

# Эндокринные нарушения как этиологический фактор развития панкреатита

Т.Н. Христич, д.мед.н., профессор кафедры семейной медицины  
Буковинский государственный медицинский университет;

Т.Б. Кендзерская, к.мед.н., ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней

Одним из удивительных свойств живых организмов является их способность к сохранению постоянства гомеостаза с помощью механизмов саморегуляции, в координации которых одно из главных мест принадлежит гормонам. У высших животных координированное течение всех биологических процессов не только в целом организме, но и на клеточном и субклеточном уровнях определяется нейрогуморальными механизмами, которые сложились в процессе эволюции. С помощью этих механизмов организм воспринимает изменения внешней и внутренней среды, тонко регулируя интенсивность процессов обмена [1]. В регуляции гормоны занимают промежуточное звено между нервной системой и действием медиаторов и ферментов, которые непосредственно регулируют скорость обмена веществ и энергии. Таким образом, нарушение синтеза или утилизации гормонов, вызванные различными причинными факторами, приводят к изменениям нормального синтеза ферментов и, соответственно, к нарушению метаболизма.

Все больше внимания уделяется физиологическим глюкорегуляторным механизмам (как основным звеньям обмена веществ и энергии), определение которых является необходимым для понимания путей возникновения нарушения толерантности к глюкозе (ранняя диагностика сахарного диабета). Поскольку ПЖ является единственным органом, где вырабатывается большое количество гормонов, имеющих иногда диаметрально противоположное действие, и которые одновременно взаимодействуют между собой и другими факторами, должны существовать механизмы, в норме предупреждающие развитие эндокринного дисбаланса (вследствие чего возникают необратимые метаболические нарушения, приводящие к инвалиди-

зации пациента, стойкой потере работоспособности).

Таким образом, если рассматривать ХП как нарушение функции органа в целостном организме, то возможны:

- изменения функционирования всех желез внутренней секреции для поддержания постоянства внутренней среды организма;
- изменения в функционировании тех желез внутренней секреции, которые «отвечают» за нормальную работу именно этого органа.

Если рассматривать ХП как нарушение функции органа смешанной секреции, то возможны:

- изменения равновесия между различными секреторными частями ПЖ, которое поддерживается в норме;
- изменение постоянства внутренней среды организма;
- нарушение процессов адаптации;
- нарушение деятельности других желез внутренней секреции наряду с нарушением нормальных процессов пищеварения.

Если рассматривать ХП как нарушение метаболической функции ПЖ, то возможны:

- изменения обмена веществ и энергии, которые должны устраняться изменением работы других эндокринных органов и регулирующих систем;
- нарушение процессов роста, дифференцировки и созревания на разных уровнях организации.

Рассматривая ХП, мы должны оценить, каким образом изменяется связь между экзокринной и эндокринной частями ПЖ, которые существуют в норме; каким образом центральные и периферические органы внутренней секреции «реагируют» на ХП, изменяя количественно и качественно свою обычную, «нормальную» секрецию; каким образом при ХП организм приспосабливается, адаптируется к условиям изменчивости внутренней и внешней среды; какую роль играют эндокринные органы в возникнове-

нии, прогрессировании и рецидивировании ХП; как изменяется место ПЖ в цепи эндокринной регуляции при ХП.

Панкреатические эндокринные островки содержат А(α), В(β), D(δ), G, E, F(PP)-клетки [2], которые продуцируют, кроме инсулина, глюкагона, соматостатина и панкреатического полипептида (ПП) и их предшественников, еще амилин и проамилин, хромограмин А, панкреастатин, паратиреоид-связанный пептид, релизинг-фактор тиростимулирующего гормона, тиротропный гормон (ТРГ), кортикотропин, кортикотропина-релизинг гормон, лютеинизирующий гормон, релизинг-гормон, простагландины, эндогенные опиоидные гормоны и их предшественники и др. Некоторые из вышеперечисленных гормонов владеют паракринной функцией не только на экзо-, но и на эндокринные клетки ПЖ [3].

Практически все исследователи доказывают наличие эндокринной панкреатической недостаточности при ХП [3, 4]. Возможными механизмами последней являются: паракринные эффекты гормонов и активных пептидов, влияние гормонов гипоталамуса и гипофиза, щитовидной железы, паращитовидных желез, надпочечников, половых гормонов.

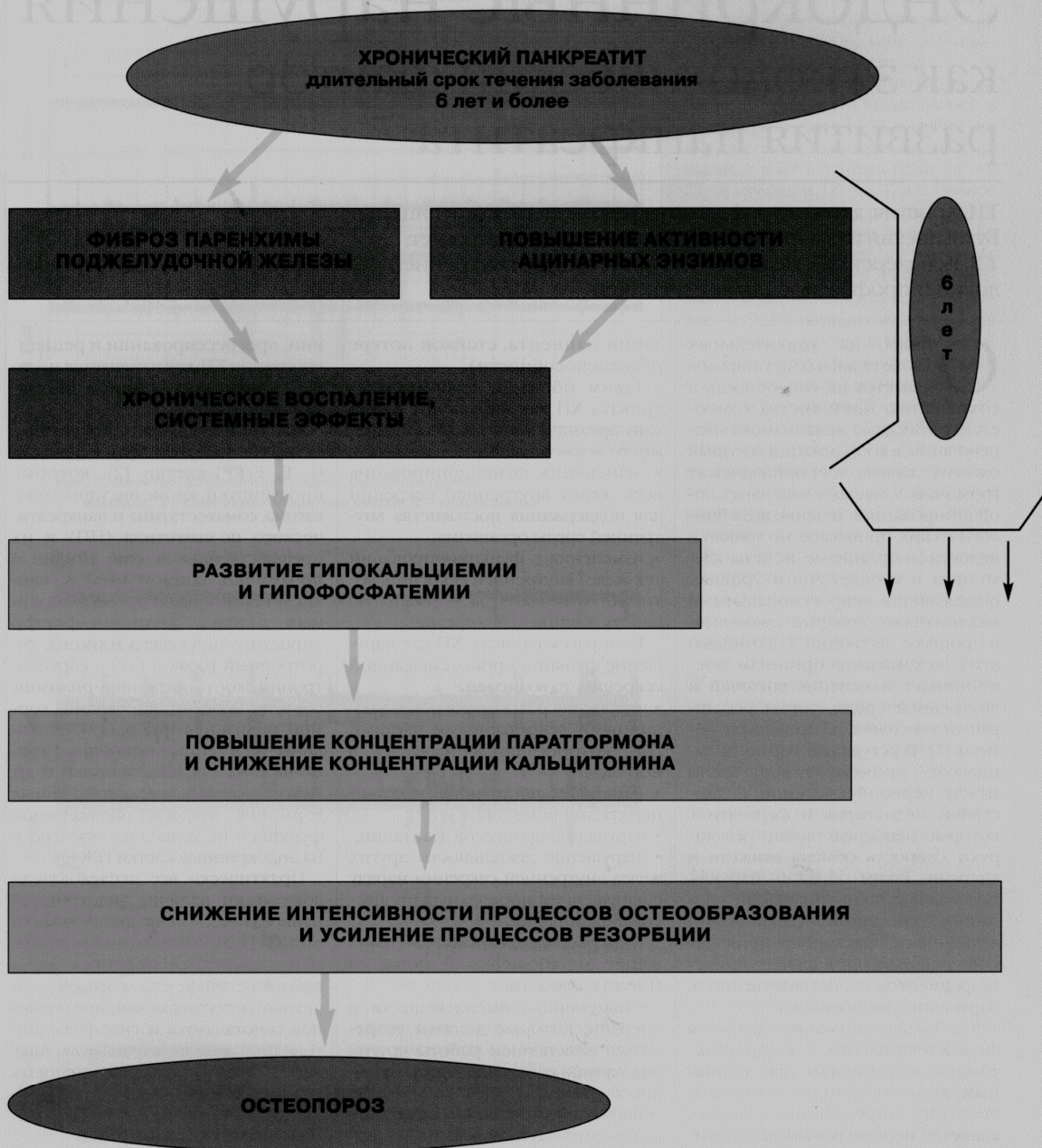
## Этиологическая роль функциональных нарушений щитовидной и паращитовидной желез

Имеются данные, которые свидетельствуют о важной роли щитовидной железы во внешнесекреторной деятельности ПЖ. Так, удаление щитовидной железы ведет к атрофии ПЖ, а применение тиреоидных гормонов – к восстановлению массы этого органа, увеличению содержания рибонуклеиновых кислот в клетках ПЖ и повышению активности амилазы [5].

У больных с обострением ХП уровень ТТГ был в пределах от 1,6 до 8,2 МЕ/л (в среднем – 5,5±0,31 МЕ/л), что зна-



Рис. 1. Возможные патогенетические механизмы остеопороза у пациентов при длительном течении ХП [7]



чительно превышает аналогичные показатели в контрольной группе ( $2,3 \pm 0,24$  МЕ/л,  $p < 0,05$ ). Содержание гормонов щитовидной железы при обострении ХП снижалось. Так, уровень  $T_3$  был заметно ниже, чем у здоровых лиц:  $1,13 \pm 0,08$  нмоль/л против  $1,85 \pm 0,07$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Содержание  $T_4$  у больных в среднем составляло  $76,5 \pm 3,9$  нмоль/л, т. е. также существенно отличалось от показателей контрольной группы ( $90,9 \pm 4,5$  нмоль/л) ( $p < 0,05$ ).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у больных

ХП в стадии обострения наблюдается снижение функции щитовидной железы и повышение тиреотропной функции гипофиза, что наиболее выражено у пациентов со значительным угнетением внешнесекреторной функции ПЖ.

Возможно, одной из причин снижения уровня гормонов щитовидной железы у этих пациентов является нарушение процессов расщепления и усвоения белков при внешнесекреторной недостаточности ПЖ, что может

привести к неполноценному синтезу гормонов щитовидной железы. Нельзя отрицать возможность существования и обратной связи. Учитывая, что гормоны щитовидной железы оказывают стимулирующее действие на ПЖ [5], снижение функции щитовидной железы у больных ХП может усилить эндокринную недостаточность ПЖ.

Исследованиями последних лет установлено, что ТРГ имеется и в желудочно-кишечном тракте, особенно в высоких концентрациях в ПЖ



[5]. У пациентов с острым панкреатитом обнаружено значительное повышение уровня ТРГ в моче. При остром панкреатите в патологический процесс вовлекаются клетки ПЖ, продуцирующие ТРГ, следствием чего и является повышение его уровня в крови и моче. Кроме того, ТРГ значительно подавляет выделение панкреатических ферментов.

Полученные данные позволяют предположить, что повышение концентрации ТТГ у больных с обострением ХП в большей степени связано с усилением секреции ТРГ ПЖ и носит компенсаторный характер, направленный на подавление внешнесекреторной деятельности ПЖ.

Ионы кальция играют важную роль во внешнесекреторной деятельности ПЖ [6]. Известно, что синтез и выделение панкреатических ферментов происходит при непосредственном участии ионов кальция. Гиперкальциемия может быть причиной повышения базальной и стимулированной внешней секреции поджелудочной железы [3, 6]. Повышение уровня кальция в крови может привести к развитию панкреатита. С другой стороны, гипокальциемия при панкреатитах является плохим прогностическим признаком.

Важная роль в регуляции кальциевого обмена принадлежит гормону щитовидной железы – кальцитонину и паращитовидной железы – паратгормону.

В группе больных с обострением ХП содержание кальцитонина в сыворотке крови составляло в среднем  $51,7 \pm 2,9$  пмоль/л, т. е. существенно превышало его уровень в группе здоровых лиц ( $28,8 \pm 2,2$  пмоль/л;  $p < 0,05$ ). Содержание паратгормона у больных ХП ( $6,0 \pm 0,4$  нмоль/л) мало отличалось от такового в контрольной группе ( $5,7 \pm 0,5$  нмоль/л;  $p > 0,05$ ).

Уровень гормонов мы проанализировали с учетом состояния внешнесекреторной функции ПЖ. Установлено, что у пациентов с выраженным снижением внешнесекреторной функции ПЖ концентрация кальцитонина была заметно ниже. Уровень паратгормона у больных с существенным снижением внешней секреции ПЖ был несколько выше, чем у больных с умеренным снижением внешнесекреторной функции. У больных с тяжелым течением заболевания уровни гормонов были заметно выше, чем у больных с легким течением.

У больных с высокой активностью амилазы и иммунореактивно-го трипсина в крови повышение уровня кальцитонина встречается довольно часто.

При сопоставлении содержания в крови кальцитонина и паратгормона с уровнем панкреатических гормонов, характеризующих эндокринную функцию ПЖ, установлено, что довольно часто повышение концентрации кальцитонина наблюдается у лиц с повышенным уровнем глюкагона в крови.

Повышение содержания кальцитонина в крови у многих больных с высокой активностью амилазы и иммунореактивного трипсина, возможно, свидетельствует о компенсаторном подъеме уровня этого гормона с целью нейтрализации повышенной концентрации панкреатических ферментов. В литературе имеются сведения [3] о том, что введение кальцитонина больным приводит к снижению активности панкреатических ферментов.

Частое сочетание гиперкальцитонинемии с гиперглюкагонемией (у 81,5%) наводит на мысль, что, возможно, основной причиной повышения уровня кальцитонина в крови у больных с обострением ХП является увеличение содержания панкреатического глюкагона. В свою очередь, повышение уровня глюкагона в крови оказывает стимулирующее влияние на секрецию кальцитонина.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что у больных с обострением ХП из гормонов, участвующих в кальциевом обмене, существенно повышается концентрация кальцитонина в крови. Наиболее часто повышение уровня этого гормона наблюдается у больных с гиперсекрецией глюкагона, а также с повышенной активностью панкреатических ферментов в крови.

Однако существуют данные [7], свидетельствующие о том, что при длительном течении ХП (более 6 лет) развивается гипокальциемия, которая проявляется жалобами пациентов на боли в костях (преимущественно в нижних конечностях) при ходьбе либо при физических нагрузках [8, 9]. Полученные автором результаты являются доказательством эффективности включения в комплексное лечение больных ХП препаратов, пополняющих запасы кальция в организме и стимулирующих остеогенез (рис. 1).

Панкреатит при гиперпаратиреозе связан с гиперкальциемией. Кальций стимулирует анаболическую функцию ПЖ, внутриорганно активирует трипсиноген, что приводит к возникновению очагов аутолиза. Кроме того, при избытке кальция в панкреатическом секрете он выпадает в ациносах и мелких протоках ПЖ с развитием кальцификатов [10]. Увеличение содержания свободного  $Ca^{2+}$  в ацинарных клетках стимулирует секрецию

ферментов; высокий уровень кальция в панкреатическом секрете способствует активации трипсиногена и панкреатической липазы и, следовательно, аутолиз ПЖ. При этом кальций осаждается в щелочной среде в виде кальция фосфата, образуются камни протоков, развивается кальцификация железы.

### **Этиологическая роль функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников и половых желез**

Различные стрессовые ситуации (инфекция, травма, операция и т. п.) могут быть причиной нарушенной толерантности к глюкозе, и это влияние осуществляется через повышение секреции гормонов [11]. Глюкокортикоиды и соматотропный гормон (СТГ) стимулируют глюконеогенез в печени и снижают тканевое использование глюкозы. Глюкагон и катехоламины стимулируют глюконеолиз, а также снижают поглощение глюкозы тканями; кроме того, адреналин и норадреналин угнетают секрецию инсулина. Эстрогены вызывают резистентность к инсулину, а хорионический соматотропин, подобно СТГ, увеличивает глюконеогенез и снижает поглощение глюкозы тканями. Последние два гормона, по-видимому, ответственны за нарушение толерантности к глюкозе и развитию диабета при беременности.

Суммарным результатом повышенной секреции указанных гормонов является гипергликемия, которая при наличии генетической недостаточности функции инсулярного аппарата приводит к нарушению углеводного обмена и развитию ХП [12].

На жировой обмен СТГ оказывает преходящее (в течение 30–40 мин) инсулиноподобное действие, что проявляется усилением липогенеза. Однако в дальнейшем усиливаются процессы липолиза с повышением мобилизации жира из депо, что приводит к повышению в плазме крови СЖК, а в случае недостаточности инсулина увеличивается содержание кетоновых тел в крови. Энергия, образующаяся при повышенном распаде жиров, используется на анаболические процессы в белковом обмене.

На углеводный обмен СТГ оказывает кратковременное (в течение 30–40 мин) инсулиноподобное действие – повышаются поглощение и утилизация глюкозы жировыми клетками, что приводит к незначительному снижению содержания глюкозы в крови. При хроническом избытке СТГ использование глюкозы жировыми тканями и мышцами

снижается, усиливается глюконеогенез в печени. Кроме того, гормон роста стимулирует  $\alpha$ -клетки ПЖ, секретирующие глюкагон, и повышает активность ферментов, разрушающих инсулин. Компенсация диабетогенного действия СТГ осуществляется за счет повышения секреции инсулина, что сопровождается гиперинсулинемией, которая при истощении резервных возможностей  $\beta$ -клеток ПЖ может сменяться гипoinsулинемией, абсолютной инсулиновой недостаточностью и развитием сахарного диабета. Повышение резистентности к инсулину при избыточной секреции СТГ связано с тем, что гиперинсулинемия приводит к уменьшению количества инсулиновых рецепторов.

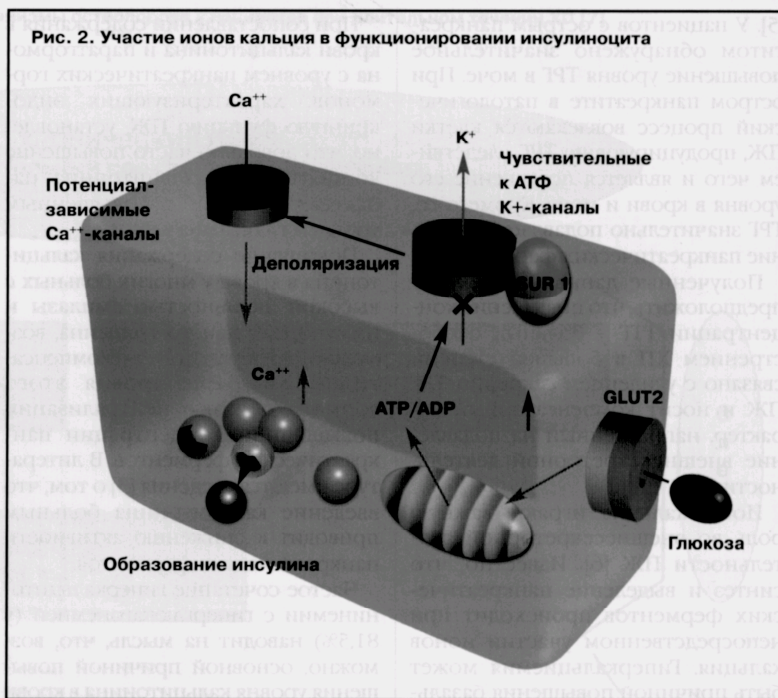
Наряду с прямым влиянием АКГТ на надпочечники известно и вненадпочечниковое действие кортикотропина. В жировой ткани он усиливает процессы липолиза, стимулирует поглощение аминокислот и глюкозы мышечной тканью, вызывает гипогликемию, стимулируя высвобождение инсулина из  $\beta$ -клеток ПЖ.

### Нарушение обмена кальция и цинка как этиологические факторы развития панкреатита

Кальций играет существенную роль в регуляции экзо- и эндокринной функции ПЖ [6]. Известно, что ионы кальция принимают непосредственное участие в синтезе проферментов (рис. 2), транспорте зимогенных гранул и процессах экзоцитоза [13]. Кроме того, в синтезе и секреции ферментов ионы кальция могут принимать опосредованное участие через стимуляцию выхода ацетилхолина из нервных окончаний [13, 14].

Ацинарная клетка имеет большое число специфических рецепторов [15, 16], их полипептидная цепь в нескольких точках пронизывает базальную мембрану и передает сигнал снаружи на внутреннюю ее часть через трансдуктор (белок) и эффектор (фосфолипаза С, аденилатциклаза и др.). Эти мембранные элементы составляют се рецепторный комплекс. Рецепторы ацинарной клетки используют 2 механизма внутриклеточной передачи информации, различающиеся набором вторичных мессенджеров [15]. Ацетилхолин, холецистокинин, бомбезин, или гастринрилизингпептид, субстанция Р в качестве внутриклеточных посредников используют первый механизм – мобилизацию внутриклеточного кальция. При этом через рецепторы стимулируется метаболизм фосфатидилинозитола, что ведет к образованию инозитол 1,4,5-трифосфата (ИФ<sub>3</sub>) и 1,2-диацилглицерола

Рис. 2. Участие ионов кальция в функционировании инсулиноцита



(ДАГ). ИФ<sub>3</sub> через рецепторы оргanelл, хранящих ионы кальция, увеличивает его высвобождение в цитозоль. Этот пусковой механизм активирует последующие биохимические и функциональные процессы: ионы кальция активируют Са-зависимую синтазу оксида углерода, которая высвобождает NO из L-аргинина. Затем NO активирует гуанилатциклазу, что ведет к повышению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [16]. Он увеличивает проницаемость плазматической мембраны для ионов кальция через активацию цГМФ-зависимой протеинкиназы и стимулирует экзоцитоз гранул зимогенов через Са-кальмодулинзависимую протеинкиназу. Вторым механизмом действия вторичных мессенджеров: при воздействии на рецепторы активируется аденилатциклаза, которая через цепь реакций с участием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) активирует АМФ-зависимую протеинкиназу [16, 17]. Кальций участвует и во втором механизме реализации действия вторичных мессенджеров. В присутствии ионов кальция происходит конформация кальмодулина, рост его физиологической активности. В свою очередь, под влиянием кальмодулина активность аденилатциклазы возрастает в 6 раз [18]. Считается, что в стимуляции ацинарной клетки второй механизм менее важен, чем «ось» кальциевой медиации секреции [16].

Секреция кальция имеет особое значение ввиду его роли в продукции ферментов. В панкреатическом соке кальций содержится в виде двух форм: кальций I, связанный с белком, кальций II – свободный.

Концентрация свободного кальция в панкреатическом соке изменяется в зависимости от его концентрации в плазме крови и межклеточной жидкости и не зависит от концентрации ферментов в панкреатическом соке. Эти данные указывают на пассивное поступление свободного кальция в панкреатический сок. Связанный с белком кальций содержится в ацинарных клетках и выделяется из них совместно с ферментами под влиянием холецистокинина или ацетилхолина [6].

Моторная функция желудочно-кишечного тракта определяется активностью гладкомышечных клеток, которая прямо зависит от концентрации цитозольного Ca<sup>2+</sup>. Ионы кальция, активируя внутриклеточные биоэнергетические процессы (фосфорилирование белков, превращение АТФ в цАМФ и др.), способствуют соединению нитей актина и миозина, что обеспечивает сокращение мышечного волокна. Одним из условий сокращения мышечного волокна является высокая активность фосфодистеразы, которая участвует в расщеплении цАМФ и обеспечении энергией процессов соединения актина с миозином. Транспорт ионов кальция через клеточные мембраны осуществляется через специальные каналы, которые представлены макромолекулярными белками, встроенными трансмембранно и содержащими рецепторы, распознающие ионы кальция (так называемые кальциевые или медленные каналы). В настоящее время выделяют несколько типов кальциевых каналов, которые различаются по биофизическим свойствам, локализации в тканях и



содержанию рецепторов для различных групп лекарственных препаратов – антагонистов кальция. В регуляции транспорта ионов кальция участвует ряд нейрогенных медиаторов – ацетилхолин, катехоламинами (норадреналин), серотонин, холецистокинин, мотилин и др. Связывание ацетилхолина с М-холинорецепторами способствует открытию натриевых каналов и притоку ионов натрия в клетку. В результате снижается электрический потенциал клеточной мембраны (фаза деполяризации) и открываются кальциевые каналы, через которые ионы кальция поступают в клетку, вызывая мышечное сокращение. Расслабление мышечного волокна опосредуется медиатором симпатической нервной системы норадреналином. Последний действует на 1-адренорецепторы наружной мембраны миоцитов и вызывает открытие быстрых ионных каналов, утечку положительно заряженных ионов из клетки и ее гиперполяризацию. При нарастании мембранного потенциала прекращают функционирование медленные кальциевые каналы, концентрация цитозольного кальция резко падает, а мышечные волокна расслабляются.

Регуляция количества внутриклеточного кальция в ацинарной клетке, мышечных клетках ЖКТ, его содержания в панкреатическом соке могли бы стать перспективными направлениями в лечении больных ХП. Однако такие фармакологические воздействия, наверняка, не могут быть селективными. Действительно, были предприняты исследования, доказавшие эффективность неселективных антагонистов кальция при ХП [19]. Еще один аспект, свидетельствующий о перспективности применения антагонистов кальция при ХП, – это экспериментальные данные о стимуляции ими процесса всасывания в кишечнике аминокислот, углеводов, воды, электролитов [20]. Этот факт особенно важен у больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, у которых развиваются мальдигестия и мальабсорбция.

Блокаторы кальциевых каналов повышают толерантность к глюкозе, а также оказывают слабое иммуносупрессорное действие (уменьшают выраженность ГЗТ), тормозят агрегацию тромбоцитов [20]. Эти свойства препаратов также важны при ХП.

Однако следует учитывать, что при лечении ХП неселективными блокаторами кальциевых каналов велика вероятность влияния на сердечную деятельность [20]. В связи с этим представляет интерес изучение эффективности селективных блокаторов кальциевых каналов.

Данные биохимического анализа островковой ткани ПЖ указывают на возможную роль Zn в осуществлении инсулоцитами их специфической (секреторной) функции [21].

Существуют точки зрения о неидентичности цинк- и инсулинсодержащих гранул клеток островков ПЖ, которые в то же время не противоречат предположению об участии Zn в образовании в  $\beta$ -гранулах комплекса с инсулином («депо-формы» гормона). По-видимому, основная часть Zn в инсулинвырабатывающих клетках приходится на долю  $\beta$ -гранул, и лишь небольшое его количество содержится в других структурах клетки. Подтверждением этого может служить резкое уменьшение содержания Zn в  $\beta$ -клетках при потере ими специфической зернистости. При длительном течении диабета с высокой гипергликемией эти клетки полностью лишались Zn. Полученные данные могут служить подтверждением предположения о роли нарушений обмена Zn в островковой ткани ПЖ в патогенезе ХП.

#### Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000. – С. 437-441.
2. Христин Т.Н., Пишак В.П., Кендзерская Т.Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. – Черновцы: Мед. университет, 2006. – 280 с.
3. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.
4. Дмитриев А.Н. Метаболический синдром и поджелудочная железа. Состояние эндокринной и инкреторной функции поджелудочной железы при различных типах гиперлиппротеинемии у пациентов с метаболическим синдромом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – №2. – С. 56-58.
5. Гладка Л.Ю. Стан пероксидації ліпідів, антиоксидантної системи захисту, зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, щитовидної залози та наднирників у населення екологічно несприятливого регіону Чернівецької області / Автореферат на здобуття наукового ступеня к.мед.н. – К., 1999. – 19 с.
6. Губергриц Н.Б., Челоманова О.О. Клинико-патогенетическое обоснование лечения хронического рецидивирующего панкреатита селективным блокатором кальциевых каналов дилтиемом // Журнал практического врача. – 2002. – №3. – С. 33-40.
7. Лобенко А.А., Запорожченко Б.С., Таваркиладзе Н.Е. Влияние комплексного лечения на изменения концентрации маркеров резорпции и образования костной ткани у боль-

ных хроническим панкреатитом // Вісник морської медицини. – 2001. – №2 (14) (квітень-червень).

8. Хазанов А.И. Лечение хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1997. – Т.7, №2. – С. 87-92.
9. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е., Доманский Б.В. Хирургия печени и желчевыводящих путей. – К.: Здоров'я, 1993. – 473 с.
10. Hyperparathyroidism / D.A. Allersbeiligen, J. Schoeber, R.E. Houston et al. // Am. Fam. Physician. – 1998. – Vol 57, No 8. – P. 1795-1802.
11. Муравьева И.Н., Теплая Е.В., Самойлов А.А. Современные аспекты действия пероральных сахароснижающих препаратов на поджелудочную железу // Український медичний часопис. – 2003. – №1 (33). – С. 33-37.
12. Яхонтова О.И., Палазовская В.А. Гормональные механизмы нарушения углеводного обмена при хроническом панкреатите // Терапевтический архив. – 1991. – Т. 63, №2. – С. 55-58.
13. Barreras R.F. Calcium and gastric secretion // Gastroenterology. – 1973. – Vol. 64. – P. 1168-1184.
14. Циммерман Я.С., Будник Ю.Б. Предпосылки к применению антагонистов кальция в лечении заболеваний органов пищеварения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1995. – №3. – С. 22-29.
15. Cace M.R. Pancreatic exocrine secretion: mechanism and control // The pancreas / Ed. H.G. Beger et al. – Berlin: Blackwell sci., 1998. – Vol. 1. – P. 63-100.
16. Коротько Г.Ф. Регуляция секреции поджелудочной железы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – №4. – С. 6-15.
17. Hootman S.R., Williams J.A. Stimulus – secretions coupling in the pancreatic acinus // Physiology of the gastrointestinal tract. – 2th ed. – New York: Raven press, 1987. – Vol. 2. – P. 1129-1146.
18. Климов П.К., Миссюль Б.В. Кальмодулин – вторичный передатчик. История изучения, физиологическое значение // Физиол. журн. СССР. – 1985. – Т. 71, №12. – С. 1500-1513.
19. Геллер Л.И. Связь теоретических и клинико-прикладных аспектов панкреатологии // Клиническая медицина. – 1990. – №4. – С. 38-41.
20. Фролькис А.В. Современная фармакотерапия в гастроэнтерологии. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 190 с.
21. Гольдберг Е.Д., Ещенко В.А., Бовт В.Д. Динамика содержания Zn в панкреатических островках кроликов после введения диабетогенного агента дитизона // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1991. – №4. – С. 43-45.