

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ**

**факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра мікробіології, вірусології та імунології**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему:

**СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ІМУНОПА-
ТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

Виконав: здобувач вищої освіти групи

ЛДм21(1,5д) 02

спеціальності 224 Технології медичної діагнос-
тики та лікування

освітньої програми Лабораторна діагностика

Михайло ІГНАТЕНКО

Керівник: кандидат фармацевтичних наук,

старший науковий співробітник,

доцент кафедри мікробіології, вірусології та іму-
нології

Олена КОШОВА

Рецензент: кандидат біологічних наук,

старший науковий співробітник,

доцент ЗВО кафедри нормальної та патологічної
фізіології

Валентина ЧІКІТКІНА

Харків-2024

АНОТАЦІЯ

Михайло ІГНАТЕНКО. Сучасні аспекти лабораторної діагностики імунопатогенезу хронічного панкреатиту – Рукопис.

Кваліфікаційна робота: 61 с., 6 табл., 1 рис., 159 посилань на літературу.

Об'єкт дослідження – імунологічні і біохімічні показники при різних формах хронічного панкреатиту.

Предмет дослідження – біохімічні, імунологічні прояви ХП.

Проведено аналіз літератури щодо етіологічних, патогенетичних чинників хронічного панкреатиту. Проаналізовано особливості порушень імунної системи за різних форм ХП. Досліджено динаміку основних маркерів каменеутворення, кальцифікації і апоптозу та показників імунної системи при різних формах ХП.

Ключові слова: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, імунологічні маркери, маркери каменеутворення, кальцифікації і апоптозу.

ABSTRACT

Mykhailo IGNATENKO. Modern aspects of laboratory diagnostics of the immunopathogenesis of chronic pancreatitis - Manuscript.

Qualification work: 54 pages, 6, tables, 1 figure, 159 literature sources.

The object of the research is immunological and biochemical indicators in different forms of chronic pancreatitis.

The subject of the research is biochemical and immunological manifestations of CP.

A literature analysis has been conducted regarding the etiological and pathogenetic factors of chronic pancreatitis. The peculiarities of immune system disturbances in various forms of CP have been analyzed. The dynamics of key markers of stone formation, calcification, apoptosis, and immune system indicators in different forms of CP have been investigated.

Keywords: pancreas, chronic pancreatitis, immunological markers, markers of stone formation, calcification, and apoptosis.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	9
1.1 Підшлункова залоза та її функції.....	9
1.2 Клінічна картина хронічного панкреатиту	15
1.3 Етіологія та патогенез хронічного панкреатиту	17
1.4 Роль порушень імунної системи у патогенезі хронічного панкреатиту.....	23
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	33
2.1 Об'єкти дослідження	33
2.2 Матеріали та методи дослідження	34
РОЗДІЛ III АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	36
3.1 Характеристика маркерів панкреатолітіазу та рівня рецепторів апоптоза в хворих на ХП	36
3.2. Характеристика стану імунної системи за умови хронічного панкреатиту.....	40
3.2.1 Динаміка показників клітинної ланки імунітету хворих на хронічний панкреатит.....	40
3.2.2 Динаміка показників гуморальної ланки імунітету хворих на хронічний панкреатит.....	44
3.4 Динаміка вмісту медіаторів запалення та маркерів фіброгенезу хворих на хронічний панкреатит.....	45
ВИСНОВКИ	49
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

CD	–	кластери дифференціації лейкоцитів
CXCL8	–	цитокініндукований хемоатрактант нейтрофілів-8 людини
CXCL1	–	цитокініндукований хемоатрактант нейтрофілів-1 гризунів
FGF	–	фактор росту фібробластів
ERCP	–	ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
GHSR	–	гормон росту
IL	–	інтерлейкін
MCP-1	–	Monocyte Chemotactic Protein 1 (моноцитарний хемотаксичний протеїн 1)
PADI4	–	пептидил-аргінін-дейміназа-4
PSP	–	pancreatic stone protein (білок «панкреатичних каменів»)
PP	–	панкреатичний пептид
PDGF	–	тромбоцит-похідний фактор росту
REG-1 α	–	регенеративний білок (regenerating islet-derived protein 1a or a lectin-related protein)
TGF- α	–	трансформуючий фактор росту альфа
TGF- β 1	–	трансформуючий фактор росту бета
TNF- α	–	фактор некрозу пухлини альфа
АГ	–	антигени
ГП	–	гострий панкреатит
ГТЛ	– г	гостра травма легень
ЗПЗ	–	зірчасті клітини підшлункової залози
НЕП	–	нейтрофільні екстрацелюлярні пастки
НСТ	–	нітросиній тетразолій тест
ПЗ	–	підшлункова залоза
ХП	–	хронічний панкреатит
ЦД	–	цукровий діабет
ЦІК	–	ціркулюючі імунні комплекси

ВСТУП

Хронічний панкреатит (ХП) все ще залишається складною клінічною проблемою з багатьма суперечливими питаннями щодо патогенезу, прогнозування перебігу та лікування.

Захворювання визначається як патологічний персистуючий або періодичний фіброзно-запальний синдром підшлункової залози в осіб із генетичними, екологічними та/або іншими факторами ризику, у яких розвиваються стійкі патологічні реакції на пошкодження паренхіми або стрес. Потенційні причини можуть включати токсичні фактори (такі як алкоголь або куріння), метаболічні розлади, ідіопатичні механізми, генетику, аутоімунні реакції та обструктивні механізми [1, 2].

Патофізіологія ХП є досить складною і включає пошкодження ацинарних клітин, реакції ацинарного стресу, дисфункцію проток, стійке або змінене запалення та/або нейроімунні перехресні перешкоди, але, нажаль, ці механізми не повністю вивчені.

Хронічний панкреатит характеризується тривалим запаленням підшлункової залози, що призводить до прогресуючої втрати ендокринного та екзокринного відділу внаслідок атрофії та/або фіброзу [2].

Функціональні наслідки включають періодичні або постійні болі в животі, цукровий діабет (ендокринна недостатність) і порушення травлення (екзокринна недостатність). Діагностувати ранню стадію хронічного панкреатиту складно, оскільки на даній стадії зміни є ледь помітними, нечітко вираженими та перекривають зміни інших захворювань. Пізні стадії характеризуються змінним фіброзом і кальцифікацією паренхіми підшлункової залози, розширенням, викривленням і звуженням панкреатичних проток, інтрапанкреатичної жовчної протоки та дванадцятипалої кишки, псевдокісти, тромбозом верхньої брижової, ворітної та/або селезінкової вен. Варіанти лікування включають медикаментозне, радіологічне, ендоскопічне та хірургічне втручання, але підходи, що ґрунтуються на доказах, обмежені [2].

Клінічні спостереження показали, що патогенез хронічного панкреатиту тісно пов'язаний з різними імунними клітинами. Функція імунних клітин, взаємодія між ними та між імунними клітинами та клітинами ПЗ впливають на прогресування хронічного панкреатиту [3, 4]. Отже, імунокомпетентні клітини, імунна відповідь та сигнальні цитокінові шляхи при ХП є важливими факторами розвитку та прогресування панкреатиту.

Показано, що зміна імунної відповіді, спричинена генними мутаціями та/або факторами навколишнього середовища, є основною детермінантою фіброзу ПЗ – кінцевої гістологічної ознаки всіх етіологій ХП [5].

Для розвитку ХП необхідна складна взаємодія генетичних, екологічних та імунологічних факторів. Оцінка ризику на основі цієї інтерпретації може допомогти ідентифікувати осіб, які знаходяться у зоні високого ризику розвитку ХП, на ранніх стадіях захворювання та розробити цільову стратегію для сповільнення чи профілактики цього захворювання у майбутньому.

Вищенаведене обумовлює значимість поглибленого вивчення імунного статусу хворих на хронічний панкреатит та необхідність пошуку специфічних маркерів стану імунної системи для прогнозування ускладнень і призначення своєчасної та адекватної патогенетичної терапії.

Мета дослідження. Дослідження динаміки лабораторних показників стану імунної системи пацієнтів з різними формами хронічного панкреатиту.

Завдання дослідження. Згідно з метою перед нами були поставлені наступні завдання:

- ✓ Провести аналіз літератури щодо загальної характеристики хронічного панкреатиту та патогенетичної ролі порушень імунної системи у розвитку ускладнень.
- ✓ Визначити рівень маркерів панкреатолітазу та рівня рецепторів апоптозу – літостатину, лактоферину та CD95+ в хворих на різні форми хронічного панкреатиту у порівнянні зі здоровими особами.

- ✓ Вивчити динаміку змін лабораторних показників, що характеризують клітинну ланку імунної системи хворих на різні форми ХП у порівнянні зі здоровими особами.
- ✓ Вивчити особливості динаміки змін показників гуморальної ланки імунної системи хворих на різні форми ХП у порівнянні зі здоровими особами.
- ✓ Визначити особливості цитокінового профілю та оцінити виразність запальних процесів, що відбуваються у ПЗ хворих на різні форми ХП у порівнянні зі здоровими особами.
- ✓ Провести порівняльний аналіз динаміки біохімічних, імунологічних та показників цитокінового профілю хворих на різні форми ХП та у порівнянні зі здоровими особами.

Об'єкт дослідження – патофізіологічні, біохімічні, імунологічні прояви ХП.

Предмет дослідження – імунологічні і біохімічні показники при різних формах хронічного панкреатиту.

Методи дослідження: бібліосемантичний аналіз літератури, загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні та статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів (теоретичне значення роботи) полягає в теоретичному обґрунтуванні доцільності використання деяких показників імунної системи для прогнозування важкого перебігу захворювання або критичного стану хворих у лабораторній медицині.

Показано, що хронічний панкреатит є багатофакторним захворюванням у розвитку хронізації якого та поглиблення процесів фіброзування ПЗ істотне значення має дизрегуляція імунної системи. У хворих на ХП спостерігається збільшення загальної кількості лейкоцитів та лімфоцитів, зниження Т-лімфоцитів хелперів на тлі підвищення Т-цитотоксичних лімфоцитів. Поряд з цим активується гуморальна ланка імунної системи: збільшується антитілоутворення та рівень ЦІК. Результатом цих змін є активація процесів каменеутворення та кальцифікація паренхіми ПЗ.

Практичне значення отриманих результатів полягає в практичному використанні результатів дослідження у навчальному процесі кафедр медико-біологічного профілю і лабораторної діагностики та у науковому процесі ННПФ НФаУ.

Одержані результати свідчать про доцільність застосування імунологічних показників для прогнозування перебігу хронічного панкреатиту з метою призначення своєчасної та адекватної патогенетичної терапії цій численній когорті пацієнтів.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати кваліфікаційної роботи представлено у Додадку А:

Ігнатенко Михайло, Кошова Олена. Патогенетична роль імунної системи у формуванні хронічного панкреатиту // Сучасні питання фізичної терапії та ерго-терапії. Лабораторна медицина: проблеми та перспективи : матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, здобувачів освіти та лікарів-інтернів / Харк. нац. мед. ун-т ; [редкол.: В. В. М'ясоєдов, І. А. Чухно, С. І. Латогуз, О. І. Залюбовська, М. М. Мішина]. – Харків : ХНМУ, 2023. – С 49-51

Кваліфікаційна робота виконана на 54 сторінках машинописного тексту, написана за традиційною схемою і складається із вступу, огляду літератури, власних досліджень в які входять: загальна характеристика порушень функціональної активності імунної системи за умови хронічного панкреатиту, матеріали і методи дослідження, результати дослідження та висновки. Список використаних джерел 160 з них вітчизняних 14 та іноземних 146.

РОЗДІЛ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Підшлункова залоза та її функції

Підшлункова залоза (ПЗ, pancreas) – травна залоза, що виконує зовнішньосекреторну (екзокринну) і внутрішньосекреторну (ендокринну) функції в організмі людини. Вона розташована в черевній порожнині позаду шлунка, її вага коливається 70-80 г. В ПЗ розрізняють головку, тіло і хвіст (рис.1.1) [6].

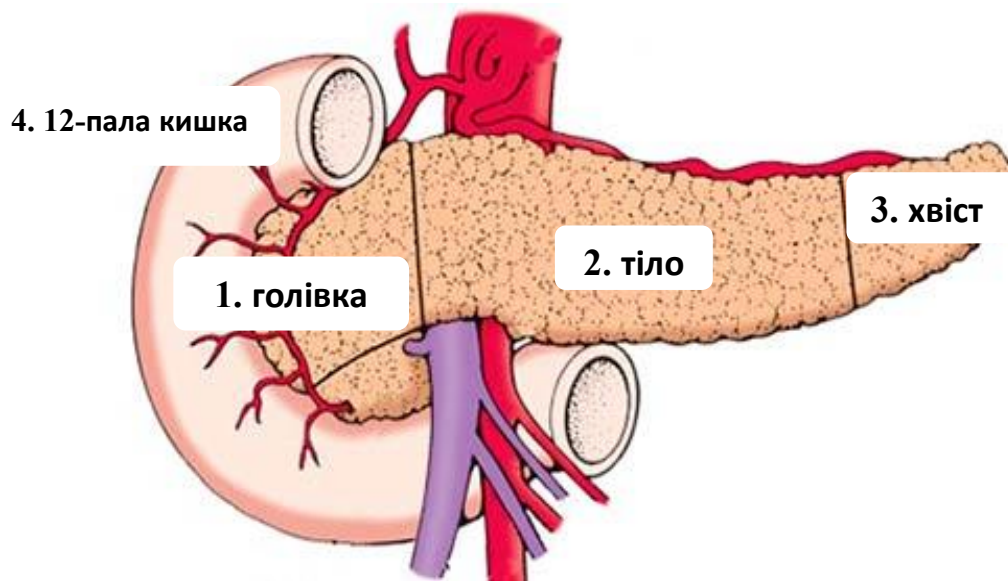


Рис. 1.1. Будова підшлункової залози: 1 – Головка ПЗ; 2 – Тіло ПЗ; 3 – Хвіст ПЗ; 4 – 12-пала кишка. [Електронний ресурс](#) [6]

Головка ПЗ розміщена в дузі дванадцятипалої кишки. Після з'єднання з загальним жовчним протоком протока ПЗ в більшості випадків впадає в дванадцятипалу кишку у місці розташування соска. Хвіст стикається з селезінкою. Тіло підшлункової залози має вигляд тригранної призми, спереду покрито очервиною [7, 8, 9, 10].

Кровопостачання ПЗ здійснюється гілками від черевного стовбура (підшлунково-дванадцятипалокишкові артерії і селезінкова артерія), а також верхньою брижовою артерією (головна підшлункова артерія). Артеріоли які постачають кров у острівці Лангерганса діляться на синусоїдальні капіляри, що оточують клітини острівців та зливаються в капіляри меншого розміру, по

яких збагачена гормонами кров потрапляє до залозистих фолікулів. Таким чином утворюється різновид портальної циркуляції, завдяки якій екзокринна тканина ПЗ добре забезпечується гормонами, що синтезовані клітинами ostriv.
 вців.

Паренхіма підшлункової залози має зернисту будову та складається з секреторних везикул (ацинусів), а також секреторних проток. Ацинуси утворюють дольки які відокремлені між собою пухкою сполучною тканиною. Секреторні ацинуси складають 80–85% маси ПЗ. Окремий ацинус складається з 20–50 екзокринних панкреатоцитів (ациноцитів). Ці клітини мають характерну пірамідну форму, із ядром яке розташоване біля основи, та зимогенними гранулами на верхівці, які секретуються в просвіт ацинуса [8, 9].

В центрі ацинуса розташовані менші за розміром плоскі центроацинозні епітеліоцити які вистилають поверхню ацинарних клітин та переходять в клітини вставних проток, а також проток через які панкреатичний секрет виділяється в порожнину дванадцятипалої кишки. Центроацинозні епітеліоцити, а також клітини які вистилають вставні, міжацинозні та міжчасточкові протоки – секретують воду та електроліти, і, особливо, бікарбонати (HCO_3^-). Кожен ацинус дрениється через вставну протоку, яка в подальшому сполучається з іншими протоками, які дрениують сусідні ацинуси. Таким чином формується сітка проток із збільшенням діаметру, які в подальшому з'єднуються з основною протокою ПЗ, яка в нормі впадає в дванадцятипалу кишку через великий сосочок (сосочок Фатера), додаткова протока ПЗ, якщо вона прохідна – через малий сосочок (сосочок Санторіні) [11, 12].

Паренхіма екзокринної частини ПЗ складається з численних часточок, відокремлених одна від одної прошарком сполучної тканини. Велика частина часточок ПЗ представлена кінцевими секреторними відділами – ацинусами, клітини яких виділяють панкреатичний сік. Крім цього, в паренхімі ПЗ є скупчення клітин (острівці Лангерганса), що багато пронізані кровоносними судинами і не мають вивідних проток. Острівці Лангерганса забезпечують внутрішню секрецію [11, 12].

Підшлункова залоза має такі структурно незалежні компоненти: екзокринну частину ПЗ, що складається з ацинарних клітин і клітин проток та ендокринну частину ПЗ з її характерними острівцевими клітинами, кровоносними судинами та позаклітинним простором.

Екзокринна підшлункова залоза становить не менше 80% об'єму органу, будучи найбільш виразною частиною [13]. Характеризується сліпозакінченою системою проток, що нагадує масивне гроно винограду. Кожен ацинус еквівалентний винограду, обмеженому іншими ацинусами, які виділяють травні ферменти в трубочки. Ацинуси згруповані в часточки з розгалуженою мережею каналців. Кожен ацинус складається з пірамідальних ацинарних клітин, апікальні мембрани яких відповідають за формування міжклітинних каналців, а базолатеральні мембрани знаходяться на периферії. Клітини протоки розташовані на всьому протязі каналців і виділяють бікарбонат натрію. Вузькі протоки від ацинусів сходяться, утворюючи міжчасткові протоки, які сходяться, утворюючи екстралобулярні протоки, а потім головну збиральну протоку. Останній з'єднується із загальною жовчною протокою перед надходженням панкреатичного соку в дванадцятипалу кишку [14].

Навпаки, ендокринна частина ПЗ складається зі скупчення клітин, які називаються острівцями Лангерганса, що виділяють різні гормони, дія яких спрямована на досягнення та підтримку гомеостазу глюкози. Острівці мають сферичну форму і складають 1-2% від загального об'єму органу. Існує п'ять різних основних клітин: альфа-клітини (α -клітини), бета-клітини (β -клітини), дельта-клітини (δ -клітини), РР-клітини (також відомі як F-клітини) та епсилон-клітини (ϵ -клітини), які, відповідно, відповідають за виробництво глюкагону, інсуліну, соматостатину, панкреатичного поліпептиду та греліну. Незважаючи на те, що вони контролюються сигнальними факторами від ПЗ та інших тканин, взаємозв'язок цих клітин є важливим і впливає на секрецію одна одної [19, 15, 16, 17]. Ця частина залози виробляє травні ферменти (трипсин, амілазу, ліпазу).

Зовнішня секреція ПЗ – це регулярне, після прийому їжі, виділення в дванадцятипалу кишку панкреатичного соку, який містить амілазу, ліпазу і трипсин та відіграє велику роль в процесах травлення. Протеолітичні ферменти панкреатичного соку – трипсин, хімотрипсин, пептидаза та еластаза – здатні протягом години розщепити до 300 г білка; ліполітичні ферменти (ліпаза, фосфоліпаза) протягом години розщеплюють 175 г жирів, а амілаза – до 300 г вуглеводів за годину. Секреція панкреатичного соку регулюється нервовими (блужаючий і симпатичний нерви) та гуморальними механізмами. Роботами В. П. Павлова зі співавт. показано, що різна за складом їжа викликає виділення різноманітного за обсягом і змістом ферментів панкреатичного соку. Значну сокогінну дію мають овочеві відвари, вуглеводи, меншу – жири і зовсім незначну – білки. Найбільш сильним збудником секреторної діяльності ПЗ є соляна кислота шлункового соку, яка при надходженні в тонку кишку активує виділення клітинами слизової оболонки кишки особливих речовин – секретину (стимулює утворення рідкої частини секрету підшлункової залози) і панкреозіміна (впливає на вироблення ферментів панкреатичного соку) [18].

Внутрішньосекреторна функція ПЗ полягає у виробленні гормонів інсуліну і глюкагону, що відіграють важливу роль у регулюванні вуглеводного та ліпідного обміну. В бета-клітинах острівців Лангерганса ПЗ відбувається секреція інсуліну, під впливом якого здійснюється запасання глікогену в печінці, поглинання тканинами цукру з крові і запуск ліпогенезу. Загальна маса бета-клітин є критичним фактором у регуляції гомеостазу глюкози та морфології острівців [19, 20, 21] і є результатом балансу між динамічними змінами росту нових і втрати старих клітин [22]. У дорослому віці зростання маси бета-клітин триває; однак їх регенеративна здатність з віком знижується [23, 24]. Вважається, що регенерація бета-клітин здійснюється за допомогою трьох можливих механізмів: проліферація вже існуючих бета-клітин, регенерація з невизначених дорослих клітин-попередників або стовбурових клітин і трансдиференціювання з термінально диференційованих клітин, особливо у зв'язку з такими станами, як ожиріння та вагітність, – зміна таких фізіологічних і патологічних

станів призводить до підвищення потреб організму в інсуліні [19, 25]. Гіпертрофія бета-клітин у відповідь на підвищений попит також може сприяти збільшенню маси бета-клітин [22]. Однак, навіть якщо механізми, що регулюють підтримку маси бета-клітин у фізіологічних умовах, однакові у людей, мавп і гризунів, не без того, що під час патологічних станів активуються різні шляхи, специфічні для виду та травми (залежно від типу та розміру). Завдяки інтенсивним дослідженням протягом останніх кількох років було розроблено ієрархію факторів транскрипції, що регулюють розвиток ПЗ. Виявлення та маніпулювання основними регуляторними молекулами для створення функціональних клітин ПЗ стало центром регенеративної медицини, спрямованої на нове розуміння причин захворювання та нових стратегій втручання [20].

Глюкагон виробляється в альфа-клітинах острівців Лангерганса ПЗ і має протилежні інсуліну властивості. Глюкагон здатний підсилювати кровообіг в нирках, активувати обмін речовин, утримувати під контролем перетворення неуглеводних продуктів в цукор, посилювати показники глікемії завдяки розщепленню глікогену печінкою, а також стимулює глюконеогенез, у великій кількості впливає на концентрацію електролітів, виявляє спазмолітичну дію, знижує показники кальцію і фосфору, запускає процес розпаду жирів [20, 18, 19].

Ендокринна і екзокринна частини ПЗ зв'язані між собою не тільки нейрогуморальними і біохімічними зв'язками, але і біофізичними (гемодинамікою, лімфотоком, дифузією, осмотичним тиском). Цей факт можна підтвердити тим, що острівці Лангенгарса розсіяні по залозі нерівномірно. Вони у великій кількості відмічаються в хвостовій частині, а в тілі і головці залози їх менше, що очевидно, відіграє не основну роль в їх діяльності [26].

За синтез інсуліну відповідають бета-клітини ПЗ. Інсулін – анаболічний гормон, який синтезується з пре(про)інсуліну. Проінсулін в ендоплазматичному ретикулумі розщеплюється ендопептидазою, відомою як прогормон конвертаза, з утворенням зрілого інсуліну та С-пептиду. Видалення С-пептиду дозволяє інсуліну взаємодіяти з власним рецептором. Вільний С-пептид і зрілий

інсулін упаковуються в апарат Гольджі, і при максимальній стимуляції вивільняється лише 5% гранул [27]. Бета-клітини виділяють інсулін, головним чином, у відповідь на глюкозу, а також, на амінокислоти і жирні кислоти.

Альфа-клітини відповідають за синтез глюкагону, який є антагонистом дії інсуліну. Це катаболічний гормон, який стимулює синтез глюкози в печінці *de novo* через глюконеогенез, активується при гіпоглікемічних станах і пригнічується при гіперглікемічних станах. Високі плазмові рівні амінокислот, адреналіну та вагусної активації стимулюють вивільнення глюкагону, тоді як соматостатин пригнічує його [27]. Глюкагон може протидіяти впливу інсуліну на гомеостаз глюкози через його зв'язування з рецептором глюкагону, пов'язаним з протеїном Gs. Цікаво, що альфа-клітини можуть продукувати ліганд рецептора, що стимулює секрецію гормону росту (GHRH), який стимулює вивільнення гормону росту з передньої частки гіпофіза через G-протеїн, пов'язаний з GHRH [28, 29, 30].

Соматостатин секретується дельта-клітинами і пов'язаний з пригніченням вивільнення гормону росту гіпофізом. Він також здійснює широкий спектр секреторних і моторних функцій на органи травної системи. Соматостатин є потужним інгібітором секреції інсуліну та глюкагону, знижуючи глікемію, окрім пригнічення екзокринної секреції, зокрема ХЦК та секретину [28]. Панкреатичний пептид (PP) виробляється PP-клітинами або F-клітинами (менше 1% популяції островців). PP — це 36-амінокислотний пептид із характерним С-кінцевим тирозинамідним залишком, який належить до сімейства нейропептидів Y і пептидів YY. Прийом їжі збільшує його секрецію, а також холінергічну стимуляцію та гіпоглікемію. Наявність глюкози, навпаки, гальмує її вироблення. Вивільнення PP залежить від холінергічної стимуляції, навіть якщо деякі поживні речовини можуть викликати цю стимуляцію. Фізіологічні функції PP залишаються незрозумілими, але описані його різноманітні ефекти на травну секрецію та моторику. Ці ефекти включають секрецію кислоти та розслаблення жовчного міхура [19, 31, 32].

Грелін стимулює апетит і споживання їжі, одночасно збільшуючи відкладення жирової маси та збільшення ваги через вплив на центральну нервову та шлунково-кишкову системи. Вперше цей гормон був виявлений у шлунку. У ПЗ грелін діє безпосередньо на секрецію інсуліну острівцевими клітинами та секрецію ацинарного ферменту з ендокринної та екзокринної частин підшлункової залози відповідно. В ацинарних клітинах була ідентифікована локально експресована система греліну, яка регулює функцію цих клітин. Отже, грелінова система ацинарних клітин піддається регуляції фізіологічними та патофізіологічними стимулами, такими як пригнічення шлункової кислоти, гострий панкреатит і голодування, що свідчить про те, що вона бере участь у екзокринній функції та дисфункції підшлункової залози [33, 34, 35, 36].

1.2 Клінічна картина хронічного панкреатиту

До 2016 року ХП визначався за допомогою традиційного клініко-патологічного підходу як захворювання з типовими ознаками та симптомами, пов'язаними з визначеною патологією, тобто з хронічним запаленням і необоротним фіброзом без інфекції. «Золотим стандартом» діагностики патології була біопсія тканини ПЗ, проте ця процедура пов'язана з високим співвідношенням ризик/користь [37].

Практика діагностики та відстеження прогресування захворювання на основі фіброзу може бути хибною, оскільки ступінь фіброзу погано корелює з болем, екзокринною недостатністю підшлункової залози (ЕНПЗ), цукровим діабетом (ЦД), прогресуючою хворобою або ризиком раку – основними проблемами клінічної допомоги [37].

У 1984 році згідно з «Кембриджським визначенням» ХП формували як *триваюче запальне захворювання ПЗ, що характеризується незворотними морфологічними змінами та викликає біль та/або постійну втрату функції*. Це визначення послужило основою для візуалізаційних підходів до діагностики ХП (у контексті типових симптомів і втрати функції) і основою для

більшості консенсусних тверджень і клінічних рекомендацій протягом наступних трьох десятиліть. Як клінічно корисну альтернативу біопсії було запропоновано використання системи оцінки ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ERCP) [38].

Нові технології та відкриття за 35 років з 1984 по 2019 рік довели, що нові дані не можна використовувати в рамках старої клініко-патологічної парадигми, яка визначає синдром ХП за незворотним пошкодженням і залишається обмеженою симптоматичним або підтримуючим лікуванням і заміною втраченої функції залози. Це призводить до багаторічного розриву між появою симптомів і діагностикою та не дає можливості передбачати клінічний перебіг і задіяти профілактичне лікування, яке змінить траєкторію захворювання. Ранній ХП, стадія, на якій таргетна терапія буде найбільш ефективною, не може бути діагностований за допомогою клініко-патологічного визначення ХП, оскільки це визначення вимагає наявності *незворотних морфологічних змін* [39].

У 2016 році було опубліковано нове механістичне визначення ХП, яке згодом було прийнято основними товариствами з питань ПЗ як найкраще визначення в усьому світі [40, 41]. Механістичне визначення містить такі характеристики термінальної стадії захворювання, як атрофія підшлункової залози, фіброз, больовий синдром, викривлення протоки та стриктури, кальцифікація, екзокринна та ендокринна дисфункції ПЗ та дисплазія. Але це визначення також розглядає механізм захворювання як патологічний фіброзно-запальний синдром ПЗ в осіб із генетичними, екологічними та/або іншими факторами ризику, у яких розвиваються стійкі патологічні реакції на пошкодження паренхіми або стрес. Визначення пов'язане з прогресивною моделлю для організації факторів ризику, клінічних сценаріїв, біомаркерів захворювання, послідовних і прогресуючих особливостей та окремих змінних протягом життя. Це визначення було розроблено для оцінки диференціальної діагностики розладів з патологічними ознаками, які перетинаються з раннім ХП, такими як фіброз, атрофія, порушення травлення та ЦД.

Отже, парадигма діагностики ХП змінилася. Вона порушує традиційне клініко-патологічне визначення захворювання і зосереджується на діагностиці основного патологічного процесу на ранніх стадіях перебігу захворювання та більш цілісному лікуванні синдрому для зміни перебігу захворювання і зведення до мінімуму несприятливих наслідків захворювання.

1.3 Етіологія та патогенез хронічного панкреатиту

Аналіз літературних джерел показує, що підшлункова залоза зазнає значних структурних змін при впливі різноманітних чинників. До етіологічних чинників захворювання відносять [42, 43, 44]

1. Первинні гіперферментні ХП: зловживання алкоголем; систематичне вживання жирної їжі; застосування медикаментів (азатіоприн, гідрохлоротіазид, сульфаніламід, тетрациклін); дефіцит білка у харчуванні; ішемія (при ураженні судин підшлункової залози).
2. Вторинні гіперферментні ХП: біліарна патологія (жовчнокам'яна хвороба, холецистит); пептичні виразки; патологія фатерового соска (пухлини, папіліти, дисфункція сфінктера Одді); гепатити і ЦД; НВК; алергічні реакції; гіперліпідемія; гіперпаратиреоз; епідемічний паротит.
3. Гіпоферментні ХП: постійні загострення гіперферментних ХП з поступовим розвитком фіброзу підшлункової залози; гастрогенний (при гіпоацидних гастритах, атрофічних дуоденітах); ішемічний; при колагенозах; при муковісцидозі (генетично детермінований); вікове ущільнення тканини підшлункової залози.

Характер та глибина структурних змін ПЗ за хронічного панкреатиту часто залежать від тривалості дії негативних факторів, концентрації речовин та їх природи.

Багато дослідників вважають зловживання алкоголем головною причиною розвитку хронічного панкреатиту (ХП). Цей чинник становить 60–70% усіх випадків ХП (в інших джерелах – 55–80%) [56, 64]. Клінічні ознаки

алкогольного панкреатиту, як правило, проявляються у віці 35-45 років. Ця хвороба частіше вражає чоловіків, хоча жінки менше схильні до високої толерантності алкоголю. Ризик розвитку ХП зростає логарифмічно зі збільшенням споживання алкоголю (етанолу), так само, зі збільшенням дози етанолу зростає смертність серед пацієнтів, які зловживають алкоголем, від панкреатиту. Відсоток випадків ХП серед пацієнтів, які споживають великі дози алкоголю, становить 5–15%. Більшість цих пацієнтів споживають більше 60–80 г алкоголю на день, хоча точна межа, після якої розвивається ХП, не встановлена, що свідчить про різну індивідуальну чутливість до алкоголю та можливу роль інших факторів у розвитку алкогольного ХП. Інтервал між початком систематичного споживання алкоголю та появою клінічних проявів становить 12–18 років. Як можливі фактори, що підсилюють токсичну дію етанолу, розглядаються висококалорійна дієта з високим або низьким вмістом жиру, нікотин, дефіцит вітамінів і мікроелементів (міді, селену) [5].

Етіологія ХП багатофакторна, хоча найпоширенішими провокуючими факторами є хронічне вживання алкоголю, яке припадає понад 50% випадків, та тютюнопаління [45].

Клінічні спостереження показали, що у 65-85% всіх випадків зловживання алкоголем розвивається ХП [46, 47, 48, 49]. Доведено, що клінічні прояви панкреатиту проявляються через 10 років після систематичного зловживання алкоголем. У роботах Ошмянської Н. Ю. та Кліща І. М. показано, що порушення функціонального стану ПЗ відбувається навіть при одноразовому прийомі алкоголю. А при систематичному вживанні, його токсичний вплив проявляється у порушенні трофіки залози, в наслідок чого, відбувається розвиток незворотних дегенеративних процесів: заміщення паренхіми ПЗ сполучнотканинною стромою, що спричинює порушення функції органу та розвиток цукрового діабету [50, 51].

Куріння також є важливим фактором ризику розвитку гострого панкреатиту, рецидивуючого гострого панкреатиту та хронічного панкреатиту [52], особливо у тих, хто зловживає алкоголем [53]. Навпаки, низьке споживання

алкоголю (< двох напоїв на день у чоловіків і < одного напою на день у жінок) некурцями може захистити від першого, але не наступного нападу гострого панкреатиту [54], можливо, через стимуляцію виділення підшлункового секрету [55].

Останні дані наукових досліджень доводять, що ХП у курців спостерігається вдвічі частіше, ніж у тих, хто не палить, а ризик розвитку захворювання зростає залежно від кількості викурюваних сигарет, що спричиняє виснаження запасів вітамінів С і А та знижує вміст інших антиоксидантів. Встановлено, що при вживанні нікотину активується центр ситості й пригнічується центр голоду, що знаходяться у гіпоталамусі. Це призводить до спазму кровоносних судин та системи вивідних проток, яке в свою чергу ініціює запальні реакції в органі та сприяє прогресуванню панкреатиту і появі раку ПЗ [56, 57, 58, 59].

Іншим механізмом впливу тютюну на підшлункову залозу ймовірно є зниження виділення бікарбонатів залозою під час куріння, а також зниження рівня трипсин-інгібітора та альфа-антитрипсину [5, 52, 53].

Дослідження показують, що існує незалежний зв'язок «доза-реакція» між алкоголем і курінням у розвитку ХП. Припускають, що обидва фактори ризику демонструють синергетичний ефект [53, 54, 55]. Однак не у всіх пацієнтів з цими факторами ризику розвивається ГП або ХП, ймовірно у цих випадках задіяні інші кофактори.

Особливості харчування також можуть впливати на вірогідність розвитку ХП. Доведена негативна роль тяжкої білково-енергетичної недостатності з розвитком гіпоальбумінемії, а також зловживання висококалорійною, багатою на білок дієтою з дуже високим вмістом жиру, дефіцитом вітамінів і мікроелементів (міді, селену). Проте, вживання великої кількості овочів і фруктів захищає ПЗ від захворювання. Голодування також позитивно впливає на ПЗ. Так, дослідженнями, проведеними Н. В. Григоровою та А. П. Хмелевською, показано, що гостре голодування у мишей сприяло зменшенню рівня цукру в крові [60].

У роботі І. В. Лещенко показано, що щоденне введення глютамату натрію щурам в дозі 15 мг/кг і 30 мг/кг (еквівалентно 1 і 2 г на середньостатистичну людину, відповідно) впродовж 30-ти днів викликало збільшення маси тіла майже в два рази. Це в свою чергу призводило до розвитку ожиріння та гострого панкреатиту. На гістологічному рівні встановлено наростання дистрофічних та некротичних змін екзо- й ендокриноцитів пропорційно збільшенню терміну дослідів. Площа ядер панкреатитів збільшувалася, а площа клітин зменшувалася, збільшувалось ядерно-цитоплазматичне співвідношення. Спостерігався периваскулярний та інтерстиціальний набряк сполучної тканини з ознаками фіброзу. Виявлялась лейкоцитарна інфільтрація та стази в просвітах судин, що вказувало на розвиток запального процесу у тканині ПЗ [61].

Інші етіологічні фактори включають генетичні мутації в гені катіонного трипсиногену (PRSS1), інгібітор серинової пептидази Kazal типу 1 (SPINK1) і трансмембранний регулятор кістозного фіброзу (CFTR) [62, 63].

Є декілька аутоімунних факторів ризику, включаючи захворювання системного імуноглобуліну G4 (IgG4) (тип 1) та ідіопатичний (тип 2) [62]. Додатковими факторами ризику є хронічна гіперкальціємія та гіперліпідемія [63]. ХП частіше виникає при гіперпаратиреоїдизмі. Збільшення вмісту ТГ більше 100 мг/дл є ризиком розвитку ХП.

Деякі дослідження показують, що вживання медикаментів (імунодепресантів, ГК, НПЗП, антикоагулянтів, хлортіазиду, сульфаніламідів, парацетамолу, застосування пероральних контрацептивів) також спричинюють розвиток захворювання [62].

Доведено важливу роль інфекційних чинників у розвитку ХП (віруси гепатитів В і С у реплікативній фазі, ентеровіруси, цитомегаловіруси, віруси Коксаки, ЕСНО, Епштейна-Барр, герпесу, епідемічного паротиту та бактерії – сальмонели, кампілобактерії, хламідії, мікоплазми, туберкульозна паличка, та паразити (аскаридоз, опісторхоз) [62].

Обструктивний ХП характеризується розширенням панкреатичної протоки дистально місця обструкції, атрофією ацинарних клітин і дифузним фіброзом.

Аутоімунний ХП характеризується синтезом антитіл проти панкреатичного епітелію. Вплив холелітіазу на розвиток захворювання дуже великий, оскільки відбувається міграція конкрементів по жовчовивідних шляхах. Поєднання цих захворювань відзначають у 10% випадків. Ідіопатичний ХП відмічається у молодому віці (до 30 років) і супроводжується вираженим больовим синдромом і повільним розвитком кальцифікації, екзокринної та ендокринної недостатності. Кістозний фіброз (муковісцидоз) – це аутосомно-рецесивне захворювання, яке є найбільш частою спадковою патологією підшлункової залози.

Отже, хронічний панкреатит є багатофакторним захворюванням, найпоширенішими етіологічними факторами є хронічне вживання алкоголю та куріння. Інші етіологічні фактори включають генетичні мутації, аутоімунні фактори схильності, включаючи системне захворювання імуноглобуліну G4 (IgG4) (тип 1) та ідіопатичне (тип 2) [63, 64]. Додатковими факторами ризику є хронічна гіперкальціємія, гіперліпідемія, інфекція [62, 64].

У розвитку ХП мають значення такі механізми [2, 4, 11, 12]:

1. Порушення відтоку секрету внаслідок спазму чи органічного звуження сфінктера Оді, а також дискінезія дванадцятипалої кишки, підсилення панкреатичної секреції під впливом гастроінтестинальних гормонів, збільшення секреції під впливом алкоголю і його токсичний вплив, підвищення концентрації жовчних кислот, вмісту білка в панкреатичному соці при одночасному зниженні секреції бікарбонатів, що призводять до розвитку захворювання.

2. Вплив рефлюксу жовчі та дуоденального секрету, що містять активовані ентерокіназою протеолітичні ферменти, жовчні кислоти, емульговані жири, бактерії, на виникнення пошкоджень паренхіми підшлункової залози

безпосередньо або через ряд складних біохімічних реакцій, які значно активують ферменти підшлункової залози.

3. У результаті відмічених панкреатичних впливів виникає коагуляційний некроз ацинарної тканини підшлункової залози з активацією А- і В-фосфоліпази, яка знищує фосфоліпідний шар мембран і клітин, а еластаза розщеплює еластичний каркас судин і призводить до утворення геморагій. Поряд з цим активація калікреїну викликає розвиток підвищеної проникності, набряку, запалення, а пізніше – виникнення склеротичних змін у підшлунковій залозі, екзокринної та ендокринної панкреатичної недостатності.

Постійні пошкодження та перебудова паренхіми ПЗ спричиняють розвиток екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ. Коли виділення протеаз і ліпази зменшується до менше, ніж 10% від норми, у пацієнта розвивається малабсорбція, яку характеризує стеаторея, малонутріція та втрата ваги [63]. Непереносимість глюкози може виникнути в будь-який час через недостатність інсуліну, хоча виражений інсулінозалежний цукровий діабет зазвичай виникає пізно протягом хвороби [63]. Пацієнти, які страждають на ХП, мають значно вищий ризик розвитку гіпоглікемії через наслідки ушкодження та зменшення альфа-клітин [63]. Додатковими ускладненнями, пов'язаними з ХП, є утворення псевдокіст, блокування жовчного протоку або дванадцятипалої кишки, розрив підшлункового протоку, що призводить до асцити або плевральної ефузії, тромбоз селезінкової вени, яке може спричинити гастральні варикози, псевдоаневризми артерій поблизу підшлункової залози або псевдокіст та збільшений ризик виникнення аденокарциноми підшлункової залози, що є найбільшим у випадках спадкового та тропічного панкреатиту [63]. Ознаки та симптоми ХП включають постійний або переривчастий біль у верхній ділянці черева, який зазвичай виникає після їжі та полегшується при сидінні чи нахилі вперед [63, 65]. Непереносимість глюкози, гіпоглікемія, втрата ваги, втома, розтягнення черевної порожнини та стеаторея - це всі класичні ознаки ХП [65]. Приблизно 10% -15% пацієнтів не відчувають болю і представляють тільки симптоми малабсорбції [63, 65].

1.4 Роль порушень імунної системи у патогенезі хронічного панкреатиту

У патогенез як гострого, так й хронічного панкреатиту, важливу роль відіграє залучення різноманітних клітин імунної системи та запального клітинного інфільтрату [66, 67], що сприяють пошкодженню клітин та ініціюють відновлення тканин, активуючи кілька молекулярних шляхів [68]. У складний патологічний процес залучаються прозапальні клітини, такі як нейтрофіли, еозинофіли, мастоцити, дендритні клітини, моноцити, макрофаги, Т-клітини, прозапальні цитокіни (TNF α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, IL-33) та хемокіни (MCP-1, MIF, CXCL-8, CXCL-1, Eotaxin-1, Eotaxin-2) [66, 69].

Головними ключовими гравцями у патогенезі панкреатиту є ацинарні клітини, які після травми та запалення активують панкреатичні стерильні клітини (PSC), що сприяє розвитку фіброзу та злоякісному перебігу.

Початок панкреатичного фіброгенезу в ХП викликаний ушкодженням інтерстиціальних мезенхімальних клітин, протокових клітин та/або ацинарних клітин в залежності від причинного фактора [63]. Перша агресія щодо паренхіматозної тканини підшлункової залози є фактором, пов'язаним з некрозом і/або апоптозом та наступним вивільненням цитокінів та факторів росту, таких як трансформуючий фактор росту альфа 1 (TGF- α 1), інтерлейкін-8 (IL-8), тромбоцит-похідний фактор росту (PDGF), що виділяється тромбоцитами, та хемокініни від поліморфонуклеарних клітин, макрофагів та/або резидентних епітеліальних або мезенхімальних клітин. Фагоцитоз некротичних залишків та вивільнення цитокінів [70].

Початок та прогресування запалення ПЗ пов'язують з інфільтрацією гранулоцитів в орган. Основні гранулоцити, що ідентифіковані у пацієнтів з гострим та хронічним панкреатитом, – це макрофаги, нейтрофіли та еозинофіли [71].

Макрофаги відіграють вирішальну роль у патогенезі панкреатиту, зокрема, макрофаги диференціюються в різні фенотипи і виконують різноманітні

функції при гострому і хронічному панкреатиті відповідно [72, 73]. При ГП макрофаги в ПЗ та інших пов'язаних органах в основному активуються та диференціюються в прозапальний фенотип M1, а також виділяють запальні цитокіни та медіатори, викликаючи локальне запалення ПЗ та навіть системну запальну відповідь або поліорганну недостатність. При ХП макрофаги часто демонструють поляризацію M2 і взаємодіють із зірчастими клітинами підшлункової залози (ЗПЗ) аутокринним і паракринним цитокінзалежним шляхом, що сприяє прогресуванню фіброзу ПЗ. Із загостренням тяжкості фіброзу ПЗ частка цитокінів макрофагів M2/M1 у ній збільшується [74, 75, 76].

Нейтрофіли відіграють важливу роль у гострому запальному панкреатиті, притягуються до місця ушкодження за допомогою хемокінів, таких як CXCL8 у людини і CXCL1 у мишей, і подальше регулюють імунні відповіді. Нейтрофіли перебувають у кровообігу та мають дуже короткий термін життя, приблизно 24 години [77]. Однак у запальних умовах вони активуються, і їх термін життя подовжується на кілька днів, протягом яких вони контролюють запальні відповіді та активують кілька протизапальних медіаторів [78]. Активація трипсіногену є ключовим кроком для прогресування панкреатиту. Показано, що початкова активація трипсіногену не регулюється нейтрофілами, в той час як пізня активація трипсіногену під час панкреатиту залежить від нейтрофілів [82].

Нейтрофіли є ключовими клітинами, що приймають участь у регуляції імунної відповіді та захисті від різних інфекційних захворювань. Ці клітини служать ранніми модуляторами запалення та дуже швидко з'являються на місцях гострого запалення за допомогою кількох хемокінів, таких як CXCL8 (IL-8) у людини та CXCL1 (цитокініндукований хемоатрактант нейтрофілів-1; CXCL1) у гризунів [79, 80].

Нейтрофіли відіграють значну роль у розвитку як місцевих, так і системних ускладнень важкого гострого панкреатиту. Особливо на ранніх стадіях розвитку гострого панкреатиту, оскільки викликають інтрапанкреатичну активацію трипсину у мишей з експериментальним гострим панкреатитом [81].

Трипсин синтезується у формі його попередника зимогену, який називається трипсиногеном, а його активація є ключовим фактором у прогресуванні панкреатиту [82].

Нейтрофіли формують нейтрофільні екстрацелюлярні пастки (НЕП), що складаються з деконденсованої ДНК та гістонів, які утримують та іммобілізують частки речовини та мікробні патогени, такі як бактерії, та організовують ініціацію та розрішення запалення [83]. У роботі Merza M. Зі співавтор. показано, що ці пастки формуються у підшлунковій залозі мишей під час гострого панкреатиту та спричиняють індукцію трипсину, що сприяє поглибленню патогенезу панкреатиту. Також, рівень НЕП було знайдено збільшеним у плазмі пацієнтів з гострим панкреатитом [84]. Bilyu R. показав, що НЕП створюють бар'єр між некротичними та живими областями при гострому запаленні черевної порожнини, тим самим обмежуючи поширення некрозу, пов'язаного з прозапальними цитокінами [85]. Також повідомлялося, що екстрацелюлярний деконденсований хроматин нейтрофілів може закупорювати підшлункові протоки, що сприяє посиленню панкреатиту. Під час запалення нейтрофіли можуть потрапляти в просвіт жовчно-підшлункових протоків та утворювати агрегати НЕП, які потім блокують секреторний потік та тим самим сприяють фокальному панкреатиту та ремоделюванню паренхіми, залежно від цитрулінізації гістонів пептидил-аргінін-деаміназою-4 (PADI4) [23].

Нейтрофіли також відіграють важливу роль у пошкодженні віддалених від ПЗ органів, часто є причиною гострої травми легень (ГТЛ) під час важкого гострого панкреатиту [86]. Відносно нещодавні повідомлення показують, що під час ГП нейтрофіли, які рекрутуються до ПЗ, можуть здійснювати зворотну міграцію назад до кровообігу та далі сприяти розвитку ГТЛ [69, 87].

Еозинофіли є важливими клітинами імунної системи, що відіграють важливу роль у здійсненні імунного захисту [88, 89, 90]. У здоровому травному тракті міститься значна кількість еозинофілів, які, у потрібний момент, активуються та виконують функції ефекторів та регуляторів імунних процесів [91]. У деяких випадках у пацієнтів із панкреатитом реєструють наявність

індукованих еозинофілів, який класифікується як "Еозинофільний панкреатит" [92, [93]]. В ході дослідження на експериментальній моделі хронічного панкреатиту автори виявили індукований IL-5, який є відомим фактором росту, диференціації та зрілості еозинофілів [94]. Отримані дані вказують на те, що еозинофіли можуть приймати суттєву участь у патогенезі панкреатиту [95].

Еозинофільний панкреатит – це захворювання, що рідко зустрічається. Проте, є данні, що еозинофільний панкреатит часто діагностують після "фальшиво-позитивної" панкреатичної резекції у підозрі на панкреатичну пухлину, що імітує панкреатичну нейродерму [96].

Токоо зі співавт. [97] провели дослідження 122 пацієнтів з хронічним панкреатитом і виявили високий рівень еозинофілії у приблизно 21 випадку, що склало 17,2% від загальної кількості обстежених хворих. Усіх хворих були чоловіки; жодна жінка не була виявлена. Автори повідомляють, що ендокринна функція ПЗ у пацієнтів з хронічним панкреатитом з еозинофілією була нормальною, проте у цих пацієнтів реєстрували помітну екзокринну дисфункцію.

При ХП еозинофілія часто асоціюється з важкими ураженнями суміжних органів (плевральний ефузії, перикардит та асцит), що свідчить про існування тісного взаємозв'язку між значною еозинофілією та важким ураженням тканини під час гострих загострень хронічного панкреатиту [97]. Ще одне дослідження виявило 28 випадків (15,6%) хронічного панкреатиту з еозинофілією серед 180 пацієнтів з ХП, при цьому, співвідношення чоловіків до жінок складало 8,3:1.

Виявлення еозинофілії під час ХП може бути індикатором прогресування запального процесу та фіброзу у ПЗ [96]. Крім того, дослідження показують, що периферична еозинофілія, алергічні розлади та інфільтрація еозинофілів у ПЗ пов'язані з аутоімунним панкреатитом [98]. Отже, незважаючи на дуже рідкісну зустрічальність, діагностика та лікування еозинофільного панкреатиту важливі, оскільки він сприяє розвитку панкреатичного фіброзу та пухлин.

Мастоцити є клітинами гемопоетичного походження і відомі як головні ефекторні клітини у різноманітних алергічних реакціях [99]. Кілька досліджень показали, що активовані мастоцити є важливими ефекторними клітинами у патогенезі летального гострого [100] та хронічного панкреатиту [101]. Під час розвитку ГП, ці активовані мастоцити спричиняють дисфункцію ендотелію як у ПЗ, так і в дистальних органах / тканинах, особливо в легенях і ободовій кишці, і вважаються важливою причиною множинної органної недостатності [102]. На моделі ГП, викликаного стисканням протоки, показано, що мастоцити виділяють та реагують на IL-33. На тій же самій моделі спостерігали збільшення рівня гістаміну [103].

Мастоцити виконують критичну роль у виникненні болю при хронічному панкреатиті у пацієнтів. У дослідженні, проведеному [104] показано, що у пацієнтів із болісним хронічним панкреатитом накопичувалася велика кількість мастоцитів порівняно з пацієнтами із безболісним хронічним панкреатитом. Цікаво, що в пацієнтів з панкреатичним фіброзом було виявлено велику кількість дегранульованих мастоцитів. Присутність активованих мастоцитів під час панкреатичного фіброзу свідчить про те, що вивільнені хімічні медіатори, що виходять з активованих мастоцитів, активують панкреатичні ацинарні клітини, які є важливими для розвитку панкреатичної фіброзу та наступного утворення злоякісних пухлин []. Крім того, є данні, що вказують на збільшення кількості мастоцитів при панкреатичній аденокарциномі [105]. Тому існує нагальна потреба у кращому розумінні ролі мастоцитів та вивільнених біологічних посередників, які впливають на інші імунні клітини та приймають участь у патогенезі гострого та хронічного панкреатиту.

Таким чином, нейтрофіли, еозинофіли та мастоцити є ключовими імунними клітинами, що відіграють важливу роль у пошкодженні тканин. Інфільтрація ПЗ, ціма клітинами, особливо нейтрофілами, призводить до вивільнення ряду прозапальних цитокінів, що посилює запалення та сприяє розвитку фіброзу тканин.

Отримано багато доказів ролі IL-1 та рецептора IL-1 (IL-1R) у патогенезі підшлункової залози [106]. Так, Norman J.G. зі співавт. [107] було показано, що у мишей з дефіцитом гена IL-1R або лікування антагоністом рецептора IL-1 (rhIL-1Ra) пригнічує розвиток хронічного панкреатиту, спричиненого церулеїном. Виявлено, що профілактичне введення мишам з експериментальним панкреатитом інгібітора ICE (VE-13045) – ферменту конвертування IL-1 (ICE), що відповідає за виділення IL-1 β з pro-IL-1 β , істотно знижувало ознаки панкреатиту на гістологічному рівні та смертності тварин.

Збільшений рівень IL-1 β в сироватці пов'язують із розвитком гострого панкреатиту [106]. Недавні дані від Xu et al [108] показали, що IL-1 β може спричинити активацію трипсину та знизити клітинну життєздатність підшлункових ацинарних клітин. Ці ефекти залежать від порушення автофагії за рахунок зміни внутрішньоклітинного кальцію. Сигналізація Ca²⁺ може бути перспективною терапевтичною мішенню для лікування панкреатиту [108].

У розвитку гострого та хронічного панкреатиту, а також у раку ПЗ важливу роль також відіграє IL-6 [109]. Виявлено. IL-6 опосередковує свою дію через білок gp130 і активує сигнальний шлях Janus kinase/signal transducers and activators (JAK/STAT) [109]. У клінічних дослідженнях встановлено, що пацієнти з панкреатитом мають високий рівень IL-6 у сироватці порівняно зі здоровими особами [110]. В *in vitro* дослідженнях показано підвищення виділення IL-6 від периакінарних міофібробластних клітин підшлункової залози людини за участю декількох запальних медіаторів (таких як TNF- α , IL-17, IL-1 β) та факторів росту (наприклад, фактор росту фібробластів-2), що підтверджує важливу роль IL-6 у патогенезі гострого панкреатиту [111]. Цікаво, що нейтралізація IL-6 за допомогою терапії анти-IL-6 антитілами призвела до пригнічення апоптозу та зменшення виразності гострого панкреатиту [112]. Отже, дизрегуляція IL-6 за хронічного панкреатиту може служити цінним маркером панкреатиту.

Інтерлейкін-8, відомий як хемокін (C-X-C motif) ліганд 8 або CXCL8, є потужним хемоатрактантом нейтрофілів та впливає на функції нейтрофілів

під час початку розвитку запальних процесів, він регулює транспортування різних типів лейкоцитів через взаємодію з трансмембранними рецепторами. IL-8 продукується кількома типами клітин, такими як моноцити/макрофаги та епітеліальні клітини [113]. Показано, що системні ускладнення за гострого панкреатиту пов'язані з високими рівнями IL-8 [114]. Однак механізм, за допомогою якого IL-8 впливає на важкість гострого панкреатиту, ще не до кінця зрозумілий і вимагає подальшого вивчення в цій області.

Стимуляція IL-18 виявлена за багатьох захворювань – автоімунних [115], шкірних [116] та алерген-індукованих алергічних реакцій [117].

Клінічні дослідження доводять, що у крові пацієнтів з гострим [118] та хронічним панкреатитом [119] спостерігається більш високий рівень IL-18 порівняно зі здоровими особами [120]. Також, експериментально показано, що у щурів з гострим панкреатитом спричиненим таурохолевою кислотою та ендотоксином збільшується рівень IL-18 [121].

IL-18 є членом цитокіну сімейства IL-1 і відомий своєю участю у численних аспектах вродженої та набутої імунної системи, що виявляють схожість до IL-1 β [122]. Неодноразово повідомлялося, що IL-18 відіграє важливу роль у переході захворювання від гострої до хронічної стадії [123]. Показано, що IL-18 вивільняється на ранніх етапах гострого панкреатиту і може виступати як ключовий імуномодулятор запального процесу при важкому панкреатиті та пов'язаного з ним фіброзу.

IL-33, новий член суперсімейства цитокіну IL-1, зв'язується з комплексом ST2L/білок додаткового аксесуару рецептора IL1 (IL1RAcP), який медіює його функції [124]. Кілька досліджень підтверджують важливу роль IL-33 у патогенезі хронічного панкреатиту і можливо раку підшлункової залози [125]. Виявлено, що IL-33 активує протизапальні шляхи ацинарних клітин і провокує гостре запалення підшлункової залози у мишей [125]. Показано, що IL-33 також діє як протизапальний цитокін та модулює експресію генів свого рецептора у клітинах коло357, тобто клітинах раку підшлункової залози [125]. Крім

того, також повідомляється про роль IL-33 у стимулюванні, проліферації та міграції міофібробластів підшлункової залози[126].

Фактор некрозу пухлини (TNF- α) – плейотропний цитокін, що виступає як центральний регулятор запалення [127]. Він виділяється моноцитами та макрофагами, а також вивільняється підшлунковими ацинарними клітинами [128]. Численні дослідження показали, що TNF- α відіграє важливу роль у патогенезі панкреатиту та сприяє розвитку запалення багатьох захворювань [128]. Останнє дослідження показало, що рівні TNF- α збільшуються у пацієнтів із хронічним панкреатитом [129]. Крім того, TNF- α опосередковує свої ефекти через два поверхневих рецептори, що представлені у підшлунковій залозі – TNF- α рецептор 1 (TNFR1), або p55, і TNFR2, або p75 [130]. Цікаво, що видалення гену рецептору TNFR1 блокує активність TNF- α і це приводить до зниження тяжкості симптомів та смертності при панкреатиті, спричиненому церулеїном [131].

Інтерлейкін 10 є потужним протизапальним цитокіном, що виробляється низкою активованих імунних клітин, таких як моноцити/макрофаги, клітини Treg і Th1 [64,65]. Миші, у яких відсутній ген, що кодує IL-10, більше схильні до розвитку запальних реакцій і пошкодження легень під час гострого панкреатиту та хронічного панкреатиту [132]. Було виявлено, що попереднє лікування IT 9302 – агоністом IL-10, зменшує пошкодження легень і смертність на моделі панкреатиту у кролів [133]. У роботах Verney T. зі співавтор. [134], Chen C.C. зі співавтор. [135] було показано, що рівень IL-10 у плазмі хворих на панкреатит корелює з тяжкістю захворювання та може використовуватися як маркер для прогнозування перебігу захворювання [71]. Дослідження, проведені на моделях гострого панкреатиту у гризунів, показали захисну роль IL-10, щодо зменшення синтезу запальних цитокінів макрофагами, а також зниження рівня сироваткової амілази, сироваткової ліпази, набряку, некрозу та крововиливу [71]. Отже, аналіз існуючих джерел літератури показує потенційну потужну протективну дію IL-10 щодо зниження цитокінової

прозапальної відповіді, проте потрібні додаткові дослідження щодо доведення його ефективності при панкреатиті [71].

Нещодавно показані протективні властивості багатофункціонального цитокіну IL-15 від кількох захворювань, включаючи рак. Фіброз тканин є однією з основних проблем успішного лікування хронічного панкреатиту. Науковці доводять, що лікування рекомбінантним IL-15 (rIL-15) може індукувати вроджену реакцію тканин, і його надмірна експресія покращить патогенез індукованого церулеїном хронічного панкреатиту, пов'язаного ремоделювання та фіброзу [136]. Автори доводять, що лікування rIL-15 захищає мишей від індукованого церулеїном хронічного панкреатиту, включаючи атрофію ацинарних клітин, і периваскулярне накопичення тканинного колагену з подальшим пригніченням профіброзних генів, таких як TGF- β 1, α -SMA, колаген-1, колаген-3 і фібронектин при хронічному панкреатиті, викликаному церулеїном у мишей. Опосередковане IL-15 збільшення чутливих до інтерферону- γ інваріантних природних Т-клітин-кілерів (iNKT) у крові та тканині захищає ПЗ мишей від індукованих церулеїном порушень. Слід зазначити, що зменшення кількості iNKT-клітин також спостерігалось при хронічному панкреатиті людини порівняно зі здоровими людьми. У сукупності ці дані свідчать про те, що лікування IL-15 може бути новою терапевтичною стратегією для лікування патогенезу хронічного панкреатиту [136].

Висновки.

Порушення імунної системи відіграють суттєву роль у патогенезі хронічного панкреатиту. При запаленні будь якої етіології активується ряд клітин імунної системи, таких як макрофагі, нейтрофіли, еозинофіли, мастоцити, які вивільнюють низку прозапальних цитокінів та хемокинів. Вони посилюють запальні процеси у тканині ПЗ, що посилює запалення та в кінцевому рахунку призводить до розвитку фіброзу і утворення злоякісних пухлин. Відкриття ролі макрофагів у патогенезі панкреатиту сприяло дослідженню таргетних

препаратів, що забезпечує великий потенціал для ефективного лікування панкреатиту.

Протилежні, прозапальним, властивості виявляють протизапальні цитокіни. Найпотужніший з них – ІЛ-10, який виявляє протективну дію щодо зниження запалення та розглядається як перспективний об'єкт для створення ефективного засобу для лікування хронічного панкреатиту.

Отже, застосування імуномодуючих агентів або блокування дії деяких цитокінів може мати потенційний терапевтичний ефект у лікуванні панкреатиту. Однак, необхідні поглиблені дослідження для кращого розуміння механізмів впливу цих клітин та цитокінів на розвиток захворювання для розробки більш ефективних методів лікування та управління панкреатитом.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти дослідження

В ході виконання роботи нами було проаналізовано результати клінічного дослідження, проведеного в Україні з метою порівняння лабораторних показників, що характеризують стан гуморальної та клітинної ланок імунної системи, рівень медіаторів запалення, маркерів фіброзування і каменеутворення хворих на різні форми хронічного панкреатиту з відповідними показниками здорових осіб, що склали контрольну груп [137].

Стан клітинної ланки імунної системи хворих на різні форми ХП оцінювали за показниками, які включали визначення загальної кількості лейкоцитів і лімфоцитів, їх субпопуляцій (CD3, CD4, CD8, CD16, CD4/ CD8). Функціональну активність гранулоцитів оцінювали за реакцією відновлення нітросинього тетразолу (НСТ) за допомогою НСТ-тесту.

Стан гуморальної імунної системи досліджували за кількістю CD19, вмістом імуноглобулінів (Ig) A, M, G, рівнем циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Виразність запального процесу визначали за рівнем прозапальних та профібротичних цитокінів (фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α), IL-10, REG-1 α , трансформуючого фактору росту бета (TGF- β 1), за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА).

REG1 α – регенеративний білок (regenerating islet-derived protein 1a or a lectin-related protein), що забезпечує формування ендокринних островців і регенерацію ПЗ в патологічних умовах, а також залучений до диференціації її клітин за умов регенерації [138].

2.2 Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленого завдання був проведений пошук наукових публікацій за допомогою пошукових систем PubMed, Cochrane database of systematic reviews, Google Scholar за ключовими словами: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, лабораторна діагностика, імунологічні пограшення, імунна система.

У результаті проведеного пошуку за вказаними термінами знайдені 574 публікацій, оприлюднених з грудня 2017 року по 30 серпень 2022 року. Для аналізу було відібрано повнотекстові статті, що включали клініко-діагностичні характеристики пацієнтів із хронічним панкреатитом.

Критерії включення: статті оригінальних досліджень, що включали лабораторні дослідження біохімічних та імунологічних показників.

Критерії виключення: статті, відмінні від оригінальних досліджень (наприклад, оглядові статті, листи чи коментарі тощо); оригінальні дослідження зі зразками менше 20 або звіти про випадки та серії випадків; статті не англійською мовою; статті про дослідження в педіатричній популяції (віком 17 років і молодше).

В результаті проведеного пошуку літератури було відібрано дослідження, проведене в Україні, м. Дніпро О.О. Криловою, клініка сучасної хірургії «ГАРВІС» [137]. Автор провела обстеження та проаналізувала лабораторні показники 210 хворих на ХП, що знаходилися на лікуванні в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро). Серед обстежених було 169 чоловіків і 41 жінка, вік пацієнтів коливався від 26 до 72 років, середній вік становив $(47,3 \pm 0,7)$ років. Співвідношення жінок до чоловіків – 1:4,1.

Відповідно до Марсельсько-Римської класифікації 1998 р. пацієнти були розподілені на 4 клінічні групи, дизайн дослідження наведено у таблиці 2.1

Дизайн дослідження

<i>Групи пацієнтів</i>	<i>Форма хронічного панкреатиту</i>	<i>Кількість пацієнтів</i>	<i>Відсоток від загальної кількості пацієнтів (210)</i>
I група	обструктивна форма ХП	26	12,4%
II група	кальцифікуюча форма	56	26,7%
III група	фіброзно-паренхіматозна форма	78	34,1%
IV група	ХП, ускладнений псевдокістою	50	23,8 %
контрольна група	здорові	50	—

Клінічні показники та результати біохімічних та імунологічних досліджень порівнювали між контрольною групою та I-IV групами.

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення Statistica v. 10.0. Дані були представлені у вигляді середнього з відповідними SD діапазонами. Порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою методу Шапіро-Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Мана-Уїтні). Для порівняння розподілу часток двох або більше змінних використовували 2-тест.

Значення p було двостороннім, відмінності між групами вважали статистично значущими при значенні $p < 0,05$.

РОЗДІЛ III

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

3.1 Характеристика маркерів панкреатолітіазу та рівня рецепторів апоптоза в хворих на ХП

З метою оцінки процесів кальцифікації та інтенсивності утворення конкрементів в протоках ПЗ було проведено визначення вмісту літостатину (REG-1 α) та лактоферину у дуоденальному вмісті хворих на ХП. Дані багатьох клінічних спостережень свідчать про істотну роль літостатину та лактоферину у процесах кальцифікації та утворення конкрементів в протоках ПЗ [139, 140].

Літостатин – специфічний білок «панкреатичних каменів» (pancreatic stone protein (PSP) становить 5% від усього протеїну, що секретується ацинарними ПЗ, і пригнічує ріст кристалів карбонату кальцію. Лактоферин, навпроти, є основою «панкреатичних каменів», що утворюються за рахунок абсорбції його білковими преципітатами [141].

Літостатин і регенеруючий протеїн 1 ((REG-1 α) були описані різними дослідниками, які працювали над панкреатитом і діабетом протягом десятиліття 1980-х років [141]. Пізніше було виявлено, що обидва білки структурно ідентичні, синтезуються в ацинарних клітинах ПЗ як єдиний поліпептид і секретуються в дванадцятипалу кишку по тому ж секреторному шляху, що і екзокринні ферменти. Тому вони були перейменовані в панкреатичний кам'яний білок, оскільки його першою функцією вважалося пригнічення осадження кристалів карбонату кальцію в панкреатичному соку [142, 143].

Білок PSP виділяється ПЗ, його рівень підвищується у відповідь на стрес, викликаний системною інфекцією. У ряді робіт показано, що рівень білка PSP в ПЗ починає підвищуватися ще до розвитку клінічних ознак і симптомів захворювання, що дало підставу для припущення корисності визначення рівня білку PSP у ПЗ для виявлення пацієнтів з гіршими результатами.

В даний час встановлено, що PSP є нерозчинним поліпептидом 14 кДа, що кодується одним транскриптом рег-гена, в результаті чого утворюється

глікопротеїн довжиною 144 амінокислоти, структурно подібний до лектиноподібних білків типу С, [144], які є кальційзалежними глікан-зв'язуючими білками, що беруть участь у процесі взаємодії клітини з клітиною та клітиною-хазяїном, включаючи адгезію та сигнальні рецептори в гомеостазі та вродженому імунітеті, а також лейкоцитарну та тромбоцитарну взаємодію в запальних реакціях [145]. Було показано, що рівень ПСП дещо вищий у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу порівняно зі здоровими особами [146], і значно вищий у підгрупі пацієнтів з діабетичною хворобою нирок [147], ймовірно, через ефект фільтрації, що свідчить про ниркову дисфункцію [148].

В експериментах на щурах групою Рольфа Графа, в яких було виявлено, що PSP є індикатором системного стресу [149]. Потім це спостереження було клінічно підтверджено даними, що підшлункова залоза відчуває віддалені пошкодження органів і системний стрес і реагує секрецією PSP за відсутності пошкодження тканин ПЗ [150]. Як білок гострої фази, PSP може брати участь у сприянні проліферації клітин під час регенеративних процесів [151], шляхом регуляції IL-6 та іншими цитокінами, які вивільняються після пошкодження тканин [152], виконуючи для ПЗ те, що Reding et al. [153] назвуть «роллю органу гострої фази».

У дослідженні, проведеному Криловою О.О. [137] (табл. 5) було вивчено вміст цих показників в крові хворих на різні форми ХП. Результати дослідження представлені у таблиці 3.1.

Відповідно до отриманих даних (табл. 3.1), для всіх хворих на ХП характерно значне підвищення рівня літостатину (білок PSP) в 8,7 рази ($p < 0,001$). Літостатин є одним із стабілізаторів кальцію, тобто він підтримує кальцій у розчинному стані. Головна роль літостатину пов'язана з інгібуванням енукеації, агрегації і виникнення солей кальцію. Підвищення рівня літостатину у хворих на ХП, ймовірно, є протекторною реакцією для перешкоди утворенню каменів в протоках та кальцифікатів в паренхімі ПЗ [154, 155].

Таблиця 3.1

Характеристика маркерів панкреатолітіазу та рівня рецепторів апоптозу в хворих на ХП

Група пацієнтів	Досліджувані показники			
	Літостатин (білок PSP), пг/мл	Лактоферин, нг/мл	Маркер апоптозу CD95+	
			абс. ч.	%
I (n = 9)	1183,22±70,69* α	17669,44±841,39*	0,27±0,03*	15,89±1,36
II (n = 37)	983,86±8,83*	17461,892±261,18*	0,27±0,03*	15,08±0,83*
III (n = 32)	1779,91±109,86* β #	7305,72±40,74*#	0,24±0,02	15,78±0,43*
IV (n = 17)	2256,94±57,79*#	7218,88 ± 51,45*#	0,31±0,06*	19,06±1,05
всього (n = 95)	1498,71±63,80*	12227,57 ± 542,29*	0,26±0,02*	16,11±0,45
контроль (n = 20)	185,0±23,0	653,57±11,89	0,24±0,02	17,24±0,57

Примітки:

- 1) * — відмінності статистично значущі ($p < 0,001$) між показниками у хворих у порівнянні зі здоровими людьми;
- 2) # — відмінності статистично значущі ($p < 0,001$) між показниками хворих III та IV груп в порівнянні з I, II групами;
- 3) α — відмінності статистично значущі ($p < 0,001$) між показниками хворих I та II груп;
- 4) β — відмінності статистично значущі ($p < 0,001$) між показниками хворих III та IV груп.

Проте, міжгруповий порівняльний аналіз показав, що у хворих I та II груп рівень літостатину достовірно нижчий, ніж у пацієнтів III та IV груп – в 1,5 і 1,9 та 1,8 і 2,3 разу, відповідно ($p < 0,001$). Найменший рівень цього показника реєстрували у хворих II групи, що свідчить про найвищий ступень

утворення конкрементів в протоках та кальцифікатів паренхіми у пацієнтів з кальцифікуючою формою ХП.

Однонаправлені зміни відбувалися й у динаміці вмісту лактоферину – біомаркеру каменеутворення. У загальній групі хворих спостерігали значне підвищення його вмісту в сироватці крові в 18,7 разу ($p < 0,001$); найбільш значне підвищення реєстрували у хворих I та II груп порівняно з пацієнтами III та IV груп в однаковій мірі – в 2,4 рази ($p < 0,001$). Отримані дані вказують на те, що найактивніші процеси каменеутворення відбуваються у пацієнтів I та II груп, тобто з обструктивною та кальцифікуючою формами ХП. За фіброзно-паренхіматозною формою ХП та ХП, ускладненого псевдокістою каменеутворення значно менше.

Відомо, що істотне значення в патогенезі панкреатиту має процес апоптозу — запрограмованої та регульованої смерті клітин. При посиленні апоптозу розвивається некроз, тобто посилюється аутоліз ПЗ. При ослабленні апоптозу генетично ушкоджені клітини можуть проліферувати, що призводить до гіперплазії, а потім й до трансформації у пухлину [137, 154].

Встановлено, що рівень рецептору апоптозу CD95+ відзначався різноспрямованими змінами. Так, якщо у хворих IV групи рівень його був декілька підвищеним відносно групи порівняння, то в I, II та III групах вміст його був зниженим, причому в двох останніх — статистично значуще ($p < 0,01$) (табл. 3.1).

Показано, що у разі затримки або послаблення процесів регулювання апоптозу при панкреатичних атаках може розповсюджуватися аутолітичний процес. Ступінь накопичення вторинних метаболітів служить прогнозом щодо перебігу захворювання і розвитку його ускладнень. При тяжкому перебігу ХП у центроацинарних клітинах виявляють IL-8 і ядерний антиген мРНК-ENA78. При латентному перебігу та середній тяжкості ХП алкогольної етіології в ацинарній тканині експресується протеїн хемотаксису моноцитів-1 – месенджер мРНК у центроацинарних клітинах, ендотеліоцитах, фібробластах, макрофагах, Т-лімфоцитах [154].

3.2. Характеристика стану імунної системи за умови хронічного панкреатиту

Доказано, що тяжкість і перебіг ХП залежать від ступеня інтоксикації та неспецифічного захисту і специфічної імунної відповіді системи імунітету [154]. Для хворих з обструктивним ХП характерні виразні відхилення для рівнів загальних CD3+, CD4+ Т-лімфоцитів, цитотоксичних CD8+ Т-клітин. При кальцифікуючих процесах найбільш діагностично значущим показником є рівень CD4+ Т-лімфоцитів, порівняно з CD3+, CD8+ Т-лімфоцитами. У хворих із фібротичними та кістозними ушкодженнями найбільш значущим показником є рівень CD4+ Т-лімфоцитів, індекс імунорегуляції CD4+/CD8+. Тобто при обструктивному та кальцифікуючому ХП характерні порушення клітинного імунітету. Активація гуморальної ланки імунітету і повноцінна імунна відповідь спостерігаються при обструктивному та кальцифікуючому ХП. При фіброзуючому та кістозному процесах імунні розлади значно виражені, а повноцінна імунна відповідь не визначена [154].

3.2.1 Динаміка показників клітинної ланки імунітету хворих на хронічний панкреатит

Визначення кількості лейкоцитів, лімфоцитів та їх субпопуляцій показало істотне порушення клітинної ланки імунітету хворих на ХП. Так, у I, II та IV групах хворих на ХП загальний рівень лейкоцитів статистично значуще збільшувався у порівнянні зі здоровими особами (табл. 3.2). Аналіз цього показника залежно від форми ХП показав, що найбільше підвищення рівня лейкоцитів спостерігається у I та IV групах хворих, вміст яких був вище ніж у контрольній групі у середньому у 1,3 разу вище (табл. 3.2). проте, у III групі динаміка цього показника істотно не відрізнялася від значень контрольної групи.

Дещо іншу динаміку спостерігали при визначенні вмісту лімфоцитів. Так, статистично значуще підвищення загальної кількості лімфоцитів, як

абсолютного числа, так й їх відсоткового вмісту відзначали у загальній групі хворих на ХП (табл. 3.2, $p < 0,01$) та незалежно від форми захворювання.

Дослідження субпопуляцій лімфоцитів показало, що у хворих всіх груп вміст Т-лімфоцитів (CD3+) і Т-хелперів (CD4+) ($p < 0,01$) статистично значуще знижується.

Проте, реєстрували підвищення абсолютної кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+) у пацієнтів I, II та IV груп (табл. 3.2, $p < 0,01$). Також статистично значуще підвищувалася абсолютна кількість натуральних кілерів (CD16+) при ХП, але відносна їх кількість не мала значних відхилень від показників групи контролю. У всіх хворих був зниженим імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+), причому найбільш виразно – у пацієнтів III та IV груп ($p < 0,01$).

Імунологічне дослідження включало оцінку активності кисеньзалежного метаболізму еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові за даними спонтанного тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест). Принцип методу заснований на відновленні поглиненого фагоцитом розчинного барвника НСТ нерозчинний диформазан під впливом супероксиданіону, що утворюється в НАДФ-Н-оксидазної реакції.

В основі даного тесту лежать механізми активації клітин, що фагоцитували, в присутності фагоцитованого антигену, які вивільнюють цитоплазматичні травні ензими, здатні зруйнувати даний антиген. Доведено, що поглинання НСТ є еквівалентом поглинання мікробних тіл. Як мікробні антигени (АГ), так і НСТ у присутності іонів галоїдів (йоду, броду, хлору) активізує клітинний метаболізм, викликає «респіраторний вибух», який супроводжується збільшенням споживання кисню, активізацією гексозомонофосфатного шунту, утворенням перекису водню та вільних радикалів. Це дає підставу вважати НСТ-тест показником метаболічної активності клітин, зокрема нейтрофільних лейкоцитів та маркером їхньої фагоцитарної та бактерицидної активності [156, 157].

Таблиця 3.2

Показники клітинного імунітету хворих на ХП

Показник	Група				Всього (n =106)	Конт- роль (n = 50)
	I (n=13)	II (n= 9)	III (n=35)	IV (n=29)		
лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,42±0,82 *#	6,35±0,44 *	5,65±0,34	7,20±0,73 *	6,49±0,28 *	5,35±0,21
лімфоцити, %	33,69±3,5	33,45±2,1 *	34,77±1,7 *	30,52±1,98	32,81±1,1 *	28,71±0,8
лімфоцити, 10 ⁹ /л	2,43±0,3 *	2,01±0,15 *	1,89±0,1 *	2,01±0,2 *	2,02±0,1 *	1,61±0,1
CD3+, %	42,31±1,79 *	44,93±2,2 *	44,38±1,7 *	44,07±1,6 *	44,19±1,0 *	50,88±0,7
CD3+, 10 ⁹ /л	1,06±0,13 *	0,96±0,11	0,82±0,06	0,89±0,08	0,91±0,05 *	0,76±0,04
CD4+, %	27,23±1,13 *	27,97±1,72 *	28,68±1,49 *	26,11±1,13 *	27,62±0,76 *	38,71±0,5
CD4+, 10 ⁹ /л	0,66±0,08	0,59±0,08	0,54±0,05	0,51±0,03	0,56±0,03	0,53±0,03
CD8+, %	19,15±1,64	17,21±1,22	17,91±1,31	19,30±1,13	18,23±0,66	18,39±0,5 7
CD8+, 10 ⁹ /л	0,50±0,07 *	0,37±0,02 *	0,33±0,03	0,39±0,04 *	0,38±0,02 *	0,30±0,02
CD16+, %	20,85± 2,77	19,83± 2,38	19,74± 1,44	18,78± 1,74	19,55± 1,04	19,07± 0,90
CD16+, 10 ⁹ /л	0,48 ± 0,09	0,46±0,10	0,37±0,04	0,37±0,04	0,41±0,03 *	0,31±0,02
CD4+/CD8 +	1,92±0,25	1,82±0,13	1,79±0,13 *	1,47±0,08 *	1,73±0,07 *	1,97±0,07
НСТ	19,92±1,81 *	25,32±1,20 *	14,00±0,8 *#	23,18±5,2 *#	18,43±1,96 *	12,03±0,7 4

Примітки:

- 1) * — відмінності статистично значущі ($p < 0,001$) між показниками у хворих у порівнянні зі здоровими людьми;
- 2) # — відмінності статистично значущі ($p < 0,001$) між показниками хворих III та IV груп в порівнянні з I, II групами;
- 3) α — відмінності статистично значущі ($p < 0,001$) між показниками хворих I та II груп;
- 4) β — відмінності статистично значущі ($p < 0,001$) між показниками хворих III та IV груп.

Результати НСТ-тесту, проведеного у хворих на ХП свідчать про те, що функціональну активність нейтрофілів при цьому захворюванні залишається повноцінною: у всіх хворих показники фагоцитарної активності нейтрофілів були достовірно вищими ніж у контрольній групі. Найвищі значення зареєстровані у II групі хворих, що перевищували показники в III та IV групах ($p < 0,002$, табл. 3.2). Отримані дані свідчать про збереження та навіть компенсаторну активацію бактерицидної активності нейтрофілів у відповідь на бактеріальну заселеність, внаслідок ослаблення імунної системи у хворих цієї групи.

Отже, у результаті проведеного дослідження встановлено істотне порушення клітинної ланки імунної системи хворих на ХП, що виражалось у підвищенні загальної кількості лейкоцитів і лімфоцитів, за рахунок підвищення цитотоксичних CD8⁺ лімфоцитів та натуральних кілерів (CD16⁺), що свідчило про розвиток запалення у ПЗ. Проте окремі субпопуляції – CD3⁺ та CD4⁺ Т-лімфоцити хелпери, суттєво знижувалися. Така динаміка досліджуваних показників свідчить про дисрегуляцію клітинної ланки імунітету хворих на ХП. У той же час на тлі захворювання спостерігається активація фагоцитарної ланки неспецифічного імунітету хворих на ХП.

3.2.2 Динаміка показників гуморальної ланки імунітету хворих на хронічний панкреатит

Дослідження показників гуморальної ланки імунітету, показало, що для всіх досліджених груп хворих характерно статистично значуще підвищення кількості В-лімфоцитів (CD19+) і, як наслідок, збільшення вмісту імуноглобулінів IgA і IgG у середньому у 1,3 разу та 1,2 разу, відповідно. У всіх групах хворих спостерігали виразне підвищення ЦІК, проте найбільші значення реєстрували у III групі хворих з фіброзно-паренхіматозною формою ХП (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники гуморального імунітету хворих на ХП

Показник	Група				Всього (n=106)	Контроль (n=50)
	I (n=13)	II (n=29)	III (n=35)	IV (n=29)		
CD19+, %	18,85 ± 2,69	17,35 ± 1,42	20,74 ± 1,29*	19,52 ± 2,04*	19,22 ± 0,86	14,78 ± 0,48
CD19+, 10 ⁹ /л	0,51 ± 0,12*	0,38 ± 0,06*	0,40 ± 0,04*	0,38 ± 0,04*	0,40 ± 0,03*	0,25 ± 0,01
IgA, г/л	3,63 ± 0,40*	3,12 ± 0,26*	3,02 ± 0,28*	2,46 ± 0,16	3,02 ± 0,16*	2,25 ± 0,26
IgM, г/л	1,82 ± 0,24	1,65 ± 0,13	1,71 ± 0,14	1,88 ± 0,19	0,73 ± 0,08	1,53 ± 0,10
IgG, г/л	14,60 ± 0,85*	15,05 ± 0,66*	14,68 ± 0,69*	13,78 ± 0,90	14,65 ± 0,39*	12,72 ± 0,42
ЦІК, од. опт. щіл.	0,517 ± 0,06*	0,497 ± 0,05*#	0,738 ± 0,06*	0,566 ± 0,06*	0,598 ± 0,03*	0,342 ± 0,02

Примітки:

- 1) * — відмінності статистично значущі ($p < 0,01$) між показниками хворих у порівнянні зі здоровими людьми;

- 2) # — відмінності статистично значущі ($p < 0,002$) між показниками хворих II та III груп.

Отже, отримані авторами дані свідчать, що за умови ХП відбувається активація гуморальної ланки імунітету. За динамікою змін можна зробити висновок, що за умови обструктивної та кальцифікуючої форми ХП розвивається повноцінна імунна відповідь. Проте за фіброзно-паренхіматозної форми ХП розвиваються найбільш важкі імунні розлади.

3.4 Динаміка вмісту медіаторів запалення та маркерів фіброгенезу хворих на хронічний панкреатит

Відомо, що персистуюче запалення відіграє значну роль в розвитку та прогресуванні ХП. Тому метою даного розділу було вивчення динаміки прозапальних та протизапальних інтерлейкінів (TNF- α , IL-10), та маркеру фіброзування ПЗ — TGF- β 1.

В результаті проведеного дослідження встановлені статистично значущі відмінності рівня цитокінів у сироватці крові хворих на ХП щодо показників групи контролю. Так було зареєстроване суттєве у 8, 5 разу підвищення вмісту прозапального цитокіну TNF- α , причому в I та IV групах його рівень був статистично значуще більшим ніж у II та III групах ($p < 0,05$) ((табл. 3.4)).

Рівень продукції протизапального цитокіну IL-10 був також підвищеним у всіх групах хворих, але в значно меншому ступені ніж прозапальний – у середньому у 1,2 разу. Найбільший рівень IL-10 реєстрували у пацієнтів IV групи ($p < 0,001$). Таке незначне підвищення протизапального цитокіну можна розцінювати як компенсаторне – з метою зменшення запалення та свідчить про напруженість імунітету та дисбаланс в цитокіновій регуляції імунної системи.

TGF- β 1 — відіграє основну роль у фіброгенезі ПЗ, він стимулює ріст клітин мезенхімального походження і посилює синтез протеїнів екстрацелюлярного матриксу, таких як колаген, фібронектин і протеоглікани.

Рівень продукції TGF- β 1 у всіх групах хворих статистично значуще перевищував рівень у контрольній групі у середньому у 7,7 разу ($p < 0,001$), Міжгруповий аналіз динаміки цього показника показав, що TGF- β 1 був статистично значуще вищим в II та III групах хворих, що вказує на найактивніший перебіг фіброзних процесів в паренхімі ПЗ пацієнтів цих груп ($p < 0,001$).

Таблиця 3.4

Характеристика рівня медіаторів запалення та маркерів фіброгенезу в хворих на ХП

Група	TNF- α , пг/мл	IL-10, пг/мл	TGF- β 1, нг/мл
I (n = 9)	197,33 $\pm$ 2,21*	31,32 $\pm$ 0,32*	23,50 $\pm$ 0,64* β
II (n = 37)	174,34 $\pm$ 12,16* γ	30,41 $\pm$ 0,41*	29,06 $\pm$ 0,55*
III (n = 32)	178,78 $\pm$ 1,88* α	31,67 $\pm$ 0,68*	27,62 $\pm$ 0,56*
IV (n = 17)	194,44 $\pm$ 2,62*	42,08 $\pm$ 0,94* $\#$	21,16 $\pm$ 0,67* β
всього (n = 95)	185,84 $\pm$ 2,61*	33,01 $\pm$ 0,54*	26,50 $\pm$ 0,44*
контроль (n = 20)	22,00 $\pm$ 0,81	28,60 $\pm$ 1,83	3,46 $\pm$ 0,07

Примітки:

- 1) * — статистично значуща ($p < 0,001$) різниця між показниками у хворих порівняно зі здоровими людьми;
- 2) γ — статистично значуща ($p < 0,001$) різниця між показниками хворих II групи в порівнянні з I, IV групами;
- 3) α — статистично значуща ($p < 0,05$) різниця між показниками хворих III групи в порівнянні з I, IV групами;
- 4) β — статистично значуща ($p < 0,001$) різниця між показниками хворих I та IV груп в порівнянні з II, III групами;

5) # — статистично значуща ($p < 0,001$) різниця між показниками хворих IV групи в порівнянні з II групою.

Таким чином, порушення цитокинової регуляції імунної системи у пацієнтів з ХП свідчить про наявність вторинної імунної недостатності, яка сприяє персистуванню запального процесу в ПЗ. Підвищення цитокінпродуючої здатності імунокомпетентних клітин відповідало активності захворювання за даними клінічного, біохімічного та інструментального обстеження хворих на ХП.

Висновок.

У багатьох клінічних дослідженнях показано, що виразність клінічної картини та особливості перебігу хронічного панкреатиту тісно корелюють із морфологічними змінами ПЗ [155, 154, 158], які, в свою чергу, залежать від характеру наявного запального процесу.

Пусковими механізмами для посилення активності панкреатичних зірчастих клітин та міофібробластів є підвищений рівень перекисного окиснення ліпідів в тканині ПЗ, ростові фактори (фактор росту фібробластів – FGF), тромбоцит-похідний фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту β (TGF- β) та TGF- α . Masamune A., Sakai A., Kikuta K. [158] вказують, що такі прозапальні цитокіни, як: TNF α та інтерлейкіни (IL-1 β ; IL-6) сприяють не тільки посиленню запалення, а й стимулюють колагеноутворення панкреатичними зірчастими клітинами, посилюють експресію ростових факторів у ПЗ, а останні є активаторами панкреатичних зірчастих клітин [155, 158].

Одним з перших на ушкодження відповідає IL-1 β , зазвичай на місцевому рівні. Саме даний прозапальний цитокін ініціює утворення IL-6, TNF- α , простагландинів, активує Т і В лімфоцити. Тому при наявності підвищеного вмісту у крові вищевказаних показників при хронічному панкреатиті можна стверджувати про існування локальної реакції на рівні клітин ПЗ [159]. Крім того, прозапальні цитокіни призводять до масової загибелі нейтрофілів, наслідком

чого є вивільнення внутрішньоклітинних протеолітичних ферментів, які пошкоджують клітини підшлункової залози, формують нові вогнища запалення. Отже, запальний процес при ХП перебігає циклічно і продовжується до повного виснаження клітин, формуючи фіброз [155, 159].

В розвитку і перебігу ХП суттєву роль відіграють порушення функціональної активності імунокомпетентних клітин, зокрема Т-хелперів, що продукують цитокіни, які утворюють універсальну інформаційно-комунікаційно-сигнальну систему, що регулює фізіологічні, запальні, імунні та проліферативні процеси формування фіброзу [155, 154, 158, 159].

ВИСНОВКИ

В кваліфікаційній роботі наведено теоретичне узагальнення існуючих літературних даних щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів та клініко-лабораторних показників, що характеризують тяжкість перебігу хронічного панкреатиту та виявлено особливості стану імунної системи пацієнтів із різними формами хронічного панкреатиту.

1. Хронічний панкреатит є багатофакторним захворюванням, найпоширенішими етіологічними факторами якого є хронічне вживання алкоголю та куріння. Інші етіологічні фактори включають генетичні мутації, аутоімунні фактори схильності, включаючи системне захворювання імуноглобуліну G4 (IgG4) та ідіопатичне, додатковими факторами ризику є хронічна гіперкальціємія, гіперліпідемія, інфекція.
2. Визначення маркерів панкреатолітіазу та рівня рецепторів апоптозу в хворих на ХП показало, що для всіх хворих на ХП характерно компенсаторне підвищення рівня літостатину (білку, що попереджає утворенню солей кальцію, каменів в протоках та кальцифікатів в паренхімі ПЗ) в 8,7 рази ($p < 0,001$) та лактоферину – біомаркеру каменеутворення. Проте, найвиразніші процеси утворення конкрементів в протоках і кальцифікатів у паренхімі ПЗ та каменеутворення відбувалося у пацієнтів з обструктивною та кальцифікуючою формами ХП, у яких рівень літостатину був статистично значуще нижчим ніж у пацієнтів III та IV груп – в 1,5 і 1,9 та 1,8 і 2,3 разу. За фіброзно-паренхіматозною формою ХП та ХП, ускладненого псевдокістою каменеутворення було менш вираженим.
3. Дослідження рівня рецепторів апоптозу CD95+ показало підвищення його рівня відносно контрольної групи, у той же час в I, II та III групах вміст його був зниженим, що свідчить про посилення процесів апоптозу й, відповідно, аутолізу у ПЗ хворих цієї групи.
4. Показано, що за умови ХП у хворих спостерігається дисрегуляція клітинної ланки імунітету, що віддзеркалюється підвищенням загальної

кількості лейкоцитів і лімфоцитів, за рахунок підвищення цитотоксичних CD8⁺ лімфоцитів та натуральних кілерів (CD16⁺), та зниженням кількості CD3⁺ та CD4⁺ Т-лімфоцитів хелперів. Така динаміка досліджуваних показників свідчить про розвиток локального запалення у ПЗ. У той же час на тлі захворювання спостерігається активація фагоцитарної ланки неспецифічного імунітету хворих на ХП. Найвища активність зареєстрована у II групі хворих, що свідчить про компенсаторну активацію бактерицидної активності нейтрофілів у відповідь на бактеріальну заселеність, внаслідок ослаблення імунної системи у хворих цієї групи.

5. За умови ХП відбувається активація гуморальної ланки імунітету. За динамікою змін можна зробити висновок, що найбільш важки імунні розлад розвиваються за фіброзно-паренхіматозної форми ХП. У той же час за умови обструктивної та кальцифікуючої форми ХП імунна відповідь зберігається на рівні фізіологічної.
6. Дизрегуляція клітиної та гуморальної ланки імунітету у пацієнтів з ХП супроводжується порушенням цитокинової регуляції імунної системи та свідчить про наявність вторинної імунної недостатності, яка сприяє персистуванню запального процесу в ПЗ.
7. Таким чином, в результаті проведеного дослідження у всіх хворих на ХП встановлено порушення регуляторної, проліферативної та активаційної функцій імунної системи, що призводить до розладу в цитокиновій ланці імунітету і, як наслідок, до поглиблення запального та фіброзного процесів, активації каменеутворення.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Таранчук В.В., Halloran C. Хронічний Панкреатит (2009) Внутрішня Медицина" 4(16) <http://www.mif-ua.com/archive/article/10367>
2. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J.E., Bakken L.J., DiMagno E.P. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis // Gastroenterology. — 1994. — 107. — 1481-7.
3. Machicado J.D., Chari S.T., Timmons L., Tang G., Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. Pancreatology (2018) 18(1):39–45. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.012
4. Cavestro G.M., Leandro G., Di Leo M., Zuppardo R.A., Morrow O.B., Notaristefano C., et al. A single-centre prospective, cohort study of the natural history of acute pancreatitis. Dig Liver Dis (2015) 47(3):205–10. doi: 10.1016/j.dld.2014.11.003
5. Uomo G., Manes G. Risk factors of chronic pancreatitis. Dig Dis. 2007;25(3):282-4. doi: 10.1159/000103903. PMID: 17827958.
6. Медична енциклопедія. Підшлункова залоза <https://medical-enc.com.ua/pancreas.htm>
7. Bockman, D.E. (1993). Anatomy of the pancreas. The exocrine pancreas: biology, pathobiology and disease. Raven Press, New York, 1-8.
8. Elsevier. Frantz, E., Souza-Mello, V., & Mandarim-de-Lacerda, C. (2012). Anatomy and physiology of the pancreas. In Integrative pancreatic intervention therapy (pp. 3-21).
9. Fusco, J., EL-Gohary, Y., & Gittes, G. K. (2018). Pancreas Embryology, Anatomy, and Physiology. Endocrine Surgery in Children, 143-160.
10. Pancreas: Anatomy, diseases and health implications. Pancreas: Anatomy, Diseases and Health Implications, 1-52. Cade, J. E., & Hanison, J. (2017). The pancreas. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 18(10), 527-531.
11. Longnecker DS, Gorelick F, Thompson ED (2018) Anatomy, histology, and fine structure of the pancreas. In: Beger HG, Warshaw AL, Hruban RH et al (eds)

12. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery, 3rd edn. John Wiley & Sons Ltd, Hoboken, NJ, pp 10–23
13. Williams JA, Goldfine ID. The insulin-pancreatic acinar axis. *Diabetes*. 1985;34:980-6. Petersen O. *Human Physiology*. Oxford: Blackwell; 2007.
14. Chey WY, Chang T. Neural hormonal regulation of exocrine pancreatic secretion. *Pancreatology*. 2001;1:320-35.
15. Petersen KF, Shulman GI. New insights into the pathogenesis of insulin resistance in humans using magnetic resonance spectroscopy. *Obesity*. (Silver Spring) 2006;14 Suppl 1:34S-40S.
16. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37:667-87.
17. Наслідки підвищеного тиску у протоці підшлункової залози / Г.Я. Костюк, О.Г. Костюк, І.А. Голубовський [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2014.- Т. 18, № 1. - С. 30-32.
18. <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-meditcina/4-rozdil-zakhvoriuvannia-orhaniv-travlennia/4-13-hronichnij-pankreatit/>
19. Ashraf, H., Colombo, J. P., Marcucci, V., Rhoton, J., & Olowoyo, O. (2021). A clinical overview of acute and chronic pancreatitis: the medical and surgical management. *Cureus*, 13(11).
20. Frantz, E., Souza-Mello, V., & Mandarim-de-Lacerda, C. (2012). Pancreas: Anatomy, diseases and health implications. *Pancreas: Anatomy, Diseases and Health Implications*, 1-52.
21. Inuwa IM, El Mardi AS. Correlation between volume fraction and volume-weighted mean volume, and between total number and total mass of islets in post-weaning and young Wistar rats. *J. Anat*. 2005;206:185-92.
22. Bonner-Weir S. Perspective: Postnatal pancreatic beta cell growth. *Endocrinology*. 2000;141:1926-9.

23. Bonal C, Avril I, Herrera PL. Experimental models of beta-cell regeneration. *Biochem. Soc. Trans.* 2008;36:286-9.
24. Matsuda Y (2019) Age-related morphological changes in the pancreas and their association with pancreatic carcinogenesis. *Pathol Int* 69:450–462. <https://doi.org/10.1111/pin.12837>
25. Schwitzgebel VM, Somm E, Klee P. Modeling intrauterine growth retardation in rodents: Impact on pancreas development and glucose homeostasis. *Mol. Cell Endocrinol.* 2009;304:78-83.
26. Kostyuk, G. Ya, et al. Структурна будова підшлункової залози-основа моделювання її функцій. Reports of Vinnytsia National Medical University, 2016, 20.1 (2): 174-177
27. Petersen O. Human Physiology. Oxford: Blackwell; 2007., Schuit FC, Huypens P, Heimberg H, Pipeleers DG. Glucose sensing in pancreatic betacells: a model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. *Diabetes.* 2001;50:1-11.
28. Unger RH, Dobbs RE, Orci L. Insulin, glucagon, and somatostatin secretion in the regulation of metabolism. *Annu. Rev. Physiol.* 1978;40:307-43.
29. Sorensen H, Winzell MS, Brand CL, Fosgerau K, Gelling RW, Nishimura E, et al. Glucagon receptor knockout mice display increased insulin sensitivity and impaired beta-cell function. *Diabetes.* 2006;55:3463-9.
30. Ma X, Zhang Y, Gromada J, Sewing S, Berggren PO, Buschard K, et al. Glucagon stimulates exocytosis in mouse and rat pancreatic alpha-cells by binding to glucagon receptors. *Mol. Endocrinol.* 2005;19:198-212.
31. Ueno N, Asakawa A, Satoh Y, Inui A. Increased circulating cholecystokinin contributes to anorexia and anxiety behavior in mice overexpressing pancreatic polypeptide. *Regul. Pept.* 2007;141:8-11.

32. Liu YL, Semjonous NM, Murphy KG, Ghatei MA, Bloom SR. The effects of pancreatic polypeptide on locomotor activity and food intake in mice. *Int. J. Obes. (Lond)* 2008;32:1712-5.
33. Lai KC, Cheng CH, Leung PS. The ghrelin system in acinar cells: localization, expression, and regulation in the exocrine pancreas. *Pancreas*. 2007;35:e1-8.
34. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656-60.
35. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;409:194-8.
36. Cade, J. E., & Hanison, J. (2017). The pancreas. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 18(10), 527-531.
37. Gardner, T.B., Adler, D.G., Forsmark, C.E., Sauer, B.G., Taylor, J.R., Whitcomb, D.C. (2020). ACG clinical guideline: chronic pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG, 115(3), 322-339.
38. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984;25(7):756–9.
39. Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST, et al. International consensus statements on early chronic pancreatitis: Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology* 2018;S1424-3903(18)30113–3.
40. Whitcomb DC. Peering into the “Black Box” of the complex chronic pancreatitis syndrome. *Pancreas* 2016;45(10):1361–4.
41. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology* 2016;16:218–24.

42. Beyer, G., Habtezion, A., Werner, J., Lerch, M. M., & Mayerle, J. (2020). Chronic pancreatitis. *The Lancet*, 396(10249), 499-512.
43. Singh, V. K., Yadav, D., & Garg, P. K. (2019). Diagnosis and management of chronic pancreatitis: a review. *Jama*, 322(24), 2422-2434.
44. Михалевич М. М. Морфологічні зміни органів за впливу опіоїдів / М. М. Михалевич // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 133–145. DOI: 10.24061/1727-0847.18.4.2019.21
45. Chronic pancreatitis. (2020). <https://www.merckmanuals.com/professional/gastrointestinaldisorders/pancreatitis/chronic-pancreatitis>
46. Szatmary, P., Grammatikopoulos, T., Cai, W., Huang, W., Mukherjee, R., Halloran, C., Sutton, R. (2022). Acute pancreatitis: Diagnosis and treatment. *Drugs*, 82(12), 1251-1276.
47. Hristich, T. N., & Hontsariuk, D. O. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (3), 20-27.
48. Наказ МОЗ України від 13 червня 2005р. №271 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги а спеціальністю «Гастроентерологія». Губергриц Н. Б., Ткач С. Н., Швець О. В. и др. Рекомендации Украинского клуба панкреатологов по купированию абдоминального болевого синдрома при хроническом панкреатите. *Вестник клуба панкреатологов*. 2014. Доп. до № 3. С. 12–28
49. Дорофеев А. Э. Хронический панкреатит: современные подходы к лечению. *Новости медицины и фармации в Украине*. 2015. № 3 (352) С. 26–28.
50. Ошмянская Н. Ю. Особенности гибели и регенерации клеток поджелудочной железы на ранних этапах развития алкогольного хронического панкреатита / Н. Ю. Ошмянская, А.А. Галинский, Ю. А. Гайдар // *Вісник*

Дніпропетровського університету. Біологія, медицина. – 2014. – № 5(2). – С. 138–142. doi:10.15421/021426.

51. Кліщ І. М. Вплив хронічної етанолової інтоксикації на репродуктивну систему / І. М. Кліщ, С. О. Нестерук // Вісник медичних і біологічних досліджень. – 2020. – № 3(5). – С. 161–166. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11527.

52. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med.* 2009;169(11):1035–45.

53. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wilkens LR, Le Marchand L, Pike MC, et al. Prospective study of alcohol drinking, smoking, and pancreatitis: the multiethnic cohort. *Pancreas.* 2016;45(6):819–25.

54. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1096–103.

55. Maleth J, Balazs A, Pallagi P, Balla Z, Kui B, Katona M, et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015;148(2):427 e16-439 e16

56. Hristich, T. N., & Hontsariuk, D. O. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (3), 20-27.

57. Куріння при панкреатиті – вплив тютюну на підшлункову залозу. Медичний онлайн довідник. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://virgo.org.ua/index.php/gastroenterologiya/10352-kurinnja-pri-pankreatiti-vpliv-tjutjunu>

58. Côté, G. A., Yadav, D., Slivka, A., Hawes, R. H., Anderson, M. A., Burton, F. R., North American Pancreatitis Study Group. (2011). Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(3), 266-273.

59. Talamini, G., Bassi, C., Falconi, M., Sartori, N., Vaona, B., Bovo, P., ... & Van-
tini, I. (2007). Smoking cessation at the clinical onset of chronic pancreatitis and risk
of pancreatic calcifications. *Pancreas*, 35(4), 320-326.
60. Григорова Н. В. Стан панкреатичних клітин β дорослих і старих мишей
після впливу гострого голодування та введення атропіну / Н. В. Григорова, А.
П. Хмелевська // Актуальні питання біології, екології та хімії. – 2016. – Т. 12,
№ 2. – С. 33–40.
61. Лещенко І. В. Структурно-функціональний стан підшлункової залози за
умов розвитку ожиріння : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол.
наук : 03.00.13 / І. В. Лещенко ; Київський національний університет імені Та-
раса Шевченка МОН України. – К., 2020. – 21 с.
62. Chronic pancreatitis. (2020).
[https://www.merckmanuals.com/professional/gastrointestinaldisorders/pancreatitis/
chronic-pancreatitis](https://www.merckmanuals.com/professional/gastrointestinaldisorders/pancreatitis/chronic-pancreatitis)
63. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM: Pathophysiology of chronic
pancreatitis . *World J Gastroenterol*. 2013, 19:7231-40. 10.3748/wjg.v19.i42.7231
64. Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a sys-
tematic review and a series of meta-analyses. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke
M. *EBioMedicine*. 2015;2:1996–2002.
65. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M: Alcohol consumption as a risk factor
for acute and chronic
pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses. *EBioMedicine*. 2015,
2:1996-2002.
66. Yang SJ. Akt pathway is required for oestrogen-mediated attenuation of lung
injury in a rodent model of cerulein induced acute pancreatitis. *Injury*. 2011; 42:
638-642.
67. Vonlaufen A. The role of inflammatory and parenchymal cells in acute pancre-
atitis. *J Pathol*. 2007; 213: 239-48.

68. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, et al. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017; 8: 10-25.
69. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, et al. Chronic Pancreatitis Associated Acute Respiratory Failure. *MOJ Immunology.* 2017; 5: 1-7.
70. Basit H, Ruan GJ, Mukherjee S: Ranson Criteria. *StatPearls*, Treasure Island, FL; 2021.
71. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017 Feb 6;8(1):10-25. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10. PMID: 28217371; PMCID: PMC5292603.
72. Xiang H, Yu H, Zhou Q, Wu Y, Ren J, Zhao Z, Tao X, Dong D. Macrophages: A rising star in immunotherapy for chronic pancreatitis. *Pharmacol Res.* 2022 Nov;185:106508. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106508. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36243329.
73. Glaubitz J, Wilden A, Golchert J, Homuth G, Völker U, Bröker BM, et al.. In mouse chronic pancreatitis CD25+FOXP3+ regulatory T cells control pancreatic fibrosis by suppression of the type 2 immune response. *Nat Commun* (2022) 13:4502. doi: 10.1038/s41467-022-32195-2
74. Hu F, Lou N, Jiao J, Guo F, Xiang H, Shang D. Macrophages in pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential. *Biomed Pharmacother.* 2020 Nov;131:110693. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110693. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32882586.
75. J. Xue, V. Sharma, M.H. Hsieh, A. Chawla, R. Murali, S.J. Pandol, A. Habtezion Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis *Nat. Commun.*, 6 (1) (2015)
76. Z. Zhuang, S. Yoshizawa-Smith, A. Glowacki, K. Maltos, C. Pacheco, M. Shehabeldin, M. Mulkeen, N. Myers, R. Chong, K. Verdelis, G.P. Garlet,

- S. Little, C. Sfeir Induction of M2 macrophages prevents bone loss in murine periodontitis models *J. Dent. Res.*, 98 (2) (2019), pp. 200-208
77. Witko-Sarsat V, Pederzoli-Ribeil M, Hirsch E, Sozzani S, Cassatella MA. Regulating neutrophil apoptosis: new players enter the game. *Trends Immunol.* 2011;32:117–124.
78. Yang ZW, Meng XX, Xu P. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. *J Cell Mol Med.* 2015;19:2513–2520.
79. Mantovani A. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11: 519-531.
80. Wilden A, Glaubitz J, Otto O, Biedenweg D, Nauck M, Mack M, et al.. Mobilization of CD11b+/Ly6chi monocytes causes multi organ dysfunction syndrome in acute pancreatitis. *Front Immunol* (2022) 13:991295. doi: 10.3389/fimmu.2022.991295
81. Gukovskaya AS. Neutrophils and NADPH oxidase mediate intrapancreatic trypsin activation in murine experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2002; 122: 974-984.
82. Abdulla A, Awla D, Thorlacius H, Regnér S. Role of neutrophils in the activation of trypsinogen in severe acute pancreatitis. *J Leukoc Biol.* 2011; 90: 975-982.
83. Hahn J. Neutrophils and neutrophil extracellular traps orchestrate initiation and resolution of inflammation. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34: 6-8.
84. Merza M. Neutrophil Extracellular Traps Induce Trypsin Activation, Inflammation, and Tissue Damage in Mice With Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015; 149: 1920-1931 e8
85. Bilyy R. Neutrophil Extracellular Traps Form a Barrier between Necrotic and Viable Areas in Acute Abdominal Inflammation. *Front Immunol.* 2016; 7: 424.
86. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, et al. Chronic Pancreatitis Associated Acute Respiratory Failure. *MOJ Immunology.* 2017; 5: 1-7.

87. Wu D. Reverse-migrated neutrophils regulated by JAM-C are involved in acute pancreatitis-associated lung injury. *Sci Rep.* 2016; 6: 20545.
88. Manohar M, Kandikattu HK, Upparahalli Venkateshaiah S, Yadavalli CS, Mishra A. Eosinophils in the pathogenesis of pancreatic disorders. *Semin Immunopathol.* 2021 Jun;43(3):411-422. doi: 10.1007/s00281-021-00853-0. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33783592; PMCID: PMC8249347.
89. Zuo L, Rothenberg ME. Gastrointestinal eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007; 27: 443-455.
90. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Mishra A. Role of eosinophils in the initiation and progression of pancreatitis pathogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018 Feb 1;314(2):G211-G222. doi: 10.1152/ajpgi.00210.2017. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28935682; PMCID: PMC5866419.
91. Straumann A, Safroneeva E. Eosinophils in the gastrointestinal tract: friends or foes? *Acta Gastroenterol Belg.* 2012; 75: 310315.
92. Kakodkar S. Eosinophilic Pancreatitis Diagnosed With Endoscopic Ultrasound. *ACG Case Rep J.* 2015; 2: 239-241.
93. Kakodkar S, Omar H, Cabrera J, Chi K. Eosinophilic Pancreatitis Diagnosed With Endoscopic Ultrasound. *ACG Case Rep J.* 2015;2:239–241.
94. Xue J. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nat Commun.* 2015; 6: 7158.
95. Shukla AMA, Venkateshaiah SU, Manhoar M. et al. Elements Involved In Promoting Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *J Genet Syndr Gene Ther.* 2015; 6: 265
96. Wang Q, Lu C.M., Guo T., Qian J.M. Eosinophilia associated with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2009;38:149–153.
97. Tokoo M, Oguchi H, Kawa S, Homma T, Nagata A. Eosinophilia associated with chronic pancreatitis: an analysis of 122 patients with definite chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1992;87:455–460.

98. Sah RP, Pannala R, Zhang L, Graham RP, Sugumar A, Chari ST. Eosinophilia and allergic disorders in autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2485–2491.
99. Vitallé J, Terrén I, Orrantia A, Bilbao A, Gamboa PM, Borrego F, Zenarruzabeitia O. The Expression and Function of CD300 Molecules in the Main Players of Allergic Responses: Mast Cells, Basophils and Eosinophils. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 30;21(9):3173. doi: 10.3390/ijms21093173.
100. Braganza JM. Mast cell: pivotal player in lethal acute pancreatitis. *QJM*. 2000 Jul;93(7):469-76. doi: 10.1093/qjmed/93.7.469. PMID: 10874056.
101. Zimnoch L, Szynaka B, Puchalski Z. Mast cells and pancreatic stellate cells in chronic pancreatitis with differently intensified fibrosis. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49: 1135-1138.
102. Dib M. Role of mast cells in the development of pancreatitis-induced multiple organ dysfunction. *Br J Surg*. 2002; 89: 172-178.
103. Kempuraj D. The novel cytokine interleukin-33 activates acinar cell proinflammatory pathways and induces acute pancreatic inflammation in mice. *PLoS One*. 2013; 8: e56866.
104. Hoogerwerf WA. The role of mast cells in the pathogenesis of pain in chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2005; 5: 8.
105. Karamitopoulou E, Shoni M, Theoharides TC. Increased number of non-degranulated mast cells in pancreatic ductal adenocarcinoma but not in acute pancreatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014; 27: 213-220.
106. Ng B, Viswanathan S, Widjaja AA, Lim WW, Shekaran SG, Goh JWT, Tan J, Kuthubudeen F, Lim SY, Xie C, Schafer S, Adami E, Cook SA. IL11 Activates Pancreatic Stellate Cells and Causes Pancreatic Inflammation, Fibrosis and Atrophy in a Mouse Model of Pancreatitis. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 24;23(7):3549. doi: 10.3390/ijms23073549. PMID: 35408908; PMCID: PMC8999048.

107. Norman JG, Fink GW, Sexton C, Carter G. Transgenic animals demonstrate a role for the IL-1 receptor in regulating IL-1beta gene expression at steady-state and during the systemic stress induced by acute pancreatitis. *J Surg Res.* 1996;63:231–236.
108. Xu B, Bai B, Sha S, Yu P, An Y, Wang S, Kong X, Liu C, Wei N, Feng Q, et al. Interleukin-1 β induces autophagy by affecting calcium homeostasis and trypsinogen activation in pancreatic acinar cells. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:3620–3631.
109. Lesina M, Wörmann SM, Neuhöfer P, Song L, Algül H. Interleukin-6 in inflammatory and malignant diseases of the pancreas. *Semin Immunol.* 2014;26:80–87.
110. Hansen M, Nielsen AR, Vilsbøll T, Lund A, Krarup T, Knop FK, Vestergaard H. Increased levels of YKL-40 and interleukin 6 in patients with chronic pancreatitis and secondary diabetes. *Pancreas.* 2012;41:1316–1318.
111. Hansen M, Nielsen AR, Vilsbøll T, Lund A, Krarup T, Knop FK, Vestergaard H. Increased levels of YKL-40 and interleukin 6 in patients with chronic pancreatitis and secondary diabetes. *Pancreas.* 2012;41:1316–1318.
112. Chao KC, Chao KF, Chuang CC, Liu SH. Blockade of interleukin 6 accelerates acinar cell apoptosis and attenuates experimental acute pancreatitis in vivo. *Br J Surg.* 2006;93:332–338.
113. Jundi K, Greene CM. Transcription of Interleukin-8: How Altered Regulation Can Affect Cystic Fibrosis Lung Disease. *Biomolecules.* 2015;5:1386–1398.
114. Daniel P, Leśniowski B, Mokrowiecka A, Jasińska A, Pietruczuk M, Małecka-Panas E. Circulating levels of visfatin, resistin and pro-inflammatory cytokine interleukin-8 in acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2010;10:477–482.
115. Daniel P, Leśniowski B, Mokrowiecka A, Jasińska A, Pietruczuk M, Małecka-Panas E. Circulating levels of visfatin, resistin and pro-inflammatory cytokine interleukin-8 in acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2010;10:477–482.

- 116 Lee JH, Cho DH, Park HJ. IL-18 and Cutaneous Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16:29357–29369.
117. Niranjana R, Rajavelu P, Ventateshaiah SU, Shukla JS, Zaidi A, Mariswamy SJ, Mattner J, Fortgang I, Kowalczyk M, Balart L, et al. Involvement of interleukin-18 in the pathogenesis of human eosinophilic esophagitis. *Clin Immunol*. 2015;157:103–113.
118. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, Ajiki T, Fujino Y, Suzuki Y, Kuroda Y. Significant elevation of serum interleukin-18 levels in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2006;41:158–165.
119. Yuan BS, Zhu RM, Braddock M, Zhang XH, Shi W, Zheng MH. Interleukin-18: a pro-inflammatory cytokine that plays an important role in acute pancreatitis. *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11:1261–1271.
120. Wereszczynska-Siemiatkowska U, Mroczko B, Siemiatkowski A. Serum profiles of interleukin-18 in different severity forms of human acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:1097–1102.
121. Pastor CM, Morel DR, Vonlaufen A, Schiffer E, Lescuyer P, Frossard JL. Delayed production of IL-18 in lungs and pancreas of rats with acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2010;10:752–757.
122. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol*. 2013;4:289.
123. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol*. 2013;4:289.
124. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23:479–490.

125. Schmieder A, Multhoff G, Radons J. Interleukin-33 acts as a pro-inflammatory cytokine and modulates its receptor gene expression in highly metastatic human pancreatic carcinoma cells. *Cytokine*. 2012;60:514–521.
126. Nishida A, Andoh A, Imaeda H, Inatomi O, Shiomi H, Fujiyama Y. Expression of interleukin 1-like cytokine interleukin 33 and its receptor complex (ST2L and IL1RAcP) in human pancreatic myofibroblasts. *Gut*. 2010;59:531–541.
127. Esposito E, Cuzzocrea S. TNF-alpha as a therapeutic target in inflammatory diseases, ischemia-reperfusion injury and trauma. *Curr Med Chem*. 2009;16:3152–3167.
128. Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock*. 2007;28:130–140.
129. Gasiorowska A, Talar-Wojnarowska R, Kaczka A, Borkowska A, Czupryniak L, Małeczka-Panas E. Subclinical Inflammation and Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Pancreatitis and Newly Diagnosed Pancreatic Cancer. *Dig Dis Sci*. 2016;61:1121–1129.
130. Hehlhans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology*. 2005;115:1–20.
131. Denham W, Yang J, Fink G, Denham D, Carter G, Ward K, Norman J. Gene targeting demonstrates additive detrimental effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor during pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997;113:1741–1746.
132. Demols A, Van Laethem JL, Quertinmont E, Degraef C, Delhay M, Geerts A, Deviere J. Endogenous interleukin-10 modulates fibrosis and regeneration in experimental chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282:G1105–G1112.

133. Osman MO, Jacobsen NO, Kristensen JU, Deleuran B, Gesser B, Larsen CG, Jensen SL. IT 9302, a synthetic interleukin-10 agonist, diminishes acute lung injury in rabbits with acute necrotizing pancreatitis. *Surgery*. 1998;124:584–592.
134. Berney T, Gasche Y, Robert J, Jenny A, Mensi N, Grau G, Vermeulen B, Morel P. Serum profiles of interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-10 in patients with severe and mild acute pancreatitis. *Pancreas*. 1999;18:371–377.
135. Chen CC, Wang SS, Lu RH, Chang FY, Lee SD. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis. *Gut*. 1999;45:895–899.
136. Manohar M, Kandikattu HK, Verma AK, Mishra A. IL-15 regulates fibrosis and inflammation in a mouse model of chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Dec 1;315(6):G954-G965. doi: 10.1152/ajpgi.00139.2018. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30212254; PMCID: PMC6336943.
137. О. О. Крилова Зміни показників системи імунітету, медіаторів запалення, фіброзування та каменеутворення в динаміці лікування хворих на хронічний панкреатит (2016) Вестник клуба панкреатологов № 11. С.43-49
138. Експресія генів REG1A, GAST та TGFB1 за умов розвитку та загоєння стресіндукованих уражень слизової оболонки шлунка щурів А.С. Драницина, О.О. Моргаєнко, Д.М. Гребіник, Л.І. Остапченко ISSN 0201-8489 Фізіол. журн., 2016, Т. 62, № 1, С. 53-61.
139. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк : ООО Лебедь, 2000. — 416 с.
140. Ефективність аутоцитокінів, глутаргіну Paulo J. A. Proteomic analysis of a rat pancreatic stellate cell line using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) / J. A. Paulo, R. Urrutia, P. A. Banks // J. Proteomics. — 2011. — Vol. 75. — P. 708–717
141. Graf, R. Pancreatic stone protein—Sepsis and the riddles of the exocrine pancreas. *Pancreatology* 2020, 20, 301–304.

- 142 De Caro, A.; Lohse, J.; Sarles, H. Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1979**, *87*, 1176–1182.
- 143 Terazono, K.; Yamamoto, H.; Takasawa, S.; Shiga, K.; Yonemura, Y.; Tochino, Y.; Okamoto, H. A novel gene activated in regenerating islets. *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 2111–2114.
- 144 Jin, C.X.; Hayakawa, T.; Ko, S.B.H.; Ishiguro, H.; Kitagawa, M. Pancreatic stone protein/regenerating protein family in pancreatic and gastrointestinal diseases. *Intern. Med.* **2011**, *50*, 1507–1516.
- 145 Cummings, R.; McEver, R. C-Type Lectins. In *Essentials of Glycobiology*; Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, NY, USA, 2015.
- 146 Yang, J.; Li, L.; Raptis, D.; Li, X.; Li, F.; Chen, B.; He, J.; Graf, R.; Sun, Z. Pancreatic stone protein/regenerating protein (PSP/reg): A novel secreted protein up-regulated in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine* **2015**, *48*, 856–862.
- 147 Li, L.; Jia, D.; Graf, R.; Yang, J. Elevated serum level of pancreatic stone protein/regenerating protein (PSP/reg) is observed in diabetic kidney disease. *Oncotarget* **2017**, *8*, 38145–38151.
- 148 Zhu, X.; Dong, B.; Reding, T.; Peng, Y.; Lin, H.; Zhi, M.; Han, M.; Graf, R.; Li, L. Association of Serum PSP/REG I α with Renal Function in Pregnant Women. *Biomed. Res. Int.* **2019**, *2019*, 6970890.
- 149 Graf, R.; Schiesser, M.; Lüssi, A.; Went, P.; Scheele, G.A.; Bimmler, D. Coordinate regulation of secretory stress proteins (PSP/reg, PAP I, PAP II, and PAP III) in the rat exocrine pancreas during experimental acute pancreatitis. *J. Surg. Res.* **2002**, *105*, 136–144.
- 150 Keel, M.; Härter, L.; Reding, T.; Sun, L.-K.; Hersberger, M.; Seifert, B.; Bimmler, D.; Graf, R. Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes. *Crit. Care Med.* **2009**, *37*, 1642–1648.

- 151 Unno, M.; Nata, K.; Noguchi, N.; Narushima, Y.; Akiyama, T.; Ikeda, T.; Nakagawa, K.; Takasawa, S.; Okamoto, H. Production and characterization of Reg knockout mice: Reduced proliferation of pancreatic beta-cells in Reg knockout mice. *Diabetes* **2002**, 51, S478–S483.
- 152 Dusetti, N.J.; Mallo, G.V.; Ortiz, E.M.; Keim, V.; Dagorn, J.C.; Iovanna, J.L. Induction of lithostathine/reg mRNA expression by serum from rats with acute pancreatitis and cytokines in pancreatic acinar AR-42J cells. *Arch. Biochem. Biophys.* **1996**, 330, 129–132.
- 153 Reding, T.; Palmiere, C.; Pazhepurackel, C.; Schiesser, M.; Bimmler, D.; Schlegel, A.; Süß, U.; Steiner, S.; Mancina, L.; Seleznik, G.; et al. The pancreas responds to remote damage and systemic stress by secretion of the pancreatic secretory proteins PSP/regI and PAP/regIII. *Oncotarget* **2017**, 8, 30162–30174.
- 154 Хронічний панкреатит: патогенетичні особливості Автори: Т.М. Христич, Д.О. Гонцарюк <https://health-ua.com/article/35989-hronchnij-pankreatit--patogenetichn-osoblivost>
- 155 Гонцарюк Д.А. Хронический панкреатит: сочетание с заболеваниями гастродуоденальной зоны / Д.А.Гонцарюк // Укр. журн. медицины, біології та спорту. – 2015. – № 2 (2). – С. 48-52.
- 156 Bellinati-Pires, R., Carneiro-Sampaio, M. M., & Colletto, G. M. (1992). Functional evaluation of human neutrophils. Is the bactericidal activity correlated with nitroblue tetrazolium reduction?. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 2(3), 146-153.
- 157 Гомоляко И.В., Силантьев В.В., Мазур А.П., Шевченко В.М., Ключкова Н.Е., Рыков О.Л. Роль функционального состояния системы нейтрофильных гранулоцитов в определении тяжести эндогенной интоксикации // Клін. хірургія. — 2003. — № 4–5. — С. 17.

158 Masamune A. Activated rat pancreatic stellate cells express intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in vitro / Masamune A., Sakai A., Kikuta K. // *Pancreas*. – 2002. – Vol. 25 (1). – P. 78 -85.

159 Гонцарюк Д. А., Роль хронической малоинтенсивной генерализованной воспалительной реакции при коморбидном течении хронического панкреатита, ишемической болезни сердца и синдрома хронической сердечной недостаточности / Гонцарюк Д. А., Телеки Я. М. // *Сучасна гастроентерологія*. – 2015. – № 2 (82). – С. 142-148.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**СУЧАСНІ ПИТАННЯ
ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ЕРГОТЕРАПІЇ.
ЛАБОРАТОРНА МЕДИЦИНА:
ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

Матеріали науково-практичної конференції
молодих вчених, здобувачів освіти та лікарів-інтернів

Харків, 22 листопада 2023 року

Харків
2023

Дергоусова Дар'я, Шаповал Олена МОРФОЛОГІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ	31
Дзеркалій Каріна ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ТА ЕРГОТЕРАПІЯ ОСІБ, ЩО ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК БОЙОВИХ ДІЙ ТА ІНШИХ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ	33
Еверт Ганна КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БІЛКОВИХ ФРАКЦІЙ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ	36
Ель-Ассрі Абделадім, Беррі Закарія, Харруш Хамза ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ МІКРОВОДОРОСТЕЙ У БІОТЕХНОЛОГІЧНОМУ ВИРОБНИЦТВІ ВІТАМІНІВ	37
Залуга Софія ЗМІНИ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	41
Заржицька Діана ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АВТОМАТИЧНОГО ТА РУЧНОГО МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАГАЛЬНОГО АНАЛІЗУ КРОВІ	43
Засанська Г.М. ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА: ІСТОРІЯ, СЬОГОДНІ І ЗАВТРА	45
Ігнатенко Михайло, Кошова Олена ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ	49
Карамишева Анна СТРУКТУРА ЯДЕР БУКАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІУ ПРИ РЕПАРАЦІЇ	51
Кертис Станіслав БІОМАРКЕРИ ПРИ ПАНКРЕАТИТІ: ТЕПЕРІШНЄ ТА МАЙБУТНЄ	52
Кіпер Ольга, Должикова Олена СТАН ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХОРОВАНЬ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ	53
Кондак Н.М., Калмикова Ю.С., Калмиков С.А. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ЕРГОТЕРАПІЇ ПРИ ДИСКІНЕТИЧНІЙ ФОРМІ ДИТЯЧОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛІЧУ У ДІТЕЙ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ	55

2. Шевченко Т.М., Полужкін П.М. Електронний посібник до вивчення курсу «Організація лабораторної справи з системою управління якістю лабораторних досліджень». Дніпропетровськ: ДНУ, 2014. 136 с. URL: http://repository.dnu.dp.ua:1100/upload/753e2847ec21628e5b3a50a2ca0782c2Sistema_upravlinnya_yakistyu_laboratornix.PDF (дата звернення: 05.08.2020).
3. Інго Зенгер. Технологічний журналіст і автор в історичному інституті Siemens Healthineers (2021).

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Ігнатенко Михайло

Кошова Олена

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Хронічний панкреатит (ХП) є надзвичайно складною клінічною проблемою з багатьма суперечливими питаннями щодо патогенезу, прогнозу та лікування. Доведена складна взаємодія між генетичними, екологічними та імунологічними факторами, що призводить до атрофії ацинарних та острівцевих клітин підшлункової залози, які з часом заміщуються фіброзною тканиною.

Хронічний панкреатит – це повторюване або стійке пошкодження ацинарної тканини та каналців у паренхімі підшлункової залози [2, 3].

Найважливішим фактором ризику розвитку ХП є алкоголь та куріння. Схильність до розвитку ХП у алкоголіків залежить від експресії одиної генетичної мутації або складного генетичного поліморфізму. Паління може впливати на ризик утворення каменів у підшлунковій залозі та посилювати тяжкість алкогольного та ідіопатичного ХП [2].

Патофізіологія ДЦП є складною та включає пошкодження ацинарних клітин, ацинарну реакцію на стрес, протокову дисфункцію, стійке або змінене запалення та/або нейроімунні перехресні зв'язки [1, 3].

На сьогодні існує багатоступенева модель ХП: гострий панкреатит (ГП) може перебігати у рецидивуючий ГП і нарешті формуватися у ХП. Приблизно у 20 % пацієнтів з ГП розвивається рецидив ГП, а приблизно у 35 % пацієнтів рецидивуючий ГП прогресує до ХП [3].

Мішенню різноманітних причинних ефектів і ядром формування фіброзу підшлункової залози є активація зіркоподібних ацинарних клітин, що відіграє важливу роль у процесі хронічного фіброзу підшлункової залози.

Сучасні дослідження показали, що патогенез ХП тісно пов'язаний з порушенням імунологічної реактивності організму [1, 3]. У процес запалення залучено багато імунних клітин: макрофаги, нейтрофіли, мастоцити, еозинофіли тощо. У розвитку ХП найбільш досліджена роль найважливіших імунних клі-

тин – макрофагів. Експерименти *in vivo* та *in vitro* довели, що макрофаги сприяють фіброзу ПЗ за ХП, а також посилюють прогресування ХП, взаємодіючи з зіркоподібними ацинарними клітинами. Показано, що нейтрофіли рекрутуються в тканину ПЗ, викликаючи загострення панкреатиту. Також в патогенезі ХП відводиться важлива роль клітинам адаптивної імунної системи – Т- і В-лімфоцитам.

Т-лімфоцити можна розділити на підгрупи з різними функціями: Т-хелпери (Th-клітини), цитотоксичні Т-клітини, регуляторні Т-клітини, Т-клітини пам'яті, Т-природні кілери та $\gamma\delta$ Т-клітини [3]. Показано, що у фільтраті вогнища запалення ПЗ переважаючими клітинами є нейтрофіли і моноцити/макрофаги. У вогнищі запалення і кровообігу при панкреатиті спостерігається місцевий дисбаланс Т-клітин [3]. Показано, що $\gamma\delta$ Т-клітини та наївні CD4 Т-лімфоцити є незалежними предикторами несприятливих наслідків у пацієнтів з ХП.

Довгий час вважалося, що вироблення антитіл визначається Т-лімфоцитами. Однак недавні дослідження виявили існування багатьох субпопуляцій В-лімфоцитів зі специфічними регуляторними функціями, здатними модулювати Т-клітини і хронічні запальні реакції [1, 3]. Більшість досліджень ролі В-лімфоцитів у розвитку панкреатиту відносяться до аутоімунного панкреатиту – IgG4 обумовленого панкреатиту. Проте встановлено, що за умов ХП В-лімфоцити пригнічують регенерацію ПЗ, а їх транспорт та/або функція регулюється гіпоксією та індукуючим фактором гіпоксії 1 α (Hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1- α) [3].

Отже, в патогенезі ХП важливу роль відіграє імунна система, а в розвитку фіброзу ПЗ мають значення клітини запального інфільтрату (мононуклеарні клітини, макрофаги, нейтрофіли та ін.) та продукція специфічних цитокінів цими клітинами, активація зіркоподібних ацинарних клітин у відповідь на вплив цитокінів та етіологічних чинників (алкоголь, його метаболіти, токсичні речовини, продукти оксидативного стресу) та подальше колагеноутворення активованими зіркоподібними клітинами.

З відкриттям механізмів, пов'язаних з імунними та зірчастими клітинами підшлункової залози за ХП, використання цих клітин як потенційної мішені для лікування та профілактики запалення та фіброзу підшлункової залози відкриває нові перспективи для розробки сучасних засобів терапії захворювання.

Перелік використаних джерел:

1. Крилова О.О., Кудрявцева В.Є., Шевченко Б.Ф., Ратчик В.М. Особливості імунного статусу у хворих на хронічний панкреатит // Світ медицини та біології, 2010. – № 4. – С. 76–80.
2. Generoso Uomo, Gianpiero Manes. Risk Factors in Pancreatitis // Dig Dis, 2007; 25: 282–284.
3. Zhang Y, Zhang W-Q, Liu X-Y, Zhang Q, Mao T and Li X-Y (2023) Immune cells and immune cell-targeted therapy in chronic pancreatitis. *Front. Oncol.* 13:1151103. doi: 10.3389/fonc.2023.1151103 [Frontiers | Immune cells and immune cell-targeted therapy in chronic pancreatitis \(frontiersin.org\)](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1151103/full)

Національний фармацевтичний університет
Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології
Рівень вищої освіти другий магістерський (перший бакалаврський)
Спеціальність 224 Технології медичної діагностики та лікування
Освітня програма Лабораторна діагностика

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувачка кафедри

Наталія ФІЛІМОНОВА

“___” _____ 2024 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ
ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ
Михайло ІГНАТЕНКО**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Сучасні аспекти лабораторної діагностики імунопатогенезу хронічного панкреатиту», керівник кваліфікаційної роботи: Олена КОШОВА, к.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ № 242 від “01” листопада 2023 року.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 року.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: клініко-теоретичне обґрунтування значущості поглибленого вивчення імунного статусу хворих на хронічний панкреатит та необхідність пошуку специфічних маркерів стану імунної системи для прогнозування ускладнень і призначення своєчасної та адекватної патогенетичної терапії.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): аналіз літератури щодо загальної характеристики хронічного панкреатиту (ХП), особливостей порушень імунної системи за різних форм ХП; визначення основних маркерів

каменеутворення, кальцифікації та апоптозу за умови хронічного панкреатиту; дослідження динаміки показників імунної системи осіб, хворих на різні форми ХП.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): результати досліджень наведені у вигляді 6 таблиць, 1 рисунку.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1.1 Підшлункова залоза та її функції	Ірина ТЩЕНКО, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології	13.09.2023	21.09.2023
1.2 Клінічна картина ХП			
1.3 Етіологія та патогенез ХП			
1.4 Роль порушень імунної системи у патогенезі ХП	Наталія ФІЛІМОНОВА, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології НФаУ	05.10.2023	16.10.2023
3.2. Характеристика стану імунної системи за умови хронічного панкреатиту	Ольга ШАПОВАЛОВА, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології	16.10.2023	27.10.2023

7. Дата видачі завдання: 07. 09.2023 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Формування напряму наукового дослідження	з 04.09.2023 р. до 11.09.2023 р.	виконано
2	Аналітичний огляд літератури	з 13.09.2023 р. до 29.09.2023 р.	виконано
3	Вибір об'єктів і методів дослідження	з 04.10.2023 р. до 09.10.2023 р.	виконано

4	Розробка календарної схеми проведення експериментальних досліджень	З 11.10.2023 р. до 16.10.2023 р.	виконано
5	Проведення досліджень	З 18.10.2023 р. до 03.11.2023 р.	виконано
6	Оформлення магістерської роботи та списку використаних джерел	З 15.11.2023 р. до 20.12.2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Михайло ІГНАТЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Олена КОШОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 242
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми здобуття освіти факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Ігнатенко Михайло Анатолійович	Сучасні аспекти лабораторної діагностики імунопатогенезу хронічного панкреатиту	Modern aspects of laboratory diagnostics of the immunopathogenesis of chronic pancreatitis	доц. Кошова О. Ю.	доц. Чікіткіна В. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.
 З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій  О.І. Набока



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 125084 від « 28 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Ігнатенка Михайла Анатолійовича, 2 курсу, _____ групи, спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування, на тему: «Сучасні аспекти лабораторної діагностики імунопатогенезу хронічного панкреатиту / Modern aspects of laboratory diagnostics of the immunopathogenesis of chronic pancreatitis», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

24%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої
освіти магістр, спеціальності 224**

Технології медичної діагностики та лікування

Михайла ІГНАТЕНКО

на тему: «Сучасні аспекти лабораторної діагностики імунопатогенезу хронічного панкреатиту»

Актуальність теми. Актуальність хронічного панкреатиту визначається його широким поширенням та серйозним впливом на якість життя пацієнтів. Це захворювання є не лише медичною, але й соціальною проблемою через зростання частоти захворювання та погіршення прогнозу його перебігу внаслідок таких факторів як алкогольна залежність, куріння, харчові порушення та інші етіологічні чинники.

Незважаючи на розвиток нових технологій та діагностичних методів, суттєве розширення розуміння молекулярних та клінічних аспектів захворювання, ХП все ще залишається складною клінічною проблемою з багатьма суперечливими питаннями щодо патогенезу, прогнозування перебігу та лікування.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Здобувачем проведено теоретичне узагальнення існуючих літературних даних щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів та клініко-лабораторних показників, що характеризують тяжкість перебігу хронічного панкреатиту та виявлено особливості стану імунної системи пацієнтів із різними формами хронічного панкреатиту. Наукові результати, що отримані автором, можна рекомендувати для використання у навчальному процесі кафедр медико-біологічного профілю і клінічної лабораторної діагностики та у науковому процесі ННПФ.

Оцінка роботи. У ході виконання кваліфікаційної роботи Михайло ІГНАТЕНКО показав здатність самостійно планувати роботу та вирішувати завдання, використовуючи відповідні інструменти і методи. В цілому кваліфікаційна робота виконана на належному рівні; магістрант продемонстрував глибоке знання предмета і гарні навички практичної роботи, що характеризує його як досвідченого фахівця.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота виконана в достатньому обсязі, цілком відповідає встановленим вимогам, що висуваються до випускних робіт на освітньо-кваліфікаційному рівні магістра зі спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування та може бути представлена до захисту.

Науковий керівник

Олена КОШОВА

"09 " грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності

224 технології медичної діагностики та лікування

Михайла ІГНАТЕНКО

на тему: «Сучасні аспекти лабораторної діагностики імунопатогенезу хронічного панкреатиту»

Актуальність теми, обраної М. Ігнатенко, важко переоцінити, оскільки хронічний панкреатит (ХП) все ще залишається складною клінічною проблемою з багатьма суперечливими питаннями щодо патогенезу, прогнозування перебігу захворювання та лікування пацієнтів.

Патофізіологія ХП є складною, включає пошкодження ацинарних клітин, реакції ацинарного стресу, дисфункцію проток, стійке або змінене запалення та/або нейроімунні перехресні перешкоди. Важливу роль у розвитку захворювання відіграє запалення підшлункової залози, що призводить до прогресуючої втрати ендокринного та екзокринного відділу внаслідок атрофії та/або фіброзу тканини. Важливими факторами розвитку та прогресування панкреатиту є імунокомпетентні клітини, імунна відповідь та сигнальні цитокінові шляхи, що активуються під час запалення. Показано, що зміна імунної відповіді, спричинена генними мутаціями та/або етіологічними факторами і чинниками навколишнього середовища, є основною детермінантою фіброзу ПЗ – кінцевої гістологічної ознаки всіх етіологій ХП. Проте, нажаль, ці механізми не повністю вивчені.

Отже, для розвитку ХП необхідна складна взаємодія генетичних, екологічних та імунологічних факторів. Оцінка ризику на основі цієї інформації може допомогти ідентифікувати осіб, які знаходяться у зоні високого ризику розвитку ХП, на ранніх стадіях захворювання та розробити цільову стратегію

для сповільнення чи профілактики цього захворювання у майбутньому, що обумовлює значимість поглибленого вивчення імунного статусу хворих на ХП та необхідність пошуку специфічних маркерів стану імунної системи для прогнозування ускладнень і призначення своєчасної та адекватної патогенетичної терапії.

Теоретичний рівень роботи. В ході виконання кваліфікаційної роботи Михайло ІГНАТЕНКО показав високий рівень теоретичних знань предмета та області обраного напрямку досліджень. Для кваліфікаційної роботи Михайло ІГНАТЕНКО обрав адекватні методи, що дає можливість проаналізувати та порівняти динаміку імунологічних показників за різних форм ХП. Огляд сучасних досліджень, вибір теми роботи, методів її виконання і формулювання висновків з проведеного дослідження свідчить про високий теоретичний рівень представленої кваліфікаційної роботи.

Пропозиції автора з теми дослідження. Автором було проведено теоретичне узагальнення існуючих літературних даних щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів ХП та сучасних клініко-лабораторних показників, що характеризують тяжкість перебігу захворювання. Виявлено особливості стану імунної системи пацієнтів із різними формами ХП.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Основними аспектами практичної цінності роботи є теоретичне обґрунтування можливості і доцільності використання клініко-лабораторних показників, що характеризують стан імунної системи для прогнозування ускладнень ХП, що надасть можливість призначення своєчасної та адекватної патогенетичної терапії. Результати дослідження можуть бути використані у навчальному процесі кафедр медико-біологічного профілю і лабораторної діагностики та у науковому процесі ННПФ НФаУ.

Недоліки роботи. Суттєвих зауважень до змісту та оформлення кваліфікаційної роботи немає. В роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та

орфографічні помилки. Проте, вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Михайло ІГНАТЕНКО на тему: «Сучасні аспекти лабораторної діагностики імунопатогенезу хронічного панкреатиту» виконана згідно з вимогами «Положення про порядок підготовки та захисту випускних кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті». Вона містить усі необхідні розділи і достатня за обсягом. Актуальність роботи, її теоретичний рівень, якість виконання обраних методичних підходів, практична цінність висновків та їх обґрунтованість дозволяє допустити роботу до захисту.

Рецензент

доцент закладу вищої освіти

кафедри нормальної та

патологічної фізіології,

к.біол.н., доцент

«15» грудня 2023 р

_____ Валентіна ЧІКІТКІНА

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 11
засідання кафедри мікробіології, вірусології та імунології
від 20.12.23

м. Харків

« 20 » грудня 2023 р

Засідання проводилось з використанням ZOOM технологій з 12 год 00 хв по 12 год 50 хв.

Чисельний склад кафедри: 6 штатних науково педагогічних працівників,

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Філімонова Н.І., доц. Гейдеріх О.Г., доц. Дубініна Н.В., доц. Тіщенко І.Ю., доц. Шаповалова О.В., доц. Кошова І.Ю.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: **«Сучасні аспекти лабораторної діагностики імунопатогенезу хронічного панкреатиту»** магістранта спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування другого курсу 2024 року випуску Михайла ІГНАТЕНКО

(прізвище, ім'я, по-батькові)

Науковий керівник: доцент ЗВО кафедри мікробіології, вірусології та імунології, к.фарм.н., доцент **Олена КОШОВА**

Рецензент: доцент ЗВО кафедри нормальної та патологічної фізіології, к.біол.н., доцент **Валентина ЧІКІТКІНА**

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

проф. Філімонова Н.І., доц. Тіщенко І.Ю., доц. Гейдеріх О.Г., доц. Шаповалова О.В., доц. Дубініна Н.В., доц. Кошова О.Ю.

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційну роботу магістрантки 2 курсу Михайла ІГНАТЕНКО
(прізвище, ім'я, по-батькові)

на тему: **«Сучасні аспекти лабораторної діагностики імунопатогенезу хронічного панкреатиту»**

Голова
Секретар

Наталія ФІЛІМОНОВА
Олена КОШОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Михайло ІГНАТЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 224 Технології медичної діагностики та лікування

освітньою програмою Лабораторна діагностика

на тему: «СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ІМУНО-ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Михайло ІГНАТЕНКО продемонстрував здатність самостійно поставити наукову мету та вирішувати наукові завдання, використовуючи різні методи. За обсягом та науковим рівнем кваліфікаційна робота відповідає вимогам

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Олена КОШОВА

“09” грудня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Михайло ІГНАТЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
мікробіології, вірусології
та імунології _____

Наталія ФІЛІМОНОВА

Протокол №11 від 20.12.2023 р.

Кваліфікаційну роботу захищено у Екзаменаційній комісії

« ____ » _____ 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії, доктор медичних наук, професор

_____ / Ірина РИЖЕНКО /