

Диагностические маркеры хронического панкреатита у больных сахарным диабетом типа 2 с различным фенотипом

Diagnostic markers for chronic pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotype

Журавлева Л.В., Харьковский национальный медицинский университет, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины №3

Шеховцова Ю.А., Харьковский национальный медицинский университет, аспирант кафедры внутренней медицины №3

Zhuravlyova L.V., Kharkiv National Medical University, MD, professor, chief of the Department of Internal Medicine №3

Shekhovtsova Y.O., Kharkiv National Medical University, graduate student of the Department of Internal Medicine №3

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №3

Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine №3

Журавлева Лариса Владимировна, почтовый адрес: г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХНМУ, кафедра внутренней медицины №3; e-mail: [l.zhuravlyova@mail.ru](mailto:l.zhuravlyova@mail.ru), тел. моб.: +380504002195.

## **Диагностические маркеры хронического панкреатита у больных сахарным диабетом типа 2 с различным фенотипом**

**Журавлева Л.В., Шеховцова Ю.А.**

***Кафедра внутренней медицины № 3***

***Харьковский национальный медицинский университет***

**Цель работы** – изучение взаимосвязей уровней апелина, эластазы – 1 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) у больных хроническим панкреатитом (ХП), сахарным диабетом типа 2 (СД2) и при их сочетании с различным фенотипом.

**Материалы и методы.** Обследовано 114 пациентов ХП, СД2 и сочетанным течением этих заболеваний с различным фенотипом. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

**Результаты.** Установлено, что пациенты с сочетанным течением ХП и СД2 с повышенной массой тела имеют значимо большие гиперапелинемию и гипер-ФНО- $\alpha$ -емию ( $p < 0,05$ ). У пациентов всех исследуемых групп выявлена тесная корреляционная связь между апелином и ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ), значимая корреляционная связь между апелином и эластазой-1 ( $p < 0,05$ ). В результате проведения дисперсионного анализа определен значительный вклад исследуемых заболеваний и различных фенотипов в уровни апелина, ФНО- $\alpha$  и эластазы-1.

**Заключение.** Данные полученные в результате проведенного исследования позволяют предположить, что уровни апелина, ФНО- $\alpha$  и эластазы-1 являются значимыми диагностическими маркерами ХП у больных СД2.

**Ключевые слова:** апелин, эластаза – 1, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , хронический панкреатит, сахарный диабет типа 2.

## **Diagnostic markers for chronic pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotype**

**L. V. Zhuravlyova, Y.A. Shekhovtsova**

*Department of internal medicine №3*

*Kharkiv National Medical University*

**The purpose** - to study the relationships between levels of apelin, elastase-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in patients with chronic pancreatitis (CP), type 2 diabetes mellitus (T2DM) and with combined course of its with a different phenotype.

**Materials and methods.** The investigation involved of 114 patients with CP, type 2 diabetes mellitus and with combined course of its with a different phenotype. The control group consisted of 20 healthy individuals.

**Results.** It was found that patients with combined course of CP and type 2 diabetes with overweight had significantly higher hyperapelinemia and hyper-TNF- $\alpha$ -emia ( $p < 0.05$ ). Patients of all study groups revealed a close correlation between apelin and TNF- $\alpha$  ( $p < 0.05$ ), a significant correlation between apelin and elastase-1 ( $p < 0.05$ ). As a result of analysis of variance identified significant contribution of study diseases and different phenotypes in levels of apelin, TNF- $\alpha$  and elastase-1.

**Conclusions.** The results of the study suggest that the levels of apelin, TNF- $\alpha$  and elastase-1 are important diagnostic markers of CP in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** apelin, elastase-1, tumor necrosis factor- $\alpha$ , chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus.

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У  
БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С РАЗЛИЧНЫМ ФЕНОТИПОМ**

**Журавлева Л.В., Шеховцова Ю.А.**

*Кафедра внутренней медицины № 3*

*Харьковский национальный медицинский журнал*

**Введение**

Поджелудочная железа (ПЖ) представляет собой уникальный орган, который благодаря сочетанию инкреторной и экскреторной функций принимает участие во всех физиологических процессах, начиная с пищеварения и заканчивая процессами адаптации [2].

В принципе, любые заболевания ПЖ, в том числе и хронический панкреатит (ХП), имеет смысл рассматривать как заболевания, поражающие и секреторные, и инкреторные отделы органа, а, следовательно, приводящие к нарушению постоянства внутренней среды организма [1,3,6]. Недостаточность эндокринной функции ПЖ клинически проявляется в манифестации метаболических нарушений. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ (ВНПЖ), которая диагностируется по уровню фекальной панкреатической эластазы-1, наблюдается при различных заболеваниях, в том числе при ХП, сахарном диабете, остеопорозе, после операций на желудке и ПЖ, ожирении и других патологических состояниях [2,7,14].

Ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет типа 2 (СД2) — пандемия XXI века. Ожирение сейчас рассматривают как глобальную эпидемию неинфекционного генеза [3]. Связь ожирения и СД2 с заболеваниями ПЖ, в том числе и с ХП, в настоящее время, изучена недостаточно. Данные результатов проведенных исследований весьма противоречивы [8,9,11].

Наряду с известными патогенетическими аспектами развития ХП, существует ряд факторов, недостаточно изученных, среди которых –

гормоны жировой ткани (адипоцитокينات). Влияние отдельных адипоцитокитов на функциональное состояние ПЖ, особенно при сочетании с СД2, активно изучаются в последние годы [12].

Апелин и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) – адипоцитокиты, известные как своей способностью нарушать обменные процессы, так и своими свойствами непосредственного влияния на функциональное состояние ПЖ, осуществляя про- и противовоспалительное и про- и противомитогенное действие на клетки ПЖ.

При ХП в ацинарных клетках происходит активация продукции ФНО- $\alpha$ , что опосредовано стимулирует повышение плазменных уровней апелина. Панкреатический комплекс апелин-ФНО- $\alpha$  функционально регулирует процессы ремоделирования ПЖ при ХП. Эти адипоцитокиты могут быть объединяющим звеном метаболических нарушений и развития патологических изменений в ПЖ у больных ХП в сочетании с СД2.

Поэтому перспективным направлением является тщательное исследование участия этих адипоцитокитов в патогенезе ХП, особенно при сочетании с СД2. Своевременное выявление вышеуказанных нарушений приводит к улучшению результатов диагностики данной патологии ПЖ у больных как с изолированным ХП, так и при коморбидной патологии.

**Цель работы** – изучение взаимосвязей уровней апелина, эластазы – 1 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) у больных ХП, СД2 и при их сочетании с различным фенотипом.

#### **Материалы и методы.**

В условиях гастроэнтерологического и эндокринологического отделений КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» обследовано 114 пациентов (43 мужчины, 71 женщина) средний возраст которых составил  $57,36 \pm 1,0$  лет. Больные были разделены на 3 группы: I группа - больные ХП (n=20), II группа – больные СД2 (n=32), III группа – больные с сочетанным течением

ХП и СД2 (n=62). Контрольную группу составили 20 практически здоровых особ, сопоставимых по полу и возрасту.

Диагноз ХП устанавливался на основании жалоб, анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований согласно приказу МОЗ Украины №271 от 13.06.2005г. [3]. В основе классификации ХП использовалась Международная классификация болезней и причин смерти 10-го пересмотра (МКБ-10, 1998 г.) (K86.0 Хронический панкреатит) [6,13,14]. Дизайн обследований предусматривал клинико – лабораторные, биохимические исследования крови, ультразвуковое исследование ПЖ.

Диагноз СД2 формулировался соответственно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [3,15]. Верификация диагноза СД2 основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов - гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин).

Критерии исключения при проведении исследования: наличие у больных онкологической патологии, тяжелых сопутствующих нефропатий, алкоголизма, хронического калькулезного холецистита, тяжелой кардиальной патологии, наличие нейropsychической патологии, которая могла бы повлиять на комплаенс между пациентом и доктором, отсутствие информационного согласия пациента на участие в исследовании.

Оценку трофологического статуса проводили по рекомендациям ВОЗ (1997) по индексу массы тела (ИМТ). ИМТ определялся по формуле:  $ИМТ = \frac{вес (кг)}{рост (м^2)}$  и измерялся в  $кг/м^2$ . При ИМТ 18,5-24,9  $кг/м^2$  массу тела расценивали как нормальную. При ИМТ 25,0 и более  $кг/м^2$  расценивали как повышенную массу тела.

В зависимости от уровня ИМТ все группы больных были разделены на 2 подгруппы (рис.1): Ia группа больные ХП с нормальной массой тела (n= 14), Ib группа – больные ХП с повышенной массой тела (n= 6), Pa группа - больные СД2 с нормальной массой тела (n= 15), Pb группу – больные СД2 с

повышенной массой тела (n= 17), Ша группа - больные ХП и СД2 с нормальной массой тела (n= 20), Шб группа – больные ХП и СД2 с повышенной массой тела (n= 42).

Степень выраженности ВППЖ определялась по уровню фекальной панкреатической эластазы-1 определенной иммуноферментным методом (набор ScheVo-Tech, Gissen, Germany).

Уровень апелина (С-терминального пептида апелина) и ФНО- $\alpha$  определялся иммуноферментным методом наборами реактивов «Raybiotech» (США) и «Вектор-бест» (Россия), соответственно.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью дисперсионного и корреляционного анализов и использованием пакета программ Statistica. Полученные результаты представлены в виде выборочного среднего  $\pm$  стандартная ошибка ( $M \pm m$ ). Оценку различий между группами производили с помощью критерия Краскела-Уолесса [4]. Для анализа корреляционных связей вычисляли коэффициенты корреляции Спирмана и эмпирический коэффициент детерминации. Статистически достоверным считали различия при  $p < 0,05$ .

Методы дисперсионного анализа, а именно оценка внутригрупповых и межгрупповых дисперсий переменных, позволили оценить вклад каждого уровня фактора, а именно заболевания, в изменчивость рассматриваемой переменной, а именно в уровни изучаемых показателей. Для этого рассматривались факторные планы на двух уровнях сравнения: контроль- (ХП+СД), СД-(СД+ХП) и ХП-(СД+ХП). Во всех случаях вычислялась межгрупповая (факторная) и общая дисперсия. Их отношение, известное как эмпирический коэффициент детерминации ( $\eta^2$ ), позволяет оценить вклад фактора в изменчивость переменных под влиянием этого фактора [10], то есть на сколько наличие заболевания влияет на изменение уровня изучаемых переменных. Проверка значимости полученных эмпирических коэффициентов детерминации  $\eta^2$  основана на том, что статистика имеет F-распределение Фишера-Снедекора с (m-1) и (n-m) степенями свободы (где m

– число интервалов по группирующему признаку, т.е. число уровней фактора) .

$$F = \frac{\sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^J n_{kj} \bar{x}_{kj}^2}{(K-1) \sum_{k=1}^K n_k \bar{x}_k^2}$$

## Результаты

При сравнении антропометрических показателей достоверных различий в возрасте, стаже ХП, стаже СД2, по полу между пациентами основных трех групп не выявлено (табл. 1).

Изучение уровней адипоцитокинов в группах с нормальной массой тела показало, что у больных IIIа группы значимо увеличен уровень апелина в крови в сравнении с пациентами Ia и контрольной групп (310,2±13,2 пг/мл в сравнении 254,5±18,7 пг/мл и 171±8,2 пг/мл, соответственно) (p<0,05). У больных IIа группы уровень апелина был значимо выше по сравнению с контрольной группой (262,8±8,3 пг/мл и 171±8,2 пг/мл, соответственно) (p<0,05). Уровень ФНО-α значимо повышался у больных всех 3 групп: Ia, IIа и IIIа групп в сравнении с контрольной группой, (47,4±6 пг/мл, 38,6±3,8 пг/мл, 54,4±5,1 пг/мл и 17,2±1,2 пг/мл, соответственно, p<0,05).

Изучение показателя функции ПЖ — эластазы-1 в группах с нормальной массой тела показало, что снижение уровня эластазы-1 у больных IIIа группы было значимо выше, чем у больных IIа и значительно выше в сравнении с больными Ia и контрольной групп (141,3±5,9 мкг/г, 190,9±3,3 мкг/г, 155,5±19,7 мкг/г и 204,9±1 мкг/г, соответственно, p<0,05) (рис.1).

Изучение уровней адипоцитокинов в группах с повышенной массой тела показало, что у больных IIIб группы значимо повышены уровни апелина и ФНО-α в крови в сравнении с пациентами Ib и IIб групп (369±17,1 пг/мл и 85,8±7,5 пкг/мл в сравнении с 271,3±11,1 пг/мл и 43,7±8,6 пкг/мл, 296,7±9,2 пг/мл и 60,0±4,1 пкг/мл, соответственно) (p<0,05). Изучение показателя функции ПЖ — эластазы-1 в группах с повышенной массой тела показало, что снижение уровня эластазы-1 у больных IIIб группы (ХП+СД2, (n= 42))



было значимо выше, чем у больных Iб (ХП, (n= 6)) и Iб (СД, (n= 17)) групп ( $126,7 \pm 7,5$  мкг/г в сравнении с  $160,7 \pm 27,7$  мкг/г и  $198,5 \pm 4,7$  мкг/г, соответственно,  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Выявлены значимые корреляционные связи между ИМТ, показателями адипоцитокинов и показателем функции ПЖ, однако их характер в группах отличался. У больных Ia группы установлены значимые корреляционные связи между апелином и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,7$ ,  $p < 0,05$ ) и апелином и эластазой-1 ( $r=-0,79$ ,  $p < 0,05$ ), ФНО- $\alpha$  и эластазой-1 ( $r=-0,81$ ,  $p < 0,05$ ). У больных Iб группы установлены значимые корреляционные связи между ИМТ и апелином ( $r=0,82$ ,  $p < 0,05$ ) и ФНО- $\alpha$  и эластазой-1 ( $r=-0,82$ ,  $p < 0,05$ ). У больных IIa группы установлены значимые корреляционные связи между апелином и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,69$ ,  $p < 0,05$ ), апелином и эластазой-1 ( $r=0,5$ ,  $p < 0,05$ ). У больных IIб группы установлены значимые корреляционные связи между ИМТ и апелином ( $r=0,51$ ,  $p < 0,05$ ), апелином и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,64$ ,  $p < 0,05$ ), апелином и эластазой-1 ( $r=0,56$ ,  $p < 0,05$ ). У больных IIIa группы установлены значимые корреляционные связи между апелином и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,59$ ,  $p < 0,05$ ), апелином и эластазой-1 ( $r=-0,63$ ,  $p < 0,05$ ). У больных IIIб группы установлены значимые корреляционные связи между ИМТ и апелином ( $r=0,45$ ,  $p < 0,05$ ), ИМТ и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,54$ ,  $p < 0,05$ ), ИМТ и эластазой-1 ( $r=-0,47$ ,  $p < 0,05$ ), апелином и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,59$ ,  $p < 0,05$ ), апелином и эластазой-1 ( $r=-0,68$ ,  $p < 0,05$ ), ФНО- $\alpha$  и эластазой-1 ( $r=-0,69$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 3).

При проведении дисперсионного анализа был выявлено влияние ХП, СД2 и сочетания ХП и СД2 на изменение уровней апелина, ФНО- $\alpha$  и эластазы-1.

Сравнение между группами контроль-(ХП+СД2) с помощью эмпирического коэффициента детерминации показало, что наличие сочетанного течения ХП и СД2 значительно изменяет уровни исследуемых показателей. Наличие ХП на фоне СД2 повышает уровень апелина на 67,8% и ФНО- $\alpha$  –на 56,7% и снижает уровень эластазы-1 на 75%, что говорит о

клинической значимости уровней изучаемых показателей в диагностике ХП и СД2, особенно при сочетании этих патологий (рис.4).

Сравнение между группами СД2-(СД2+ХП) и ХП-(СД2+ХП) с помощью эмпирического коэффициента детерминации показало определенные особенности. Сочетание ХП и СД2 по сравнению с изолированным ХП повышает уровень апелина на 16,34%, а по сравнению с изолированным СД2 значительно изменяет все исследуемые показатели: повышает уровни апелина на 19,2% и ФНО- $\alpha$  на 14,1%, а особенно снижает уровень эластазы-1 на 58,2% (рис.4).

Данные проведенного дисперсионного анализа позволяют предположить, что уровни апелина, ФНО- $\alpha$  и эластазы-1 являются клинически значимыми диагностическими маркерами ХП у больных СД2.

Сравнение между группами СД2 с нормальной массой тела и СД2 с повышенной массой тела выявило, что наличие повышенной массы тела увеличивало уровень апелина на 28% и ФНО- $\alpha$  на 44,2%, однако на уровень эластазы-1 это влияния не оказывало (рис.5). При сравнении между группами с сочетанным течением СД2 и ХП с нормальной и повышенной массами тела было выявлено, что повышенная масса тела повышала уровни апелина на 25% и ФНО- $\alpha$  на 8,4%, но на уровень эластазы-1 влияния выявлено не было (рис.5).

### **Обсуждение**

При анализе вышеуказанных результатов исследования выявлено повышение содержания адипоцитокинов - апелина и ФНО- $\alpha$  и снижение показателя функционального состояния ПЖ – эластазы-1 при ХП в сочетании с СД2 с максимальными значениями у больных с повышенной массой тела.

Выявлены сильные корреляционные связи между показателями апелина и ФНО- $\alpha$  в плазме крови в исследуемых группах, что подтверждается данными некоторых авторов об общих путях образования этих адипоцитокинов, а именно про то, что ФНО- $\alpha$  запускает и активирует

продукцию апелина жировой тканью, особенно при наличии этой патологии [16].

Выявлена умеренная корреляционная связь этих адипоцитокинов с маркером ВППЖ во всех исследуемых группах, особенно выражена в группе с сочетанным течением ХП и СД2 с повышенной массой тела (рис.3). Корреляционные связи между этими показателями в подгруппах с нормальной массой тела были слабее, что дает возможность говорить о том, что при повышенной массе тела активируются и усиливаются механизмы влияния исследуемых адипоцитокинов на функцию ПЖ.

Таким образом, при ХП с сопутствующим СД2 нарастают гиперапелинемия и гипер-ФНО- $\alpha$ -емия на фоне усиления ВППЖ по мере увеличения массы тела, что приводит к потенцированию метаболических нарушений и прогрессированию изменений ПЖ.

Сочетанное течение ХП и СД2 обуславливает значительное изменение уровней апелина, ФНО- $\alpha$  и эластазы-1 по данным дисперсионного анализа, что говорит о клинической значимости уровней этих показателей в диагностике ХП у больных СД2.

Повышенная масса тела при изолированном СД2 и при сочетанном течении СД2 и ХП обуславливает дополнительное значительное влияние на уровни адипоцитокинов – апелина и ФНО- $\alpha$ , что дает основание считать, что при повышенной массе тела активируются и усугубляются механизмы влияния исследуемых адипоцитокинов на метаболические нарушения и функциональное состояние ПЖ.

Таблица 1.

### Антропометрические показатели исследованных групп ( $M \pm m$ )

Показатель	Возраст, года	Стаж СД, года	Стаж ХП, года	Пол (м/ж)
Группа Ia: ХП с нормальной массой тела (n= 14)	50,36 ± 3,53	-	9,5 ± 1,79	9/5
Группа Ib: ХП с повышенной массой тела (n= 6)	54,5 ± 1,43	-	10,0 ± 1,43	1/5
Группа IIa: СД с нормальной массой тела (n= 15)	55,07 ± 2,89	12,13 ± 1,54	-	7/8
Группа IIб: СД с повышенной массой тела (n= 17)	57,5 ± 2,3	10,1 ± 2	-	4/6
Группа IIIa: СД+ХП с нормальной массой тела (n= 20)	55,25 ± 1,34	7,85 ± 0,92	5,45 ± 0,74	6/14
Группа IIIб: СД+ХП с повышенной массой тела (n= 42)	58,4 ± 1,4	11,2 ± 0,91	6,3 ± 0,55	16/26
Контрольная группа (n= 20)	49,55 ± 0,73	-	-	10/10

Рис.

1

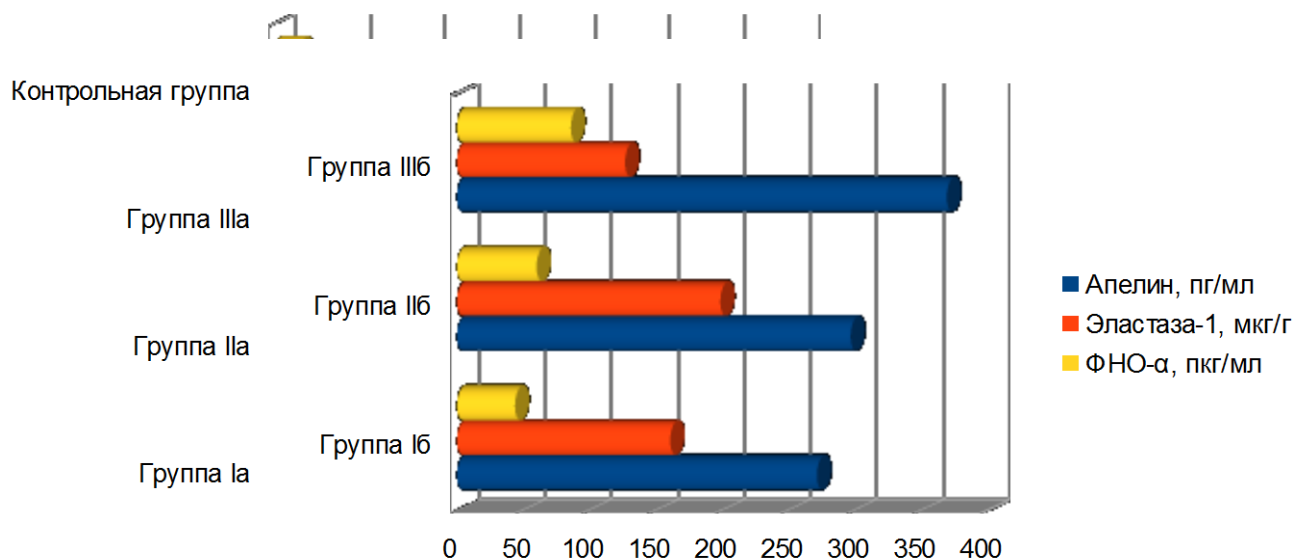
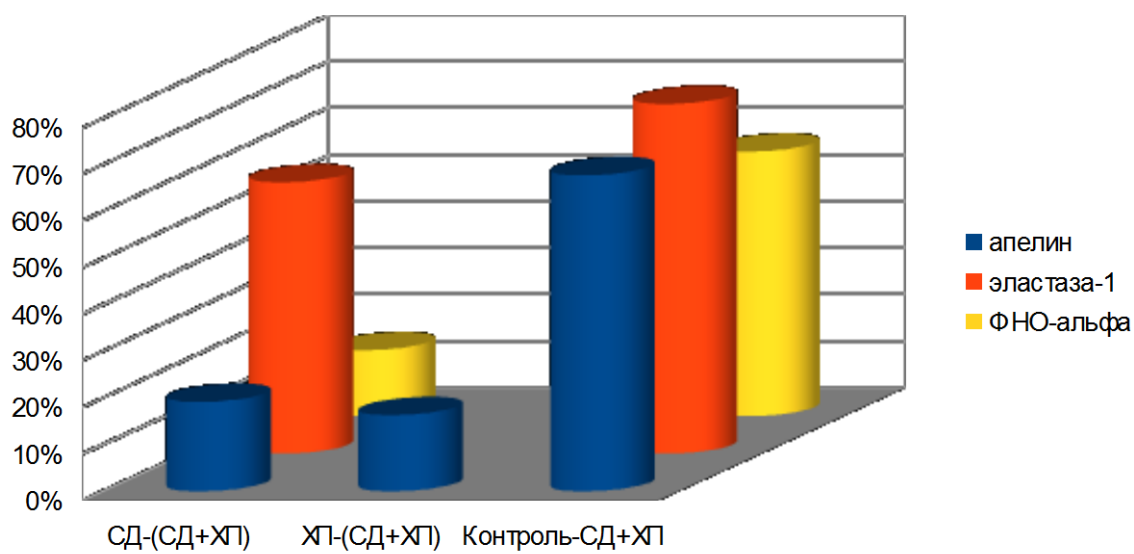
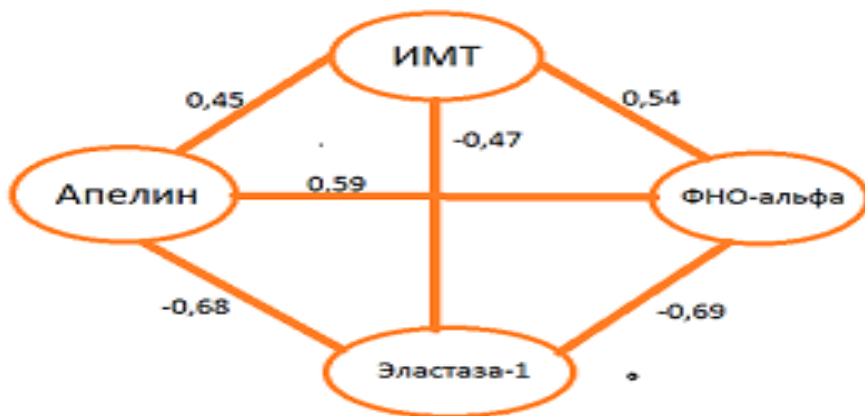
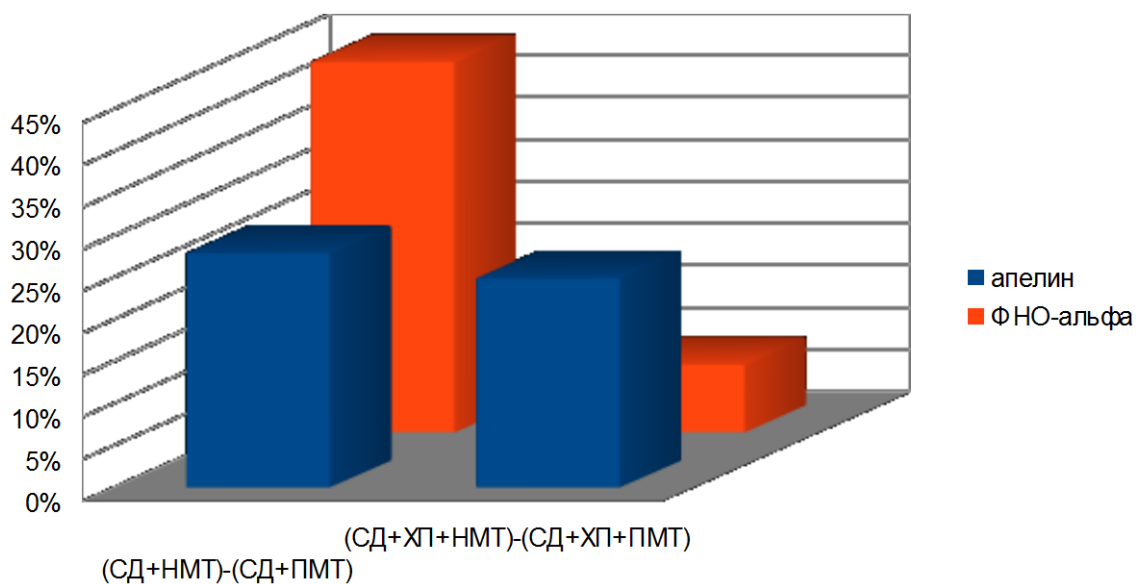


Рис. 2



**Рис. 3**

**Рис. 4**



**Рис. 5**

**Рис. 1.** Изучаемые показатели в исследуемых группах с нормальной массой тела

**Рис. 2.** Изучаемые показатели в исследуемых группах с повышенной массой тела

**Рис. 3.** Иллюстрация корреляционных связей в группе СД2 с ХП с повышенной массой тела

**Рис. 4.** Влияние изучаемой патологии в уровни исследуемых показателей

**Рис. 5.** Влияние изучаемой патологии на уровни исследуемых показателей, где НМТ - нормальная масса тела, ПМТ -повышенная масса тела.

**Список литературы:**

1. Галаева Т.В. Роль гипергликемии и нарушения обмена глюкозы как фактора развития синдрома инсулинорезистентности / Т.В. Галаева, Т.А. Крячок, Л.Л. Вавилова [и др.] // Укр. кардиол. журнал.- 2009.- №3.- С. 51-62.
2. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин.- Донецк: Лебедь, 2011.- 464 с.

3. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит.- Наказ Міністерства охорони здоров'я від 13.06.2005 № 271.- 4 с.
4. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика для инженеров и научных работников -2 издание исправленное.-М.:ФИЗМАТЛИТ.- 2012.-816с.
5. Комаров Ф.І. Керівництво по гастроентерології / Під ред. Ф. І. Комарова, С.І. Рапопорта. - М.: Медичне інформаційне агентство. – 2010. – С. 98-128.
6. Комиссаренко И.А. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых / И.А. Комиссаренко // Клин. Геронтология.- 2009.- №1.- С. 29-38.
7. Мартинчук А.А. ІЗС-Амілазний дихальний тест у діагностиці зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих з ожирінням / А.А. Мартинчук, О.С. Ларін, С.М. Ткач // Клін. Ендокринологія та ендокрин. Хірургія.- 2006.- №4.- С. 45-48.
8. Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз. Атероматоз и атеросклероз / В.Н. Титов.- Тверь.- 2008.- 189 с.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу».- Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 №1118.- 56 с.
10. Юнкеров В.И. Математика — статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев // 3-е изд. доп.-Санкт-Петербург: ВмедА.-2011.-318с.
11. Юрьева А.В. Корреляционные связи между клиническими, лабораторными и инструментальными данными у больных хроническим панкреатитом на фоне постхолецистэктомического синдрома и повышенной массы тела // Укр. Мед. Альманах.- 2008.- №4.- С. 199-203.

12. Han S. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice / S. Han, E.W. Englander, G.A. Gomez, J.F. Aronson et al./ American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology.-2013.- Vol. 305.- G139-G150
13. Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis / Zhuan Liao, Gang Jin [et al.] // J. Interv. Gastroenterol.- 2013.- № 3(4).- P. 133–136.
14. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency / J.-M. Lohr.- Bremen: UNI-MED.- 2010.- 91 p.
15. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines / C. Tsigos, V. Hainer, A. Basdevant [et al.] // Obesity Facts.- 2008.- Vol. 1, No 2.- P. 106-116.
16. Daviaud D. TNF- $\alpha$  up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue / D. Daviaud, J. Boucher et al.// The FASEB Journal.-2006.- Vol.20.-E796-E802.