

## Глікемічні порушення при гострому панкреатиті: значення мікроструктурних змін паренхіми підшлункової залози

В. П. Андрющенко, М. М. Тутка, В. В. Куновський

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

## Glycemic disorders in acute pancreatitis: significance of microstructural changes of pancreatic parenchyma

V. P. Andriushchenko, M. M. Tutka, V. V. Kunovskyi

Danylo Galytskyi Lviv National Medical University

### Реферат

**Мета.** Вивчити характер та особливості патогістологічних змін тканин підшлункової залози на аутопсійному матеріалі, зокрема, її ендокринного апарату при гострому некротичному панкреатиті та з'ясувати зв'язок між встановленими змінами і виникненням гіперглікемії.

**Матеріали і методи.** Здійснено патогістологічне дослідження 48 препаратів підшлункової залози на аутопсійному матеріалі 11 померлих пацієнтів із гострим некротичним панкреатитом методом світлової мікроскопії.

**Результати.** Встановлено мікроструктурні порушення ацинарного апарату підшлункової залози з наявністю різного ступеня поширеності та глибини некрозу паренхіми органа, а також парапанкреатичної клітковини. Констатовано появу елементів сполучної тканини та вогнищового і дифузного склерозування з початком формування несправжніх кіст. При цьому структура панкреатичних островців (острівців Лангерганса) залишалась незмінною.

**Висновки.** Прояви гіперглікемії в перебігу захворювання імовірно не пов'язані з руйнуванням ендокринного апарату органа.

**Ключові слова:** гострий некротичний панкреатит; мікроструктурні зміни; екзо- і ендокринний апарат залози; гіперглікемія.

### Abstract

**Objective.** To study the character and peculiarities of pathohistological changes of pancreatic tissues on the autopsy material, including its endocrine apparatus in acute necrotic pancreatitis, using method of the light microscopy.

**Materials and methods.** Pathohistological investigation of 48 preparation of pancreatic gland was performed on the autopsy material in 11 dead patients with an acute necrotic pancreatitis, using method of the light microscopy.

**Results.** There was established the presence of microstructural disorder of pancreatic acinar apparatus with various degree of spread and depth of the organ parenchyma necrosis, as well as parapancreatic cellular tissue. With beginning of the false pancreatic cysts formation there was demonstrated occurrence of the connective tissue elements, as well as focal and diffuse sclerosing, while the structure of islets of Langerhans remained unchanged.

**Conclusions.** The signs of hyperglycemia in the disease course may be not connected with destruction of the organ endocrine apparatus.

**Keywords:** acute necrotic pancreatitis; microstructural changes; the exo- endocrine apparatus of the gland; hyperglycemia.

Гострий панкреатит (ГП) – одне з найбільш складних, прогностично малосприятливих та нерідко життєво небезпечних гострих захворювань органів черевної порожнини [1–3].

У матеріалах Американської і Всесвітньої асоціацій панкреатологів (Маямі, США) констатується, що ГП є основним видом гастроентерологічної патології з інцидентністю 13–45 нових хворих на 10 000 населення, при цьому 270 000 хворих потребують лікарняної допомоги з летальністю при тяжкому клінічному перебігу захворювання до 30%. Матеріальні витрати на лікування даної категорії хворих обчислюються у 2,5 більйона доларів щорічно (Working Group JAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013) [4].

Проблема ГП екстраполюється не тільки на суто медичні аспекти, а й на не менш важливий соціально-економічний контекст у зв'язку з домінуванням серед пацієнтів чоловіків працездатного віку, тривалим терміном лікування, значними витратами на медикаментозну терапію, втратою працездатності з нерідкою подальшою інвалідизацією навіть у разі одужання [5–7].

В оновленій класифікації ГП, прийнятій консенсусом (Атланта – 2012), виокремлюються три ступені тяжкості патологічного процесу, зокрема, легкий, помірно тяжкий та тяжкий ГП. При помірно тяжкому перебігу захворювання поряд з місцевими проявляються і системні транзиторні (впродовж 24–48 год) ускладнення, а тяжкий ГП

характеризується сталими/тривалими розладами з боку основних систем організму пацієнта [8].

На V конгресі Всесвітнього товариства невідкладної хірургії, який відбувся у 2018 р. (Бертіноро, Італія), було погоджено детерміновану класифікацію захворювання, згідно з якою для оцінювання тяжкості патологічного процесу, попри визначення «тяжкий», запропоновано дефініцію «критичний» ГП також із наявністю системних ускладнень [9]. При цьому акцентується увага переважно на менінгеальних, серцево-судинних розладах і дисфункції дихальної та сечової систем. Проте про можливі ендокринні порушення у вигляді змін вуглеводного обміну з проявами гіперглікемії практично не згадується. Хоча зазначені зміни нерідко виникають у пацієнтів із помірно тяжким і особливо з тяжким ГП, що погіршує перебіг захворювання, ускладнює лікувальну тактику, сприяє швидкому приєднанню бактерійного чинника та трансформації первинно асептичного запалення підшлункової залози у гнійно-некротичний панкреатит/парапанкреатит з інтоксикацією, що прогресує, а також вірогідністю розвитку абдомінального сепсису.

Достатньо логічно припустити, що, оскільки при гострому некротичному панкреатиті (ГНП) – панкреонекрозі відбуваються деструкція і втрата життєздатності клітин паренхіми залози, зокрема панкреатоцитів, руйнується і її ендокринний апарат – острівці Лангерганса з порушенням синтезу інсуліну, внаслідок чого і виникає гіперглікемія. А чи має подібне припущення підтвердження за даними патогістологічних досліджень підшлункової залози при ГНП?

Мета дослідження: вивчити характер та особливості патогістологічних змін тканин підшлункової залози на аутопсійному матеріалі, зокрема, її ендокринного апарату при ГНП та з'ясувати зв'язок між встановленими змінами і виникненням гіперглікемії.

## Матеріали і методи дослідження

Наукові публікації стосовно патоморфології підшлункової залози при ГП у переважній більшості містять результати досліджень, виконаних на тваринах з експериментально створеною моделлю захворювання, оскільки забір субопераційного матеріалу пов'язаний не тільки з необхідністю збереження етичних норм, а й з небезпекою виникнення неконтрольованої кровотечі. Тому патогістологічні дослідження виконано на аутопсійному матеріалі, взятому у 11 померлих пацієнтів з гнійно-некротичним середньовогнищевим – у 4 (36,4%) та великовогнищевим – у 7 (63,6%) панкреонекрозом із розвитком гнійно-некротичного парапанкреатиту/параколіту у 8 (72,7%). Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському міському панкреатологічному центрі (база кафедри загальної хірургії). Діагноз захворювання у всіх госпіталізованих пацієнтів встановлювали на підставі даних клінічних, лабораторно-біохімічних та променевих (ультрасонографія, комп'ютерна томографія) методів обстеження. Згідно з критеріями Атланта – 2012 помірно тяжкий ГП констатований у 3 (27,2%) пацієнтів, тяжкий – у 8 (72,7%). У

5 (45,5%) хворих в анамнезі відмічено епізоди ГП, з приводу чого вони проходили стаціонарне лікування з одужанням. На момент госпіталізації у 4 (36,4%) хворих констатовано наявність гіперглікемії у межах від 6,9 до 11,2 ммоль/л, у 7 (63,6%) – від 7,1 до 19,6 ммоль/л. Рівень глікозильованого гемоглобіну (гемоглобіну A1c, HbA1c) коливався у межах від  $(4,68 \pm 0,16)\%$  до  $(9,72 \pm 1,18)\%$ , що потребувало корекції введенням інсуліну.

У 2 (18,2%) пацієнтів спостерігався фульмінатний розвиток захворювання з блискавичним прогресуванням поєднаної панкреатогенної та етанольної інтоксикації без позитивного ефекту від анестезіологічно-реанімаційної інфузійної терапії, що й призвело до смерті упродовж 48 год. У 5 (45,5%) хворих поряд з інтенсивною медикаментозною терапією як етапне втручання застосовано мініінвазивну технологію у вигляді інтервенційної ультрасонографії із встановленням дренажних систем для проточно-промивної санації осередків гнійно-некротичного запалення. У 2 (18,2%) хворих дана методика сприяла обмеженню та демаркації ділянок деструкції залози та парапанкреатичної клітковини з наступною спробою санації з малих доступів. У 3 (27,2%) хворих подібна методика мінімально оптимально стабілізувала їх стан, що у поєднанні з інтенсивною інфузійною терапією дозволило виконати стандартне відкрите втручання у значно кращих умовах. У 4 (36,4%) хворих із підтвердженням (за даними комп'ютерної томографії) інфікованим панкреонекрозом і поширенням гнійно-некротичного процесу у заочеревинному просторі виконане відкрите оперативне втручання з некрсеквестректомією, дренажуванням осередків запалення та повторними етапно-санаційними релапаротоміями. Усі оперовані пацієнти отримували післяопераційне лікування в умовах реанімаційного відділення, однак внаслідок прогресування поліорганної недостатності (7), тромбоемболії легеневої артерії (1) та серцево-судинної слабкості (1) настала смерть.

*Методика патогістологічного дослідження аутопсійного матеріалу:* Фрагменти підшлункової залози, взяті для патогістологічного дослідження, фіксували у 10% розчині формаліну. Шматочки тканин зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації та ортоксилі. Після цього їх заливали у парафін і виготовляли гістологічні зрізи за загальноприйнятою методикою. Препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином.

Вивчено 48 препаратів. Оцінювали характер змін ацинарних структур паренхіми залози, клітин ендокринного апарату – острівців Лангерганса, сполучнотканинних елементів як ознак хронізації процесу або утворення несправжніх кіст, а також стан парапанкреатичної клітковини.

Для фотографічного підтвердження даних використовували мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000 (збільшення 40, 100 та 400).

## Результати

При макроскопічному огляді аутопсійного матеріалу констатовано, що підшлункова залоза була збільшеною,

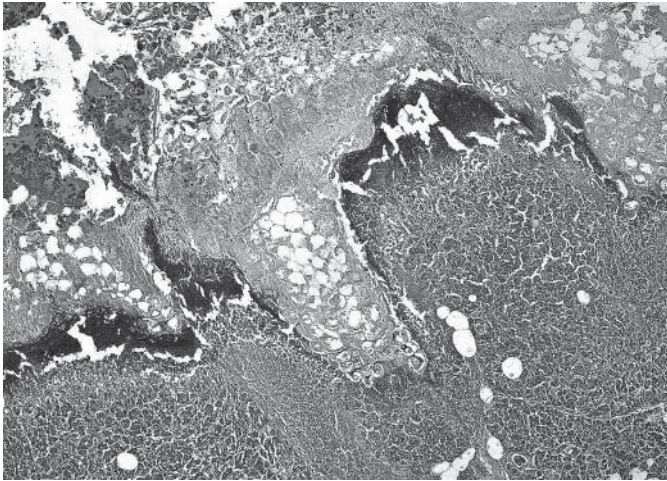


Рис. 1. Мікрофото.

ГП: у підшлунковій залозі широкі ділянки некрозу і крововиливи, помірно виражена дифузна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами.  
Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 40.

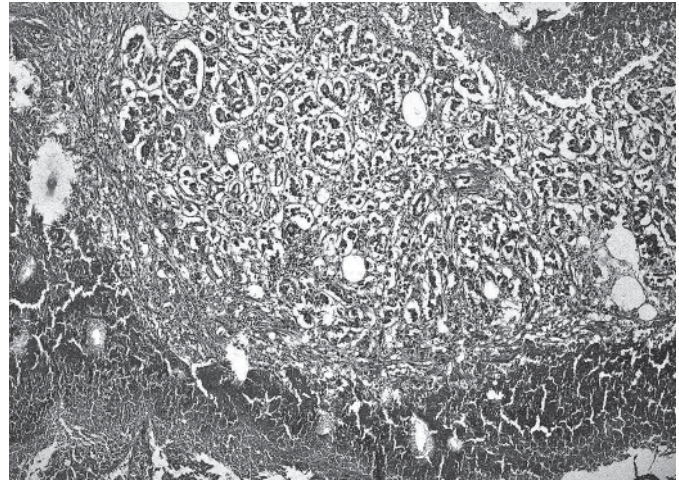


Рис. 2. Мікрофото.

ГП: у підшлунковій залозі значні ділянки некрозу, навкруги яких помірно виражена дифузна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами.  
Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 100.

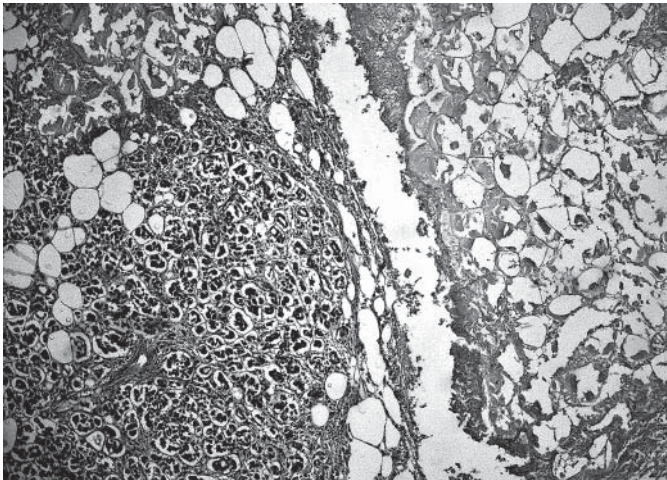


Рис. 3. Мікрофото.

ГП: вогнища некрозу в паренхімі підшлункової залози та широкий некроз у парапанкреатичній жировій тканині (стеатонекроз).  
Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 100.

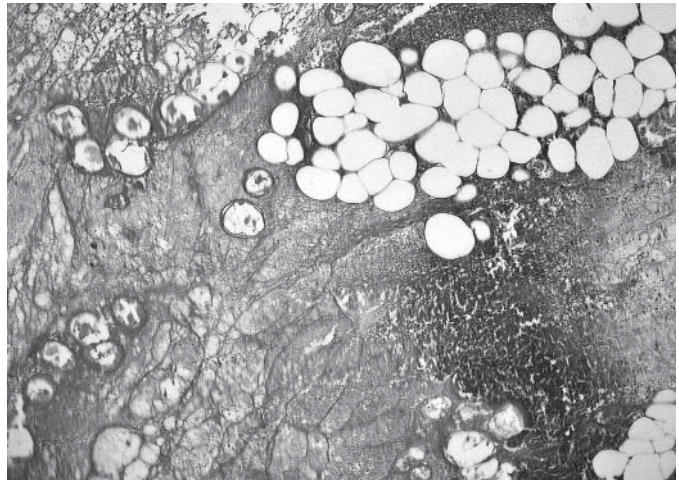


Рис. 4. Мікрофото.

ГП: ділянки некрозу в парапанкреатичній заочеревинній жировій тканині (стеатонекроз).  
Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 100.

набряклою або ущільненою. В ній та у парапанкреатичній жировій клітковині виявлялись різні за формою і величиною темно-червоні, сіро-коричневі, а інколи й чорні ділянки некрозу тканин. Спостерігали різного ступеня вираженості запальну інфільтрацію як паренхіми, так і капсули органа з вогнищевими та зливними крововиливами, а також виражено ін'єковані судини. При масивних зонах панкреонекрозу виявлялись ділянки часткового «розплавлення» органа, які втрачали звичайну консистенцію і ставали тістоподібними. Окремі ділянки підшлункової залози за межами некротичного ураження зберігали звичайну будову.

У разі гострого запального процесу на фоні хронічного панкреатиту (після перенесених раніше гострих епізодів захворювання) макроскопічно спостерігались білуваті ділянки сполучної тканини щільної консистенції

з вогнищевими крововиливами поряд із некротично зміненними зонами.

В окремих препаратах темно-червоного, сіро-жовтого і чорного кольору вогнища та ділянки знаходились також у прилеглій до залози заочеревинній жировій клітковині. За межами патологічно змінених тканин інші тканини мали звичайну будову.

При проведенні патогістологічних досліджень встановлено, що у всіх препаратах спостерігались мікроструктурні зміни паренхіми підшлункової залози, характерні для різного ступеня глибини та поширеності панкреонекрозу. Так, виявлялись широкі зони некрозу ацинарних ділянок з крововиливами та помірно вираженою інфільтрацією нейтрофільними лейкоцитами (рис. 1, 2). При ураженні паренхіми залози та парапанкреатичної клітковини визначались ділянки некрозу/стеатонекрозу у заоче-

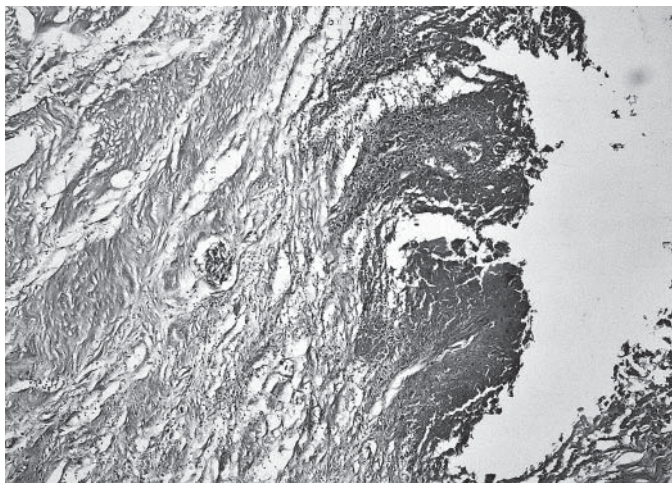


Рис. 5. Мікрофото.  
ГП: у підшлунковій залозі ділянка некрозу, є широкі зони сполучної тканини (склерозу) з формуванням несправжньої кістки.  
Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 100.

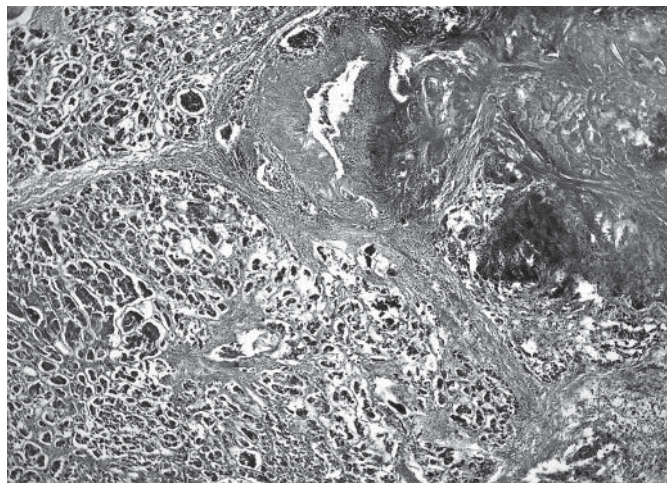


Рис. 6. Мікрофото.  
ГП: у підшлунковій залозі вогнища некрозу, помірно виражений дифузний склероз з початковою стадією формування несправжньої кістки.  
Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 100.

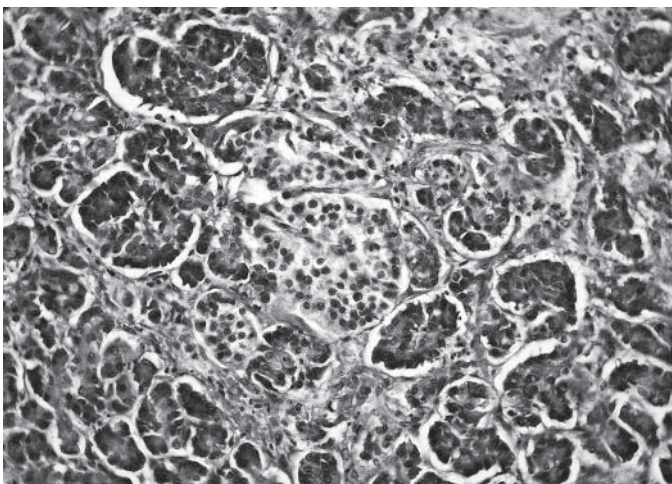


Рис. 7. Мікрофото.  
ГП: поряд з ділянками пошкодженої тканини підшлункової залози панкреатичні острівці різної величини незміненої структури.  
Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400.

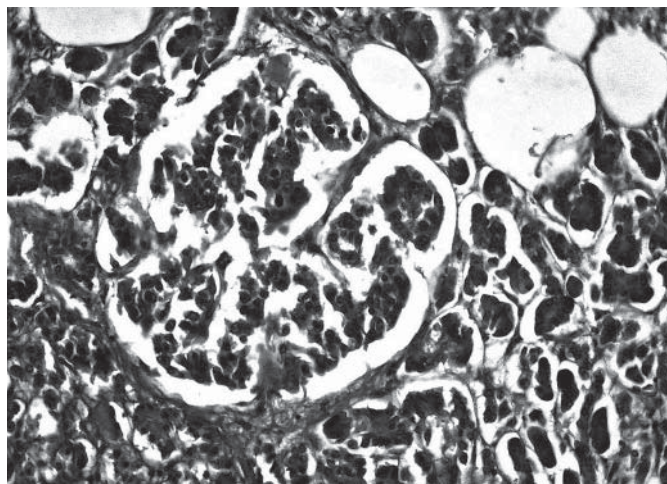


Рис. 8. Мікрофото.  
ГП: панкреатичний острівець звичайної будови в межах зони ураження тканини підшлункової залози.  
Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400.

ревинний жировий клітковині навколо органа (рис. 3, 4). Коли ГП виникав після перенесеного епізоду гострого запалення підшлункової залози, при патогістологічному дослідженні поряд зі змінами, характерними для панкреонекрозу, виявлялись ознаки хронізації процесу з появою елементів сполучної тканини та початковим етапом формування несправжніх кіст підшлункової залози (рис. 5, 6).

Відповідно до сформульованої мети дослідження особливу увагу звертали на стан острівців Лангерганса як структури з ендокринною функцією, яка регулює рівень глікемії. Отримані такі дані. При ГП з морфологічними ознаками панкреонекрозу в оточенні запально змінених тканин острівці Лангерганса зберігали свою мікроструктуру (рис. 7, 8). Навіть у тих померлих пацієнтів, які перенесли в минулому напад ГП, що підтверджувалось патогістологічними ознаками хронізації процесу з наявністю помірно дифузного або локального формування спо-

лучної тканини – склерозування, порушень морфологічної цілісності панкреатичних острівців не визначалось. Спостерігалась лише їх гіпертрофія в окремих препаратах (рис. 9–11).

Отже, результати проведених досліджень надали підстави констатувати, що в клінічному перебігу помірно тяжкого і тяжкого ГП з розвитком панкреонекрозу та некротичного парапанкреатиту значна частка ендокринного апарату підшлункової залози (острівці Лангерганса) зберігала свою морфологічну структуру і ймовірно не була основним чинником порушень вуглеводного обміну у даної категорії пацієнтів.

## Обговорення

З'ясування реальних причин порушення вуглеводного обміну, а саме виникнення гіперглікемії при ГП, є актуальним завданням сучасної панкреатології і, зокрема, її

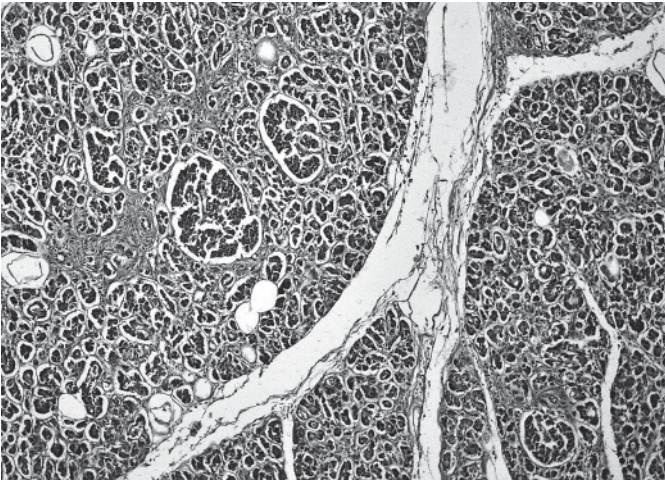


Рис. 9. Мікрофото.  
ГП: у препараті є декілька панкреатичних острівців, один з яких збільшений у розмірах (гіпертрофований), помірно виражений дифузний склероз. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 100.

хірургічної складової. Оскільки перебіг такого небезпечного захворювання, як ГП, ускладнений виникненням гіперглікемії, передбачає необхідність доєднання додаткових лікувальних компонентів та в цілому істотно погіршує прогноз щодо одужання пацієнта. Якщо звернутись до досліджень вітчизняних авторів, то доречно навести патоморфологічні дані, отримані при експериментальному ГП на тваринах, згідно з якими при повторних епізодах набрякової форми захворювання, а також при некротичному панкреонекрозі констатовано руйнування ацинарного апарату залози з розвитком сполучної тканини, однак про стан острівців Лангерганса в цих публікаціях не згадується [10, 11]. В інших працях, присвячених патоморфології підшлункової залози, основна увага акцентується на ролі вільнорадикального окислення білків та ліпідів у виникненні та прогресуванні ГП [12]. Китайські автори [13] на експериментальній моделі ГНП у щурів вивчали патоморфологічні зміни підшлункової залози на мікроскопічному та субмікроскопічному рівнях і оцінювали її ендокринну функцію шляхом визначення рівня глюкози в плазмі крові, а також вмісту інсуліну в  $\beta$ -клітинах методами імуофлуоресценції та імуоцитохімії. Патологічні зміни у вигляді набряку, крововиливів, жирового некрозу, ацинарної деструкції і лейкоцитарної інфільтрації виявлялись тільки в екзокринних сегментах підшлункової залози, в той час як ендокринні острівці – панкреоцити мали вигляд нормальних, а  $\beta$ -клітини містили мічений інсулін. Окремі автори [14] також вказують на малоімовірний зв'язок між рівнем глюкози в крові пацієнтів та наявністю панкреонекрозу.

Однак у цілому виникнення гіперглікемії при ГП і, зокрема, панкреонекрозу асоціюється дослідниками з різними чинниками: наявністю переддіабету, відповіддю на гостру стресову ситуацію, порушенням здатності вивільнення інсуліну, а також впливом медіаторів запалення на панкреатичні острівці, що спотворює функцію  $\beta$ -клітин. Окрім того, це може бути результатом ендотоксемії, пору-

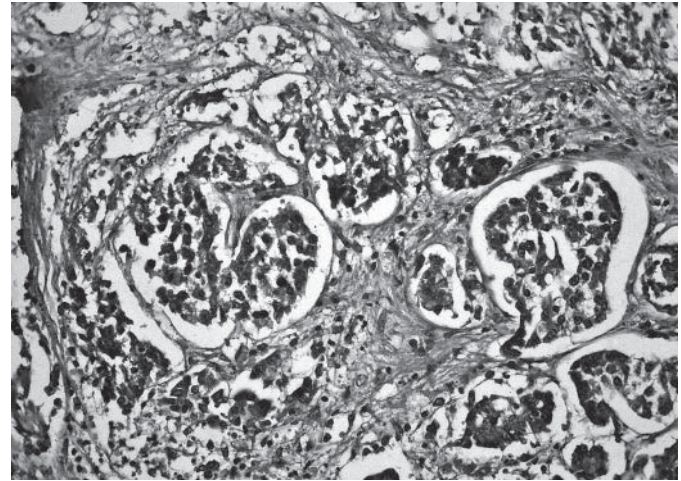


Рис. 10. Мікрофото.  
ГП: декілька панкреатичних острівців різної величини зі збереженою структурою розташовані один біля одного; у тканині підшлункової залози інфільтрація лімфоцитами і нейтрофільними лейкоцитами, помірно виражений дифузний склероз. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 400.

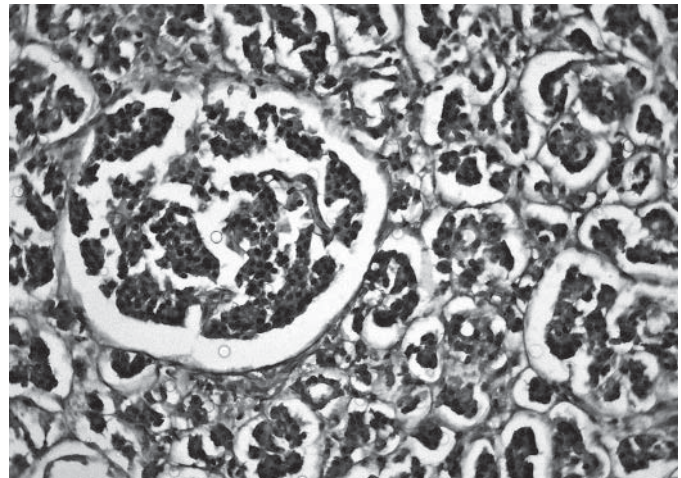


Рис. 11. Мікрофото.  
ГП: у підшлунковій залозі незначно виражений дифузний склероз, є два панкреатичні острівці, один з яких збільшений у розмірах (гіпертрофований). Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 400.

шення мікроциркуляції зі зниженням інтенсивності місцевого кровообігу, а також пригнічення зовнішньосекреторної активності підшлункової залози [15–17].

Отже, правдоподібно, що незалежно від етіологічних чинників розвитку ГНП перша подія – виникнення запалення та морфологічні зміни завжди відбуваються в ацинарному апараті екзокринної тканини підшлункової залози. Оскільки ж екзокринна й ендокринна частини органа пов'язані анатомічно і функціонально, то і порушення вуглеводного обміну, яким є гіперглікемія, може виникати при ще незмінній мікроструктурі острівців Лангерганса.

## Висновки

1. При ГНП відбуваються мікроструктурні порушення ацинарного апарату підшлункової залози з виникненням різного ступеня поширеності та глибини зон некро-

зу як паренхіми органа, так і парапанкреатичної жирової клітковини.

2. Якщо захворювання розвивається на фоні перенесених у минулому епізодів ГП, патогістологічно проявляються елементи сполучної тканини та ділянки помірно вираженого або вираженого дифузного склерозу, в тому числі з початковими процесами формування несправжніх кіст підшлункової залози.

3. Незалежно від поширеності некротичного ураження підшлункової залози та парапанкреатичних тканин мікроструктура ендокринного апарату (панкреатичних островців) зберігається незмінною.

4. Прояви гіперглікемії, які виникають у клінічному перебігу ГНП, не можуть бути прямо пов'язаними з руйнуванням ендокринного апарату органа.

**Фінансування.** Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри, зовнішні джерела фінансування не залучались.

**Внесок авторів.** Усі автори зробили однаковий внесок у це дослідження.

**Конфлікт інтересів** Автори заявили про відсутність конфлікту інтересів

**Згода на публікацію.** Всі автори дали згоду на опублікування даної роботи.

## References

1. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022 Jan;162(1):122–34. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.043. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34571026.
2. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017 Mar–Apr;17(2):155–65. doi: 10.1016/j.pan.2017.01.005. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28159463.
3. Walkowska J, Zielinska N, Tubbs RS, Podgórski M, Dłubek–Ruxer J, Olewnik Ł. Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis. *Diagnostics* (Basel). 2022 Aug 15;12(8):1974. doi: 10.3390/diagnostics12081974. PMID: 36010324; PMCID: PMC9406704.
4. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul–Aug;13(4 Suppl 2):e1–15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063. PMID: 24054878.
5. Chan KS, Shelat VG. Diagnosis, severity stratification and management of adult acute pancreatitis—current evidence and controversies. *World J Gastrointest Surg*. 2022 Nov 27;14(11):1179–97. doi: 10.4240/wjgs.v14.i11.1179. PMID: 36504520; PMCID: PMC9727576.
6. Barreto SG, Habtezion A, Gukovskaya A, Lugea A, Jeon C, Yadav D, et al. Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis. *Gut*. 2021 Jan;70(1):194–203. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322163. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32973069; PMCID: PMC7816970.
7. Jaber S, Garnier M, Asehnoune K, Boune F, Buscail L, Chevaux JB, et al. Guidelines for the management of patients with severe acute pancreatitis, 2021. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022 Jun;41(3):101060. doi: 10.1016/j.accpm.2022.101060. Epub 2022 May 25. PMID: 35636304.
8. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia–Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. Executive summary: WSES Guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 Jun;88(6):888–90. doi: 10.1097/TA.0000000000002691. PMID: 32459451.
9. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102–11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23100216.
10. Lonsky LI. Morphological changes in pancreas in edematous and destructive forms of acute pancreatitis. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2015;19(1):248–52. Ukrainian.
11. Bilyk IS, Ivashchuk SI. Structural changes of the pancreas in patients with acute pancreatitis considering the lipid profile. *Bukovinian Medical Herald*. 2016;20(1): 3–7. Ukrainian. doi: 10.24061/2413–0737.XX.1.77.2016.1
12. Petrushenko VV, Stoliarchuk OV. Pathomorphological changes of pancreatic tissue in experimental acute pancreatitis while using antioxidants. *Reports of Morphology*. 2016;22(1):64–8. Ukrainian.
13. Li YY, Li XJ, Lv S, Li K, Li YN, Gao ZR, et al. Ascitic fluid and serum from rats with acute pancreatitis injure rat pancreatic tissues and alter the expression of heat shock protein 60. *Cell Stress Chaperones*. 2010 Sep;15(5):583–91. doi: 10.1007/s12192-010-0170-5. Epub 2010 Feb 10. PMID: 20146106; PMCID: PMC3006631.
14. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, Weber–Dany B, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2009 Nov;104(11):2797–805; quiz 2806. doi: 10.1038/ajg.2009.405. Epub 2009 Jul 14. PMID: 19603011.
15. Qader SS, Ekelund M, Andersson R, Obermuller S, Salehi A. Acute pancreatitis, expression of inducible nitric oxide synthase and defective insulin secretion. *Cell Tissue Res*. 2003 Sep;313(3):271–9. doi: 10.1007/s00441-003-0764-7. Epub 2003 Aug 5. PMID: 12905064.
16. Lerch MM, Gorelick FS. Early trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Med Clin North Am*. 2000 May;84(3):549–63, viii. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70239-x. PMID: 10872413.
17. Bendayan M, Grégoire S. Immunohisto- and cytochemical studies of pancreatic enzymes in peri-insular and tele-insular acinar cells of streptozotocin-induced diabetic rats. *Pancreas*. 1987;2(3):272–82. doi: 10.1097/00006676-198705000-00005. PMID: 2442746.

Надійшла 21.12.2022