впливу. Також, майже не вивчено патогенетичну роль системи протеолізу та фібринолізу у механізмах розвитку та прогресування ГП, неповністю розкрито особливості механізмів місцевого та системного антиферментного захисту на різних стадіях його розвитку. Це робить актуальними подальші дослідження патогенезу ГП, результати яких можуть скласти вірогідні підвалини для напрацювання нових високовірогідних способів його діагностики та прогнозування перебігу, ефективних патогенетично обґрунтованих методів лікування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Матеріал досліджень

Відповідно до мети та завдань, дослідження носить експериментальний характер і було виконано на статевозрілих кролях породи «Сірий велетень», білих щурах лінії Вістар.

Комісія з біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України встановила, що дослідження не суперечать загальноприйнятим біоетичним нормам, проведені з дотриманням відповідних міжнародних положень стосовно проведення експериментальних досліджень.

Об'єктом експериментальних досліджень стали 63 кролі, статевозрілі, породи «Сірий велетень» масою від 8 до 10 кг. Тварини утримувались до експерименту у віварії Буковинського державного медичного університету не менше, ніж 10 діб. Умови утримування відповідали необхідним вимогам.

Кролям проводили премедикацію перед початком експериментів шляхом внутрішньом'язового введення суміші, до складу якої входив анальгін 50–70 мг/кг, дроперидол 0,5 мг/кг, димедрол 1,5 мг/кг. Через 15 хвилин після ін'єкції під місцевою анестезією 2% розчином новокаїну катетеризували стегнову вену і проводили комбіновану внутрішньовенну анестезію: тіопентал – натрієм ліофілізованим (10–15 мг/кг) і каліпсолом (5 – 10 мг/кг) на фоні інфузії фізіологічного розчину. Для знечулення щурів застосовували інгаляційний хлороформний наркоз. Моделювання гострого панкреатиту проводили за напрацьованою методикою (патент на корисну модель № 66667) [155]. Для цього експериментальним тваринам під комбінованим внутрішньовенним наркозом

виконували лапаротомію. У місці прилягання підшлункової залози до стінки кишки, шляхом ретельного препарування тканин з використання оптичного обладнання, проводили виділення головної панкреатичної протоки та її повну перев'язку прошивною лігатурою. Після цього у паренхіму всіх відділів підшлункової залози вводили розчин медичної жовчі ін'єкційним шляхом з трипсином з розрахунку 0,5 мл/кг. Також проводили катетеризацію ворітної, лівої плече-голової та нижньої порожнистої вени. Черевну порожнину зашивали наглухо.

Перед моделюванням панкреатиту, а також на 12, 24, 48, 72, 120, 168 год. його розвитку проводили забір крові з усіх венозних русел. У ці ж терміни здійснювали забір паренхіми підшлункової залози, печінки та легень, після чого готували 10 % розчин гомогенату тканин на буферному розчині.

Евтаназію експериментальних тварин здійснювали у стані наркозу згідно етичних стандартів та діючих рекомендацій згідно “Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных”, затверджених Наказом №755 від 12.08.77р. МОЗ СРСР “О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных”.

2.2. Методи досліджень

Проводили оцінку ступеня окиснювальної модифікації білків плазми крові за методом І.Ф. Мешишена [114]. В еритроцитах вміст малонового альдегіду визначали за методом И.Д. Стальной, Т.Г. Горишвили [115]. Визначення вмісту церулоплазміну [КФ 1.16.3.1] в сироватці крові проводили модифікованим методом М.І. Ревіна. Дослідження окисдантно-антиоксидантної системи проводили на кафедрі біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету.

З метою визначення інтенсивності процесів ОМБ у тканинах підшлункової залози, печінки та легень проводили гістохімічні дослідження за оригінальними методиками І.С. Давиденка [115-117]. Для цього шматочки тканин протягом 48 год. фіксували у нейтральному забуферному за Ліллі 10%-му розчині формаліну. Після

зневоднювання матеріал заливали у парафін-віск. Гістологічні зрізи 5 мкм завтовшки фарбували на «кислі» та «основні» білки бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. З гістологічних зрізів за стандартних умов освітлення в прохідному світлі робили цифрові копії зображень. З метою об'єктивної оцінки кольору зображення за допомогою комп'ютерної програми GIMP (ліцензія GPL, 2012) зондовим методом виконували комп'ютерну мікроспектрофотометрію у системі кольору RGB (Red, Green, Blue). Для вимірювання ОМБ застосовано коефіцієнт R/B, який отримують шляхом попереднього комп'ютерного мікроспектрометричного визначення величин спектру забарвлення червоної (карбонільні групи білків - кислі білки) та синьої (аміногрупи білків - основні білки) ділянок при застосуванні 256 градацій інтенсивності кольору. Обраховували середню арифметичну та її похибку. Порівняння між різними термінами дослідження проводили за допомогою двох методів – параметричний двосторонній непарний критерій Стьюдента та непараметричний критерій Mann-Whitney у середовищі комп'ютерної програми PAST (вільна ліцензія). Дослідження ОМБ у тканинах проводились на кафедрі патоморфології Буковинського державного медичного університету (завідувач кафедри – проф. І.С. Давиденко).

Співвідношення активності АОЗ та ПОЛ крові проводили шляхом визначення інтегрального показнику (коефіцієнт К) за методом Е.В. Чуянової [115].

Статистичне обчислення результатів досліджень проводилось з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (build 11.5612.5703) та програми для статистичного обчислення Statgraphics Plus5.1 Enterprise edition (©Statistical Graphics corp. 2001). Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили при кількості варіант до 50 за допомогою критерію Шапіро – Вілкі, при кількості варіант більше за 50 за допомогою критерію Колмогорова–Смірнова [548].

Для перевірки гіпотези про рівність середніх використовували критерій Стьюдента–Фішера для нормально розподілених вибірок і критерії Уїлкоксона та Уїлкоксона–Манна–Уїтні для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального; для порівняння якісних параметрів використовували точний критерій Фішера [118].

Статистичну залежність між величинами перевіряли за допомогою кореляційного (за Пірсоном для нормально розподілених вибірок та за Спірменом для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального), у т.ч. розподілу генотипів рівновази Харді Вайнберга.

РОЗДІЛ 3

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ БІЛКІВ ТА ЛІПІДІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Одним з основних механізмів, що регулюють процеси адаптаційної перебудови при різноманітних фізіологічних та патологічних станах є окисно-відновні реакції [98-101]. При цьому, результати численних досліджень свідчать, що вроджена або набута недостатність функції антиоксидантної системи може сприяти розвитку, так званих «вільно радикальних захворювань» [110-113], до яких у першу чергу відноситься гострий панкреатит [98]. Зокрема, встановлено, що генетичний поліморфізм гену глутатіон-S-трансферази асоціюється з важкістю перебігу гострого панкреатиту: швидке генетично детерміноване виснаження глутатіону сприяє прогресуванню гострого панкреатиту та розвитку некротичного ураження підшлункової залози [109]. Разом з тим, вплив поліморфізму багатьох інших кандидатних генів, продукти яких потенційно асоціюються з патогенезом гострого панкреатиту, на особливості його розвитку та характер перебігу залишається практично не вивченим.

Одна з провідних ролей в патогенезі гострого панкреатиту належить розвитку окиснювального стресу, суть якого полягає у зростанні активності вільнорадикальних процесів в умовах локальної гіпоксії [98]. Вільні радикали кисню при гострому панкреатиті є не тільки прямим ушкоджуючим фактором панкреатоцитів і ендотелію кровоносних судин, а й сигнальними молекулами, які запускають синтез молекул клітинної адгезії, цитокінів і проапоптичних сполук [98]. Процес взаємодії ненасичених ділянок ліпідів, що входять до складу клітинних

мембран, з окиснювальними агентами є своєрідним генетичним стресом і може призводити до ушкодження хромосом, опосередкованим клітинній мембрані (membrane-mediated chromosome damage), що призводить до загибелі клітини [98-102]. Окрім того, цілим рядом експериментальних та клінічних досліджень доведено, що при гострому панкреатиті під впливом активних форм кисню відбувається внутрішньоацинарна активація панкреатичних ферментів, що, водночас відзначається інтенсифікація некротичних змін у структурних елементах підшлункової залози та наростанням ендотоксикозу.

Таким чином, редокс-дисбаланс відіграє ключову роль у переході пероксидних процесів від захисно-компенсаторних до цитотоксичних, що визначає тяжкість ушкодження тканин при гострому панкреатиті. У зв'язку з цим, абсолютно очевидним є напрацювання методів патогенетичної терапії, спрямованої на підвищення активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ), яка контролює інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окиснювальної модифікації білків (ОМБ). Однак, запропоновані на сьогодні клінічні підходи до замісної антиоксидантної терапії базуються в основному на епізодичному визначенні продуктів ПОЛ у крові, не враховуючи їхнього динамічного моніторингу в процесі розвитку панкреатиту, а також особливості змін ОМБ в тканинах підшлункової залози та дистантних органів. Це не тільки обмежує ефективність антиоксидантної терапії, а й, навпаки, може сприяти поглибленню уже існуючої недостатності АОЗ організму. Тому, більш ґрунтовне вивчення вказаних ланок редокс-системи не тільки допоможе створити вірогідні підвалини для проведення адекватної оптимізації антиоксидантної терапії, а й дозволить оцінити можливості застосування змін різних показників активності ПО у якості прогностичного-діагностичних маркерів.

З цією метою в експерименті на 63-ьох статевозрілих кролях породи «Сірій велетень» нами проведено порівняльне дослідження змін окисних та відновних систем крові в процесі розвитку гострого панкреатиту. Активність процесів ліпопероксидації визначали за вмістом у еритроцитах одного з вторинних продуктів

ПОЛ – малонового альдегіду (МА). Рівень пероксидації білків оцінювали за активністю ОМБ плазми [114]. Інтенсивність АОЗ досліджували за вмістом у плазмі крові церулоплазміну (ЦП) [115], що дозволяло також оцінити функціональний стан печінки, яка є єдиним джерелом його продукції. Токсичність плазми венозної крові визначали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) .

З метою визначення інтенсивності процесів ОМБ у тканинах підшлункової залози, печінки та легень проводили гістохімічні дослідження за методиками І.С. Давиденка [115-117]. Для цього шматочки тканин фіксували 24-48 годин у нейтральному забуферному за Ліллі 10%-му розчині формаліну. Після зневоднювання матеріал заливали у парафін-віск. Гістологічні зрізи 5 мкм завтовшки фарбували на «кислі» та «основні» білки бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. З гістологічних зрізів за стандартних умов освітлення в прохідному світлі робили цифрові копії зображень. З метою об'єктивної оцінки кольору зображення за допомогою комп'ютерної програми GIMP (ліцензія GPL, 2012) зондовим методом виконували комп'ютерну мікроспектрофотометрію у системі кольору RGB (Red, Green, Blue) [115]. Для вимірювання окиснювальної модифікації білків застосовано коефіцієнт R/B, який отримують шляхом попереднього комп'ютерного мікроспектрометричного визначення величин спектру забарвлення червоної (карбонільні групи білків - кислі білки) та синьої (аміногрупи білків - основні білки) ділянок при застосуванні 256 градацій інтенсивності кольору. Обраховували середню арифметичну та її похибку. Порівняння між різними термінами дослідження проводили за допомогою двох методів – параметричний двосторонній непарний критерій Стюдента та непараметричний критерій Mann-Whitney у середовищі комп'ютерної програми PAST (вільна ліцензія).

Співвідношення активності АОЗ та ПОЛ крові проводили шляхом визначення інтегрального показнику (коефіцієнт К) за методом Е.В. Чуянової.

Вихідні параметри показників активності окисних і відновних систем крові та коефіцієнту R/B у тканинах експериментальних тварин наведені в табл. 3.1-2.

Таблиця 3.1

Вихідні параметри показників активності про- та антиоксидантних систем крові експериментальних тварин

№	Показники	М	м
1.	Малоновий альдегід (МКМОЛЬ/Л)	13,620	0,267
2.	Окиснювальна модифікація білка (О.О.Г/МЛ)	2,08	0,06
3.	Церулоплазмін (МГ/Л)	206,357	4,312
4.	Молекули середньої маси (у.о.)	0,195	0,003

Таблиця 3.2

Вихідні величини коефіцієнту R/B у тканинах експериментальних тварин

№	Морфологічний субстрат	М	м
1.	Епітеліальні клітини екзокринного апарату підшлункової залози	0,98	0,012
2.	Ендотеліальні клітини кровоносних судин підшлункової залози	0,98	0,007

3.	Гепатоцити	1,08	0,012
4.	Ендотеліальні клітини кровоносних судин печінки	0,99***	0,011
5.	Епітеліальні клітини респіраторних відділів легень	0,94	0,007
6.	Ендотеліальні клітини кровоносних судин легень	0,97**	0,008

Примітка. ** - коефіцієнт вірогідності Р між наведеними тканинами вказаних органів < 0,01, *** - < 0,001 (наведені тільки статистично істотні відмінності).

Через 24 год. з часу моделювання панкреатиту відмічалось виражене істотне зростання концентрації МА та ЦП, у той час як рівні ОМБ та МСМ помірно знижувались (рис. 3.1-4). Наведені зміни супроводжувались істотним зростанням інтегрального показника активності ПОЛ та АОЗ (рис. 3.5). Паралельно з цим, ОМБ як функціональних клітин, так і ендотелію кровоносних судин підшлункової залози, печінки та легень виражено істотно зростала (рис. 3.6-11).

Викладене свідчить, що виникнення гострого панкреатиту у тварин супроводжувалось характерною активізацією ПОЛ, що є одним з ключових механізмів перебудови метаболізму в умовах запалення [98]. Паралельне зростання активності АОЗ є закономірним процесом, який запобігає можливим побічним негативним наслідкам окисних реакцій. Доказом цього є істотне зростання на 1-у коефіцієнту К (рис. 3.5), зниження активності ОМБ (рис. 3.2) та рівня МСМ (рис. 3.4) у плазмі крові, а також наявність зворотного істотного кореляційного зв'язку між рівнем МА та ЦП (табл. 3.3).

Разом з тим, раннє зростання ПОЛ, навіть на фоні вираженої активізації АОЗ та домінування його інтегрального показника, ініціює та стимулює розвиток потенційно фатальних місцевих реакцій гострого панкреатиту - внутрішньоацинарну активацію панкреатичних ензимів та виникнення місцевої

гіпоксії. Доказом цього є виражене істотне зростання на 1-у добу коефіцієнту R/V у епітеліальних клітинах екзокринного апарату та ендотелію кровоносних судин підшлункової залози (рис. 3.6, рис. 3.9), а також наявність тісних прямих істотних кореляційних залежностей між збільшенням рівня МА та активності ОМБ у панкреатоцитах та ендотеліальних клітинах підшлункової залози (табл. 3.3). Отже, посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів виступає не лише причиною змін ліпідного шару клітинних мембран і чинником, що сприяє внутрішньоацинарній активації панкреатичних ферментів, а й ключовим тригером активації ОМБ як у системному кровотоці, так і в тканинах. [97], так і у тканинах. Окисненні білки, у свою чергу, є активаторами численних мультикаталітичних протеаз, у тому числі й панкреатичних. Очевидно, що сукупність викладених патологічних механізмів сприяє прогресуванню некротичного ураження панкреатичної паренхіми та є одним з «програмуючих» факторів подальшого розвитку захворювання.

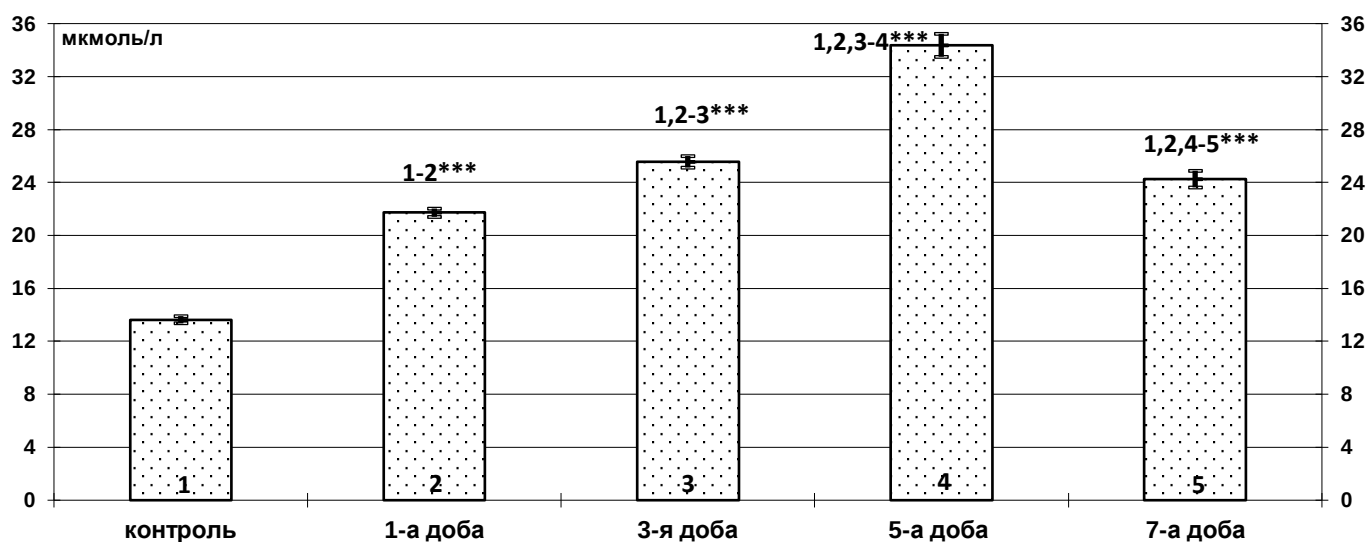


Рис. 3.1 Динаміка рівня у плазмі крові малонового альдегіду (мкмоль/л) в експериментальних тварин у процесі розвитку гострого деструктивного панкреатиту

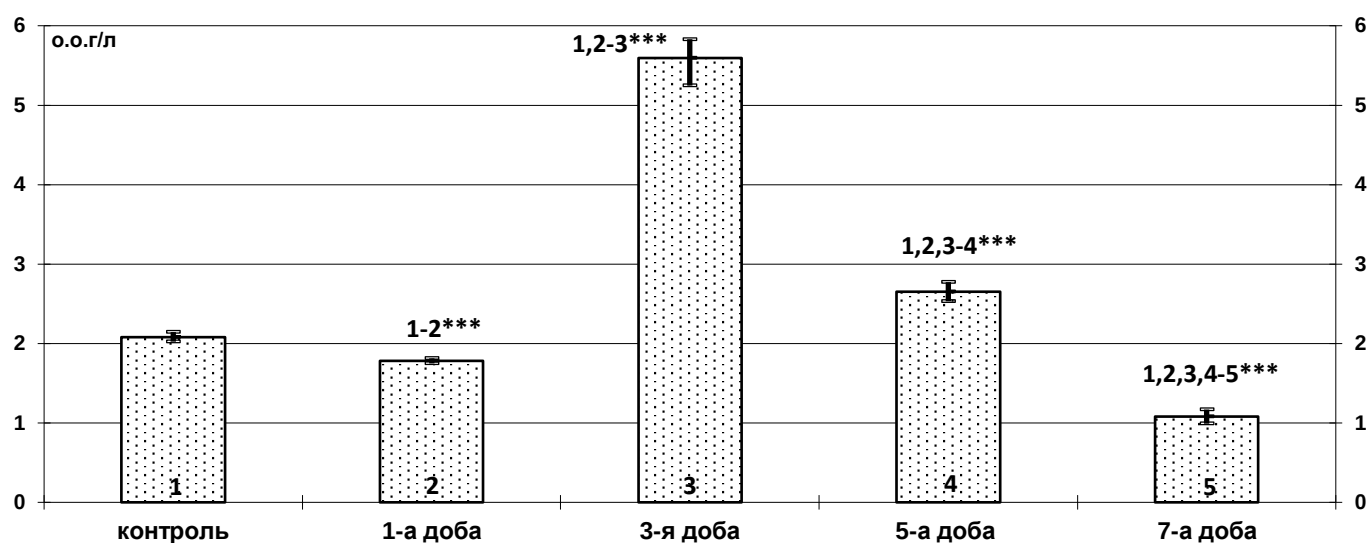


Рис. 3.2 Динаміка параметрів ОМБ (о.о.г/л) у плазмі крові експериментальних тварин у процесі розвитку гострого некротичного панкреатиту

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності Р між вказаними термінами спостереження $< 0,05$, ** - $< 0,01$, *** - $< 0,001$.

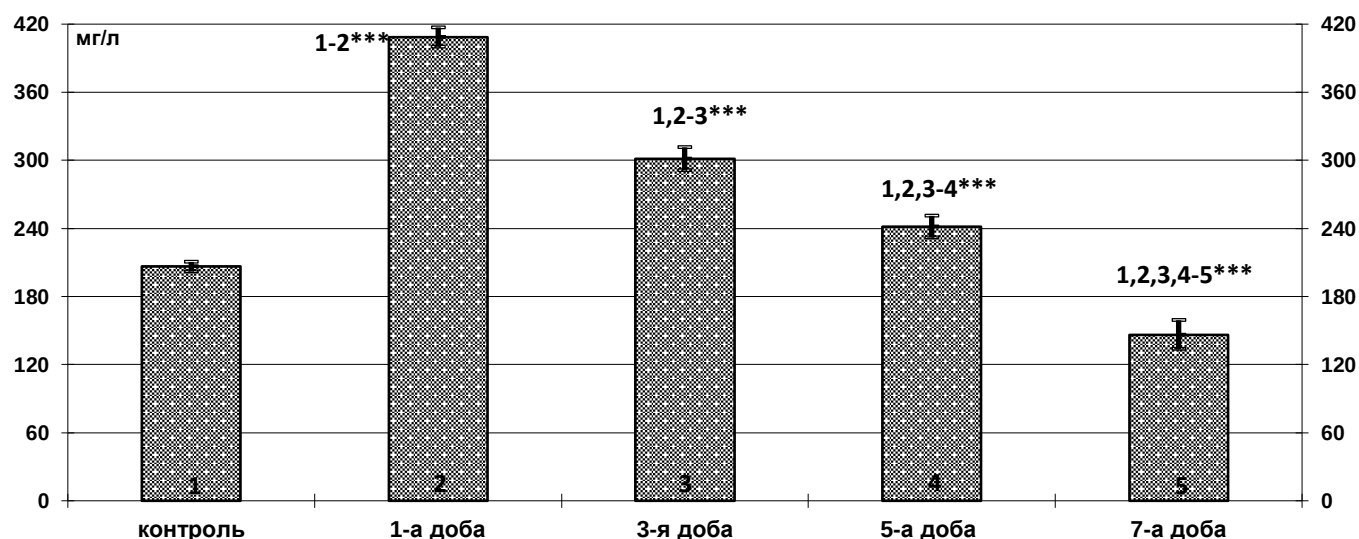


Рис. 3.3 Динаміка рівня церулоплазміну (мг/л) у плазмі крові експериментальних тварин у процесі розвитку гострого деструктивного панкреатиту

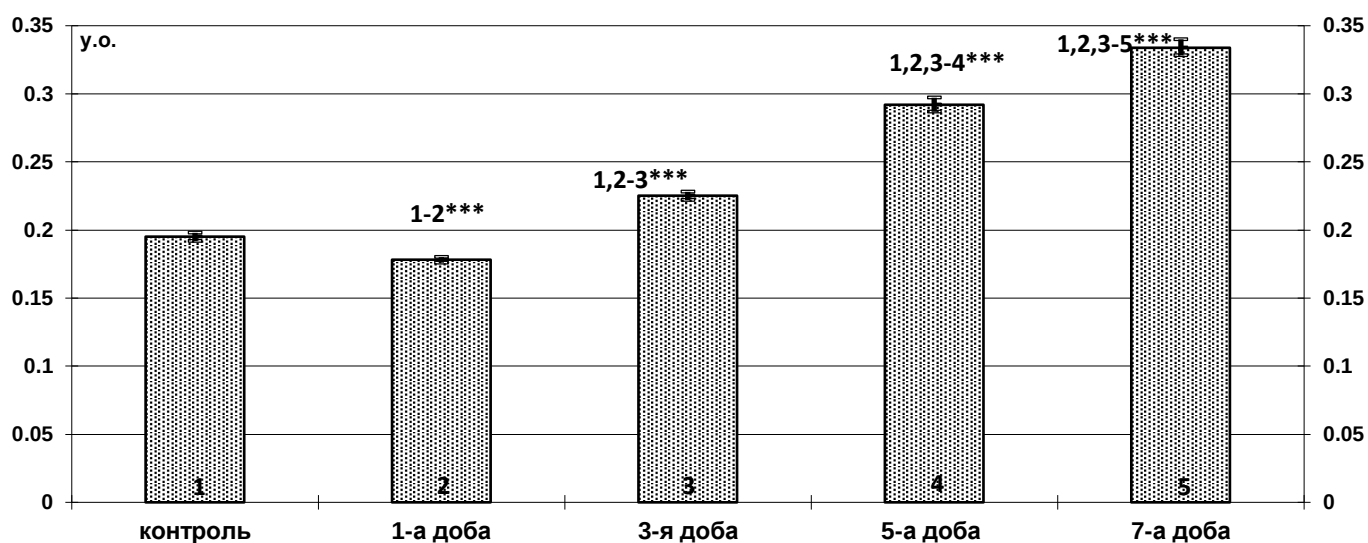


Рис. 3.4 Динаміка рівня молекул середньої маси (у.о.) у плазмі крові експериментальних тварин у процесі розвитку гострого некротичного панкреатиту

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності Р між вказаними термінами спостереження $< 0,05$, ** - $< 0,01$, *** - $< 0,001$.

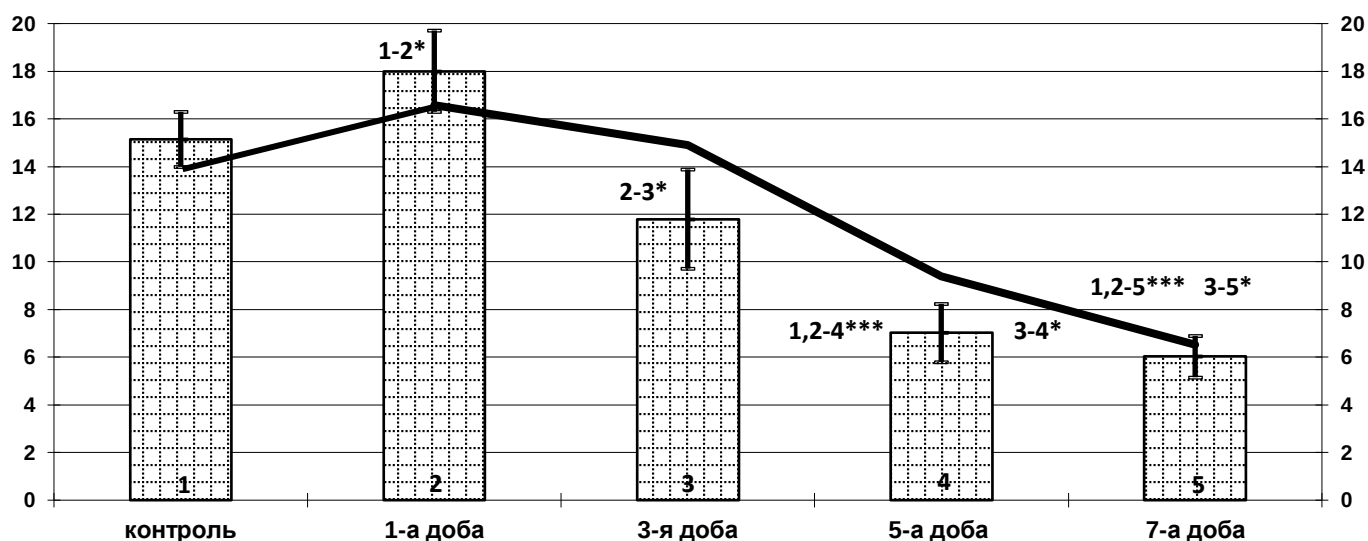


Рис. 3.5 Динаміка змін інтегрального показника активності систем пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту (коефіцієнту К) крові експериментальних тварин у процесі розвитку гострого некротичного панкреатиту

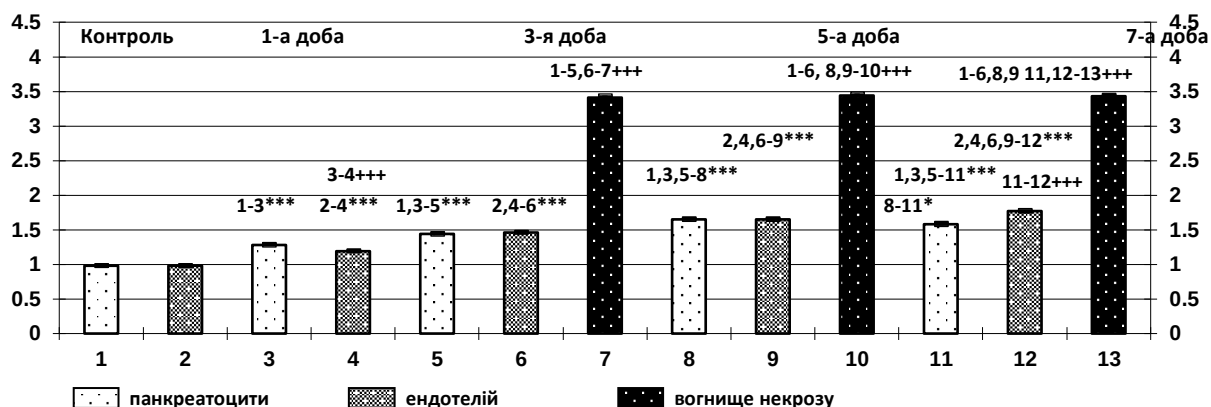


Рис. 3.6 Динаміка змін коефіцієнту R/V у тканинах підшлункової залози експериментальних тварин у процесі розвитку гострого некротичного панкреатиту

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності Р між вказаними термінами спостереження $< 0,05$, ** - $< 0,01$, *** - $< 0,001$; ++ - коефіцієнт вірогідності між вказаними тканинами $< 0,05$, ++ - $< 0,01$; +++ - $< 0,001$ (наведені тільки статистично істотні відмінності).

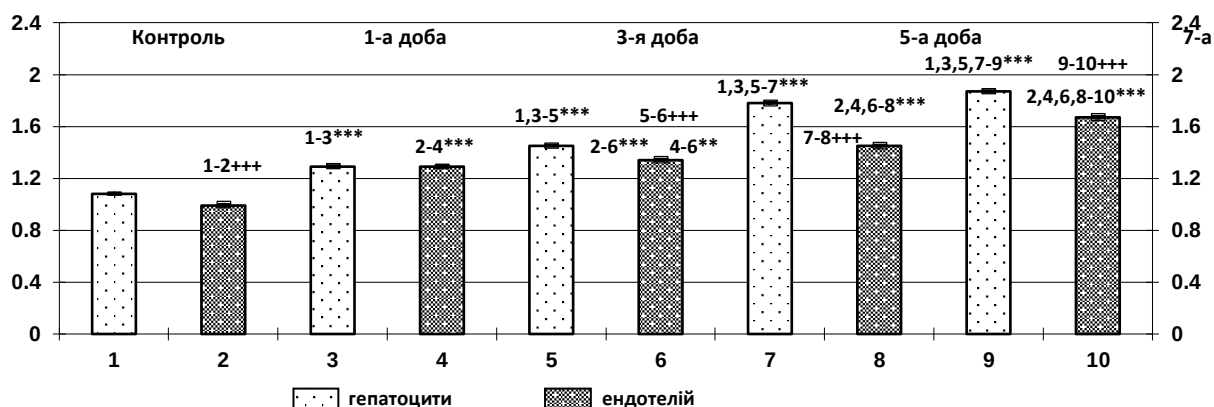


Рис. 3.7 Динаміка змін коефіцієнту R/V у тканинах печінки експериментальних тварин у процесі розвитку гострого некротичного панкреатиту

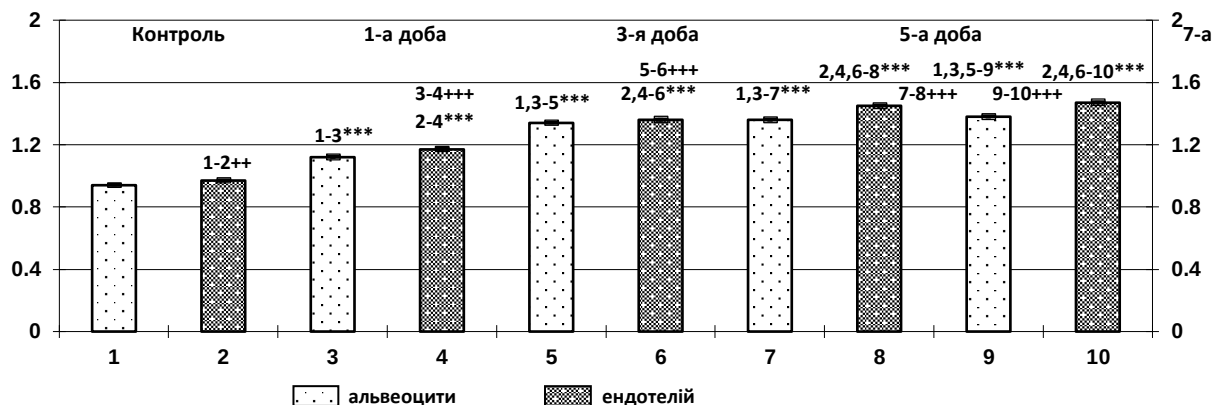


Рис. 3.8 Динаміка змін коефіцієнту R/V у тканинах легень експериментальних тварин у процесі розвитку гострого некротичного панкреатиту

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності Р між вказаними термінами спостереження $< 0,05$, ** - $< 0,01$, *** - $< 0,001$; ++ - коефіцієнт вірогідності між вказаними тканинами $< 0,05$, ++ - $< 0,01$; +++ - $< 0,001$ (наведені тільки статистично істотні відмінності).

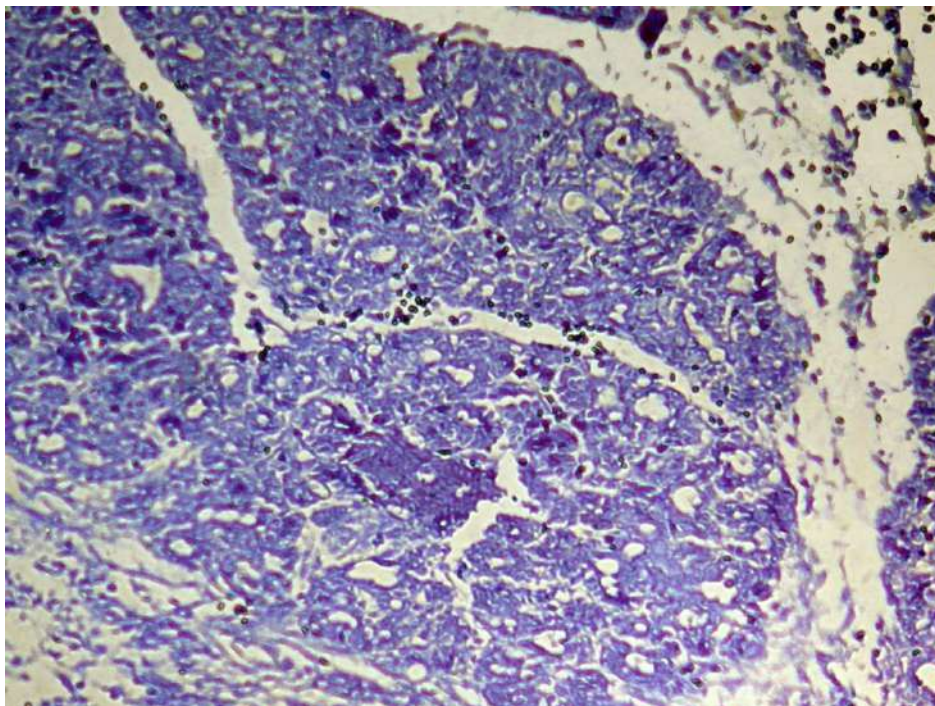


Рис. 3.9 Мікрофотографія ділянки підшлункової залози кроля через 24 год з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/B: клітини екзокринного апарату – 1,268, ендотелій кровоносних судин – 1,188. Зabarвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

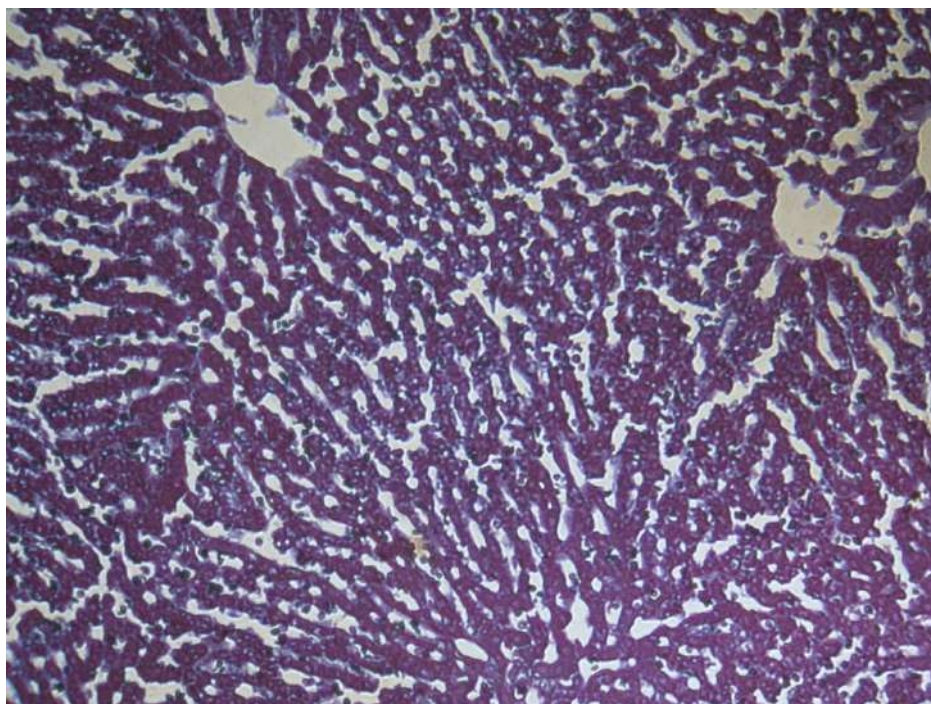


Рис. 3.10 Мікрофотографія ділянки печінки кроля через 24 год з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/B: гепатоцити – 1,287,

ендотелій кровоносних судин – 1,281. Забарвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

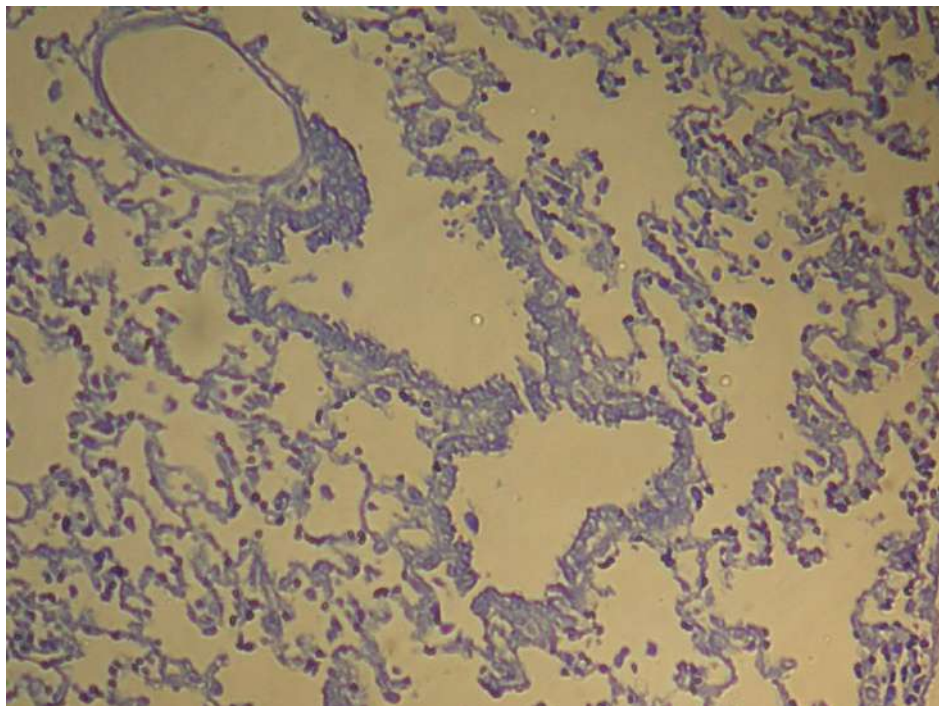


Рис. 3.11 Мікрофотографія ділянки легень кроля через 24 год з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/B: епітелій респіраторних відділів легень – 1,116, ендотелій кровоносних судин – 1,170. Забарвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

Таблиця 3.3

Корелятивні зв'язки фібринолітичної активності тканин легень, печінки та підшлункової залози через 24 год. з часу моделювання панкреатиту

№	Матеріал дослідження	1-а доба		3-я доба		7-а доба		Матеріал дослідження
		r	p	r	p	r	p	
1.	МА	0,51	p<0,05	0,14	p>0,05	0,27	p>0,05	ОМБ крові
2.	МА	-0,48	p<0,05	0,10	p>0,05	0,21	p>0,05	ЦП
3.	МА	-0,58	p<0,05	-0,52	p<0,05	-0,48	p<0,05	МСМ
4.	МА	0,64	p<0,05	0,50	p<0,05	-0,13	p>0,05	ОМБ панкреатоцитів
5.	МА	0,63	p<0,05	0,10	p>0,05	0,03	p>0,05	ОМБ ендотелію ПЗ
6.	МА	0,21	p>0,05	0,08	p>0,05	-0,50	p<0,05	ОМБ гепатоцитів
7.	МА	0,71	p<0,05	-0,03	p>0,05	-0,01	p>0,05	ОМБ ендотелію печінки
8.	МА	0,51	p<0,05	-0,02	p>0,05	0,04	p>0,05	ОМБ альвеоцитів
9.	ОМБ крові	0,58	p<0,05	0,09	p>0,05	0,52	p<0,05	ОМБ панкреатоцитів
10.	ОМБ крові	0,58	p<0,05	0,09	p>0,05	0,31	p>0,05	ОМБ ендотелію ПЗ
11.	ОМБ крові	-0,68	p<0,05	0,53	p<0,05	0,53	p<0,05	ОМБ ендотелію легень
12.	ЦП	-0,24	p>0,05	0,63	p<0,05	-0,23	p>0,05	ОМБ панкреатоцитів
13.	ЦП	-0,32	p>0,05	-0,54	p<0,05	0,16	p>0,05	ОМБ ендотелію печінки
14.	ЦП	-0,38	p>0,05	-0,18	p>0,05	-0,47	p>0,05	ОМБ ендотелію легень
15.	МСМ	0,64	p<0,05	0,59	p<0,05	0,70	p<0,05	ОМБ панкреатоцитів
16.	МСМ	0,64	p<0,05	0,59	p<0,05	0,75	p<0,05	ОМБ ендотелію ПЗ
17.	МСМ	0,06	p>0,05	0,51	p<0,05	0,34	p>0,05	ОМБ ендотелію печінки
18.	МСМ	0,17	p>0,05	0,04	p>0,05	0,10	p>0,05	ОМБ ендотелію легень
19.	ОМБ панкреатоцитів	0,99	p<0,01	0,87	p<0,01	0,90	p<0,01	ОМБ ендотелію ПЗ

Продовження таблиці 3.3

№	Матеріал дослідження	1-а доба		3-я доба		7-а доба		Матеріал дослідження
		r	p	r	p	r	p	
20.	ОМБ панкреатоцитів	0,57	p<0,05	0,49	p<0,05	0,33	p>0,05	ОМБ гепатоцитів
21.	ОМБ панкреатоцитів	0,65	p<0,05	0,51	p<0,05	0,52	p<0,05	ОМБ ендотелію печінки
22.	ОМБ панкреатоцитів	0,86	p<0,01	0,60	p<0,05	0,59	p<0,05	ОМБ альвеоцитів
23.	ОМБ панкреатоцитів	0,56	p<0,05	-0,11	p>0,05	-0,41	p>0,05	ОМБ ендотелію легень
24.	ОМБ ендотелію ПЗ	0,57	p<0,05	0,12	p>0,05	0,58	p<0,05	ОМБ гепатоцитів
25.	ОМБ ендотелію ПЗ	0,65	p<0,05	0,88	p<0,01	0,02	p>0,05	ОМБ ендотелію печінки
26.	ОМБ ендотелію ПЗ	0,76	p<0,01	0,65	p<0,05	0,54	p<0,05	ОМБ альвеоцитів
27.	ОМБ ендотелію ПЗ	0,56	p<0,05	0,50	p<0,01	-0,40	p>0,05	ОМБ ендотелію легень
28.	ОМБ гепатоцитів	0,81	p<0,05	0,10	p>0,05	0,01	p>0,05	ОМБ ендотелію печінки
29.	ОМБ гепатоцитів	0,52	p<0,05	-0,02	p>0,05	-0,48	p<0,05	ОМБ альвеоцитів
30.	ОМБ гепатоцитів	0,74	p<0,01	-0,17	p>0,05	-0,54	p<0,05	ОМБ ендотелію легень
31.	ОМБ ендотелію печінки	0,17	p>0,05	0,71	p<0,05	0,36	p>0,05	ОМБ альвеоцитів
32.	ОМБ ендотелію печінки	0,51	p<0,05	0,10	p>0,05	-0,11	p>0,05	ОМБ ендотелію легень
33.	ОМБ альвеоцитів	0,87	p<0,01	0,12	p>0,05	-0,02	p>0,05	ОМБ ендотелію легень
34.	ОМБ ділянок панкреонекрозу	-	-	0,51	p<0,05	0,49	p<0,05	МСМ
35.	ОМБ ділянок панкреонекрозу	-	-	0,73	p<0,05	0,48	p<0,05	ОМБ панкреатоцитів
36.	ОМБ ділянок панкреонекрозу	-	-	0,63	p<0,05	0,48	p<0,05	ОМБ ендотелію ПЗ
37.	ОМБ ділянок панкреонекрозу	-	-	0,55	p<0,05	0,25	p>0,05	ОМБ ендотелію печінки
38.	ОМБ ділянок панкреонекрозу	-	-	0,61	p<0,05	0,59	p<0,05	ОМБ альвеоцитів
39.	ОМБ ділянок панкреонекрозу	-	-	0,43	p>0,05	0,50	p<0,05	ОМБ ендотелію легень

Тобто, характер перебігу гострого панкреатиту в значній мірі може визначатись уже впродовж 1-ої доби його розвитку і безпосередньо залежить від інтенсивності місцевих альтераційних реакцій, зокрема від ступеню активізації ОМБ у тканинах підшлункової залози.

Окремо слід відмітити, що зріст активності ПОЛ плазми крові супроводжується значною елевацією ОМБ гепатоцитів, альвеоцитів, а також ендотеліальних клітин печінки та легень (рис. 3.7-8, рис. 3.10-11). Окрім того, сукупність наведених змін характеризується наявністю цілого ряду прямих істотних кореляційних залежностей (табл. 3.3). Це свідчить, що інтенсифікація ПОЛ призводить до запуску системних реакцій, в основі яких лежить ініціація процесів, які є чинниками потенційного розвитку гіпоксії та дисфункції в дистантних органах, зокрема легень і печінки.

Таким чином, вірогідно судити про потенційний ризик розвитку місцевих та системних патологічних ефектів надмірної активації процесів ПО на ранніх стадіях розвитку гострого панкреатиту можливо тільки за умов комплексного аналізу активності про- та антиоксидантних систем крові, а також ОМБ різних морфологічних субстратів тканин підшлункової залози і дистантних органів. Тобто, оцінка активності показників ПО у якості ранніх прогностичних маркерів важкості перебігу гострого панкреатиту повинна носити комплексний інтеграційний характер.

У контексті наведених вище патологічних процесів, особливу зацікавленість викликають особливості їх потенційного розвитку за умов несприятливих варіантів поліморфізму генів CAT1, GPx-1, SOD2 та SOD3. На нашу думку, цілком ймовірним є те, що генетично детермінована гіпопродукція антиоксидантних факторів, буде супроводжуватись швидким розвитком дисбалансу редокс-рівноваги з тенденцією до вираженого домінування прооксидантних чинників. У свою чергу, здатність останніх потенціювати інтрацелюлярну активацію панкреатичних ферментів та викликати розвиток місцевих гіпоксичних змін, визначає наведений опосередкований патологічний механізм у якості спадкового кандидатного чинника

несприятливого перебігу гострого панкреатиту. Це обґрунтовує визначення статистично значимих асоціацій алелей та генотипів генів антиоксидантної системи з ризиком розвитку важкого перебігу гострого панкреатиту та виникнення його ускладнень.

На третю добу, у порівнянні з першою, у плазмі крові спостерігалось достовірне підвищення концентрацій МА, ОМБ та МСМ, тоді як рівень ЦП статистично значуще знижувався (рис. 3.1–4). Одночасно із цим, достовірне зменшення інтегрального показника активності процесів ПОЛ вказувало на переважання прооксидантних механізмів над функціональними можливостями редукційних систем організму (рис. 3.5). Крім того, на третю добу, подібно до першої, фіксувалося прогресуюче зростання активності ОМБ у панкреатоцитах, гепатоцитах, альвеолоцитах, а також у клітинах ендотелію судин підшлункової залози, печінки й легеневої тканини (рис. 3.6–8, 3.12–15). Крім того, при проведенні гістологічного аналізу в тканинах підшлункової залози виявлялись достовірні морфологічні ознаки утворення поодиноких осередків некрозу (рис. 3.13), рівень ОМБ в яких був значно вищим порівняно з життєздатними панкреатоцитами та ендотеліальними клітинами судинного русла (рис. 3.6). Зазначені зміни активності ОМБ у різних тканинних структурах мали системний та взаємозалежний характер, що підтверджувалось численними прямими статистично значущими кореляційними зв'язками (табл. 3.3).

Наведені дані свідчать, що в умовах прогресування гострого некротичного панкреатиту найвища інтенсивність прооксидантних процесів за відсутності ефективної дії компенсаторних механізмів може розглядатися як прояв так званого «кисневого вибуху» [98]. Раптова активація вільнорадикальних перетворень пов'язана зі зростанням рівня реакційноздатних форм кисню, основними джерелами яких є активовані фагоцити та ендотеліальні клітини [98]. Очевидно, що неконтрольоване надлишкове підвищення прооксидантної активності в крові та тканинах спричиняє низку несприятливих наслідків. Окрім метаболічних, гемодинамічних та імунологічних порушень [95–98], важливим є також

ушкодження стабільності клітинних і субклітинних мембран, яке, разом із розладами трансмембранного транспорту, є одним із чинників розвитку некрозу паренхіми підшлункової залози. Цей факт підтверджується тим, що на третю добу рівень ОМБ у зонах некротичного ураження тканин підшлункової залози перевищував аналогічний показник у життєздатних панкреатоцитах та ендотеліальних клітинах у 2,5 рази,

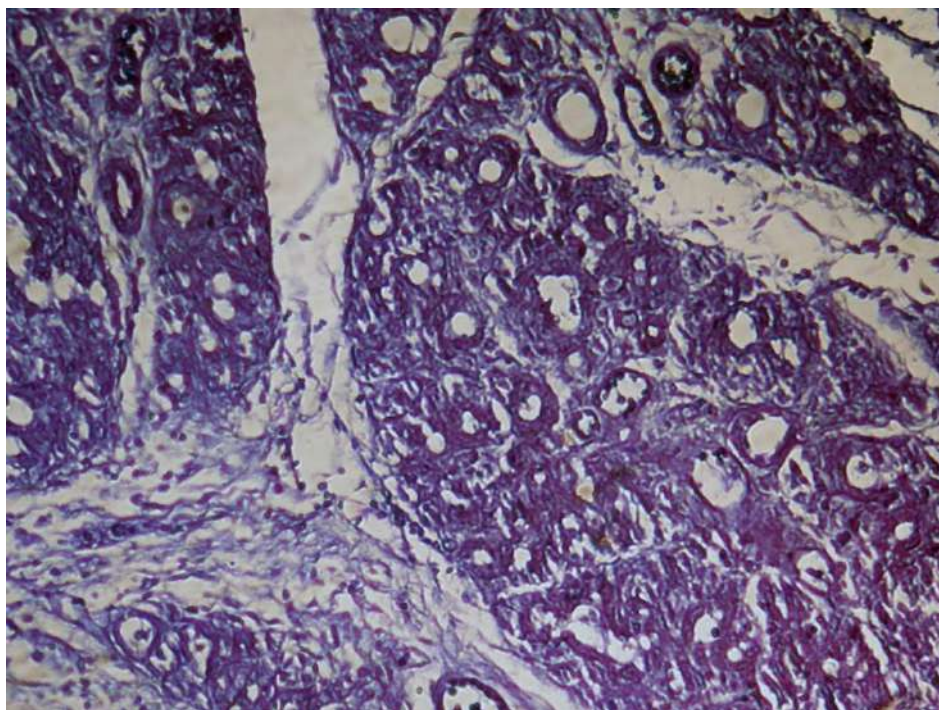


Рис. 3.12 Мікрофотографія ділянки підшлункової залози кроля через 72 год з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/B: клітини екзокринного апарату – 1,431, ендотелій кровоносних судин – 1,455. Забарвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

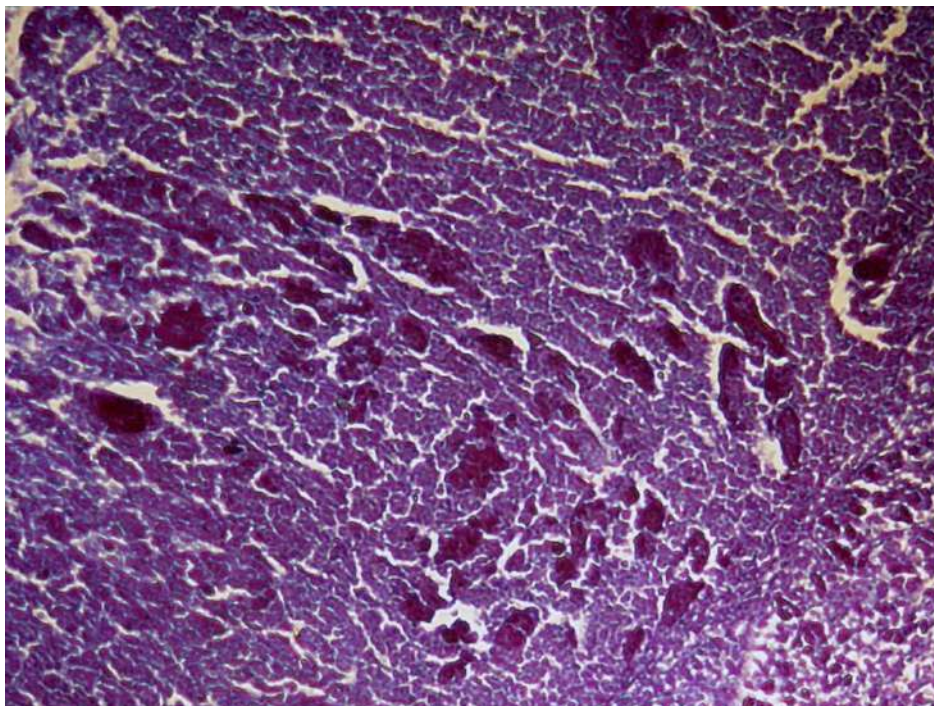


Рис. 3.13 Мікрофотографія ділянки підшлункової залози кроля через 72 год з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/B ділянок дрібновогнищцевого некрозу – 3,428. Забарвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

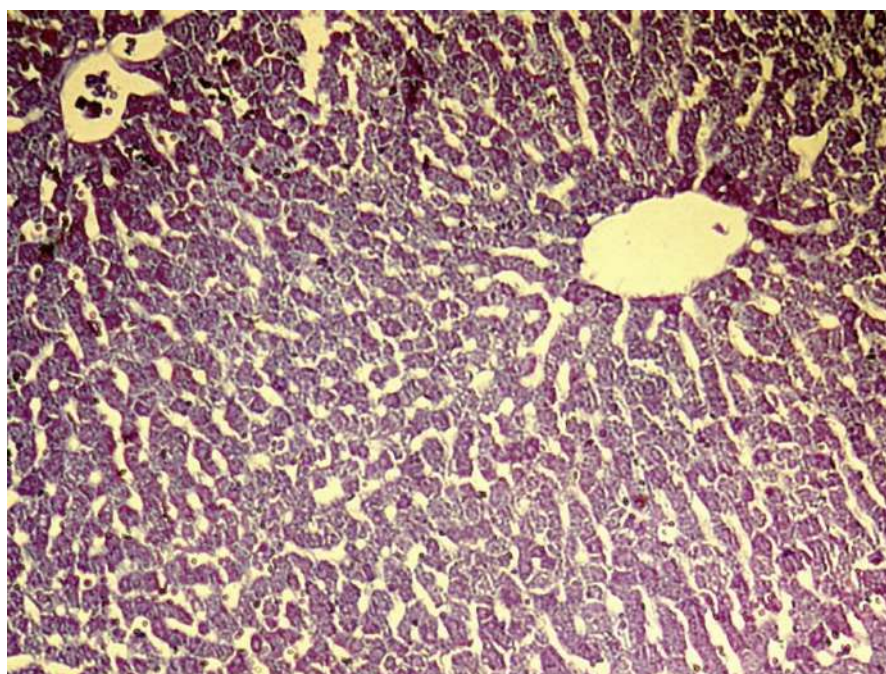


Рис. 3.14 Мікрофотографія ділянки печінки кроля через 72 год з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/B: гепатоцити – 1,455, ендотелій кровоносних судин – 1,337. Забарвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

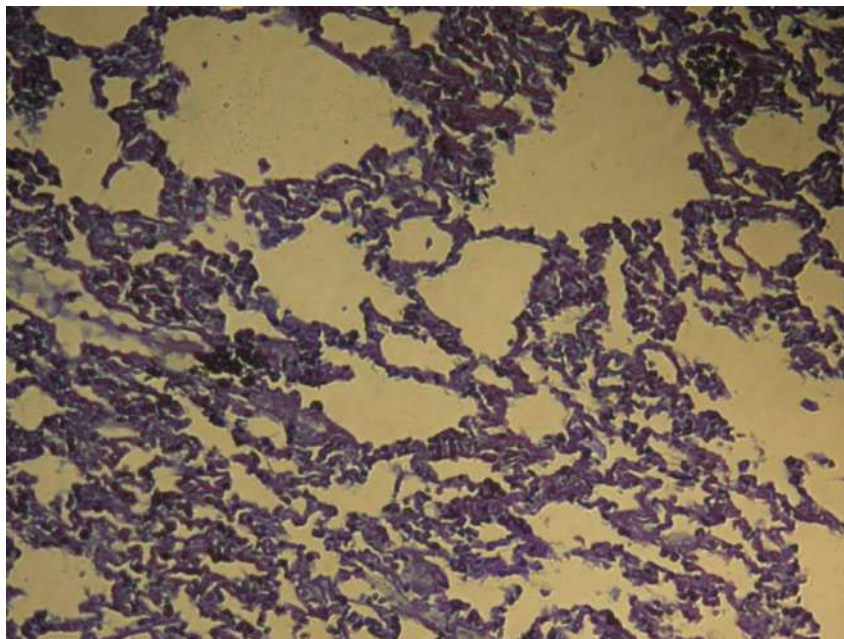


Рис. 3.15 Мікрофотографія ділянки легень кроля через 72 год з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/B: епітелій респіраторних відділів легень – 1,341, ендотелій кровоносних судин – 1,364. Забарвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

перевищуючи при цьому їх вихідні показники майже у 3,5 рази. Окрім того, ці зміни характеризувались тісними прямими істотними кореляційними залежностями (табл. 3.3).

Таким чином, викладене дозволяє розглядати різке зростання активності ОМБ тканин підшлункової залози у якості діагностичного маркеру її некротичного ураження а також критерію оцінки життєздатності панкреатичної паренхіми.

Оцінюючи роль генетичних факторів у розвитку наведених патогенетичних механізмів слід очікувати, що за умов генетично детермінованих розладів антиоксидантного захисту перебіг гострого панкреатиту, ймовірно, буде характеризуватись схильністю до більш швидкого розвитку некротичного ураження тканин підшлункової залози та раннього виникнення його системних ускладнень. Це свідчить про доцільність проведення ґрунтовних доказових клінічно-генетичних досліджень у вказаному напрямку.

З 3-ьої по 5-7-у добу у плазмі крові відмічалось істотне зниження концентрації ОМБ, ЦП нижче вихідних величин на фоні вираженої тенденції до зменшення рівня МА, який, одначе, був вищим, ніж у контролі (рис. 3.1-3). Паралельно з цим, рівень МСМ продовжував прогресивно зростати (рис. 3.4), при цьому, інтегральне значення активності процесів пероксидного окиснення демонструвало ще більш виражену та статистично достовірну тенденцію до домінування прооксидантних факторів. Окрім того, спостерігалось істотне зростання активності ОМБ тканин всіх органів (рис. 3.6-8), що супроводжувалось появою поширеного некротичного ураження панкреатичної паренхіми (рис. 3.16-17, рис. 3.20-21) та розвитком дистрофічних процесів у печінці (рис. 3.1.27, рис. 3.18, рис. 3.22) та легенях (рис. 3.1.28, рис. 3.19, рис. 3.23). При цьому, виявлялись прямі істотні кореляційні залежності, між зростанням активності ОМБ у панкреатоцитах та ендотелії підшлункової залози, а також збільшенням рівня МСМ у крові (табл. 3.3). Виявлені зміни свідчать, що розвиток поширеного панкреонекрозу супроводжувався зменшенням вмісту у плазмі крові МА та ОМБ. Таке зниження активності редокс-системи, ймовірно, відбувалось внаслідок виснаження субстратів окиснення та антиоксидантних систем у підшлунковій залозі та інших органах [98],

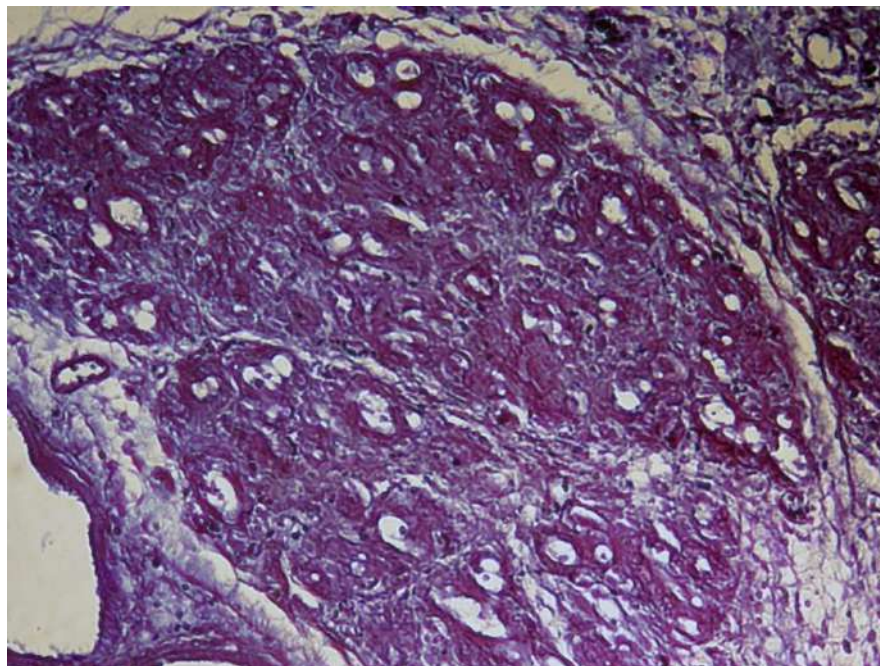


Рис. 3.16 Мікрофотографія ділянки підшлункової залози кроля через 5 діб з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/B: клітини екзокринного апарату – 1,649, ендотелій кровеносних судин – 1,657. Зabarвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

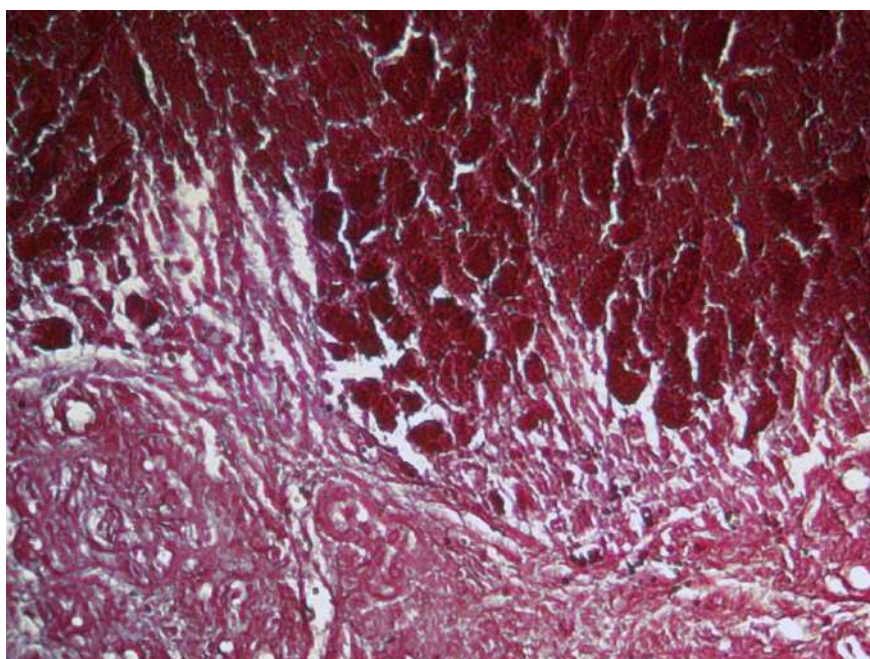


Рис. 3.17 Мікрофотографія ділянки підшлункової залози кроля через 5 діб з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/B ділянки поширеного некрозу – 3,451. Зabarвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

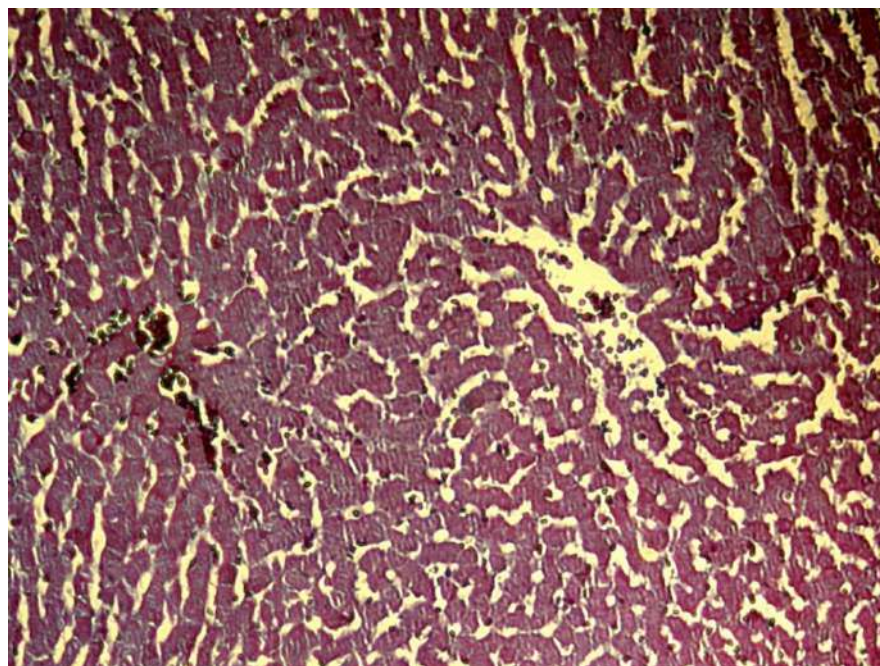


Рис. 3.18 Мікрофотографія ділянки печінки кроля через 5 діб з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/V: гепатоцити – 1,779, ендотелій кровоносних судин – 1,454. Забарвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

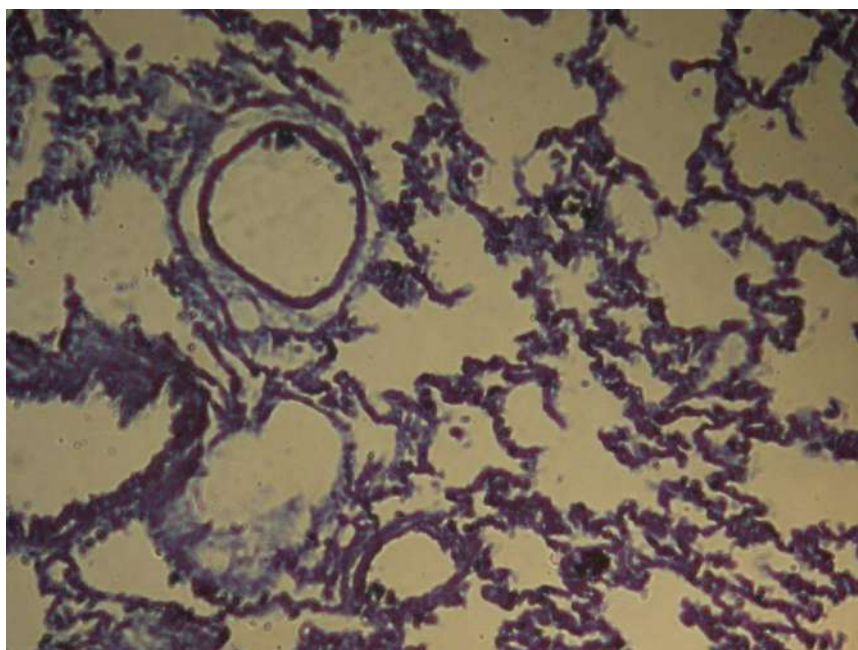


Рис. 3.19 Мікрофотографія ділянки легень кроля через 5 діб з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/V: епітелій респіраторних відділів легень – 1,362, ендотелій кровоносних судин – 1,447. Забарвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

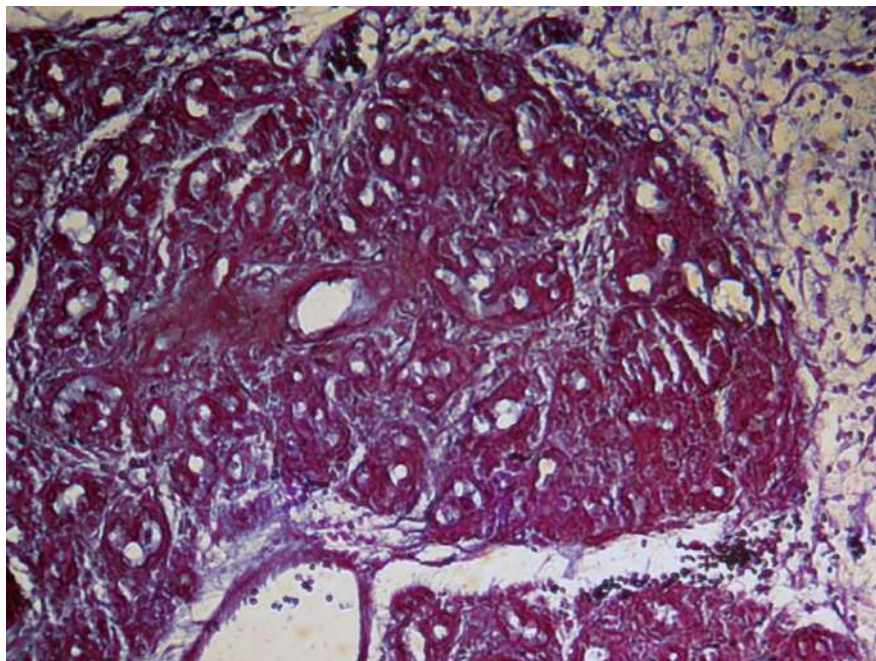


Рис. 3.20 Мікрофотографія ділянки підшлункової залози кроля через 7 діб з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/B: клітини екзокринного апарату – 1,579, ендотелій кровоносних судин – 1,772. Забарвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

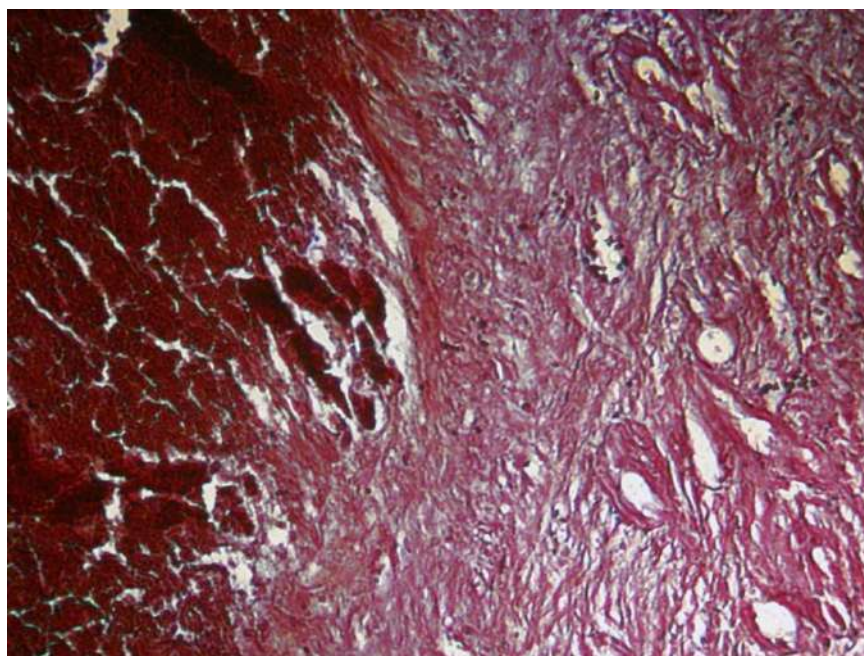


Рис. 3.21 Мікрофотографія ділянки підшлункової залози кроля через 7 діб з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/B ділянки поширеного некрозу – 3,452. Забарвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

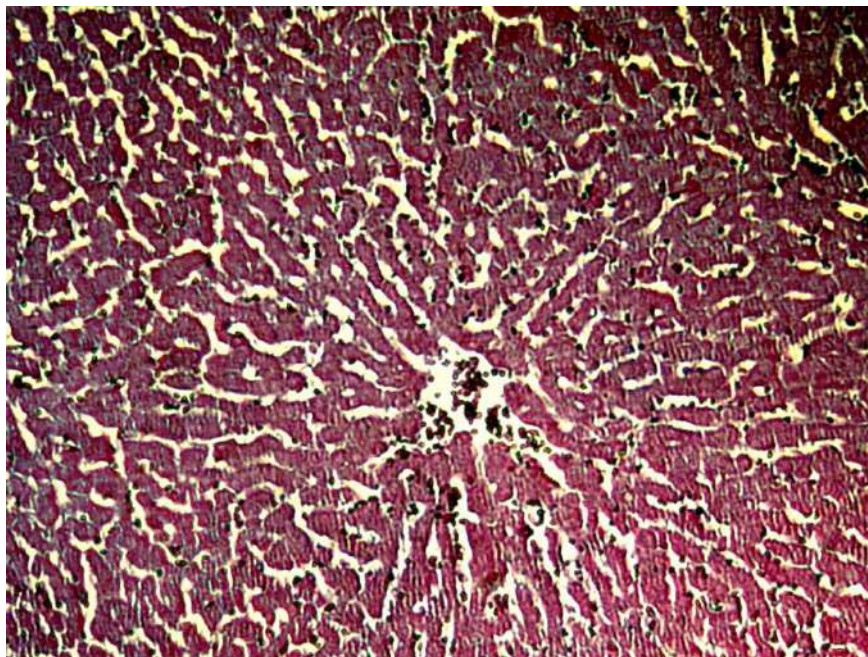


Рис. 3.22 Мікрофотографія ділянки печінки кроля через 7 діб з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/B: гепатоцити – 1,883, ендотелій кровоносних судин – 1,679. Забарвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

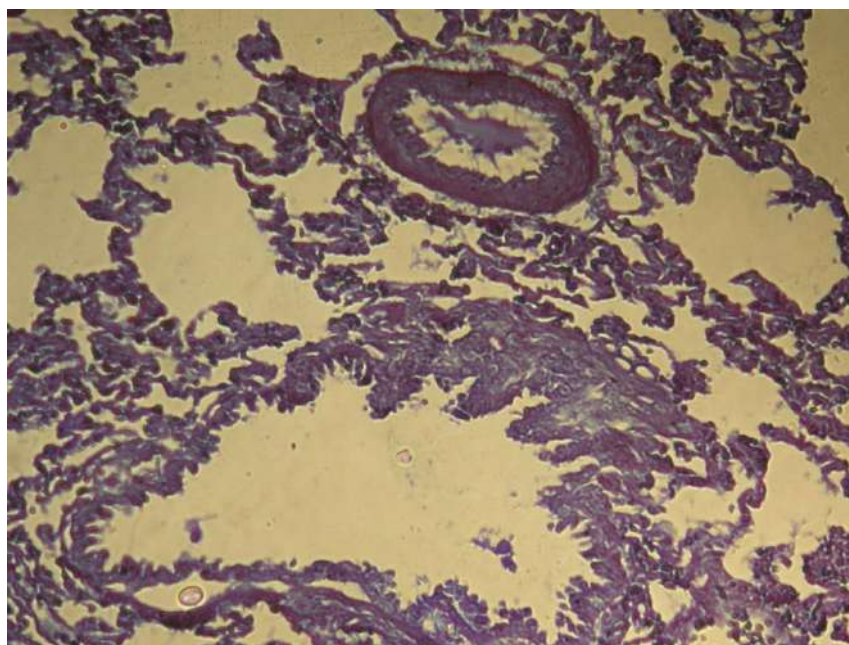


Рис. 3.23 Мікрофотографія ділянки легень кроля через 7 діб з часу моделювання гострого панкреатиту. Коефіцієнт R/B: епітелій респіраторних відділів легень – 1,385, ендотелій кровоносних судин – 1,481. Забарвлення бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.40^x, Ок.10^x.

а також за рахунок зростання МСМ, які здатні інгібувати ПОЛ, що підтверджувалось наявністю між змінами останніх двох показників істотних зворотних кореляційних залежностей (табл. 3.3). Тому, за умов гострого деструктивного панкреатиту зниження показників активності ПОЛ слід оцінювати, у якості діагностичного маркера важкого перебігу захворювання з ймовірною тенденцією до подальшого його прогресування, тобто, як несприятливу діагностично-прогностичну ознаку.

Окремо варто підкреслити, що попри виражене зниження інтенсивності редокс-процесів у крові, у тканинах всіх досліджуваних органів спостерігалось стійке прогресивне підвищення рівня активності ОМБ. Зазначені зміни супроводжувались достовірними морфологічними ознаками розгорнутого панкреонекрозу, а також проявами дистрофічних уражень у печінковій та легеневій паренхімі. Отримані результати дозволяють припустити, що інтенсивність некротичних процесів у підшлунковій залозі та формування дисфункції або недостатності віддалених органів тісно асоціюється з рівнем ОМБ та ступенем вираженості синдрому ендогенної інтоксикації. Ймовірність цього підтверджується наявністю численних статистично значущих прямих кореляцій між зазначеними параметрами (табл. 3.3).

Значну увагу привертає той факт, що на початкових етапах формування гострого панкреатиту активність процесів пероксидного окиснення ліпідів достовірно і прямо корелює з рівнем ОМБ у панкреатоцитах та ендотеліальних клітинах підшлункової залози. Водночас із розвитком некротичних змін у паренхімі підшлункової залози та подальшим їхнім ускладненням зазначена кореляція поступово втрачається. Це, з високим ступенем імовірності, може свідчити про те, що раннє посилення пероксидних процесів ініціює активацію ОМБ у тканинах залози, що, у свою чергу, запускає місцевий альтераційний каскад. Надалі цей патологічний процес підсилюється ендогенними нефізіологічними тригерами та набуває універсального характеру ушкодження, що охоплює як паренхіматозні елементи підшлункової залози, так і структури віддалених органів. Ймовірний

механізм ушкоджувальної дії зростання рівнів ОМБ у тканинах може полягати в активації убіквітин-протеасомного протеолізу, що реалізується за участі енергозалежних АТФ-залежних протеїназ [69–71]. Як в ядрі, так і в цитоплазмі ця система просторово та функціонально відділена від протеолітичних ферментів, які організовані в протеасоми [70,73]. Останні виконують дві основні функції: вивільняють клітину від дефектних, ушкоджених і мутаційних білків – деструктивна функція та здійснюють деградацію цілого ряду регуляторних білків – регуляторна функція [70,73]. Разом з тим, у нефізіологічних умовах убіквітин-залежний протеоліз може носити не захисний (регуляція швидкості транскрипції та клітинного циклу, апоптозу, процесів проліферації, диференціації та репарації, імунної системи), а, навпаки, ушкоджуючий характер [69,71].

Виявлена послідовність розвитку альтераційних пероксидних механізмів може також пояснювати особливості патоморфологічної трансформації панкреатичної паренхіми за умов прогресування гострого некротичного панкреатиту, які наведені у розділі 3.1.1. Зокрема, враховуючи особливості альтераційного впливу різних ланок редокс-системи правомірною є думка, що зростання активності ПОЛ зумовлює функціональні та структурні зміни біоліпідних мембран і є одних з провідних чинників розвитку жирового панкреонекрозу, а елевация інтенсивності ендотеліальної ОМБ призводить до ураження капілярного русла, порушення його проникності та розвитку місцевої гіпоксії, що є тригерним механізмом виникнення геморагічного панкреонекрозу. Тобто, розвиток жирового та геморагічного панкреонекрозу є взаємопов'язаними нерозривними процесами, ступінь вираженості яких на різних стадіях розвитку гострого некротичного панкреатиту визначається інтенсивністю специфічних індукторних чинників, зокрема ПОЛ та ОМБ.

Таким чином, за умов прогресуючого розвитку некротичного панкреатиту зростання активності ОМБ у підшлунковій залозі, печінці та легенях є одним з провідних механізмів патологічного ураження тканин цих органів. Наявність такого «прихованого» потенційно фатального внутрішньотканинного альтераційного

механізму обґрунтовує доцільність та необхідність розробки адекватних лікувальних підходів до його нейтралізації, зокрема, напрацювання ефективних методів системного та місцевого антиоксидантного та антипротеолітичного впливу.

ВИСНОВКИ

У магістерській роботі узагальнено результати експериментальних досліджень окремих механізмів патогенезу гострого панкреатиту.

Розвиток гострого некротичного панкреатиту в експерименті впродовж перших 5-и діб характеризується підвищенням активності процесів пероксидації ліпідів та білків, що проявляється підвищенням концентрації малонового альдегіду у плазмі крові (з $13,62 \pm 0,26$ до $34,37 \pm 0,86$ мкмоль/л, $p < 0,001$).

Прогресування гострого панкреатиту супроводжується достовірним зростанням окиснювальної модифікації білків у панкреатоцитах (коефіцієнт R/V зростає на 168,4%, $p < 0,001$), гепатоцитах (коефіцієнт R/V зростає на 164,8%, $p < 0,001$), альвеолоцитах (коефіцієнт R/V зростає на 144,7%, $p < 0,001$) та ендотеліоцитах (коефіцієнт R/V зростає на 168,8%, $p < 0,001$), що є одним з провідних механізмів їх ураження.

Узагальнюючи одержані результати досліджень можна зробити висновки:

- на ранніх стадіях розвитку гострого панкреатиту вірогідно судити про потенційний ризик розвитку місцевих та системних патологічних ефектів надмірної активації процесів ПО можливо тільки за умов комплексного аналізу активності про- та антиоксидантних систем крові, а також ОМБ різних морфологічних субстратів тканин підшлункової залози і дистантних органів. Тобто, оцінка активності показників ПО у якості ранніх прогностичних маркерів важкості перебігу гострого панкреатиту повинна носити комплексний інтеграційний характер;
- за умов гострого некротичного панкреатиту одним з механізмів ураження епітеліальних клітин екзокринного апарату та ендотелію кровоносних судин підшлункової залози є невинно прогресуюче зростання активності ОМБ у її тканинах, що дозволяє розглядати оцінку цього показника у якості діагностичного маркеру панкреонекрозу, а також, як критерій оцінки

життєздатності панкреатичної паренхіми;

- за умов прогресуючого розвитку гострого некротичного панкреатиту зростання активності ОМБ у печінці та легенях є одним з провідних механізмів дистрофічного ураження їх тканин та розвитку органної недостатності;
- розвиток поширеного панкреонекрозу та дисфункції/недостатності дистантних органів корелює з активністю ОМБ і важкістю синдрому ендогенної інтоксикації;
- зростання активності ОМБ у тканинах підшлункової залози та дистантних органів є одним з провідних чинників місцевого та системного прогресування гострого некротичного панкреатиту. Наявність такого «прихованого» потенційно фатального внутрішньотканинного альтераційного механізму обґрунтовує доцільність та необхідність розробки адекватних лікувальних підходів до його нейтралізації, зокрема, напрацювання ефективних методів системного та місцевого антиоксидантного та антипротеолітичного впливу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Годлевський А.І. Оптимізація лікувально-діагностичних та тактичних принципів курації гострого панкреатиту біліарної етіології у хворих з цукровим діабетом / А.І. Годлевський, С.І. Саволук, Я.В. Томашевський // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, Ч. 2. – С. 210-214.
2. Місце термінової ендоскопічної папілосфінктеротомії у комплексному лікуванні гострого панкреатиту та його ускладнень / В.В. Петрушенко, Я.М. Пашинський, В.С. Собко, С.В. Ходаківський // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, Ч. 2. – С. 181-183.
3. Шапринський В.О. Етапний підхід до вибору антибактеріальної терапії в лікуванні перитоніту / В.О. Шапринський, М.С. Комаровський // Анатомія клінічна та оперативна хірургія. – 2014. – Т.13, № 1. – С. 68-70.
4. Waele D. Acute pancreatitis / D. Waele, J. Jan // Current Opinion in Critical Care. – 2014. – Vol. 20, Iss. 2. – P. 189-195.
5. Андрющенко В.П., Когут Л.М., Андрющенко Д.В. Принцип етапності в хірургічному лікуванні гострого панкреатиту та його ускладнень із застосуванням мініінвазійних та традиційних операційних технологій //Харківська хірургічна школа. – 2013. - № 2. - С. 64-66
6. Міщенко В.В. Підходи до лікування гострого деструктивного інфікованого панкреатиту / В.В. Міщенко, В.В. Грубник, Р.Ю. Вододюк // Шпитальна хірургія. – 2013. - № 2. – С. 79-81.
7. Сучасні підходи до ендоскопічного дренування псевдокист підшлункової залози / М.Ю. Ничитайло, П.В. Огородник, О.П. Кондратюк [та ін.] // Клін. хірургія. – 2013. - № 7. – С. 13-15.
8. Дацюк О.І. Особливості інфузійної терапії у хворих за тяжкого гострого деструктивного панкреатиту / О.І. Дацюк, В.О. Шапринський, І.П. Шлапак // Клін. хірургія. – 2013. - № 9. – С. 22-25.Комплексная профилактика острого панкреатита

после рентгенэндоскопических транспапилярных вмешательств / Б.О. Матвийчук, А.И. Кушнирук, И.Я. Клецко [та ін.] // Український журнал хірургії. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 84-89.

9. Федорків М.Б. Аналіз смертності у хворих з гострим панкреатитом // М.Б. Федорків / Шпитальна хірургія. – 2014. – Т. 66, № 2. – С. 66-69.

10. Treatment options for acute pancreatitis / J. Bakker, Y. Issa, H.C. van Santvoort [et al.] // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. - 2014. – Vol.11. – P. 462-469.

11. Дронов А.И. Особенности патогенетического подхода к лечению острого некротического панкреатита / А.И. Дронов, И.А. Ковальская, В.Ю. Уваров, А.И. Горлач // Український журнал хірургії. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 145-149.

12. Осадець В.С. Зміни показників клітинного імунітету організму у хворих на гострий біліарний панкреатит / В.С. Осадець // Український журнал хірургії. – 2013. – Т. 20, № 1. – С. 98-100.

13. Функциональное состояние системы гемостаза у больных, оперированных по поводу псевдокист поджелудочной железы / Б.С. Запорожченко, В.Г. Шевченко, О.Б. Зубков [та ін.] // Клін. хірургія. – 2013. - № 10. – С. 14-17.

14. Чорномидз А.В. Роль вільних радикалів у прогресуванні перебігу гострого панкреатиту / А.В. Чорномидз // Український журнал хірургії. – 2013. – Т. 20, № 1. – С. 38-43.

15. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis / M.S. Petrov, S. Shanbhag, M. Chakraborty [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – P. 813–820.

16. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study / B.U. Wu, O.J. Bakker, G.I. Papachristou [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2011. – Vol. 171. – P. 669–676.

17. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients / J.K. Sun, X.W. Mu, W.Q. Li [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19. – P. 917–922.

18. Solomon S. Genetics of pancreatitis: an update for clinicians and genetic

counselors / S. Solomon S, D. Whitcomb // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2012. – Vol. 14. – P.112-117.

18. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis / H. Witt, S. Beer, J. Rosendahl [et al.] // Nat. Genet. – 2013. – Vol. 45. – P. 1216-1222.

19. Whitcomb D. Genetic risk factors for pancreatic disorders / D. Whitcomb // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144. – P. 1292-1297.

20. High incidence of PRSS1 and SPINK1 mutations in Korean children with acute recurrent and chronic pancreatitis / Y. Lee, K. Kim, J. Choi [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2011. – Vol. 52. – P. 478-481.

21. The prevalence of cationic trypsinogen (PRSS1) and serine protease inhibitor, Kazal type 1 (SPINK1) gene mutations in Polish patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis / A. Gasiorowska, R. Talar-Wojnarowska, L. Czupryniak [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2011. – Vol. 56. – P. 894-901.

22. Szmola R. Uncertainties in the classification of human cationic trypsinogen (PRSS1) variants as hereditary pancreatitis-associated mutations / R. Szmola, M. Sahin-Toth // J. Med. Genet. – 2010. – Vol. 47. - P. - 348-350.

23. Liu J. A Comprehensive Study Indicates PRSS1 Gene Is Significantly Associated with Pancreatitis / J. Liu, H. Zhang // Int. J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 10, N 8. – P. 981-987.

24. Frequency of *SPINK1* N34S mutation in acute and recurrent acute pancreatitis / P. Rai, A. Sharma, A. Gupta, R. Aggarwal // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2014. – Vol. 21, N 9. – P. 663-668.

25. Pedig

26. Screening of R122H and N29I Mutations in the PRSS1 Gene and N34S Mutation in the SPINK1 Gene in Mexican Pediatric Patients With Acute and Recurrent Pancreatitis / C.A. Sanchez-Ramirez, S.E. Flores-Martinez, A.G.Garcia-Zapien [et al.] // Pancreas. - 2012. – Vol. 41. – P. 707-711.

27. Identification of a Novel Frame-Shift Mutation in PRSS1 Gene in Han Patients with Autoimmune Pancreatitis / F. Gao, Y. Li, G. Wang [et al.] // Current Molecular Medicine.

- 2014. - Vol. 14, N 3 – P. 340-348. Тамм Т.И. Патогенетическое обоснование принципов консервативной терапии у больных острым деструктивным панкреатитом / Т.И. Тамм, В.В. Непомнящий, И.Н. Мамонтов // Харківська хірургічна школа. – 2007. - №1. – С.18-20.
28. Плегуча О.М. Деструктивний панкреатит: основи комплексного лікування / О.М. Плегуча, Р.І. Сидорчук, М.Д. Плегуча – Чернівці: БДМУ, 2008. –260 с.
29. Вовк К.В. Фактори патогенезу хронічного панкреатиту в практиці сімейного лікаря / К.В. Вовк, О.В. Сокруто, Є.Я. Ніколенко, В.М. Савченко // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. – 2009. – № 879. Сер.: Медицина. – Вип. 18. – С. 49 -58.
30. Lerch M. Early trypsinogen activation in acute pancreatitis / M. Lerch, F. Gorelick // J. Med. Clin. North Am. - 2000. – Vol. 84. P. 549-563.
31. Kereszturi E. Intracellular autoactivation of human cationic trypsinogen mutants causes reduced trypsinogen secretion and acinar cell death / E. Kereszturi, M. Sahin-Toth // J. Biol. Chem. – 2009. - Vol. 284. – P. 33392–33399.
32. Gaiser S. Pancreas: Intracellular activation of trypsinogen in transgenic mice induces acute but not chronic pancreatitis / G. Sebastian, J. Daniluk, L.Yan [et al.] // Gut. – 2011. – Vol. 60. – P. 1379-1388.
33. Halangk W. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis / W. Halangk // J. Clin. Invest. - 2000. – Vol. 106. – P. 773-781.
34. Криворучко И.А. Роль оксида азота и перекисного окисления липидов в патогенезе экспериментального острого панкреатита / И.А. Криворучко, А.А. Федорович // Клін. хірургія. – 2005. - №1. - С.58-62.
35. Вивчення ролі перекисного окиснення ліпідів в патогенезі гострого панкреатиту в експерименті / О.І. Дронов, О.А. Скомаровський, Т.В. Берегова, В.Я. Шпак // Клін. хірургія. – 2009. - № 7-8. – С. 36-38. Костюк Г.Я.
36. Лігоненко О.В. Обмін кальцію і стан перекисного окиснення ліпідів при гострому панкреатиті / О.В. Лігоненко, І.І. Дігтяр // Клін. хірургія. – 2009. - № 7 – 8. С. 86-88. Association of antioxidant enzyme gene polymorphisms and glutathione status

- with severe acute pancreatitis / S.H. Rahman, K. Ibrahim, M. Larvin [et al.] // *Gastroenterology*. - 2004. - Vol. 126, № 5. - P. 1312-1322.
37. Petersen O.H. Aberrant Ca^{2+} signalling through acidic calcium stores in pancreatic acinar cells / O.H. Petersen, O.V. Gerasimenko, A.V. Tepikin, J.V. Gerasimenko // *Cell Calcium*. – 2011. – Vol. 50. - P 193–199.
38. Dawra R. Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis / R. Dawra, R. Sah, V. Dudeja [et al.] // *Gastroenterology* 2011. – Vol. 141. – P. 2210–2217.
39. Ji B. Digesting new information about the role of trypsin in pancreatitis / B. Ji, C. Logsdon // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 108. – P. 832-837.
40. Dawra R. Deletion of trypsinogen T7 significantly decreases trypsin activation pancreatic necrosis in caerulein induced pancreatitis / R. Dawra, V. Dudeja, A. Saluja // *Pancreas*. - 2009. - Vol. 38. - P. 992–993.
41. Mareninova O. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis / O. Mareninova, K. Hermann, S. French [et al.] // *J. Clin. Invest.* -2009. - Vol. 119. – P. 3340–3355.
42. Sah R. Caerulein-Induced Chronic Pancreatitis Does Not Require Intra-Acinar Activation of Trypsinogen in Mice / R. Sah, V. Dudeja, R. Dawra, A. Saluja // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144. – P. 1076–1085.
43. Masahiko H. The role of trypsin, trypsin inhibitor, and trypsin receptor in the onset and aggravation of pancreatitis / H. Masahiko, O. Masaki, B. Hideo // *J. Gastroenterology*. – 2010. - Vol. 41, N. 9. – P. 832-836.
44. Hashimoto D. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells / D. Hashimoto, M. Ohmuraya, M. Hirota [et al.] // *J. Cell Biol.* – 2008. Vol. 181. – P 1065–1072.
- Huanchen S. Trypsin is the culprit of multiple organ injury with severe acute pancreatitis / S. Huanchen , M. Qingyong, K. Rajiv // *J. Medical hypotheses*. – 2009. – Vol. 72, N. 2. – P. 180-182.

45. Wang G. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis / G. Wang, C. Gao, D. Wei [et. al.] // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, №12. - P. 1427-1430.
 46. Lowenfels A. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology and prognosis / A. Lowenfels, P. Maisonneuve, T. Sullivan // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2009. - Vol. 11, № 2. – P. 97-103.
 47. Chang JWY. Diagnosing acute pancreatitis: amylase or lipase? / JWY. Chang, CH. Chung // Hong Kong j. emerg. med. – 2011. - Vol. 18, № 1. – P. 20-25.
 48. Smith R. Should serum pancreatic lipase replace serum amylase as a biomarker of acute pancreatitis? / R. Smith, J. Southwell-Keely, D. Chesher // ANZ J. Surg. - 2005. Vol. 75, № 6. P. - 399-404.
 49. Witt H. Alpha-1 antitrypsin genotypes in patients with chronic pancreatitis / H. Witt, A. Kage, W. Luck, M. Becker // Scand. J. Gastroenterol. – 2002. Vol. 37. – P. 356-359.
 50. Perlmutter D. Alpha- 1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment / D. Perlmutter // Clin. Liver Dis. – 2004. - N 8. – P. 839-59.
 51. Loachimescu O., Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency/ O. Loachimescu, J. Stoller. - 2005. - N 2. – P. 263-75.
 52. Zagariya A.M. Characterization of serine/cysteine protease inhibitor α_1 -antitrypsin from meconium-instilled rabbit lungs / A. Zagariya, R. Bhat, E. Zhabotynsky [et al.] // Journal of Cellular Biochemistry. – 2005. – Vol. 96, N 1. - P. 137–144.
 53. Audrain M.A. Analysis of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): frequency and specificity in a sample of 191 homozygous (PiZZ) alpha1-antitrypsin-deficient subjects / M.A. Audrain, R. Sesboue, T.A. Baranger [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16, N 1. – P. 39–44.
 54. Fregonese L., Stolk J. Hereditary alpha-1 -antitrypsin deficiency and its clinical consequences / L. Fregonese, J. Stolk // Orphanet J. Rare Dis. – 2008. - N 3. P. 16-25.
- Макєєва Н.І. Роль системи протеїназа - інгібітор протеїназ у формуванні хронічного захворювання нирок різного походження у дітей / Н.І. Макєєва // Современная педиатрия. – 2009. – Т. 27, № 5. – С. 165-168.

55. Alpha 2 macroglobulin, the main serum antiprotease, binds beta 2 microglobulin, the light chain of the class I major histocompatibility complex, which is involved in human disease / A. Goulin_Charnet, D. Laune, C. Granier [et al.] // J. Clin. Sci. – 2000. – Vol. 98. – P. 427-433.
 56. Birkenmeier G. Targetting the proteinase inhibitor and immune modulatory function of human alpha 2_macroglobulin / G. Birkenmeier // Mod. Asp. Immunobiol. – 2001. - N 2. – P. 32-36.
 57. Протеолитические ферменты и апоптоз / К.Н. Веремеенко, В.Е. Досенко, В.С. Нагибин [и соавт.] // Укр. біохім. журн. - 2003. - Т. 75, № 6. - С. 10—24.
 58. A DNA polymorphism at the alpha2_macroglobulin gene is associated with the severity of rheumatoid arthritis / I. Zapico, E. Coto, A. Rodriguez [et al.] // - J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27, N 10. – P. 2308-2311.
 59. Бугаенко О.А. Острый панкреатит: биохимические маркеры и патогенетические подходы к лечению с использованием ингибиторов протеиназ / О.А. Бугаенко, М.И. Федосов, И.И. Фомочкина [и соавт.] // Клін. хірургія. - 2009. - № 10. - С. 47-53.
 60. Кухарчук О. Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально–месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: автореферат дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.00.16 / Олександр Леонідович Кухарчук; Одеський державний медичний університет. – Одеса, 1996.– 36 с.
 61. Рябий С.І. Роль змін тканинного протеолізу в розвитку неспроможності кишкових швів / С.І. Рябий, Л.І. Гайдич // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 23-26.
- Сидорчук Р.И. Системы протеолиза-фибринолиза экссудата брюшинной полости, париетальной и висцеральной брюшины и их роль в патогенезе спаечной болезни / Р.И. Сидорчук, А.М. Плегуча, А.С. Паляница, О.Й. Хомко, Р.П. Кнут // Український журнал хірургії. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 218-223.

62. Debigare R. Proteolysis, the ubiquitin-proteasome system, and renal diseases / R. Debigare, S. Price // *J. Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2003. - Vol. 285, № 1. - P. 1-8.
63. Tanaka K. The proteasome: overview of structure and functions / K. Tanaka // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* - 2009. - Vol. 85, № 1. - P. 12-36.
64. Marfany G. Much to know about proteolysis: intricate proteolytic machineries compromise essential cellular functions / G. Marfany, R. Farms, E. Salido [et al.] // *J. Biochem. Soc. Trans.* - 2008. - Vol. 36, № 5. - P. 781-785.
65. Dupont D.M. Biochemical properties of plasminogen activator inhibitor-1 / D.M. Dupont, J.B. Madsen, T. Kristensen [et al.] // *J. Front Biosci.* - 2009. - Vol. 1, № 14. - P. 1337-1361.
66. Inobe T. Defining the geometry of the two-component proteasome degron / T. Inobe, S. Fishbain, S. Prakash, A. Matouschek // *J. Nature Chemical Biology.* - 2011 – Vol. 7. – P. 161-167.
67. Веремеенко К.Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике / К.Н. Веремеенко. - Киев: «Здоров'я», 1971. - 217 с.
68. Akbasheva O.E. Parameters of plasma blood proteolysis and phenotypes of alphas₁-proteinase inhibitor in children with duodenal ulcer / O.E. Akbasheva // *Biomed. Khim.* - 2007. - Vol. 53, № 3. - P. 338-344.
69. Doherty F. The ubiquitin-proteasome pathway of intracellular proteolysis / F. Doherty, S. Dawson, R. Mayer // *J. Essays Biochem.* - 2003. - Vol. 38. - P. 51-63.
70. Kobayashi H. A soybean Kunitz trypsin inhibitor reduces tumor necrosis factor- α production in ultraviolet-exposed primary human keratinocytes / H. Kobayashi, R. Yoshida, Y. Kanada [et al.] // *J. Exp. Dermatol.* - 2005. - Vol. 14, № 10. - P. 765-774.
71. Doucet A. Protease proteomics: revealing protease in vivo functions using systems biology approaches / A. Doucet, C.M. Overall // *Mol. Aspects Med.* 2008. - Vol. 29, № 5. - P. 339-358.
72. Chondrogianni N., Gonos E. Proteasome activation as a novel antiaging strategy / N. Chondrogianni, E. Gonos // *J. IUBMB Life.* - 2008. - Vol. 60, № 10. - P. 651-655. Li W.

Polyubiquitin chains: functions, structures, and mechanisms / W. Li, Y. Ye // J. Cell Mol. Life Sci. - 2008. - Vol. 65, № 15. - P. 2397-2406.

73. Wiedow O. Neutrophil serine proteases: potential key regulators of cell signalling during inflammation / O. Wiedow, U. Meyer-Hoffert // J. Intern. Med. - 2005. - Vol. 257, №4. - P. 319-328.

74. Davis A. CI inhibitor: biologic activities that are independent of protease inhibition / A. Davis, S. Cai, D. Liu // J. Immunobiology. - 2007. - Vol. 212, № 4. - P. 313-323.

75. Hanson W.M. Rigidification of a flexible protease inhibitor variant upon binding to trypsin / W.M. Hanson, G.J. Domek, M.P. Horvath, D.P. Goldenberg // J. Mol. Biol. - 2007. - Vol. 366. - P. 230-243.

76. Soreide K. Proteinase-activated receptor 2 (PAR-2) in gastrointestinal and pancreatic pathophysiology, inflammation and neoplasia / K. Soreide // Scand. J. Gastroenterol. - 2008. - Vol. 43, № 8. - P. 902-909.

77. Urban S. Core principles of intramembrane proteolysis: comparison of / rhomboid and site-2 family proteases / S. Urban, Y. Shi // Curr. Opin. Struct. Biol. - 2008. - Vol. 18, №4. - P. 432-441.

78. Wouters D. CI inhibitor: just a serine protease inhibitor? New and old considerations on therapeutic applications of CI inhibitor / D. Wouters, I. Wagenaar-Bos, M. van Ham, S. Zeerleder // Expert. Opin. Biol. Ther. - 2008. - Vol. 8, № 8. - P. 1225-1240.

79. Yang L. Expression and purification of natural N-terminal recombinant bovine pancreatic trypsin inhibitor from *Pichia pastoris* / L. Yang, W. Dong, J. He, X. Ren, W. Yan // Biol. Pharm. Bull. - 2008. - Vol. 31. - P. 1680-1685.

80. Zavasnik-Bergant T. Cystatin protease inhibitors and immune functions / T. Zavasnik-Bergant // J. Front. Biosci. - 2008. - Vol. 1, № 13. - P. 4625-4637.

81. Masahiko H. The role of trypsin, trypsin inhibitor, and trypsin receptor in the onset and aggravation of pancreatitis / H. Masahiko, O. Masaki, B. Hideo // J. Gastroenterology. - 2010. - Vol. 41, N. 9. - P. 832-836.

82. Romney G. An Updated Concept of Coagulation With Clinical Implications / G. Romney, M. Glick // J. Am. Dent. Assoc. - 2009. - Vol. 140. - P. 567-574. Vine A. Recent

- advances in hemostasis and thrombosis / A. Vine // J. Retinal and Vitreous Diseases. – 2009. – Vol. 29, № 1. – P. 356-360.
83. Zorio E., Gilabert-Estelles J., Espana F., Ramon L.A., Cosin R., Estelles A. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms // Curr. Med. Chem. 2008. Vol. 15, № 9. P. 923-929.
84. Bauer K.A. New Anticoagulants / K.A. Bauer // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2006. – P. 450-456.
85. Green D. Coagulation cascade / D. Green // Hemodialysis International. - 2006. – № 10. – P. 32–34.
86. Hashimoto D. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells / D. Hashimoto, M. Ohmuraya, M. Hirota [et al.] // J. Cell Biol. – 2008. Vol. 181. – P 1065–1072.
87. Karthikeyan G. New oral anticoagulants: not quite there yet / G. Karthikeyan, J. Eikelboom, J. Hirsh // Pol. Arch. Med. Wewn. - 2009. – Vol. 119, № 1-2. – P. 53-58.
88. Wajima T. A Comprehensive Model for the Humoral Coagulation Network in Humans / T. Wajima, G. Isbister, S. Duffull // Clinical Pharmacology and Therapeutic's. – 2009. – Vol. 86, № 3. - P. 290-298.
89. Wereszczynska-Siemiatkowska U. The importance of interleukin-18, glutathione peroxidase and selenium concentration changes in acute pancreatitis / U. Wereszczynska-Siemiatkowska, B. Mroczko, A. Siemkowski [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2004. – Vol. 49. – P. 642—650.
90. Окисно модифіковані білки за гістохімічними даними у нирках щурів при інтоксикації тетрахлорметаном і дії мелатоніну та настоянки ехінацеї // Мацьопа І., Григор'єва Н., Давиденко І. [та ін.] / Вісник львівського ун-ту. Серія біологічна. - 2010. - Вип. 54. - С. 69-74.
91. Давиденко І.С. Гістохімічні особливості окиснювальної модифікації білків у клітинах ниркового клубочка при гострому післяінфекційному гломерулонефриті / І.С. Давиденко, О.М. Давиденко // Бук. мед. Вісник. – 2012. – Т.16., № 3 (63), Ч.2. – С.106-108. Arun K.T. Oxidative stress, pathway genes and chronic renal insufficiency in

- Indians with Type 2 diabetes / K.T. Arun, Pushlata Prasad, B.K. Thelma [et al.] // J Diabetes Complications. - 2009. - V.23. - P. 104
92. Leopold A. Oxidative Risk for Atherothrombotic Cardiovascular Disease / Jane A. Leopold, M.D. and Joseph Loscalzo et al. // Biol Med. - 2009. - V. 47(12). - P.1673-1706.
93. Granger, J. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators / J. Granger, D. Remick // Shock. – 2005. – Vol. 24, suppl. 1. – P. 45-51.
94. Different profile of cytokine synthesis according to the severity of acute pancreatitis / R. Laveda, J. Martinez, C. Munoz [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 34. – P. 5309-5313.
95. Mentula, P. Markers of inflammation and immunosuppression as predictors of organ failure in human acute pancreatitis: acad. diss. / P. Mentula ; University of Helsinki. – Helsinki, 2005. – 89 p.
96. Role of tumor necrosis factor-[alpha] in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence / G. Malleo, E. Mazzon, A. K. Siriwardena [et al.] // Shock. – 2007. – Vol. 28, № 2. – P. 130-140.
97. The role of TLR activation in inflammation / I. Sabroe, L. C. Parker, S. K. Dower [et al.] // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214, № 2. – P. 126-135.
98. A cascade of cytokines mediates mechanical inflammatory hypernociception in mice / T. M. Cunha, W. A. Verri, J. S. Silva [et. al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. –Vol. 102, № 5. – P. 1755-1760.
99. Glutathione S-transferase mu null genotype affords protection against alcohol induced chronic pancreatitis / M. Verlaan, R.H.M. te Morsche, H.M.J. Roelofs [et al.] //Am. J. Med. Genet. 2003. - Vol. 120A. - P. 34-39.
100. Sakari K. The signal sequence polymorphism of the MnSOD gene is associated with the degree of carotid atherosclerosis / K. Sakari, P. Markku, K. Pirjo [et al.] // Atherosclerosis. - 2003. - V. 168. - P. 147-152.
101. Masami N. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography / N. Masami, N. Rimei, // Cardiovascular Diabetology. - 2007. - V. 6. - P. 23.

102. Arun K.T. Oxidative stress pathway genes and chronic renal insufficiency in Asian Indians with Type 2 diabetes / K.T. Arun, Pushlata Prasad, B.K. Thelma [et al.] // J Diabetes Complications. - 2009. - V.23. - P. 104.
103. Мешишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікацій білків плазми крові / І.Ф. Мешишен // Бук. мед. вісник. – 1999. – Т.2, № 1. – С. 187-197
104. Давиденко І.С. Гістохімічні особливості окиснювальної модифікації білків у клітинах ниркового клубочку при післяінфекційному гострому гломерулонефриті / І.С. Давиденко, О.М. Давиденко // Бук. мед. Вісник. – 2012. – Т.16., № 3 (63), Ч.2. – С.106-108.
105. Окисномодифіковані білки за гісто-хімічними даними у нирках щурів при інтоксикації тетра-хлорметаном і дії мелатоніну та настоянки ехінацеї пурпурової // Мацьопа І., Григор'єва Н., Давиденко І. [та ін.] / Вісник львівського ун-ту. Серія біологічна. - 2010. - Вип. 54. - С. 69-74.
106. Пат. 38260 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб вимірювання у тканині печінки окиснювальної модифікації білків / Давиденко І.С., Мешишен І.Ф., Ленга Е.Л.; заявник та патентовласник Буковинський державний медичний університет. Заявка № u200810681; заявл. 27.08.2008; опубл. 25.12.2008. - Бюл. № 24.
107. Мармоза А.Т. Практикум з математичної статистики / А.Т. Мармоза. – К.: Кондор, 2004. – 264 с.
108. Кашуба М.О., Корда М.М. Основи медичної статистики та проведення комп'ютерного статистичного аналізу даних статистичними програмами Ч1, Укрмедкнига, 2022 – С. 98-117.
109. Cai Y. Oxidative stress and acute pancreatitis (Review) / Cai Y, Yang F, Huang X // Biomed Rep. – 2024. – Vol. 21, № 2. – P. 124. Xia CC. Reactive oxygen species and oxidative stress in acute pancreatitis: Pathogenesis and new therapeutic interventions / Xia CC, Chen HT, Deng H, Huang YT, Xu GQ // World J Gastroenterol. – 2024. – Vol. 30, № 45.

110. Cho SO. Oxidative stress induces apoptosis via calpain- and caspase-3-mediated cleavage of ATM in pancreatic acinar cells / Cho SO, Lim JW, Kim H // *Free Radic Res.* – 2020.
111. Kong L. Sitagliptin activates the p62-Keap1-Nrf2 signalling pathway to alleviate oxidative stress and excessive autophagy in severe acute pancreatitis-related acute lung injury / Kong L, Deng J, Zhou X, Cai B, Zhang B, Chen X, Chen Z, Wang W // *Cell Death Dis.* – 2021. – Vol. 12, № 10. – P. 928.
112. Niu X. Bufalin alleviates inflammatory response and oxidative stress in experimental severe acute pancreatitis through activating Keap1-Nrf2/HO-1 and inhibiting NF- κ B pathways / Niu X, Sun W, Tang X, Chen J, Zheng H, Yang G, Yao G // *Int Immunopharmacol.* – 2024. – Vol. 142, Pt A.
113. Jin H. Matrine alleviates oxidative stress and ferroptosis in severe acute pancreatitis-induced acute lung injury by activating the UCP2/SIRT3/PGC1 α pathway / Jin H, Zhao K, Li J, Xu Z, Liao S, Sun S // *Int Immunopharmacol.* – 2023. – Vol. 117.
114. Zhou J. Signal Pathways and Markers Involved in Acute Lung Injury Induced by Acute Pancreatitis / Zhou J, Zhou P, Zhang Y, Wang G, Fan Z // *Dis Markers.* – 2021. – Vol. 2021.
115. Pădureanu V. Role of antioxidants and oxidative stress in the evolution of acute pancreatitis (Review) / Pădureanu V, Florescu DN, Pădureanu R, Ghenea AE, Gheonea DI, Oancea CN // *Exp Ther Med.* – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 197.
116. Burzyński J. Putative molecular targets for vitamin A in neutralizing oxidative stress in acute and chronic pancreatitis – a systematic review / Burzyński J, Fichna J, Tarasiuk A // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* – 2023. – Vol. 396, № 7.
117. Gao L. The Challenges and Effects of Ascorbic Acid Treatment of Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical and Clinical Studies / Gao L, Chong E, Pendharkar S, Phillips A, Ke L, Li W, Windsor JA // *Front Nutr.* – 2021. – Vol. 8. Xu Y. Identification of Biomarkers Associated with Oxidative Stress and Immune Cells in Acute Pancreatitis / Xu Y, Song J, Gao J, Zhang H // *J Inflamm Res.* – 2024. – Vol. 17.

118. Silva-Vaz P. Plasmatic Oxidative and Metabonomic Profile of Patients with Different Degrees of Biliary Acute Pancreatitis Severity / Silva-Vaz P, Jarak I, Rato L, Oliveira PF, Morgado-Nunes S, Paulino A, Castelo-Branco M, Botelho MF, Tralhão JG, Alves MG, Abrantes AM // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, № 6.
119. Li Y. A novel ROS-Related chemiluminescent semiconducting polymer nanoplatform for acute pancreatitis early diagnosis and severity assessment / Li Y, Yin B, Song Y, Chen K, Chen X, Zhang Y, Yu N, Peng C, Zhang X, Song G, Liu S // *J Nanobiotechnology*. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 173.
120. Jin H. Matrine alleviates oxidative stress and ferroptosis in severe acute pancreatitis-induced acute lung injury by activating the UCP2/SIRT3/PGC1 α pathway / Jin H, Zhao K, Li J, Xu Z, Liao S, Sun S // *Int Immunopharmacol*. – 2023. – Vol. 117.
121. Yang Y. Urolithin A protects severe acute pancreatitis-associated acute cardiac injury by regulating mitochondrial fatty acid oxidative metabolism in cardiomyocytes / Yang Y, Hu Q, Kang H, Li J, Zhao X, Zhu L, Tang W, Wan M // *MedComm (2020)*. – 2023. – Vol. 4.
122. Yang Y. Sestrin2 balances mitophagy and apoptosis through the PINK1-Parkin pathway to attenuate severe acute pancreatitis / Yang Y, Peng Y, Li Y, Shi T, Xu N, Luan Y, Yin C // *Cell Signal*. – 2025. – Vol. 126.
123. Qiu M. Hyperlipidemia exacerbates acute pancreatitis via interactions between P38MAPK and oxidative stress / Qiu M, Huang Y, Zhou X, Yu J, Li J, Wang W, Zippi M, Fiorino S, Hong W // *Cell Signal*. – 2025.
124. Tian Y. Hydrogen, a Novel Therapeutic Molecule, Regulates Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis / Tian Y, Zhang Y, Wang Y, Chen Y, Fan W, Zhou J, Qiao J, Wei Y // *Front Physiol*. – 2021. – Vol. 12.
125. Guo J. USP33 promotes caerulein-induced apoptotic, oxidative and inflammatory injuries in acute pancreatitis by deubiquitinating TRAF3 / Guo J, Qu H, Cui P, Xue Y // *Shock*. – 2024.
- Liu W. Liver injury associated with acute pancreatitis: The current status of clinical evaluation and involved mechanisms / Liu W, Du JJ, Li ZH, Zhang XY, Zuo HD // *World J Clin Cases*. – 2021. – Vol. 9, № 34.

126. Silva-Vaz P. Multifactorial Scores and Biomarkers of Prognosis of Acute Pancreatitis: Applications to Research and Practice / Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 1.
127. Malheiro F. Circulating Blood Lymphocytes and Acute Pancreatitis Severity: A Systematic Review / Malheiro F, Nascimento ML, Carmo A, Borrego LM // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, № 10.
128. Mititelu A. Role of Interleukin 6 in Acute Pancreatitis: A Possible Marker for Disease Prognosis / Mititelu A, Grama A, Colceriu MC, Bența G, Popoviciu MS, Pop TL // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 15.
129. Li G. Role of Interleukin-17 in Acute Pancreatitis / Li G, Chen H, Liu L, Xiao P, Xie Y, Geng X, Zhang T, Zhang Y, Lu T, Tan H, Li L, Sun B // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12.
130. Fu X. Interleukin-22 and acute pancreatitis: A review / Fu X, Xiu Z, Xu H // *Medicine (Baltimore).* – 2023. – Vol. 102, № 44.
131. Zhou X. Damage associated molecular patterns and neutrophil extracellular traps in acute pancreatitis / Zhou X, Jin S, Pan J, Lin Q, Yang S, Ambe PC, Basharat Z, Zimmer V, Wang W, Hong W // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol. 12.
132. Glaubitz J. Immune response mechanisms in acute and chronic pancreatitis: strategies for therapeutic intervention / Glaubitz J, Asgarbeik S, Lange R, Mazloun H, Elsheikh H, Weiss FU, Sandler M // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 14.
133. Wu Y. Molecular mechanisms of pain in acute pancreatitis: recent basic research advances and therapeutic implications / Wu Y, Han C, Luo R, Cai W, Xia Q, Jiang R, Ferdek PE, Liu T, Huang W // *Front Mol Neurosci.* – 2023. – Vol. 16.
134. Li H. New insights into regulatory cell death and acute pancreatitis / Li H, Wu D, Zhang H, Li P // *Heliyon.* – 2023. – Vol. 9, № 7.
135. Li H. Ferroptosis and its emerging roles in acute pancreatitis / Li H, Lin Y, Zhang L, Zhao J, Li P // *Chin Med J (Engl).* – 2022. – Vol. 135, № 17. Chen F. Mitochondrial dysfunction in pancreatic acinar cells: mechanisms and therapeutic strategies in acute

- pancreatitis / Chen F, Xu K, Han Y, Ding J, Ren J, Wang Y, Ma Z, Cao F // *Front Immunol.* – 2024. – Vol. 15.
136. Ferrero-Andrés A. NLRP3 Inflammasome-Mediated Inflammation in Acute Pancreatitis / Ferrero-Andrés A, Panisello-Roselló A, Roselló-Catafau J, Folch-Puy E // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 15.
137. Zhang T. Association between autophagy and acute pancreatitis / Zhang T, Gan Y, Zhu S // *Front Genet.* – 2023. – Vol. 14.
138. Zhu L. Molecular mechanism and potential role of mitophagy in acute pancreatitis / Zhu L, Xu Y, Lei J // *Mol Med.* – 2024. – Vol. 30, № 1. – P. 136.
139. Yuan X. Autophagy in Acute Pancreatitis: Organelle Interaction and microRNA Regulation / Yuan X, Wu J, Guo X, Li W, Luo C, Li S, Wang B, Tang L, Sun H // *Oxid Med Cell Longev.* – 2021.
140. Papantoniou K. Understanding the Role of NLRP3 Inflammasome in Acute Pancreatitis / Papantoniou K, Aggeletopoulou I, Michailides C, Pastras P, Triantos C // *Biology (Basel).* – 2024. – Vol. 13, № 11.
141. Liu Q. Long-chain fatty acids – The turning point between ‘mild’ and ‘severe’ acute pancreatitis / Liu Q, Gu X, Liu X, Gu Y, Zhang H, Yang J, Huang Z // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 10, № 11.
142. Gu X. Ferroptosis exacerbates hyperlipidemic acute pancreatitis by enhancing lipid peroxidation and modulating the immune microenvironment / Gu X, Huang Z, Ying X, Liu X, Ruan K, Hua S, Zhang X, Jin H, Liu Q, Yang J // *Cell Death Discov.* – 2024. – Vol. 10, № 1.
143. Yu X. Viral pancreatitis: research advances and mechanisms / Yu X, Wang M, Kong Q // *Front Microbiol.* – 2024. – Vol. 14.
144. Gerasimenko JV. The role of Ca²⁺ signalling in the pathology of exocrine pancreas / Gerasimenko JV, Gerasimenko OV // *Cell Calcium.* – 2023. – Vol. 112.
145. Petersen OH. The 2022 George E Palade Medal Lecture: Toxic Ca²⁺ signals in acinar, stellate and endogenous immune cells are important drivers of acute pancreatitis / Petersen OH // *Pancreatol.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 1–8. Petersen OH. The roles

- of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas / Petersen OH, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Gryshchenko O, Peng S // *Physiol Rev.* – 2021. – Vol. 101, № 4.
146. Mihoc T. Pancreatic Morphology, Immunology, and the Pathogenesis of Acute Pancreatitis / Mihoc T, Latcu SC, Secasan CC, Dema V, Cumpanas AA, Selaru M, Pirvu CA, Valceanu AP, // *Biomedicines.* – 2024. – Vol. 12, № 11.
147. Gui M. Pathogenesis and Therapy of Coagulation Disorders in Severe Acute Pancreatitis / Gui M, Zhao B, Huang J, Chen E, Qu H, Mao E // *J Inflamm Res.* – 2023. – Vol. 16. – P. 57–67.
148. Tang Q. Hyperlipidemia, COVID-19 and acute pancreatitis: A tale of three entities / Tang Q, Gao L, Tong Z, Li W // *Am J Med Sci.* – 2022. – Vol. 364, № 3. – P. 257–263.
149. Otsuka Y. Pancreatic colonization of fungi in the development of severe acute pancreatitis / Otsuka Y, Kamata K // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol. 12.
150. Liu W. Liver injury associated with acute pancreatitis: The current status of clinical evaluation and involved mechanisms / Liu W, Du JJ, Li ZH, Zhang XY, Zuo HD // *World J Clin Cases.* – 2021. – Vol. 9, № 34.
151. Liu D. The Mechanism of Lung and Intestinal Injury in Acute Pancreatitis: A Review / Liu D, Wen L, Wang Z, Hai Y, Yang D, Zhang Y, Bai M, Song B, Wang Y // *Front Med (Lausanne).* – 2022. – Vol. 9.
152. Zaman S. Acute pancreatitis: pathogenesis and emerging therapies / Zaman S, Gorelick F // *J Pancreatol.* – 2024. – Vol. 7, № 1
153. Zhang WG. The role of autophagy in pancreatic diseases / Zhang WG, Wu QZ, Shao BZ // *Front Pharmacol.* – 2024. – Vol. 15.
154. Joseph TT. Melatonin: the placental antioxidant and anti-inflammatory / Schuch V, Hossack DJ, Chakraborty R, Johnson EL. // *Front Immunol.* – 2024
155. Максим'юк В. В. Зміни протеолітичної активності плазми крові та тканин за умов експериментального панкреатиту / В. В. Максим'юк, І. Ю. Полянський, В. В. Тарабанчук, П. В. Мороз // *Галицький лікарський вісник.* - 2012. - Т. 19, число 2. - С. 55-59.