

Воспалительные заболевания поджелудочной железы: что нового мы знаем о механизмах их развития в XXI веке?

В.А. Ахмедов, О.В. Гаус

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Воспалительные заболевания поджелудочной железы могут варьировать от острого до острого рецидивирующего и хронического панкреатита. С совершенствованием лабораторной диагностики в XXI в. стали более понятны механизмы провоспалительной и противовоспалительной роли плотных соединений, в частности трансмембранных белков окклюдина, клаудина и JAMs, цитоплазматических Zo-белков, а также адгезивных соединений, в частности α -катенина, β -катенина, E-кадгерина, селектинов и ICAMs, в патогенезе острого и хронического панкреатита. Изучение генетических факторов развития острого и хронического панкреатита показало роль мутаций генов *SPINK1 N34S*, *PRSS1*, *CEL-HYB* в прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, плотные соединения, адгезивные соединения, селектины, ICAMs, *SPINK1 N34S*, *PRSS1*

Для цитирования: Ахмедов В.А., Гаус О.В. Воспалительные заболевания поджелудочной железы: что нового мы знаем о механизмах их развития в XXI веке? Терапевтический архив. 2021; 93 (1): 66–70. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200595

Inflammatory diseases of the pancreas: what new do we know about the mechanisms of their development in the 21st century?

V.A. Akhmedov, O.V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Inflammatory diseases of the pancreas can range from acute to acute recurrent and chronic pancreatitis. With the improvement of laboratory diagnostics in the 21st century, the mechanisms of the pro-inflammatory and anti-inflammatory role of tight junctions, in particular the transmembrane proteins occludin, claudine and JAMs, cytoplasmic Zo-proteins, and adherens junctions, in particular α -catenin, β -catenin, E-cadherin, selectins and ICAMs in the pathogenesis of acute and chronic pancreatitis have become more clear. The study of genetic factors in the development of acute and chronic pancreatitis showed the role of mutations in the genes *SPINK1 N34S*, *PRSS1*, *CEL-HYB* in the progression of the disease.

Keywords: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, tight junctions, adherens junctions, selectins, ICAMs, *SPINK1 N34S*, *PRSS1*

For citation: Akhmedov V.A., Gaus O.V. Inflammatory diseases of the pancreas: what new do we know about the mechanisms of their development in the 21st century? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (1): 66–70. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200595

ICAMs – молекулы межклеточной адгезии

JAMs – молекулы адгезии соединения

В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости острым и хроническим панкреатитом в популяции [1]. В недавно проведенном исследовании показано, что у 1/5 больных встречается рецидивирующий острый панкреатит, в то время как развитие хронического панкреатита происходило нечасто [2]. Среди основных причин формирования как рецидивирующего острого панкреатита, так и хронического панкреатита оказалось злоупотребление алкоголем, в то время как изолированный рецидивирующий острый панкреатит связан с курением и преобладал у лиц мужского пола [2]. Аналогичные данные по частоте встречаемости рецидивирующего острого панкреатита получены в другом исследовании, показавшем, что он встречается примерно в 25% случаев, а отказ от лечения билиарной патологии связан с повышенным риском рецидива [3]. При этом в детском возрасте ключевое значение в прогрессировании панкреатита имеют генетические факторы, в частности мутация *SPINK1* достоверно связана с более быстрым прогрессированием острого рецидивирующего панкреатита, а наличие варианта из мутаций *CFTR*, *SPINK1* или *PRSS1* связано с более быстрым прогрессированием заболевания и переходом острого панкреатита в хронический [4]. В проведенном отечественном исследовании показано, что наличие мутаций

в генах *PRSS1* и *SPINK1* оказывало влияние на формирование алкогольного и идиопатического панкреатита. При этом высокая встречаемость мутаций отмечена при муцинозной цистаденоме. Кроме того, в данном исследовании показано, что наиболее частое формирование кист отмечено при мутации в гене *PRSS1*, а также при ее комбинации с мутацией в гене *SPINK1 N34S* [5]. Имеются результаты, показавшие принципиально иную возможность развития хронического панкреатита, обусловленную мутацией гена, кодирующего липазу (carboxyl-ester lipase gene – *CEL*). Экспрессия *CEL-HYB* в клеточных моделях сопровождалась снижением липолитической активности и секреции, внутриклеточной аккумуляцией липазы и запускала процесс аутофагии, что показывает возможность развития хронического панкреатита, не связанную с дефектами протеазно-антипротеазной системы или нарушением проходимости протоков [6]. Согласно результатам проведенного исследования выявлена ассоциация полиморфизма (rs55754655) гена *AOX1* с повышенным риском развития хронического панкреатита. Стратифицированный анализ по полу показал, что генотип A/G связан с формированием хронического панкреатита только у женщин. Также обнаружили, что курящие пациенты с генотипом A/G имели высокий риск развития

хронического панкреатита [7]. В другом исследовании авторами впервые выявлена ассоциация полиморфизма (rs1800566) генотипа T/T гена *NQO1* с повышенным риском развития острого панкреатита у мужчин. Также установили, что риск развития заболевания повышен у пациентов с генотипом T/T независимо от объема употребляемого алкоголя и длительности алкогольного анамнеза, а также у курящих и пациентов с генотипом C/T при употреблении алкоголя более 10 лет, даже пьющих менее 199 г этанола в неделю [8]. Имеются данные, показавшие, что комбинация генотипов полиморфизмов 511CT×174GC генов *IL-1* и *IL-6* ассоциирована с риском развития острого панкреатита. По данным стратифицированного анализа показано, что у курящих пациентов с генотипом 511CT риск развития острого панкреатита выше, чем у пациентов с другими генотипами. Согласно результатам анализа парных сочетаний генотипов исследуемых генов с риском развития заболевания у пациентов с комбинацией генотипов 511CT×174GC выявлен повышенный риск развития острого панкреатита при наличии алкогольного анамнеза более 10 лет [9]. Результаты другого исследования показали, что частота аллеля C и генотипа C/C *PEMT C/Trs12449964* выше в группе пациентов с острым панкреатитом, а генотипа C/T, наоборот, – в контрольной группе. При этом авторами делается заключение, что генотипы C/T–T/T обладают протективным эффектом в отношении развития инфицированного панкреонекроза, гнойно-некротического перипанкреатита и тяжелой степени тяжести острого панкреатита и что нарушение процессов метилирования фосфатидилэтаноламина повышает чувствительность клетки к окислительному стрессу, что может привести к развитию острого панкреатита [10].

В проведенном исследовании показано, что при хроническом панкреатите характерны более высокие уровни цитотоксических лимфоцитов, лимфоцитов, способные к пролиферации и апоптозу, а также провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α). Также выявили, что высокая степень выраженности иммунной реакции при панкреатите проявляется и на уровне анти-телообразования с секрецией высоких концентраций секреторного иммуноглобулина (Ig) E [11].

По результатам крупного метаанализа 14 исследований за период с 1966 по ноябрь 2014 г., в которых приняли участие в общей сложности 8492 пациента, отмечали, что у 10% пациентов с первым эпизодом острого панкреатита и у 36% пациентов с рецидивирующим острым панкреатитом развивается хронический панкреатит, а риск его формирования оказался выше среди курильщиков, алкоголиков и лиц мужского пола [12]. Исходя из этого, особый интерес возникает в поиске потенциальных механизмов формирования острого, острого рецидивирующего и хронического панкреатита для того, чтобы понять, какие факторы способствуют прогрессии, а какие, наоборот, сдерживают развитие активного воспалительного процесса. В последние годы с совершенствованием лабораторной диагностики, появлением экспериментальных работ расширилось понимание тонких патогенетических механизмов, лежащих в основе воспалительных заболеваний поджелудочной железы.

Одним из компонентов, играющих роль в развитии воспалительных заболеваний поджелудочной железы, являются плотные соединения, которые представляют собой апикаль-

ные структуры соседних ячеек и представлены трансмембранными белками окклюдина, клаудином и молекулами адгезии соединения (JAMs), а также связанными с ними цитоплазматическими Zo-белками [13]. В экспериментальных исследованиях показано, что нарушение плотных соединений эпителия поджелудочной железы быстро включается в патогенез острого панкреатита, приводя к усилению отека в паренхиме [14]. Кроме того, в эксперименте показано, что системное воспаление, возникающее при остром панкреатите, сопровождается подавлением экспрессии белков плотного соединения в кишечнике, что сопровождается нарушением функционирования кишечного барьера и развитием бактериальной транслокации [15]. Одним из первых белков, подверженных деградации на самой ранней стадии развития экспериментального острого панкреатита, является окклюдин, что сопровождается нарушением герметичных соединений и увеличением парацеллюлярной проницаемости с появлением интерстициального отека [16]. Дополнительно указывают на роль окклюдина в механизмах развития экспериментального острого панкреатита результаты исследования, показавшие, что введение животным эмодина (1,3,8-тригидрокси-6-метил-антрахинона), производного антрахинона травы *Radix et Rhizoma Rhei*, произрастающей в Китае, сопровождалось подавлением продукции провоспалительных цитокинов, снижением экспрессии окклюдина в поджелудочной железе, тем самым способствуя снижению панкреатической парацеллюлярной проницаемости и защитным действием против экспериментального острого повреждения поджелудочной железы у крыс [17].

Определенное значение в развитии воспалительных процессов в поджелудочной железе имеют плотные контакты эпителиальных клеток, составляющие их апикальную часть (*zonula occludens*).

В ранее проведенных экспериментальных исследованиях показано, что у животных с церулининдуцированным панкреатитом при окраске ткани *Zonula occludens 1* в панкреатических протоковых клетках подвергались выраженной дезорганизации уже через 30 мин, что сопровождалось увеличением парацеллюлярной проницаемости [18]. Аналогичные результаты получены в другом исследовании, также показавшем при окрашивании ткани, выраженную деструктуризацию *Zonula occludens 1* в апикальных мембранах интралобулярных, протоковых и ацинарных клеток через 30 мин после субмаксимальной стимуляции с помощью церулина [16].

В последние годы выявлено участие в механизмах формирования воспалительных заболеваний поджелудочной железы JAM, которые представляют собой IgG-подобное семейство трансмембранных компонентов плотных соединений, состоящих из JAM типа A, B, и C, встречающихся как на плотных контактах, так и на поверхности лейкоцитов, способствуя их трансэндотелиальной миграции [19]. Относительно влияния молекул адгезии на развитие панкреатита имеются противоречивые данные. В экспериментальном исследовании показано, что JAM-C накапливается в кровеносных сосудах поджелудочной железы, при этом не увеличиваясь в ацинарных и протоковых клетках при церулининдуцированном остром панкреатите, а применение антител к JAM-C приводило к тор-

Сведения об авторах:

Гаус Ольга Владимировна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней. ORCID: 0000-0001-9370-4768

Контактная информация:

Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н., проф., зав. каф. медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования. Тел.: +7(913)662-41-61; e-mail: v_akhmedov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7603-8481

можению инфильтрации лейкоцитами воспаленного участка поджелудочной железы, тем самым снижая выраженность острого панкреатита [20]. В то же время в другом исследовании отмечено, что при церулинииндуцированном панкреатите уменьшение экспрессии JAM-C коррелировало с повреждением легких, из чего делается вывод, что дефицит JAM-C усугубляет повреждение легких и усиливает системное воспаление. Следовательно, снижение экспрессии JAM-C может способствовать развитию ассоциированного с острым панкреатитом острого повреждения легких путем стимулирования обратной трансэндотелиальной миграции нейтрофилов [21]. Таким образом, требуется проведение дополнительных исследований для оценки роли молекул адгезии соединения в механизмах формирования панкреатита.

Определенная роль в механизмах формирования острого экспериментального панкреатита отводится клаудинам, семейство которых состоит из не менее чем 24 членов трансмембранных компонентов плотных соединений [13]. В ткани здоровой поджелудочной железы в протоковых и ацинарных структурах содержатся клаудины-1, 2, 3, 4, 5, 7 [22]. На сегодняшний день в экспериментальном исследовании убедительно показано, что показатели мРНК клаудина-4 и -7 значительно повышались у мышей с церулинииндуцированным острым панкреатитом, при этом ацинарные клетки демонстрировали выраженную иммунореактивность для клаудина-4, что может отражать реакцию ацинарных клеток на репарацию и восстановление плотных соединений в ответ на повреждение [23]. Защитное действие клаудинов в отношении развития острого экспериментального панкреатита также подтверждено в другом исследовании, в котором введение эмодаина животным способствовало экспрессии панкреатического клаудина-5 и тем самым оказывало защитное действие в отношении развития острого воспалительного процесса в поджелудочной железе [24].

В последние годы помимо плотных соединений в механизмах формирования воспалительных заболеваний поджелудочной железы отводится место молекулам адгезии (адгезивным соединениям). Данные соединения расположены ниже плотных соединений и участвуют в процессах морфогенеза тканей, запуска и стабилизации клеточно-клеточной адгезии, гомеостазе и сигнальной трансдукции [25].

Одним из представителей молекул адгезии является α -катенин, который относится к цитоплазматическим компонентам адгезивных соединений и связывается с β -катенином. В экспериментальных исследованиях отмечено, что уровень белка α -катенина снижался у экспериментальных животных с церулинииндуцированным острым панкреатитом через 4 и 12 ч после инъекции церулина [26], что указывает на возможную роль α -катенина в патогенезе панкреатита. Вместе с тем требуется проведение дополнительных исследований, чтобы прояснить точное место α -катенина в механизмах формирования воспалительных заболеваний поджелудочной железы.

Гораздо больше данных относительно участия в механизмах формирования панкреатита получены для β -катенина, который находится в связи с С-концевым цитоплазматическим доменом Е-кадгерина и α -катенином. В экспериментальных работах установлено, что блокада β -катенина в поджелудочной железе приводила к формированию ее гипоплазии, потере экзокринных клеток, обширным участкам фиброза и воспалительной клеточной инфильтрации [27]. Усиление же функциональной активности β -катенина у экспериментальных мышей в раннем эмбриональном возрасте приводило к нарушению работы поджелудочной железы и образованию множественных крупных кист. Активация β -катенина на более поздней эмбриональной стадии

приводила к увеличению размеров поджелудочной железы у экспериментальных животных [28].

Одним из наиболее изученных представителей адгезивных соединений является Е-кадгерин, который представляет собой Ca^{2+} -зависимый белок адгезии из семейства кадгерина. Результаты экспериментальных исследований показали, что уровень мРНК Е-кадгерина при экспериментальном церулинииндуцированном панкреатите через 24 ч после инъекции препарата значительно повышался, при этом ацинарные клетки характеризовались сильной иммунореактивностью к Е-кадгерину у экспериментальных мышей [23]. В другом исследовании отмечено, что уровень Е-кадгерина значительно повышался у крыс с выраженным острым панкреатитом через 24 ч после внутрибрюшинного введения L-аргинина [29]. Предполагается, что повышение уровня Е-кадгерина является защитной реакцией, способствующей восстановлению клеточно-клеточных отношений ацинарных клеток поджелудочной железы.

Другим представителем семейства адгезивных соединений является P120-катенин, который связывается с юкстамембранной областью цитоплазматической части Е-кадгерина [30]. Предполагается, что процесс фосфорилирования P120-катенина связан с нарушением адгезионных соединений при панкреатите [31]. В экспериментальном исследовании, проведенном на мышах, у которых удален специфичный для поджелудочной железы P120-катенин, показано, что условное удаление функции P120-катенина в поджелудочной железе приводило к образованию расширенных эпителиальных канальцев на неонатальной стадии и индуцировало инфильтрацию CD45-позитивными воспалительными клетками паренхимы поджелудочной железы, которая напоминала железу при хроническом панкреатите. На этом основании сделан вывод, что P120-катенин играет решающую роль в тубулогенезе и развитии поджелудочной железы [32].

Не менее важное значение в развитии воспалительных процессов в ткани поджелудочной железы отводится селектинам и молекулам межклеточной адгезии (ICAMs), которые экспрессируются на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток, а также играют роль в адгезии и свертывании лейкоцитов в кровеносных сосудах [33]. Данная функциональная особенность имеет важное значение для запуска воспаления не только в паренхиме поджелудочной железы, но и в отдаленных органах, запуская процесс системного воспаления и полиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите. Как известно, тяжелый острый панкреатит может привести к острой дыхательной недостаточности – панкреатитассоциированному повреждению легких, и семейство селектинов, в частности Р-селектин, участвует в прогрессии данного критического состояния [34]. Антитела против Р-селектина способствуют предотвращению нейтрофильной инфильтрации в паренхиме поджелудочной железы и, как следствие, снижению воспаления и некроза тканей [35]. Как показано, не все представители семейства селектинов оказывают выраженное провоспалительное действие. Наиболее сильным провоспалительным потенциалом характеризуются Е-селектин и Р-селектин, уровни которых повышены при тяжелом остром панкреатите, и поэтому они могут служить биомаркерами тяжести заболевания, более высокой смертности, более длительных сроков госпитализации и предикторами развития панкреонекроза [36]. Что касается уровня L-селектина, то отмечено, что он не коррелировал с выраженностью острого панкреатита [37].

Биологическая роль молекул межклеточной адгезии (ICAMs) заключается в том, что, являясь важными мембранными гликопротеинами, они способствуют присоединению

стимулированных цитокинами лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и запуская процесс их трансэндотелиальной миграции [38]. В проведенном исследовании отмечали, что уровень ICAM-1 в сыворотке крови повышался при остром панкреатите, особенно при его тяжелом течении и у пациентов с некротизирующим панкреатитом [39]. Более того, повышенный сывороточный уровень ICAM-1 коррелировал с более высоким уровнем смертности и развития панкреонекроза у пациентов [40]. В экспериментальном исследовании показано, что введение анти-ICAM-1 антител крысам с острым панкреатитом сопровождалось значительным усилением кровотока в поджелудочной железе, уменьшением свертываемости лейкоцитов и стабилизацией проницаемости капилляров [41]. Более того, даже блокирование ICAM-1 у экспериментальных животных с острым панкреатитом сопровождается снижением внутрикапиллярного накопления лейкоцитов [42]. Помимо Р-селектина, ICAMs также могут участвовать в развитии острой дыхательной недостаточности – панкреатитасоцированного повреждения легких, являясь предиктором данного критического состояния [34]. Назначение антител к ICAM-1 сопровождается значительным снижением частоты повреждения легких при экспериментальном остром панкреатите [43]. При оценке экспрессии молекулы сосудистой адгезии PECAM-1 (CD31) у пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести в IA фазу развития заболевания

выявлено, что процент CD31-экспрессирующих лимфоцитов зависит от тяжести острого панкреатита. При исходно тяжелой форме заболевания происходило усиление процесса трансэндотелиальной миграции лимфоцитов в очаг формирования некроза в ткани поджелудочной железы [44].

Заключение

Поражения поджелудочной железы могут варьировать от острого до острого рецидивирующего и хронического панкреатита у различных пациентов. Безусловно, представляет значимый клинический интерес поиск новых высокоинформативных маркеров, отражающих динамику воспалительных и противовоспалительных процессов, возникающих при любом конкретном случае панкреатита для прогнозирования течения заболевания, риска развития системных осложнений, статификации степени тяжести воспалительного процесса. Активно изучаемые в XXI в. маркеры плотных соединений, адгезивных соединений, молекул межклеточной адгезии могут являться после систематизации результатов исследований потенциальными кандидатами для диагностики воспалительных заболеваний поджелудочной железы и прогнозирования их течения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Machicado JD, Yadav D. Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1683-91. doi: 10.1007/s10620-017-4510-5
2. Magnúsdóttir BA, Baldursdóttir MB, Kalaitzakis E, Björnsson ES. Risk Factors for Chronic and Recurrent Pancreatitis After First Attack of Acute Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(1):87-94. doi: 10.1080/00365521.2018.1550670
3. Stigliano S, Belisario F, Piciocchi M, et al. Recurrent Biliary Acute Pancreatitis Is Frequent in a Real-World Setting *Dig Liver Dis*. 2018;50(3):277-82. doi: 10.1016/j.dld.2017.12.011
4. El-Haija M, Valencia CA, Hornung L, et al. Genetic Variants in Acute, Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis Affect the Progression of Disease in Children. *Pancreatol*. 2019;19(4):535-40. doi: 10.1016/j.pan.2019.05.001
5. Винокурова Л.В., Шулятьев И.С., Дубцова Е.А., Агафонов М.А. Значение наследственных факторов в формировании осложнений у больных хроническим панкреатитом. *Терапия*. 2016;3(7):48-52 [Vinokurova LV, Shulyatev IS, Dubtsova EA, Agafonov MA. The importance of hereditary factors in the formation of complications in patients with chronic pancreatitis. *Therapia*. 2016;3(7):48-52 (In Russ.)].
6. Масловский Л.В. Хронический панкреатит. Новые данные. *Мед. совет*. 2016;14:32-5 [Maslovsky LV. Chronic pancreatitis New data. *Med. sovet*. 2016;14:32-5 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2016-14-32-35
7. Самгина Т.А., Канищев Ю.В., Аль Исаи Ханан С.А. и др. Роль полиморфизма (rs55754655) гена фермента антиоксидантной системы в развитии хронического панкреатита. *Курский научно-практический вестн. «Человек и его здоровье»*. 2017;4:99-102 [Samgina TA, Kanishchev YuV, Al Isai Khanan SA, et al. The role of polymorphism (rs55754655) of the antioxidant system enzyme gene in the development of chronic pancreatitis. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestn. «Chelovek i yego zdorov'ye»*. 2017;4:99-102 (In Russ.)]. doi: 10.21626/vestnik/2017-4/17
8. Самгина Т.А., Канищев Ю.В., Григорьев С.Н. и др. Роль полиморфизма (rs1800566) гена фермента НАД(Ф)Н-хинооксидоредуктазы 1 в развитии острого панкреатита. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):20-5 [Samgina TA, Kanishchev YV, Grigor'yev SN, et al. The role of polymorphism (rs1800566) of NAD(F)H quinone oxidoreductase-1 in the development of acute pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):20-5 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-28-1-20-25
9. Самгина Т.А., Животова Г.А., Назаренко П.М., Полоников А.В. Роль полиморфизмов генов цитокинов в развитии острого панкреатита: анализ межгенных и гено-средовых взаимодействий. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):27-33 [Samgina TA, Zhivotova GA, Nazarenko PM, Polonikov AV. The role of cytokine genetic polymorphism in development of acute pancreatitis: analysis of intergenic and environmental interactions. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):27-33 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-27-33
10. Самгина Т.А., Азарова Ю.Э., Канищев Ю.В. и др. Роль полиморфизма гена РЕМТ фосфатидилэтанол-амин-N-метилтрансферазы rs12449964 в развитии острого панкреатита и его осложнений. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):21-5 [Samgina TA, Azarova YuE, Kanishchev YuV, et al. The Role of Phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase (PEMT) Gene rs12449964 Polymorphism in the Development of Acute Pancreatitis and its Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):21-5 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-21-25
11. Меньшикова Е.А., Штаборов В.А. Иммунные реакции при обострении хронического панкреатита и язвенной болезни желудка. *Рос. иммунологический журн*. 2016;10(19):187-9 [Menshikova EA, SHtaborov VA. Immune responses in exacerbation of chronic pancreatitis and gastric ulcer. *Ros. immunologicheskii zhurn*. 2016;10(19):187-9 (In Russ.)].
12. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al. Frequency of Progression From Acute to Chronic Pancreatitis and Risk Factors: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1490-500. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.066
13. Hartsock A, Nelson WJ. Adherens and Tight Junctions: Structure, Function and Connections to the Actin Cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1778(3):660-9. doi: 10.1016/j.bbame.2007.07.012
14. Zhang Z, Wang Y, Dong M, et al. Oxymatrine Ameliorates L-arginine-induced Acute Pancreatitis in Rats. *Inflammation*. 2012;35(2):605-13. doi: 10.1007/s10753-011-9352-2
15. Barbeiro DF, Koike MK, Coelh AM, et al. Intestinal Barrier Dysfunction and Increased COX-2 Gene Expression in the Gut of Elderly Rats

- With Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2016;16(1):52-6. doi: 10.1016/j.pan.2015.10.012
16. Schmitt M, Klonowski-Stumpe H, Eckert M, et al. Disruption of Paracellular Sealing Is an Early Event in Acute Caerulein-Pancreatitis. *Pancreas*. 2004;28(2):181-90. doi: 10.1097/00006676-200403000-00010
 17. Xia XM, Li BK, Xing SM, Ruan HL. Emodin Promoted Pancreatic claudin-5 and Occludin Expression in Experimental Acute Pancreatitis Rats. *World J Gastroenterol*. 2012;18(17):2132-9. doi: 10.3748/wjg.v18.i17.2132
 18. Fallon MB, Gorelick FS, Anderson JM, et al. Effect of Cerulein Hyperstimulation on the Paracellular Barrier of Rat Exocrine Pancreas. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1863-72. doi: 10.1016/0016-5085(95)90151-5
 19. Wei Q, Huang H. Insights Into the Role of Cell-Cell Junctions in Physiology and Disease. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2013;306:187-221. doi: 10.1016/B978-0-12-407694-5.00005-5
 20. Vonlaufen A, Aurrand-Lions M, Pastor CM, et al. The Role of Junctional Adhesion Molecule C (JAM-C) in Acute Pancreatitis. *J Pathol*. 2006;209(4):540-8. doi: 10.1002/path.2007
 21. Wu D, Zeng Y, Fan Y, et al. Reverse-migrated Neutrophils Regulated by JAM-C Are Involved in Acute Pancreatitis-Associated Lung Injury. *Sci Rep*. 2016;6:20545. doi: 10.1038/srep20545
 22. Kojima T, Yamaguchi H, Ito T, et al. Tight Junctions in Human Pancreatic Duct Epithelial Cells. *Tissue Barriers*. 2013;1(4):e24894. doi: 10.4161/tisb.24894
 23. Nakada S, Tsuneyama K, Kato I, et al. Identification of Candidate Genes Involved in Endogenous Protection Mechanisms Against Acute Pancreatitis in Mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;391(3):1342-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.12.047
 24. Xia XM, Li BK, Xing SM, Ruan HL. Emodin Promoted Pancreatic claudin-5 and Occludin Expression in Experimental Acute Pancreatitis Rats. *World J Gastroenterol*. 2012;18(17):2132-9. doi: 10.3748/wjg.v18.i17.2132
 25. Gloushankova NA, Rubtsova SN, Zhitnyak IY. Cadherin-mediated Cell-Cell Interactions in Normal and Cancer Cells. *Tissue Barriers*. 2017;5(3):e1356900. doi: 10.1080/21688370.2017.1356900
 26. Schneidenburger J, Mayerle J, Krüger B, et al. Protein Tyrosine Phosphatase Kappa and SHP-1 Are Involved in the Regulation of Cell-Cell Contacts at Adherens Junctions in the Exocrine Pancreas. *Gut*. 2005;54(10):1445-55. doi: 10.1136/gut.2004.063164
 27. Cleveland MH, Sawyer JM, Afelik S, et al. Exocrine Ontogenies: On the Development of Pancreatic Acinar, Ductal and Centroacinar Cells. *Semin Cell Dev Biol*. 2012;23(6):711-9. doi: 10.1016/j.semedb.2012.06.008
 28. Heiser PW, Lau J, Taketo MM, et al. Stabilization of Beta-Catenin Impacts Pancreas Growth. *Development*. 2006;133(10):2023-32. doi: 10.1242/dev.023662
 29. Yuan W, Pan QI, Chen G, et al. E-cadherin Expression in a Rat Model of Acute Pancreatitis. *Exp Ther Med*. 2015;10(6):2088-92. doi: 10.3892/etm.2015.2786
 30. Leckband DE, de Rooij J. Cadherin Adhesion and Mechanotransduction. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014;30:291-315. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013212
 31. Leser J, Beil MF, Musa OA, et al. Regulation of Adherens Junction Protein p120(ctn) by 10 nM CCK Precedes Actin Breakdown in Rat Pancreatic Acini. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;278(3):486-91. doi: 10.1152/ajpgi.2000.278.3.G486
 32. Hendley AM, Provost E, Bailey JM, et al. p120 Catenin Is Required for Normal Tubulogenesis but Not Epithelial Integrity in Developing Mouse Pancreas. *Dev Biol*. 2015;399(1):41-53. doi: 10.1016/j.ydbio.2014.12.010
 33. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory Markers Predicting Severity of Acute Pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(6):273-83. doi: 10.3109/10408363.2015.1051659
 34. Siemiakowski A, Wereszczynska-Siemiatkowska U, Mroczko B, et al. Circulating Endothelial Mediators in Human Pancreatitis-Associated Lung Injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(6):728-34. doi: 10.1097/MEG.0000000000000338
 35. Hackert T, Sperber R, Hartwig W, et al. P-selectin Inhibition Reduces Severity of Acute Experimental Pancreatitis. *Pancreatology*. 2009;9(4):369-74. doi: 10.1159/000212098
 36. Chen Y, Ke L, Meng L, et al. Endothelial Markers Are Associated With Pancreatic Necrosis and Overall Prognosis in Acute Pancreatitis: A Preliminary Cohort Study. *Pancreatology*. 2017;17(1):45-50. doi: 10.1016/j.pan.2016.12.005
 37. Hilal MA, Ung CT, Westlake S, Johnson CD. Carboxypeptidase-B Activation Peptide, a Marker of Pancreatic Acinar Injury, but Not L-selectin, a Marker of Neutrophil Activation, Predicts Severity of Acute Pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(3):349-54. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04550.x
 38. Menger MD, Plusczyk T, Vollmar B. Microcirculatory Derangements in Acute Pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001;8(3):187-94. doi: 10.1007/s005340170015
 39. Perejaslov A, Chooklin S, Bihalsky I. Implication of Interleukin 18 and Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)-1 in Acute Pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(86-87):1806-13. PMID: 19102398
 40. Kaufmann P, Demel U, Tilz GP, Krejs GJ. Time Course of Plasma Soluble Intercellular Adhesion molecule-1 (sICAM-1) Is Related to Severity of Acute Pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(28):2565-71. PMID: 10522042
 41. Foitzik T, Eibl G, Buhr HJ. Therapy for Microcirculatory Disorders in Severe Acute Pancreatitis: Comparison of Delayed Therapy With ICAM-1 Antibodies and a Specific Endothelin A Receptor Antagonist. *J Gastrointest Surg*. 2000;4(3):240-6. doi: 10.1016/s1091-255x(00)80072-4
 42. Ryschich E, Kerkadze V, Deduchovas O, et al. Intracapillary Leucocyte Accumulation as a Novel Antihemorrhagic Mechanism in Acute Pancreatitis in Mice. *Gut*. 2009;58(11):1508-16. doi: 10.1136/gut.2008.170001
 43. Zhang X, Wu D, Jiang X. Icam-1 and Acute Pancreatitis Complicated by Acute Lung Injury. *JOP*. 2009;10(1):8-14. PMID: 19129609
 44. Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Деулина В.В. Особенности экспрессии молекулы сосудистой адгезии при остром панкреатите IА фазы. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2020;176(4):96-9 [Vinnik YuS, Dunaevskaya SS, Deulina VV. Peculiarities of the expression of the vascular adhesion molecule in acute IA phase pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4):96-9 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-96-99

Поступила 10.02.2020