

УДК 576.08 : 16.37-001 : 615.276

Л. В. Лазаренко^a, П. В. Косарева^b

^a Пермский институт ФСИН России, Пермь, Россия

^b Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ В ТКАНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ НПВП-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАНКРЕАТОПАТИИ

Изучена экспрессия рецепторов фактора некроза опухоли альфа (TNF α R1) в ткани поджелудочной железы крыс при моделировании НПВП-ассоциированной панкреатопатии. Использованы антитела, видоспецифичные к антигенам тканей крысы. Экспрессия рецепторов TNF α R1 в ткани поджелудочной железы экспериментальных животных выявлена в эндокринных островках Лангерганса, при этом интенсивность экспрессии зависела от дозировки препарата (нимесулида). У животных, получавших терапевтическую дозировку, площадь экспрессии увеличивалась по сравнению с контрольной группой, что, вероятно, связано с влиянием TNF- α на клетки эндокринных островков и может указывать на готовность к апоптозу. У животных, получавших высокие дозировки, наблюдалось снижение экспрессии TNF α R1. Уменьшение площади экспрессии может быть обусловлено ухудшением трофики островков вследствие гемодинамических нарушений и склеротических процессов в паренхиме железы, а также усилением токсического действия нимесулида. Эти факторы могут вызывать нарушение структуры клеточных рецепторов или уменьшение их количества, что не противоречит существующим литературным данным.

Ключевые слова: НПВП-ассоциированная панкреатопатия; фактор некроза опухоли; экспрессия рецепторов.

L. V. Lazarenko^a, P. V. Kosareva^b

^a Perm Institute of the Federal Penal Service, Perm, Russia

^b Perm State University, Perm, Russian Federation

EVALUATION OF THE TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTORS EXPRESSION IN PANCREATIC TISSUE IN EXPERIMENTAL ANIMALS WITH NSAIDs-ASSOCIATED PANCREATOPATHY

Expression of tumor necrosis factor alpha (TNF α R1) receptors in rat pancreas tissue was studied in the simulation of NSAID-associated pancreatopathy. Antibodies, species-specific to antigens of rat tissues, were used. Expression of TNF α R1 receptors in pancreatic tissue of experimental animals was detected in the endocrine islets of Langerhans, with the intensity of expression depended on the dosage of the drug (nimesulide). In animals receiving therapeutic dosage, the expression area increased compared to the control group, which is probably related to the effect of TNF- α on endocrine island cells, and may indicate a readiness for apoptosis. In animals receiving high dosages, a decrease of TNF α R1 expression was observed. Reduction of the expression area may be due to the deterioration of trophic of islets due to hemodynamic disorders and sclerotic processes in the parenchyma of the gland, as well as to the increased toxic effect of nimesulide. These factors can cause a violation of the structure of cellular receptors or a decrease in their number, which does not contradict the existing literary data.

Key words: NSAID-associated pancreatopathy; tumor necrosis factor; receptor expression..

Сведения о поражении поджелудочной железы при длительном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в современной научной литературе весьма немногочисленны, однако этот вопрос представляет несомненный интерес. Основным симптомом острого панкреатита является боль, и НПВП используются в качестве

средства первой линии при ее купировании. Тем не менее, последние исследования продемонстрировали, что НПВП не всегда дают ожидаемый эффект, более того, сами могут провоцировать патологию поджелудочной железы [Flamenbaum et al., 1998; Carrillo-Jimenez, Nurnberger, 2000; Mete et al., 2001; Mennecier et al., 2007; Lee, Dalia, 2012;

Testoni, 2012]. Проведен масштабный поиск [Pezzilli, Morselli-Labate, Corinaldesi, 2010] результатов исследований, представленных в американской Национальной медицинской библиотеке Национального института здоровья PubMed/MEDLINE, в которых НПВП является причиной острого панкреатита (использовались полные тексты статей, опубликованные с января 1966 по ноябрь 2009 г.).

Данные исследований показывают, что развитие острого и хронического панкреатитов происходит при участии провоспалительных регуляторных цитокинов. В представленном обзоре [Парфенов и др., 2011], где рассматривается роль цитокинов в патогенезе острого панкреатита, имеется информация о том, что они участвуют в формировании местной и системной воспалительной реакции и определяют способность острого панкреатита быстро прогрессировать от легкой формы к тяжелой. Повреждающие факторы (антигенная стимуляция) приводят к секреции цитокинов «первой волны» – фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина-1 и интерлейкина-6 (IL-1 и IL-6), которые индуцируют синтез центрального регуляторного цитокина – интерлейкина-2 (IL-2).

Различные механизмы развития панкреатита приводят к однотипному повреждению клеток поджелудочной железы: внутри клетки происходит активация протеолитических и других ферментов (эластазы, фосфолипазы A2), которая приводит к выбросу цитокинов – IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , фактора активации тромбоцитов. Некоторые из цитокинов через систему протеинкиназ, взаимодействующих с рецепторами клеточной мембраны, вызывают активацию ядерного фактора транскрипции kB (NF-kB), который является ответственным за апоптоз, а также за синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. TNF- α и IL-1 β обладают наиболее выраженным местным и дистанционным повреждающим действием на органы и ткани [Фирсова, Паршиков, Градусов, 2011].

Исследования показали, что у пациентов с часто рецидивирующим течением билиарнозависимого панкреатита отмечается повышение экспрессии TNF- α , IL-1 β и интерферона- γ (IFN- γ) в сыворотке крови [Мингазова и др., 2012]. В патогенезе острого пост-ERCP панкреатита (возникающего после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии) имеет место воздействие на клетки железы TNF- α и других цитокинов – IL-1, IL-6 и IL-8, вследствие чего происходит активация фактора транскрипции NF-kB и продукция цитокинов самими клетками поджелудочной железы [Pezzilli, Morselli-Labate, Corinaldesi, 2010].

Было изучено содержание TNF- α , IL-6, IL-8 в крови у больных с метаболическими нарушениями, сопровождающимися развитием панкреатита. Значения всех изученных цитокинов были более высокими по отношению к группе здоровых людей. Отмечено значительное повышение провоспали-

тельного цитокина IL-6, который наряду с TNF- α играет значительную роль в развитии воспалительного процесса в поджелудочной железе. IL-6 оказывает не только провоспалительный эффект, но и регулирует пролиферацию клеток и участвует в формировании фиброза [Мироджов и др., 2013].

При исследовании у пациентов с хроническим панкреатитом обнаружена коррелятивная зависимость между проявлением клинических симптомов и повышением уровня провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, TNF- α и INF- γ в крови [Zakirkhodjaev, Shamsutdinova, Kamalov, 2015]. Таким образом, в развитии панкреатитов различного генеза показана роль TNF- α .

TNF- α является многофункциональным провоспалительным цитокином, он участвует в клеточных и биологических процессах, таких как дифференцировка и пролиферация клеток, апоптоз, воспаление, иммунные реакции. Одним из его основных рецепторов является TNFR1 – мембранный белок, который активирует фактор транскрипции NF-kB (универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла), опосредует апоптоз и регулирует воспаление [Барановский и др., 2014].

Развитие классических признаков воспаления в основном связывают с действием TNF- α ; уже на ранней стадии воспаления он вместе с другими провоспалительными цитокинами оказывает действие через рецепторы на клетки-мишени. Кроме воспалительного процесса, TNF- α принимает участие в формировании защитных реакций организма – под его влиянием происходит трансэндотелиальная миграция лейкоцитов в очаг воспаления [Макарова, Макаров, 2008].

Известны две изоформы рецепторов TNF- α : TNF-R1 и TNF-R2. Экспрессия TNF-R1 происходит практически во всех тканях организма, он способен связываться одинаково хорошо как с трансмембранной, так и с активной (растворимой) формой TNF- α , тогда как TNF-R2 обнаружен лишь в клетках иммунной системы и реагирует только с трансмембранной формой цитокина. TNF- α переходит в растворимую форму из трансмембранной путем протеолиза под воздействием металлопротеиназы и TNF- α -конвертирующего фермента.

На сегодняшний день патогенез НПВП-индуцированной панкреатопатии остается не до конца выясненным, поэтому представляет интерес участие провоспалительного цитокина TNF- α в ее развитии.

Целью данной работы было изучение влияния TNF- α на патогенез НПВП-ассоциированной панкреатопатии. Проведены исследования иммуногистохимической экспрессии рецепторов фактора некроза опухоли альфа (TNFR1) в ткани поджелудочной железы с использованием маркированных специфических антител. Исследования про-

дили на животных (крысах), у которых моделировали поражение поджелудочной железы путем длительного применения НПВП (нимесулида).

Материалы и методы исследования

Объекты исследования

Объектами исследования были образцы ткани поджелудочной железы, полученные при моделировании НПВП-ассоциированной панкреатопатии. Для моделирования использовали нелинейных белых крыс (самцы и самки) с массой тела 200–250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария центральной научно-исследовательской лаборатории Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера. Отбор образцов ткани производили у животных опытных групп, которым в течение 21 дня вводили нимесулид (Найз®) в следующих дозировках: 0,5 мг/кг (терапевтическая доза) (n=25); 2,5 мг/кг (n=20); 5 мг/кг (n=24). В качестве контрольной группы использовали интактных животных (n=21).

Эвтаназию животных производили путем перерезки спинного мозга под эфирным наркозом. Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755) и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г.

Методы исследования

Исследование экспрессии TNF α R1 проводили с использованием антител TNFR1 (poly) 100 μ l, bs-2941R, Rabbit Anti-TNF Receptor I Polyclonal Antibody (Bioss), видоспецифичных к антигенам тканей крысы. Для выявления антител применяли системы детекции Uno Vue detection system, 100 tests, UMR 100PD, использовали стекла с полилизинным покрытием Menzel.

Антигенпозитивные клетки идентифицировали по появлению коричневого окрашивания при просмотре препаратов на светооптическом уровне. Визуализацию и фотосъемку микропрепаратов проводили на микроскопе Micros (Австрия) в программе Score Photo (CamV200, Австрия).

При просмотре препаратов было установлено, что экспрессия TNF α R1 локализуется только в эндокринных островках Лангерганса, поэтому был выбран следующий способ оценки: экспрессию рецепторов определяли количественно по относительной площади, занимаемой окрашенными клетками в островке по отношению к площади всего островка (в процентах), используя функцию программного обеспечения «измерение произвольной

площади» (рис. 1). Анализ изображений осуществляли в программе ImageJ (Biovision, version 4.0, Австрия). Для проведения статистического анализа использован критерий Стьюдента.

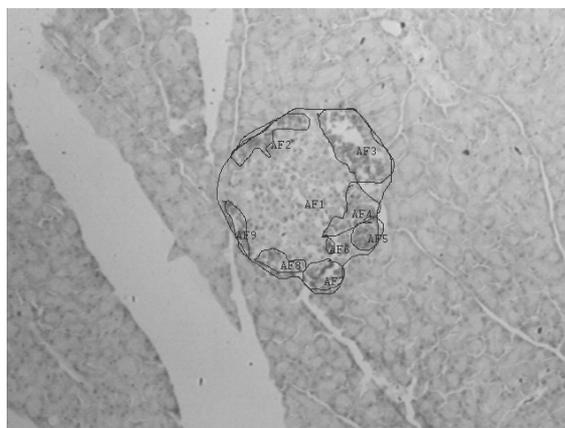


Рис. 1. Пример использования функции программного обеспечения Biovision «измерение произвольной площади» для оценки площади экспрессии TNF α R1 в островке поджелудочной железы экспериментального животного. Об. 10

Результаты и их обсуждение

Для иммуногистохимических исследований использовались образцы ткани поджелудочной железы, полученные от животных с экспериментальной НПВП-ассоциированной панкреатопатией. При просмотре гистологических препаратов были обнаружены патологические изменения, характерные для токсического поражения органа: полнокровие кровеносных сосудов, вакуольная и жировая дистрофия, нарушение структуры ацинусов. Оценка степени поражений показала выраженный дозозависимый эффект. У крыс, получавших нимесулид в дозировках 2,5 мг/кг и 5 мг/кг, наблюдались некрозы, соответственно, у 25,0 и 83,3 % животных от общей численности в группе, в ткани животных, получавших терапевтическую дозу препарата, они отсутствовали. Кроме того, у части животных всех групп обнаружен фиброз междольковой соединительной ткани. При изучении препаратов посредством световой микроскопии нарушение структуры эндокринной части железы не отмечалось [Лазаренко и др., 2016].

Результаты, полученные при исследовании иммуногистохимической экспрессии рецепторов TNF- α (TNF α R1) в ткани поджелудочной железы экспериментальных животных, представлены в таблице.

Иммунопозитивное окрашивание эндокринных островков было обнаружено у животных как контрольной (интактных), так и опытных групп.

Максимальные результаты выраженности экспрессии наблюдались в группе, получавшей терапевтическую дозу нимесулида – 10,80 \pm 2,11 %

(больше в 1.27 раза, при $p=0.457$ по отношению к результатам контрольной группы) (рис. 2).

Оценка площади экспрессии TNF α R1 в эндокринных островках поджелудочной железы экспериментальных животных

Доза препарата	Относительная площадь, %
Контроль (n=21)	8.49 \pm 2.23
Терапевтическая доза (n=25)	10.80 \pm 2.11*
Доза 2.5 мг/кг (n=20)	5.96 \pm 1.62 [#]
Доза 5.0 мг/кг (n=24)	5.18 \pm 0.93 ^a

* $p_1=0.457$; [#] $p_2=0.368$; ^a $p_2=0.159$ (по отношению к результатам контрольной группы). # численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T.

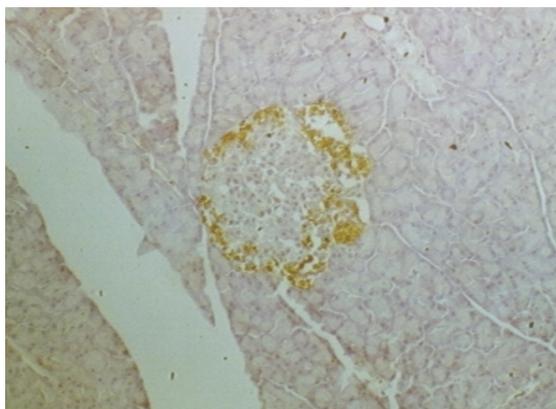


Рис. 2. Экспрессия TNF α R1 эндокриноцитами островков поджелудочной железы (терапевтическая доза). Об. 10

В группах, получавших нимесулид в дозах 2.5 мг/кг и 5.0 мг/кг, процентная доля окрашенных в островках клеток уменьшилась по сравнению с контролем, соответственно в 1.42 ($p=0.368$) и 1.64 ($p=0.159$) раза (рис. 3 и 4).

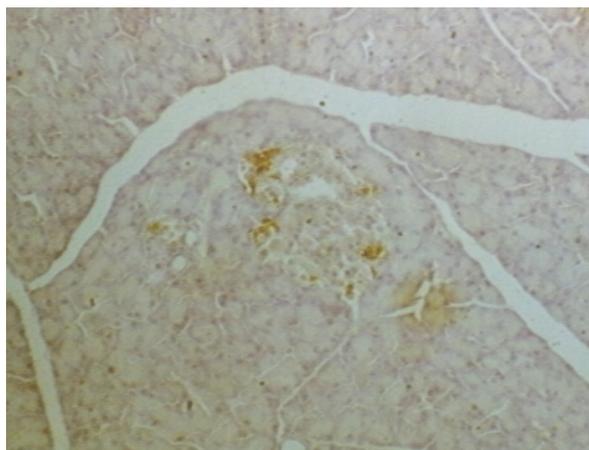


Рис. 3. Экспрессия TNF α R1 эндокриноцитами островков поджелудочной железы (доза 2.5 мг/кг). Об. 10

Имеются немногочисленные сведения о влиянии TNF- α на эндокринную часть поджелудочной железы в физиологических условиях и при патологии. J.C. Stendahl с соавторами предполагают, что

в условиях физиологической нормы секреция инсулина (при стимуляции глюкозой) осуществляется путем умеренной активации фактора транскрипции NF-kB β -клетками эндокринных островков [Stendahl, Kaufman, Stupp, 2009], в свою очередь активация NF-kB регулируется через рецепторы TNF- α . S.V. Pakala с соавторами обнаруживали экспрессию TNF-рецептора 1 типа (TNF α R1) при диабете и связывали ее проявление с поражением островковых клеток; экспрессия осуществлялась путем стимуляции CD4+T-клетками [Pakala et al., 1999].

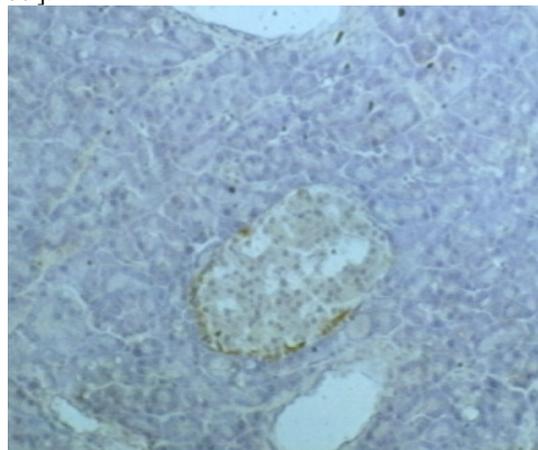


Рис. 4. Экспрессия TNF α R1 эндокриноцитами островков поджелудочной железы (доза 5 мг/кг). Об. 10

Обнаруженные нами изменения площади экспрессии TNF α R1 в ткани железы у экспериментальных животных, получавших разные дозировки, мы связываем с действием нимесулида. Незначительное увеличение площади экспрессии рецепторов у животных, получавших умеренную (терапевтическую) дозу, вероятно, связано с влиянием TNF- α и может указывать на готовность клеток к апоптозу [Барановский и др., 2014].

Снижение экспрессии TNF α R1 у животных, получавших высокие дозировки нимесулида, может быть обусловлено как нарушением структуры рецепторов TNF- α , так и уменьшением их количества. Известно, что дистрофические и воспалительные процессы в поджелудочной железе приводят к поражениям островковой части вследствие деструкции и формирования фиброза ткани [Винокурова и др., 2011]. Более выраженные гемодинамические нарушения и склеротические процессы в ткани железы у животных этих групп, вероятно, оказывали влияние на эндокринные клетки. Кроме того, увеличение токсического действия нимесулида могло привести к нарушению процессов синтеза клеточных рецепторов [Куценко, 2004].

Полученные нами данные требуют более детального исследования, базирующегося на изучении патогенеза поражения поджелудочной железы при приеме НПВП.

Заключение

Таким образом, выявлены изменения площади экспрессии рецепторов фактора некроза опухоли при панкреатопатии, индуцированной применением нимесулида. Иммуногистохимическая экспрессия TNF α R1 была обнаружена в эндокринных островках Лангерганса, площадь экспрессии различалась при разных дозировках нимесулида. У животных, получавших терапевтическую дозу препарата, площадь экспрессии незначительно увеличивалась по сравнению с тем же показателем в контрольной группе, что может быть связано с влиянием TNF- α на клетки эндокринных островков вследствие умеренного действия препарата, и, вероятно, указывает на готовность к апоптозу. У животных, получавших высокие дозировки, наблюдалось уменьшение площади экспрессии TNF α R1, что, вероятно, обусловлено ухудшением трофики островков вследствие гемодинамических нарушений и склеротических процессов в паренхиме железы, а также усилением токсического действия нимесулида. Эти факторы могут вызывать нарушение структуры клеточных рецепторов или уменьшение их количества, что не противоречит существующим литературным данным.

Библиографический список

- Барановский А.Ю. и др. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии аутоиммунной патологии печени: нерешенная проблема // Практическая медицина. 2014. № 1(77). С. 15–19.
- Винокурова Л.В. и др. Особенности течения сахарного диабета при хроническом панкреатите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 7. С. 59–63.
- Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.: Фолиант, 2004. 720 с.
- Лазаренко Л.В. и др. Патоморфологические изменения ткани поджелудочной железы крыс при длительном приеме нимесулида // Пермский медицинский журнал. 2016. Т. 33, № 4. С. 78–81.
- Макарова В.И., Макаров А.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции // Экология человека. 2008. № 5. С. 31–35.
- Мингазова С.К. и др. Показатели цитокинового воспаления при хроническом панкреатите // Медицинский вестник Башкортостана. 2012. Т. 7, № 6. С. 49–52.
- Мироджов Г.К. и др. Цитокины в патогенезе хронического панкреатита у больных метаболическим синдромом // Доклады академии наук республики Таджикистан. 2013. Т. 56, № 8. С. 662–666.
- Парфенов И.П. и др. Современные представления о роли цитокинов в патогенезе острого панкреатита // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина, фармация. 2011. № 16 (111). С. 40–45.
- Фирсова В.Г., Паршиков В.В., Градусов В.П. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации // Современные технологии в медицине. 2011. № 2. С. 127–134.
- Carrillo-Jimenez R., Nurnberger M. Celecoxib-induced acute pancreatitis and hepatitis: A case report // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. P. 553–554.
- Flamenbaum M. et al. Regressive fulminant hepatitis, acute pancreatitis and renal insufficiency after taking ketoprofen // Gastroenterol. Clin. Biol. 1998. Vol. 22. P. 975–976.
- Lee S.C., Dalia S.M. Drug-induced chronic pancreatitis // Med Health R.I. 2012, Jan. Vol. 95(1). P. 19–20.
- Menecier D. et al. Acute pancreatitis after treatment by celecoxib // Gastroenterol. Clin. Biol. 2007. Vol. 31. P. 668–669.
- Mete D. et al. Acute pancreatitis and ketoprofen // Gastroenterol. Clin. Biol. 2001. Vol. 25. P. 721–722.
- Pakala S.V. et al. In Autoimmune Diabetes the Transition from Benign to Pernicious Insulinitis Requires an Islet Cell Response to Tumor Necrosis Factor α // JEM. 1999. Vol. 189 (7). P. 1053–1062.
- Pezzilli R., Morselli-Labate A.M., Corinaldesi R. NSAIDs and Acute Pancreatitis: A Systematic Review // Pharmaceuticals. 2010. № 3. P. 558–571.
- Stendahl J.C., Kaufman D.B., Stupp S.I. Extracellular Matrix in Pancreatic Islets: Relevance to Scaffold Design and Transplantation // Cell Transplant. 2009. Vol. 18(1). P. 1–12.
- Testoni P.A. Therapy: can rectal NSAIDs prevent post-ERCP pancreatitis? // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012, Aug. Vol. 9(8). P. 429–30.
- Zakirkhodjaev S., Shamsutdinova M.I., Kamalov Z.S. Features the production of cytokines in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // European science review. 2015. Vol. 11-12. P. 84–85.

References

- Baranovsky A.Yu. et al. [The role of alpha tumor necrosis factor in the development of autoimmune liver disease: a recurring problem]. *Praktičeskaja medicina*. N 1 (2014): pp. 15-19. (In Russ.).
- Carrillo-Jimenez R., Nurnberger M. Celecoxib-induced acute pancreatitis and hepatitis: A case report. *Arch. Intern. Med.* N 160 (2000): pp. 553–554.
- Firsova V.G., Parshikov V.V., Gradusov V.P. [Acute pancreatitis: modern aspects of pathogenesis and classification]. *Sovremennye tehnologii v medicine*. N 2 (2011): pp. 127-134. (In Russ.).
- Flamenbaum M. et al. Regressive fulminant hepatitis, acute pancreatitis and renal insufficiency after

- taking ketoprofen. *Gastroenterol. Clin. Biol.* N 22 (1998): pp. 975–976.
- Kutsenko S.A. *Osnovy toksikologii* [Basics of toxicology]. St-Peterburg, Foliant Publ., 2004. 720 p. (In Russ.).
- Lazarenko L.V. et al. [Pathomorphological changes in rat pancreatic tissues caused by long administration of nimesulide]. *Permskij medicinskij žurnal.* V. 33, N 4 (2016): pp. 78-81. (In Russ.).
- Lee S.C., Dalia S.M. Drug-induced chronic pancreatitis. *Med Health R I.* Jan. V. 95(1) (2012): pp. 19-20.
- Makarova V.I., Makarov A.I. [The role of cytokines in realization of inflammatory response]. *Ėcologija čeloveka.* N 5 (2008): pp. 31-35. (In Russ.).
- Menecier D. et al. Acute pancreatitis after treatment by celecoxib. *Gastroenterol. Clin. Biol.* № 31 (2007): pp. 668–669.
- Mete D., Milon A., Belon G., Gatina J.H. Acute pancreatitis and ketoprofen. *Gastroenterol. Clin. Biol.* V. 25 (2001): pp. 721–722.
- Mingazova S.K. et al. [Indicators of cytokine inflammation in chronic pancreatitis]. *Medicinskij vestnik Baškortostana.* V. 7, N 6 (2012): pp. 49-52. (In Russ.).
- Mirodov G.K. et al. [Cytokines in the pathogenesis of chronic pancreatitis in patients with metabolic syndrome]. *Doklady akademii nauk respublikii Tadžikistan.* V. 56, N 8 (2013): pp. 662-666. (In Russ.).
- Pakala S.V. et al. In Autoimmune Diabetes the Transition from Benign to Pernicious Insulinitis Requires an Islet Cell Response to Tumor Necrosis Factor α . *JEM.* V. 189 (7) (1999): pp. 1053-1062.
- Parfenov I.P. et al. [Modern ideas about the role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis]. *Naučnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Medicina, farmacija.* № 16 (111) (2011): pp. 40-45. (In Russ.).
- Pezzilli R., Morselli-Labate A.M., Corinaldesi R. NSAIDs and Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pharmaceuticals.* N 3 (2010): pp. 558-571.
- Stendahl J.C., Kaufman D.B., Stupp S.I. Extracellular Matrix in Pancreatic Islets: Relevance to Scaffold Design and Transplantation. *Cell Transplant.* V. 18(1) (2009): pp. 1-12.
- Testoni P.A. Therapy: can rectal NSAIDs prevent post-ERCP pancreatitis? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Aug. V. 9(8) (2012): pp. 429-30.
- Vinokurova L.V. et al. [Features teen share of diabetes in chronic pancreatitis]. *Ėksperimental'naja i kliničeskaja gastroėnterologija.* N 7 (2011): pp. 59-63. (In Russ.).
- Zakirkhodjaev Sh., Shamsutdinova M. I. Kamalov Z.S. Features the production of cytokines in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *European science review.* V. 11-12 (2015): pp. 84-85.

Поступила в редакцию 09.10.2017

Об авторах

Лазаренко Людмила Викторовна, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры зоотехнии ФКОУ ВО Пермский институт ФСИН России
ORCID: 0000-0003-1250-2676
 614012, Пермь, ул. Карпинского, д. 125; lazarenko.mila2012@yandex.ru; (342)2286077

Косарева Полина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
ORCID: 0000-0002-0853-925X
 614990, Пермь, ул. Букирева, д. 15; perm-bagira@yandex.ru

About the authors

Lazarenko Ludmila Viktorovna, candidate of veterinary, assistant professor Department of zootechnics
 Perm Institute of the Federal Penal Service.
ORCID: 0000-0003-1250-2676
 125, Karpinski str., Perm, Russia, 614012; lazarenko.mila2012@yandex.ru; (342)2286077

Kosareva Pauline Vladimirovna, doctor of medicine, professor Department of human ecology and life safety
 Perm State University.
ORCID: 0000-0002-0853-925X
 15, Bukireva str., Perm, Russia, 614990; perm-bagira@yandex.ru

