

**Гіперадипоцитокінемія - маркер ремоделювання підшлункової залози при
хронічному панкреатиті на тлі цукрового діабету типу 2**

Проф., д.м.н. Л.В. Журавльова, ас., к.м.н. Ю.О. Шеховцова

Харківський національний медичний університет

Резюме. Ціль дослідження – вивчення взаємозв'язків між концентраціями апеліну, фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) у плазмі крові та рівнями фекальної панкреатичної еластази-1 у хворих на хронічний панкреатит (ХП), цукровий (ЦД) діабет типу 2 та при їх поєднанні. Матеріали та методи. Було обстежено 49 хворих (22 чоловіка та 27 жінок, середній вік $56,77 \pm 1,79$ років) з ХП, ЦД типу 2 та при їх поєднанні. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Результати та обговорення. Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між рівнем апеліну та ФНП- α та негативні зв'язки між апеліном та фекальною панкреатичною еластазою-1, а також підвищення вмісту цих адипоцитокінів поряд з погіршенням екзокринної функції підшлункової залози (ПЗ). Висновки. Гіперадипоцитокінемія та її зв'язок з показниками функціонального стану ПЗ можуть впливати на прогресування патологічного процесу в ПЗ, що дає змогу розцінювати ці показники як маркери ремоделювання підшлункової залози при ХП на тлі ЦД типу 2.

Ключові слова: хронічний панкреатит, цукровий діабет типу 2, апелін, ФНП- α , еластаза-1.

Хронічний панкреатит (ХП) є розповсюдженим захворюванням у клінічній практиці, а також одним з найбільш проблемних за діагностикою, визначенням лікувальної тактики та прогнозом. Протягом останніх 30 років у світі спостерігається підвищення частоти випадків панкреатиту як гострого, так і хронічного, більше ніж у 2 рази, поширеність захворювань підшлункової залози (ПЗ) серед дорослого населення за останні 10 років зросла у 3 рази, а серед підлітків — більше ніж у 4 рази.

ХП являє собою групу хронічних захворювань ПЗ, переважно запального характеру, з фазово-прогресуючими вогнещевими, сегментарними чи дифузними дегенеративно-деструктивними змінами, атрофією залозистих елементів (панкреацитів) і заміщенням їх сполучною тканиною; змінами у протоковій системі ПЗ з утворенням кіст і конкрементів, з різним ступенем порушення екзо-

та ендокринної функції ПЗ. Патоморфологічною особливістю ХП є запальна клітинна інфільтрація та розвиток фіброзу ПЗ. Підвищена кількість нейтрофілів і макрофагів у ПЗ є результатом запалення паренхіми ПЗ, ураження ацинарних клітин та фіброзу [3, 19].

В основі фіброгенезу ПЗ лежить накопичення колагену та інших протеїнів позаклітинного матриксу (extracellular matrix, ECM), які продукуються активованими панкреатичними зірчастими клітинами (pancreatic stellate cells, PSCs).

Відомо, що жирова тканина являє собою ендокринний орган, який складається з певних клітин – адипоцитів. В жировій тканині регулювання метаболічних процесів знаходиться під безпосереднім впливом гормонів, цитокинів та інших факторів [4].

В білій жировій тканині синтезується велика кількість сигнальних речовин, а саме лептин, фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) [5], інтерлейкіни (IL)-6 [20], IL-8 [20] і відповідні розчинні рецептори. Серед постійно зростаючої кількості описаних речовин, які секретуються адипоцитами, також можна назвати ангіотензиноген, ангіотензин-II, інгібітор активатора плазміногену-1, адипонектин, апелін.

Таким чином, біла жирова тканина знаходиться в центрі системи аутокринних, паракринних та ендокринних сигнальних речовин. Існують декілька вказівок на те, що порушення регуляції синтезу та секреції адипоцитокінів впливає на розвиток метаболічних захворювань, таких як метаболічний синдром, цукровий діабет (ЦД) типу 2, а також на формування та прогресування ремоделювання ПЗ при ХП.

Останнім часом велику увагу приділяють нещодавно відкритому адипоцитокіну апеліну та G-білковому рецептору апеліну (organ G protein-coupled receptor, APJ), які були відкриті у 1993 р. O'Dowd V.F. та колегами в процесі пошуку рецепторів до вазопресину. У 1998 р. апелін був ідентифікований Tatamoto K. та колегами [10]. Фрагменти апеліну із 36, 17, 13 амінокислотних залишків, що містять N-термінальний піроглутаматний апелін-13 (Pug 1 —

апелін-13), мають біологічну активність *in vivo*, також синтетично отриманий фрагмент із 12 амінокислот із С-термінальної частини може також активувати рецептор [9].

Доведено, що комплекс апелін-АРJ експресується у шлунково-кишковому тракті та ПЗ [15, 16]. Є дані, що апелін спричиняє вплив на екзокринну панкреатичну секрецію [8]. Окрім того, апелін здійснює широку протизапальну активність у всьому організмі.

Ряд досліджень показали значні підвищення експресії панкреатичного апеліну та АРJ при індукції експериментального гострого панкреатиту та ХП у мишей. Наприклад, під час церулеїн-індукованого гострого панкреатиту експресія апеліну та АРJ підвищувалась у 7 разів, а на моделі ХП експресія апеліну та АРJ підвищувалась у 46 та 80 раз, відповідно. Максимальне підвищення рівнів експресії апеліну та АРJ було у мишей з ХП, ніж з поодинокими епізодами гострого панкреатиту. Гострий панкреатит та ХП є запальними захворюваннями, що стимулюють підвищені рівні експресії апеліну та АРJ [4, 5], які є ланкою призупинення патологічних змін у ПЗ.

Доведено, що комплекс апелін-АРJ експресується у острівцях та ацинарних клітинах [12]. Цікавим є факт, що відповідно до відносної величини апеліну, апелін, синтезований у PSCs, являє собою основне джерело синтезу цього адипокіну за аутокриним / паракриним шляхами при ХП.

Результати попередніх досліджень виявили, що гіпоксія та підвищені рівні прозапальних цитокінів підвищують експресію апеліну при ХП [5, 17].

Характерною особливістю ХП є підвищені синтез та депонування ЕСМ-асоційованих білків. Базуючись на результатах досліджень, можна сказати, що панкреатичний комплекс апелін-АРJ функціонально регулює процеси фіброзування ПЗ при ХП. Ця гіпотеза була підкріплена виявленням високої експресії колагену-1 α_1 , колагену IV та рівнів протеїнів у мишей з ХП. Окрім того, лікування апеліном індукованого ХП призводило до зниження рівнів колагену-1 α_1 , а під час однотижневого відновлення виявлялось зменшення ступеню фіброзу ПЗ, який оцінювався за кількістю балів забарвлення фібронектину. На

відміну від пригнічуючої дії апеліну на фіброз ПЗ, у печінці апелін стимулює фіброз [11].

Усе вищезазначене показує, що апелін має сильний інгібуючий вплив на запальний процес при ХП. Інфільтрація нейтрофілами та макрофагами є дуже важливою характеристикою ХП, в результаті чого відбувається паренхиматозне ураження ПЗ [3, 13, 20]. Є дані, що апелін-індуковане пригнічення нейтрофілів може бути одним із механізмів зниження панкреатичного фіброзу. Апелін знижує індуковану запаленням в ПЗ активацію транскрипційного ядерного фактору каппа-В (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) в ацинарних клітинах, що призводить до зменшення експресії генів імунної відповіді, апоптозу клітин ПЗ. Є дослідження, які показують, що апелін здійснює інгібуючу дію на панкреатичну активацію NF- κ B при гострому та ХП [20]. Нещодавні дослідження показали, що тривала активація NF- κ B у трансгенних мишей призводить до ХП [7], а апелін-індуковане зниження рівнів ЕСМ були пов'язані за часом з апелін-індукованим зниженням панкреатичної NF- κ B, що також підтверджується і на людській ПЗ [7].

Ці дані свідчать про те, що панкреатична апелінергічна система є одним із важливих компонентів захисної системи ПЗ, яка має змогу призупинити запальні та фібротичні зміни при ХП [6].

На цей час перелік цитокінів включає кілька десятків різних найменувань. При ХП існує досить виражений дистанційний ефект, який дають такі цитокіни, як ІЛ-6, ІЛ-1 β , і, особливо, ФНП- α .

При вираженому запальному процесі, що супроводжується змінами показників гострофазової відповіді, підвищується рівень ФНП- α .

Клінічні наслідки багатьох захворювань залежать від балансу продукції прозапальних та протизапальних цитокінів. Все більшу увагу на теперішній час приділяють вивченню поліморфізму генів, які впливають на рівень експресії та, отже, на імунну відповідь. В експериментальних умовах в тканині ПЗ імуногістохімічним методом показана експресія ФНП- α як в ацинарних клітинах, так і в інфільтруючих клітинах. Це вказує на те, що тканинна експресія ФНП- α

грає роль у виникненні ХП. При ХП ключовими медіаторами запуску запальної реакції є цитокини: IL-1- β , ФНП- α , IL-6.

При моделюванні ХП доведено, що в ацинарних клітинах відбувається активація генів ФНП- α , IL-6, IL-8, фактору активації тромбоцитів, та вміст відповідних білків при загостренні ХП протягом декількох годин у тканині ПЗ різко зростає. Внаслідок цього відбувається міграція нейтрофілів у вогнище запалення через стінку посткапілярних венул. При цьому ступінь лейкоцитарної інфільтрації ПЗ корелює з виразністю системної запальної відповіді та тяжкості ХП [16].

У дослідженнях відмічено достовірне збільшення ФНП- α у крові хворих на рецидивуючий ХП, причому більш високі рівні відмічені у хворих на алкогольний ХП. Існують дані про достовірну різницю рівнів ФНП- α у плазмі хворих на ХП різної етіології, про можливість диференційної діагностики різних етіологічних форм ХП за допомогою дослідження плазмових концентрацій ФНП- α . Існують дані, про підвищення рівня ФНП- α не тільки в період загострення, але й фазу ремісії, що свідчить про продовження запального процесу у ПЗ. Це має принципове значення з позиції діагностики й оцінки ступеню тяжкості захворювання, а також лікування хворих в міжрецидивний період та у профілактиці наступного загострення ХП [5].

Отримані у результаті узагальнення сучасної літератури дані дозволяють виявити роль деяких адипоцитокінів (апеліну, ФНП- α) у розвитку та прогресуванні ремоделювання ПЗ, особливо при ХП на тлі ЦД типу 2.

Ціль дослідження – вивчення взаємозв'язків між концентраціями апеліну, ФНП- α у плазмі крові та рівнями фекальної панкреатичної еластази-1 у хворих на ХП, ЦД типу 2 та при їх поєднанні.

Матеріали і методи

В умовах гастроентерологічного і ендокринологічного відділень КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня - центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» міста Харкова було обстежено 49 хворих (22 чоловіка та 27 жінок) середнім віком $56,77 \pm 1,79$ років. Хворі були поділені на 3 групи: 14 хворих на

ХП склали 1-у групу; 15 хворих з ЦД типу 2 – 2-у групу і 20 хворих з поєднанням цих нозологій склали 3-ю групу. Всі досліджувані пацієнти мали нормальну масу тіла. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, що були репрезентативні за віком і статтю.

Діагноз ХП встановлювали на підставі скарг, анамнезу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р., який був оновлений наказом №638 від 10.09.2014 р. В основі класифікації хворих на ХП використовувалася Міжнародна класифікація хвороб та причин смерті 10-го перегляду. Діагноз ЦД встановлювали відповідно до класифікації порушень глікемії ВООЗ (1999 р., перегляд 2006 р.) та наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р.

Критеріями виключення при проведенні дослідження були: наявність у хворих нейропсихічної патології, яка може впливати на комплайнс між пацієнтом та дослідником; наявність алкоголізму, калькульозного холециститу, супутніх тяжких нефропатій, тяжкої кардіальної та онкологічної патології; відсутність згоди хворих на участь у дослідженні. Всім пацієнтам було проведено вимірювання маси тіла, росту. Оцінку трофологічного статусу проводили за рекомендаціями ВООЗ (1997) за індексом маси тіла (ІМТ). ІМТ визначався за формулою: $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{рост}^2(\text{м})$ та вимірювався в $\text{кг}/\text{м}^2$. При ІМТ 18,5-24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ масу тела оцінювали як нормальну.

Ступень виразності зовнішньо-секреторної недостатності ПЗ (ЗНПЗ) визначалась за рівнем фекальної панкреатичної еластази-1 за допомогою імуноферментного методу (набір ScheVo-Tech, Gissen, Germany).

Рівень ФНП- α визначався імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Вектор-бест» (Росія). Рівень апеліну (С-термінальний пептид) визначався імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реагентів RayBio® Human/Mouse/Rat Apelin C-Terminus Enzyme Immunoassay Kit, RayBiotech, Inc.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізів з використанням пакетів програм Statistica версія 6.0.

Для порівняння середніх у декількох групах використовувався дисперсійний аналіз [1, 2], який є найбільш загальним методом порівняння середніх, оскільки у порівнянні з іншими методами є найбільш ефективним і для малих вибірок більш інформативним.

Використання дисперсійного аналізу передбачає нормальність розподілу вибірок та однорідність їх дисперсій в кожній групі порівняння. Нормальність розподілу вибірок, які вивчаються, перевірялась за допомогою критерію Шапіро-Уилкса [2], а однорідність дисперсій – критерієм Левена [2]. Однак остання умова не була виконана, приймаючи до уваги робастість дисперсійного аналізу, а саме, можливість його використання навіть при якому порушенні початкових передбачень, були проведені оцінки вибірових середніх трьох вибірок. При цьому міжгрупові порівняння виконувались з використанням критерію Тьюкі для нерівних обсягів вибірок.

Оскільки умова однорідності дисперсій у групах порівняння не виконувалось, для перевірки отриманих результатів використовувався і непараметричний критерій Краскела-Уолліса [2], коли порівняння середніх в декількох групах проводилось при порівнянні рангів для всіх груп. Обидва підходи показали повний збіг.

Порівняння частот наявності чоловіків та жінок у досліджуваних групах виконувалось за допомогою біноміального критерію [4] та показало повну однорідність груп за статтю.

Результати та обговорення

Згідно з даними, наведеними в табл.1, середній вік пацієнтів з ХП склав $(50,36 \pm 3,53)$ років, з ЦД типу 2 – $(55,07 \pm 2,89)$ років, з поєднаним перебігом ХП та ЦД типу 2 – $(55,25 \pm 1,33)$ років. Середня тривалість ХП у хворих 1-ої групи склала $(9,5 \pm 1,79)$ років, у хворих 3-ої групи – $(5,45 \pm 0,74)$ років. Середня

тривалість ЦД типу 2 у хворих 2-ої групи склала ($12,13 \pm 1,54$) років, у хворих 3-ої групи – ($7,85 \pm 0,92$) років.

Таблиця 1. Антропометричні показники у досліджуваних хворих ($M \pm m$)

Показник	Група 1: хворі на ХП n= 14	Група 2: хворі на ЦД n= 15	Група 3: хворі на ХП + ЦД n= 20	Контрольна група n= 20
Вік, років	$50,36 \pm 3,53$	$55,07 \pm 2,89$	$55,25 \pm 1,34$	$49,55 \pm 0,73$
Стаж ЦД, років	-	$12,13 \pm 1,54$	$7,85 \pm 0,92$	-
Стаж ХП, років	$9,5 \pm 1,79$	-	$5,45 \pm 0,74$	-
Стать (ч/ж)	9/5	7/8	6/14	10/10

Серед хворих з ізольованим ЦД типу 2 та поєднаним перебігом ХП та ЦД типу 2 переважали особи жіночої статі, а при ізольованому перебігу ХП частка жінок була значно менша. ЦД типу 2 підсилював «панкреатотоксичність» жіночої статі та комплексу гормонально-метаболических чинників, що безпосередньо спричинювали більшу поширеність ХП у осіб жіночої статі (табл.1).

Відмічено достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня еластази-1 у хворих на ХП та з поєднаним перебігом ХП та ЦД типу 2 у порівнянні з групою контролю з найменшими показниками в групі з поєднаним перебігом ХП та ЦД типу 2, що пов'язане з структурно-функціональними змінами ПЗ, а саме наявністю ЗНПЗ, яка є наслідком процесів ремоделювання ПЗ, а саме запальних та фібротичних змін тканини ПЗ (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст апеліну, еластази-1 та ТНФ- α у досліджуваних хворих ($M \pm m$)

Показник	Група 1: хворі на ХП n= 14	Група 2: хворі на ЦД n= 15	Група 3: хворі на ХП + ЦД n= 20	Контрольна група n= 20
Апелін, пг/мл	$254,5 \pm 18,7^{* \#}$	$262,8 \pm 8,3^{*}$	$310,2 \pm 13,2^{* \#}$	$171 \pm 8,2$
Еластаза-1, мкг/г	$155,5 \pm 19,7^{*}$	$190,9 \pm 3,3^{\#}$	$141,3 \pm 5,9^{* \#}$	$204,9 \pm 1$
ФНП- α , пкг/мл	$47,4 \pm 6^{*}$	$38,6 \pm 3,8^{*}$	$54,4 \pm 5,1^{*}$	$17,2 \pm 1,2$

Примітка. * Різниця з групою контролю статистично значуща ($p < 0,05$).

Різниця між досліджуваними групами статистично значуща ($p < 0,05$).

Відмічено достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня апеліну у всіх досліджуваних хворих у порівнянні з групою контролю з найбільшими

показниками в 3 групі хворих, які значно ($p < 0,05$) відрізнялися від показників адипоцитокінів у 1 та 2 груп (табл. 2). Вірогідною була різниця між пацієнтами 1-ї та 3-ї груп (табл. 2).

Рівень ФНП- α у пацієнтів всіх досліджуваних груп вірогідно перевищував контрольні значення. Підвищений рівень ФНП- α у хворих з поєднаним перебігом ЦД типу 2 та ХП достовірно перевищував цей показник у хворих з ізольованими ХП та ЦД типу 2.

Проведений кореляційний аналіз показав наявність достовірного кореляційного зв'язку між апеліном, еластазою-1 та ФНП- α у всіх досліджуваних групах. Виявлено наявність кореляційного зв'язку між апеліном та еластазою-1 ($r = -0,78$, $p = 0,0007$ - 1 група; $r = -0,5$, $p = 0,06$ - 2 група; $r = -0,63$, $p = 0,0027$ - 3 група).

Фекальна панкреатична еластаза-1 являє собою неінвазивний маркер діагностики ХП, який оцінює ступінь ЗНПЗ, а опосередковано характеризує процеси ремоделювання ПЗ, а саме фіброзну та жирову перебудову паренхіми ПЗ. Виявлені негативні кореляційні взаємозв'язки між апеліном та еластазою-1 у всіх досліджуваних групах свідчать о здібності даного адипоцитокіну приймати участь у процесах ремоделювання ПЗ.

Наявність ХП супроводжується різкою активацією адипоцитокінів апеліну та ФНП- α , що пов'язано зі стимуляцією синтезу білків гострої фази, синтезу колагену та розвитку запального процесу у ПЗ.

ФНП- α викликає формування феномену інсулінорезистентності та абдомінального розподілу жирової клітковини як одного з маркерів синдрому інсулінорезистентності, що підтверджується сильним кореляційним зв'язком у групі ізольованого ЦД типу 2. Пряма асоціація рівня ФНП- α з рівнем апеліну вказує на метаболічну обумовленість гіперреактивності цитокінової ланки імунорегуляції при цих захворюваннях.

Ймовірно, у хворих на ЦД типу 2 додатковим показником розвитку ремоделювання ПЗ є гіперадипоцитокінемія. Високодостовірні кореляційні

зв'язки між апеліном, ФНП- α та еластазою-1 в усіх групах хворих можуть свідчити про взаємопотенціюючу роль цих чинників у розвитку ХП.

Висновки.

1. У хворих з ізольованим ХП виявляється помірна гіпераадіпоцитокінемія.
2. У хворих з ізольованим ЦД типу 2 виявляється виражена гіперапелінемія, тоді як рівні ФНП- α підвищувалися помірно.
3. У хворих з поєднаним перебігом ХП та ЦД типу 2 виявлені максимально високі рівні гіперадіпоцитокінемії, поряд з найнижчими показниками ЗНПЗ.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямком є дослідження участі гормонів жирової тканини з різним спектром дії в патогенезі ХП, зокрема при поєднанні з ЦД типу 2. Вивчення динаміки змін цих показників дасть змогу оптимізувати відповідні діагностичні стратегії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика для инженеров и научных работников — 2 издание исправленное.- М.: ФИЗМАТЛИТ.-2012.- 816 с. Kobzar A.I. Applied mathematical statistics for engineers and scientists – edition 2 revised.- М.: Physmathlit.-2012.- 816 p.
2. Рунион Р. Справочник по непараметрической статистике: современный подход / Пер. с англ. Е.З. Демиденко.- М. : Финансы и статистика, 1982.- 198 с. Runyon R. Nonparametric statistics – a contemporary approach by Addison-Wesley Publishing Company, USA, 1977/ Translation from English E. Demidenko.- Moscow: Finns and statistics, 1982.- 198 p.
3. 15 Braganza J.M. Chronic pancreatitis / J.M. Braganza, S.H. Lee, R.F. McCloy, M.J. McMahon // Lancet.- 2011.-Vol. 377.-P.1184–1197.
4. 21 Dray C. The Intestinal Glucose-Apelin Cycle Controls Carbohydrate Absorption 1 in Mice / C. Dray et all. // Gastroenterology.-2013.-№144(4):7.- P.71-80.

5. 23 Glassford A.J. HIF-1 regulates hypoxia- and insulin-induced expression of apelin in adipocytes / A.J. Glassford, P. Yue, A.Y. Sheikh, H.J. Chun et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*-2007.-Vol. 293.-E1590–E1596.
6. 26 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.
7. 29 Huang H. Activation of nuclear factor- κ B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice / H. Huang, Y. Liu, J. Daniluk, S. Gaiser et al. // *Gastroenterology.*-2013.-Vol. 144.-P. 202–210.
8. 32 Kapica M. The effect of exogenous apelin on the secretion of pancreatic juice in anaesthetized rats / M. Kapica, A. Jankowska, H. Antushevich et al. // *J. Physiol. Pharmacol.*-2012.- Vol. 63.- P. 53–60.
9. 35 Langelaan D.N. Structural insight into G-protein coupled receptor binding by apelin / D.N. Langelaan, E.M. Bebbington, T. Reddy, J.K. Rainey // *Biochemistry.* — 2009. — Vol. 48. — P. 537–548.
10. 37 Margathe J.-F. Structure–Activity Relationship Studies toward the Discovery of Selective Apelin Receptor Agonists // J.-F. Margathe X. Iturrioz, R. Alvear-Perez, et al. // *Journal of Medicinal Chemistry.* — 2014. — Vol. 57(7). — P. 2908–2919.
11. 38 Melgar-Lesmes P. Apelin mediates the induction of profibrogenic genes in human hepatic stellate cells / P. Melgar-Lesmes, G. Casals, M. Pauta, J. Ros et al.// *Endocrinology.*-2010.-Vol. 151.- P. 5306–5314.
12. 41 Nishida M. The role of apelin on the alleviative effect of angiotensin receptor blocker in unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis / M. Nishida, Y. Okumura, T. Oka, K. Toiyama et al. // *Nephron. Extra.*-2012.- Vol. 2.- P. 39–47.
13. 42 Orlichenko L.S. Transcriptional regulation of CXC-ELR chemokines KC and MIP-2 in mouse pancreatic acini / L.S. Orlichenko et al // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*-2010.- Vol. 299.- G867–876.

14. 43 Pchejetski D. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1 / D. Pchejetski, C. Foussal, C. Alfarano, O. Lairez et all. // Eur. Heart J.-2012.-Vol. 33.- P. 2360–2369.
15. 44 Pope G.R. Central and peripheral apelin receptor distribution in the mouse: species differences with rat / G.R. Pope, E.M. Roberts, S.J. Lolait, A.M. O'Carroll //Peptides.-2012.-Vol. 33.- P.139–148.
16. 45 Ringstrom C. Apelin is a novel islet peptide / C. Ringstrom, M.D. Nitert, H. Bennet, M. Fex et all.// Regul. Pept.-2010.-Vol. 162.- P. 44–51.
17. 46 Ronkainen V.P. Hypoxia inducible factor regulates the cardiac expression and secretion of apelin / V.P. Ronkainen, J.J. Ronkainen, S.L. Hanninen et all. // FASEB J.-2007.-Vol. 21.- P. 1821–1830.
18. 50 Siddiquee K. Apelin protects against angiotensin II-induced cardiovascular fibrosis and decreases plasminogen activator inhibitor type-1 production / K. Siddiquee, J. Hampton, S. Khan et all. // J. Hypertens.- 2011.-Vol. 29.- P. 724–731.
19. 54 Thrower E.C. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury / E.C. Thrower, F.S. Gorelick, S.Z. Husain // Curr. Opin. Gastroenterol.-2010.-Vol. 26.- P. 484–489.
20. 55 Treiber M. Myeloid, but not pancreatic, RelA/p65 is required for fibrosis in a mouse model of chronic pancreatitis / M. Treiber, P. Neuhofer, E. Anetsberger et all. // Gastroenterology.- 2011.-Vol. 141.- P. 1473–1485.

Гиперадипоцитокинемия – маркер ремоделирования поджелудочной железы при хроническом панкреатите на фоне сахарного диабета типа 2.

Проф., д.м.н. Л.В. Журавлева, асс., к.м.н. Ю.А. Шеховцова

Резюме. Цель исследования - изучение взаимосвязей между концентрациями апелина, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) в плазме крови и уровнями фекальной панкреатической эластазы-1 у больных хроническим панкреатитом (ХП), сахарным (СД) диабетом типа 2 и при их сочетании. Материалы и методы. Было обследовано 49 больных (22 мужчины и 27 женщин, средний возраст $56,77 \pm 1,79$ лет) с ХП, СД типа 2 и при их сочетании. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Результаты и обсуждение. Установлены достоверные

корреляционные связи между уровнями апелина и ФНО- α и отрицательные связи между апелином и фекальной панкреатической эластазой-1, а также повышение содержания этих адипоцитокинов наряду с ухудшением экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ).

Выводы. Гиперадипоцитокинемия и ее связь с показателями функционального состояния ПЖ могут влиять на прогрессирование патологического процесса в ПЖ, что дает возможность расценивать эти показатели как маркеры ремоделирования ПЖ при ХП на фоне СД типа 2.

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет типа 2, апелин, ФНО- α , эластаза-1.

Hyperadipocytokinaemia – marker of remodeling of the pancreas in chronic pancreatitis with type 2 diabetes mellitus

Prof. L.V. Zhuravlyova, as. Y.O. Shekhovtsova

Resume. Purpose - to study the relationship between the plasma concentrations of apelin, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and levels of fecal pancreatic elastase-1 in patients with chronic pancreatitis (CP), type 2 diabetes mellitus (DM) and their combination. Materials and methods. The investigation involved 49 patients (22 men and 27 women, mean age $56,77 \pm 1,79$ years) with CP, type 2 DM and their combination. The control group included of 20 healthy individuals. Results and discussion. Significant correlations between the levels of apelin and TNF- α and negative links between apelin and fecal pancreatic elastase-1 were founded. The increased levels of these adipocytokines, along with the deterioration of the exocrine function of the pancreas were founded. Conclusions. Hyperadipocytokinaemia and the relationship of it with indicators of the functional state of the pancreas may affect the progression of the pathological process in the pancreas, that gives the opportunity to regard these indicators as markers of remodeling of the pancreas at CP on the background of type 2 DM.

Key words: chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus, apelin, TNF- α , elastase-1