

УДК 616.37-002.2-092

© В.Г. Фирсова, В.В. Паршиков

Деструктивный панкреатит: механизмы гибели клетки и их возможное клиническое значение

В.Г. ФИРСОВА, В.В. ПАРШИКОВ

Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Российская Федерация

В обзоре рассмотрены основные механизмы гибели клетки при остром панкреатите. Подробно анализированы варианты апоптоза и фазы его развития. Отражено значение рецепторных комплексов, инициирующих смерть клетки, роль каспаз и других ключевых структур молекулярного уровня. Дана оценка соотношению некроза и апоптоза в течении деструктивного панкреатита, зависимости указанных процессов от ряда интрацеллюлярных и внеклеточных сигналов, уровня макроэргов, экспрессии регуляторных белков. Подчеркнуто протективное значение каспазного каскада реакций в отношении некроза клетки. Приведены данные, указывающие на негативное прогностическое значение некроза как типа гибели клетки и обратное в отношении апоптоза. Представлены особенности аутофагии и ее вариантов, описаны морфологические признаки. На основании анализа публикаций авторы делают вывод о том, что процессы, ответственные за гибель клеток, многокомпонентны, имеют различные уровни регуляции и в ряде случаев связаны между собой общими факторами молекулярного уровня. Разработка методов терапии, направленных на блокирование какого-либо одного механизма может не привести к желаемому эффекту. Имеют определенные перспективы исследования, направленные на изменение экспрессии генов, участвующих в каскаде реакций воспаления, апоптоза, некроза.

Ключевые слова Острый панкреатит, некротический панкреатит, панкреонекроз, некроз, апоптоз, аутофагия

Necrotizing Pancreatitis: the Basic Pathways of Cell Death and Its Possible Clinical Value

V.G. FIRSOVA, V.V. PARSHIKOV

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

The basic pathways of cell death in acute pancreatitis are reviewed. The variants of apoptosis and its phases are analyzed. The value of cell death receptor complex is estimated. The role of caspases and other molecular regulation structures are defined. The value of necrosis and apoptosis in severe acute pancreatitis is measured. It is shown that both processes are dependent on intercellular and intracellular signals, ATP level and expression of regulator proteins. The protective impact of caspase cascade to the cell necrosis is underlined. Data about negative prognostic value of necrosis and positive influence of apoptosis in context of cell death type in severe acute pancreatitis are reflected. The particularity of autophagy and its variants are presented. The morphological changes of pancreaticocytes are described. Based on the analysis of publications the authors conclude that the processes responsible for the death of cells are multicomponent, have different levels of regulation and in some cases are linked by common factors of molecular level. Development of medical treatment methods aimed at blocking any single mechanism cannot produce the desired effect. The possible prospects based on fundamental researches aimed at altering the expression of regulatory genes related to inflammation, apoptosis, and necrosis.

Key words Severe acute pancreatitis, necrotizing pancreatitis, necrosis, apoptosis, autophagy

На международном симпозиуме (Атланта, 1992) острый панкреатит (ОП) был определен как острый воспалительный процесс поджелудочной железы (ПЖ), в который могут также вовлекаться перипанкреатические ткани и/или другие органы и системы [5,8]. Характерным морфологическим феноменом при данном заболевании является в той или иной степени выраженная гибель клеток ПЖ. Процесс клеточной гибели является универсальным в организме, происходит как в физиологических условиях, так и при целом ряде патологических состояний – воспалении, ишемии, токсическом воздействии и других. Однако при ОП смерть клетки на самых ранних стадиях болезни запускает каскад воспалительных реакций, затрагивающих все системы, приводящих к значительным сдвигам в гомеостазе и полиорганной недостаточности. Механизмы патогенеза этого острого хирургического заболевания изучены лишь частично, при этом большая часть зна-

ний касается возникновения осложнений, а не самого панкреатического повреждения. Доминирующее значение в инициации болезни придается ферментной аутоагрессии, развивающейся в результате влияния одного или нескольких этиологических факторов. По мнению большинства клиницистов, далее процесс протекает практически однотипно, и тяжесть заболевания будет определяться масштабами поражения ПЖ и парапанкреатической клетчатки [2,3,4]. Такое понимание патологического процесса не дает ответа на целый ряд вопросов: от чего зависит объем деструкции ПЖ у конкретного пациента, в силу каких причин в некоторых случаях ОП быстро купируется или воспаление принимает локализованный характер, а в других прогрессирует без какого-либо отграничения с развитием тяжелой системной воспалительной реакции. Вышеперечисленные особенности не позволяют решить проблему научно обоснованного, дифференцирован-

ного подхода к данной категории пациентов. По этой же причине до сих пор не представляется возможным определить главное для специалистов практического здравоохранения - каким больным необходимо проводить тот или иной комплекс лечебных мероприятий, что может определять его эффективность и прогноз. Неудовлетворенность результатами консервативного и хирургического лечения ОП требует фундаментального изучения деструктивного панкреатита, патогенетически обоснованного понимания его различных клинических вариантов и разработки методов целевой (таргетной) терапии. Данный обзор имеет целью обобщить имеющиеся к настоящему времени данные об основополагающих процессах, происходящих при развитии ОП и касающихся механизмов гибели клеток ПЖ, оценить их возможное клиническое значение.

В эксперименте разрушение панкреатоцитов при ОП происходит путем некроза и апоптоза [19,49]. Если ранее некроз представлялся как нерегулируемый процесс, то в настоящее время выделяют два его типа [14,25]. Так называемый «пассивный» некроз имеет место при тяжелом клеточном стрессе вследствие истощения запасов макроэргов. В его основе лежит нарушение работы нескольких АТФ-зависимых ионных каналов, что приводит к дисбалансу ионов, набуханию клетки, разрыву актинового цитоскелета и разрушению цитоплазматической мембраны [44]. Другой тип – программированная смерть клетки через некроз – является результатом интенсивного взаимодействия нескольких биохимических процессов на различных клеточных уровнях и запускается через рецепторы смерти [16,35]. Таким образом, воздействие на рецепторы фактора некроза опухолей (TNF- tumor necrosis factor) или Fas в зависимости от условий может индуцировать апоптоз или некроз [38,55,56]. Медиаторами программированного некроза являются the serine/threonine kinase receptor-interacting protein 1 и 3 - RIP1 и RIP3 [9,53,63]. Важнейшую роль в смерти клетки через некроз играют ионы кальция и активные формы кислорода вне зависимости от инициирующего фактора. Повышение уровня кальция в цитозоле ведет к перегрузке им митохондрий, биоэнергетическим эффектам, активации протеаз и фосфолипаз. Активные формы кислорода вызывают повреждение липидов, белков, ДНК, а также дисфункцию митохондрий, нарушение регуляции ионного баланса и целостности клеточной мембраны. Дестабилизация клеточной мембраны и ее разрушение опосредованы влиянием acid-sphingomyelinase, фосфолипазы А2 и кальпоинов - активируемых кальцием протеиназ. Компоненты некротизируемых клеток и высвобождаемые из них провоспалительные цитокины индуцируют развитие иммунного ответа и повреждение других клеток [54]. В противоположность этому, при апоптозе происходит конденсация ядра со сморщиванием цитоплазматической мембраны и образованием мембранных структур с клеточным содержимым, поглощаемых впоследствии клетками мононуклеар-

но-фагоцитарной системы [1]. Целостность клеточной мембраны при этом сохраняется, поэтому воспаление минимально [13]. Апоптоз опосредован действием каспаз, которые относятся к семейству цистеиновых протеиназ [10]. Они действуют путем последовательной активации и подразделяются на два типа: инициаторные (каспазы -2, -8, -9, -10) и эффекторные (каспазы -3, -6, -7). Существуют два основных пути, ведущих к апоптозу. Внутренний (митохондриальный) путь связан с высвобождением из митохондрий цитохрома С, апоптозиндуцирующего фактора (AIF), SMAC (second mitochondria derived activator of caspases) и некоторых прокаспаз в цитозоль. В цитозоле цитохром С формирует комплекс с АРАФ-1 (apoptotic protease activating factor 1) и прокаспазой 9, который в свою очередь активирует каспазу 9. Каспаза 9 активирует эффекторную каспазу 3, что приводит к расщеплению клеточных белков и собственно апоптозу [30]. AIF вызывает деградацию ДНК в ядре [31]. Внешний путь связан с активацией так называемых индуцирующих смерть сигнальных комплексов на плазматической мембране. Эти комплексы образуются при взаимодействии определенных внеклеточных лигандов (Fas или TNF) с белками семейства рецепторов фактора некроза опухолей на клеточной мембране, называемых рецепторами смерти. Описанные выше комплексы активируют каспазы 8 и 10, а далее может происходить или активация эффекторных каспаз 3 и 7, или переход на внутренний механизм апоптоза [22,36,50].

Соотношение некроза и апоптоза в ПЖ варьирует в различных моделях экспериментального панкреатита. Имеется прямая корреляция между тяжестью заболевания и распространенностью некроза и обратная – с апоптозом [6,7,20,28,35,60]. В каких условиях реализуется тот или иной механизм клеточной гибели при развитии деструктивного процесса в ПЖ, до настоящего времени изучено недостаточно. Существуют работы, указывающие на роль воспаления в изменении типа смерти клетки, а именно в ингибировании апоптоза [45,47]. Биохимически это связано с повышением активности убиквитин - лигазы Mdm2, которая блокирует работу протеина p53, являющегося координатором важнейших клеточных процессов, - апоптоза, остановки клеточного цикла, старения клетки, восстановления ДНК. Цитокины, вырабатываемые нейтрофилами, активируют киназы, регулирующие функцию Mdm2. Нарушение активности p53 прерывает апоптоз, связанный с активацией каспазы 2, которая стимулирует выход цитохрома С в цитозоль, а также непосредственно воздействует на эффекторные каспазы [40]. Принципиально важным является существование тесной связи в регуляции некроза и апоптоза, их взаимозаменяемости [58,62]. И тот, и другой тип клеточной смерти ассоциирован с изменениями кальциевых сигналов. Колебательное повышение уровня цитозольного Ca²⁺ может индуцировать апоптоз, а продолжительное – способствует некрозу. Эффекты опосредованы

влиянием ионов Ca^{2+} на функцию митохондрий [11]. Кроме того, индукция одного из процессов ведет к подавлению другого. Применение ингибиторов каспаз в эксперименте подавляет апоптоз и стимулирует некроз, что ведет к прогрессированию панкреатита. Таким образом, каспазы представляют собой не только медиаторы апоптоза. Они препятствуют активации трипсина, а также играют протективную роль в отношении некроза [18,24]. Защитный механизм связывают с их участием в деградации RIP – важнейшего медиатора программированного некроза [35]. В недавних исследованиях было определено значение протеинкиназы D в регуляции клеточной смерти при ОП. Семейство серин/треонин протеинкиназ D включает в себя несколько изоформ (PKD/PKD1, PKD2, PKD3), которые регулируют синтез белка, работу аппарата Гольджи, пролиферацию, апоптоз и другие функции клеток [46]. Ранее указывалась роль PKD/PKD1 в активации NF- κ B и интрацеллюлярных зимогенов в ацинарных клетках [48,52]. Однако воздействие протеинкиназы D на NF- κ B при церулеин-индуцированном панкреатите приводит к повышению экспрессии антиапоптозных белков, к которым относят XIAP, c-FLIPs, survivin [62]. Последние подавляют активацию каспаз и апоптоз. Ингибирование каспаз способствует некрозу и увеличению степени тяжести экспериментального ОП согласно механизму, описанному выше [35]. Алкоголь может являться кофактором в изменении клеточного ответа на повреждение с апоптоза на некроз за счет ингибирующего влияния на внутренний путь активации каспазы 3 [17]. Существует мнение, что для успешного апоптоза, в частности для формирования апоптосомы, ацинарная клетка нуждается в макроэргах [27,51]. На изолированных ацинарных клетках было выявлено повышение уровней цитозольной и митохондриальной фракций АТФ в ответ на воздействие ряда факторов – холецистокинина-8, ацетилхолина, церулеина, бомбезина. Желчные кислоты, сульфат тауролитохолевой кислоты, жирные кислоты, пальмитолеиновая кислота и ее этиловый эфир приводили к снижению АТФ в митохондриях и цитозоле, способствуя повреждению и некрозу [17,57].

В контексте изучения механизмов клеточной гибели следует рассматривать также аутофагию. Последняя представляет собой фазовый процесс, в ходе которого клетка разрушает длительно живущие белки и органеллы цитоплазмы, в дальнейшем используя их составляющие. Различают микроаутофагию, макроаутофагию, шаперон-зависимую аутофагию [37]. При указанном типе клеточной гибели перевариваются все органеллы клетки, остается лишь клеточный детрит, поглощаемый макрофагами. На первом этапе органеллы, подлежащие деградации, секвестрируются из цитоплазмы путем формирования двухмембранных вакуолей. Затем они сливаются с эндосомами, формируя амфисомы, в дальнейшем - с лизосомами, формируя аутолизосомы [29,61]. Содержащийся в них материал

подвергается расщеплению гидролазами, важнейшими из которых являются семейство протеаз-катепсинов [26]. В частности, катепсин L разрушает трипсиноген и трипсин, а катепсин В конвертирует трипсиноген в трипсин. Характерно, что в регуляции апоптоза и аутофагии участвуют общие факторы и компоненты [33,39]. Роль последней при ОП изучается относительно недавно, хотя формирование вакуолей больших размеров в цитоплазме ацинарных клеток на самых ранних стадиях болезни отмечалось морфологами и ранее [59,41]. Одни исследователи рассматривают их появление как следствие чрезмерной аутофагии. Так в аутофагосомы попадают внутриклеточные компоненты, в том числе - гранулы зимогенов, а при слиянии с лизосомами трипсиноген гидролизуется в активный трипсин. Это является стартовым механизмом развития ОП, поскольку как в физиологических условиях пищеварительные ферменты не попадают в лизосомы [23,43]. В других работах вакуолизацию ацинарных клеток связывают с замедленной деградацией белков в лизосомах, обусловленной нарушением активности и дисбалансом катепсинов L и В. Последние авторы считают, что для ОП характерно наоборот нарушение и замедление процессов аутофагии, что в итоге ведет к внутриклеточной аккумуляции активного трипсина [21,34]. Согласно результатам недавнего исследования, ингибирование аутофагии интерлейкином-22, который относится к семейству интерлейкина-10, уменьшает тяжесть экспериментального панкреатита. Механизм связывают с нарушением формирования мембраны аутофагосомы [15]. Таким образом, наличие таких признаков как нарушение аутофагии, неполноценное созревание катепсинов, замедленная деградация белков, вакуолизация клеток и их смерть с индукцией воспалительного ответа позволяют отнести ОП к группе лизосомальных патологий [12,34,42]. Данная группа заболеваний вызвана мутациями, ведущими к инактивации гидролаз или нарушения их транспорта в лизосомы.

Проведенные исследования раскрывают суть лишь некоторых механизмов, лежащих в основе патогенеза ОП. Процессы, ответственные за гибель клеток, многокомпонентны, имеют различные уровни регуляции и тесно взаимосвязаны между собой, в том числе и посредством общих молекулярных факторов. Поэтому разработка методов терапии, направленных на блокирование какого-либо одного механизма может не привести к желаемому эффекту. Представляют интерес данные, указывающие на возможность изменения экспрессии генов, участвующих в каскаде реакций воспаления, апоптоза, некроза [32]. До настоящего времени большинство научных работ, посвященных данным вариантам клеточной гибели, базируются на моделях экспериментального ОП. Изучение этих закономерностей в клинических условиях может явиться важным шагом в понимании такой тяжелой патологии как деструктивный панкреатит и совершенствовании методов его лечения.

Список литературы

1. Гордеева А.В., Лабас Ю.А., Звягильская Р.А. Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция. Биохимия. 2004; 10(69): 1301-1313.
2. Гостищев В.К., Хрупкин В.И., Афанасьев А.Н. и др. Лечение-диагностическая тактика при остром деструктивном панкреатите в зависимости от показателей интегральных шкал тяжести. Мат. VII Всеросс. конф. общих хирургов с междунар. участием. Красноярск. 2012; 66-71.
3. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. М. Мед. инф. агентство. 2008; 264.
4. Толстой А.Д. Острый панкреатит. Трудности, возможности, перспективы. Клинические лекции. С-Петербург. Предприятие СПб Союза художников. 1997; 140.
5. Banks P.A., Martin L., Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 2379-2400.
6. Bhatia M. Apoptosis of pancreatic acinar cells in acute pancreatitis: is it good or bad? J Cell Mol Med. 2004; 8(3): 402-409.
7. Bhatia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004; 286(2): 189-196.
8. Bradley E.L. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International symposium on acute pancreatitis (Atlanta, 1992). Arch Surg. 1993; 128: 586-590.
9. Chan F.K., Shisler J., Bixby J.G. et al. A role for tumor necrosis factor receptor-2 and receptor-interacting protein in programmed necrosis and antiviral responses. J Biol Chem. 2003; 278(51): 51613-51621.
10. Cohen G.M. Caspases: the executioners of apoptosis. Biochem J. 1997; 326: 1-16.
11. Criddle D.N., Gerasimenko J.V., Baumgartner H.K. et al. Calcium signalling and pancreatic cell death: apoptosis or necrosis? Cell Death Differ. 2007; 14(7): 1285-1294.
12. Czaja M.J. Functions of autophagy in hepatic and pancreatic physiology and disease. Gastroenterology. 2011; 140(7): 1895-1908.
13. Danial N.N., Korsmeyer S.J. Cell death: critical control points. Cell. 2004; 116(2): 205-19.
14. Edinger A.L., Thompson C.B. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. Curr Opin Cell Biol. 2004; 16(6): 663-669.
15. Feng D., Park O., Radaeva S. et al. Interleukin-22 ameliorates cerulein-induced pancreatitis in mice by inhibiting the autophagic pathway. Int J Biol Sci. 2012; 8(2): 249-257.
16. Festjens N., Vanden Berghe T., Vandenabeele P. Necrosis, a well-orchestrated form of cell demise: signalling cascades, important mediators and concomitant immune response. Biochim Biophys Acta. 2006; 1757(9-10): 1371-1387.
17. Fortunato F., Deng X., Gates L.K. et al. Pancreatic response to endotoxin after chronic alcohol exposure: switch from apoptosis to necrosis? Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006; 290(2): 232-241.
18. Gukovskaya A.S., Gukovsky I., Jung Y. et al. Cholecystokinin induces caspase activation and mitochondrial dysfunction in pancreatic acinar cells. Roles in cell injury processes of pancreatitis. J Biol Chem. 2002; 277(25): 22595-22604.
19. Gukovskaya A.S., Pandol S.J. Cell death pathways in pancreatitis and pancreatic cancer. Pancreatology. 2004; 4(6): 567-86.
20. Gukovskaya A.S., Perkins P., Zaninovic V. et al. Mechanisms of cell death after pancreatic duct obstruction in the opossum and the rat. Gastroenterology. 1996; 110(3): 875-884.
21. Gukovsky I., Pandol S.J., Gukovskaya A.S. Organellar dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis. Antioxid Redox Signal. 2011; 15(10): 2699-2710.
22. Gupta S. Tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in T cells from aged humans: a role of TNFR-I and downstream signaling molecules. Exp Gerontol. 2002; 37(2-3): 93-99.
23. Hashimoto D., Ohmuraya M., Hirota M. et al. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. J Cell Biol. 2008; 181 (7): 1065-1072.
24. He S., Wang L., Miao L. et al. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. Cell. 2009; 137(6): 1100-1111.
25. Henriquez M., Armisen R., Stutzin A., Quest A.F. Cell death by necrosis, a regulated way to go. Curr Mol Med. 2008; 8(3): 187-206.
26. Ishidoh K., Kominami E. Processing and activation of lysosomal proteinases. Biol Chem. 2002; 383(12): 1827-1831.
27. Izyumov D.S., Avetisyan A.V., Pletjushkina O.Y. et al. «Wages of fear»: transient threefold decrease in intracellular ATP level imposes apoptosis. Biochim Biophys Acta. 2004; 1658(1-2): 141-147.
28. Kaiser A.M., Saluja A.K., Sengupta A. et al. Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. Am J Physiol. 1995; 269(5 Pt 1): 1295-1304.
29. Kroemer G., Marino G., Levine B. Autophagy and the integrated stress response. Mol Cell. 2010; 40(2): 280-293.
30. Li P., Nijhawan D., Budihardjo I. et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. Cell. 1997; 91(4): 479-489.
31. Lü C.X., Fan T.J., Hu G.B., Cong R.S. Apoptosis-inducing factor and apoptosis. Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai). 2003; 35(10): 881-885.
32. Mahajan U.M., Gupta C., Wagh P.R. et al. Alteration in inflammatory/apoptotic pathway and histone modifications by nordihydroguaiaretic acid prevents acute pancreatitis in swiss albino mice. Apoptosis 2011; 16(11):1138-1149.
33. Maiuri M.C., Zalckvar E., Kimchi A., Kroemer G. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007; 8(9): 741-752.
34. Mareninova O.A., Hermann K., French S.W. et al. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis. J Clin Invest. 2009; 119(11): 3340-3355.
35. Mareninova O.A., Sung K.F., Hong P. et al. Cell death in pancreatitis: caspases protect from necrotizing pancreatitis. J Biol Chem. 2006; 281(6): 3370-3381.
36. Mizuno T., Zhong X., Rothstein T.L. Fas-induced apoptosis in B cells. Apoptosis. 2003; 8(5): 451-460.
37. Mizushima N., Levine B., Cuervo A.M., Klionsky D.J. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. Nature. 2008; 451: 1069-1075.

38. Moquin D., Chan F.K. The molecular regulation of programmed necrotic cell injury. *Trends Biochem Sci.* 2010; 35(8): 434-441.
39. Moretti L., Cha Y.I., Niermann K.J., Lu B. Switch between apoptosis and autophagy: radiation-induced endoplasmic reticulum stress? *Cell Cycle.* 2007; 6(7): 793-798.
40. Nakamura Y., Do J.H., Yuan J. et al. Inflammatory cells regulate p53 and caspases in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010; 298(1): 92-100.
41. Niederau C., Grendell J.H. Intracellular vacuoles in experimental acute pancreatitis in rats and mice are an acidified compartment. *J Clin Invest.* 1988; 81: 229-236.
42. Nixon R.A., Yang D.S., Lee J.H. Neurodegenerative lysosomal disorders: a continuum from development to late age. *Autophagy.* 2008; 4(5): 590-599.
43. Orlichenko L., Stolz D.B., Noel P. et al. ADP-ribosylation factor 1 protein regulates trypsinogen activation via organellar trafficking of procathepsin B protein and autophagic maturation in acute pancreatitis. *J Biol Chem.* 2012; 287 (29): 24284-24293.
44. Padanilam B.J. Cell death induced by acute renal injury: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003; 284(4): 608-627.
45. Pandol S.J., Poucell-Hatton S. Mechanisms of cell death after pancreatic duct obstruction in the opossum and the rat. *Gastroenterology.* 1996; 110(3): 875-884.
46. Rozengurt E. Protein kinase D signaling: multiple biological functions in health and disease. *Physiology (Bethesda).* 2011; 26(1): 23-33.
47. Sandoval D., Gukovskaya A., Reavey P. et al. The role of neutrophils and platelet-activating factor in mediating experimental pancreatitis. *Gastroenterology.* 1996; 111(4): 1081-1091.
48. Satoh A., Gukovskaya A.S., Nieto J.M. et al. PKC-delta and -epsilon regulate NF-kappaB activation induced by cholecystokinin and TNF-alpha in pancreatic acinar cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004; 287(3): 582-591.
49. Sung K.F., Odinkova I.V., Mareninova O.A. et al. Prosurvival Bcl-2 proteins stabilize pancreatic mitochondria and protect against necrosis in experimental pancreatitis. *Exp Cell Res.* 2009; 315(11): 1975-1989.
50. Thorburn A. Death receptor-induced cell killing. *Cell Signal.* 2004; 16(2): 139-144.
51. Thrower E.C., Gorelick F.S., Husainb S.Z. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010; 26(5): 484-489.
52. Thrower E.C., Yuan J., Usmani A., Liu Y., Jones C., Minervini S.N., Alexandre M., Pandol S.J., Guha S. A novel protein kinase D inhibitor attenuates early events of experimental pancreatitis in isolated rat acini. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011; 300(1): 120-129.
53. Vandenabeele P., Declercq W., Van Herreweghe F., Vanden Berghe T. The role of the kinases RIP1 and RIP3 in TNF-induced necrosis. *Sci Signal.* 2010; 3(115): 4.
54. Vanlangenakker N., Vanden Berghe T., Krysko D.V. et al. Molecular mechanisms and pathophysiology of necrotic cell death. *Curr Mol Med.* 2008; 8(3): 207-220.
55. Vercammen D., Beyaert R., Denecker G. et al. Inhibition of caspases increases the sensitivity of L929 cells to necrosis mediated by tumor necrosis factor. *J Exp Med.* 1998; 187(9): 1477-1485.
56. Vercammen D., Brouckaert G., Denecker G. et al. Dual signaling of the Fas receptor: initiation of both apoptotic and necrotic cell death pathways. *J Exp Med.* 1998; 188(5): 919-930.
57. Voronina S.G., Barrow S.L., Simpson A.W. et al. Dynamic changes in cytosolic and mitochondrial ATP levels in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology.* 2010; 138(5): 1976-1987.
58. Wang J., Chen G., Gong H. et al. Amelioration of experimental acute pancreatitis with Dachengqi Decoction via regulation of necrosis-apoptosis switch in the pancreatic acinar cell. *PLoS One.* 2012; 7(7): 40160.
59. Watanabe O., Baccino F.M., Steer M.L., Meldolesi J. Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: early morphological changes during development of experimental pancreatitis. *Am J Physiol.* 1984; 246 (4 Pt 1): 457-467.
60. Weng T.I., Wu H.Y., Chen B.L., Liu S.H. Honokiol attenuates the severity of acute pancreatitis and associated lung injury via acceleration of acinar cell apoptosis. *Shock.* 2012; 37(5): 478-484.
61. Xie Z., Klionsky D.J. Autophagosome formation: core machinery and adaptations. *Nat Cell Biol.* 2007; 9(10): 1102-1109.
62. Yuan J., Liu Y., Tan T. et al. Protein kinase d regulates cell death pathways in experimental pancreatitis. *Front Physiol.* 2012; 3: 60.
63. Zhang D.W., Shao J., Lin J. et al. RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis. *Science.* 2009; 325(5938): 332-336.

Поступила 16.10.2012 г.

References

1. Gordeeva A.V., Labas Iu.A., Zviagil'skaia R.A. Apoptosis of single-celled organisms: mechanisms and evolution. *Biokhimiia*, 2004; 10(69): 1301-1313. - (In Russian).
2. Gostishchev V.K., Khrupkin V.I., Afanas'ev A.N. i dr. [Medical-diagnostic tactics in acute destructive pancreatitis depending on the performance of integrated scales of severity]. *Materialy VII Vserossiiskoi konferencii obshchikh khirurgov s mezhdunarodnym uchastiem* [Proc. 7th All-Russian conference of general surgeons with international participation]. Krasnoiar'sk, 2012; 66-71. - (In Russian).
3. Savel'ev V.S., Filimonov M.I., Burnevich S.Z. *Pankronekrozy* [Necrotizing pancreatitis]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2008; 264 p. - (In Russian).
4. Tolstoi A.D. *Ostryi pankreatit. Trudnosti, vozmozhnosti, perspektivy. Klinicheskie lektsii* [Acute pancreatitis. Difficulties, opportunities and prospects]. Saint-Petersburg. Predpriatie SPb Soiuza khudozhnikov, 1997; 140 p. - (In Russian).
5. Banks R.A., Martin L. Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006; 101: 2379-2400.
6. Bhatia M. Apoptosis of pancreatic acinar cells in acute pancreatitis: is it good or bad? *J. Cell. Mol. Med.*, 2004; 8(3): 402-409.

7. Bhatia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2004; 286(2): 189-196.
8. Bradley E.L. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International symposium on acute pancreatitis (Atlanta, 1992). *Arch. Surg.*, 1993; 128: 586-590.
9. Chan F.K., Shisler J., Bixby J.G. et al. A role for tumor necrosis factor receptor-2 and receptor-interacting protein in programmed necrosis and antiviral responses. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278(51): 51613-51621.
10. Cohen G.M. Caspases: the executioners of apoptosis. *Biochem. J.*, 1997; 326: 1-16.
11. Criddle D.N., Gerasimenko J.V., Baumgartner H.K. et al. Calcium signalling and pancreatic cell death: apoptosis or necrosis? *Cell Death Differ.*, 2007; 14(7): 1285-1294.
12. Czaja M.J. Functions of autophagy in hepatic and pancreatic physiology and disease. *Gastroenterology*, 2011; 140(7): 1895-1908.
13. Danial N.N., Korsmeyer S.J. Cell death: critical control points. *Cell*, 2004; 116(2): 205-19.
14. Edinger A.L., Thompson C.B. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2004; 16(6): 663-669.
15. Feng D., Park O., Radaeva S. et al. Interleukin-22 ameliorates cerulein-induced pancreatitis in mice by inhibiting the autophagic pathway. *Int. J. Biol. Sci.*, 2012; 8(2): 249-257.
16. Festjens N., Vanden Berghe T., Vandenabeele P. Necrosis, a well-orchestrated form of cell demise: signalling cascades, important mediators and concomitant immune response. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2006; 1757(9-10): 1371-1387.
17. Fortunato F., Deng X., Gates L.K. et al. Pancreatic response to endotoxin after chronic alcohol exposure: switch from apoptosis to necrosis? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2006; 290(2): 232-241.
18. Gukovskaya A.S., Gukovsky I., Jung Y. et al. Cholecystokinin induces caspase activation and mitochondrial dysfunction in pancreatic acinar cells. Roles in cell injury processes of pancreatitis. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277(25): 22595-22604.
19. Gukovskaya A.S., Pandol S.J. Cell death pathways in pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatology*, 2004; 4(6): 567-86.
20. Gukovskaya A.S., Perkins P., Zaninovic V. et al. Mechanisms of cell death after pancreatic duct obstruction in the opossum and the rat. *Gastroenterology*, 1996; 110(3): 875-884.
21. Gukovsky I., Pandol S.J., Gukovskaya A.S. Organellar dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis. *Antioxid. Redox Signal.*, 2011; 15(10): 2699-2710.
22. Gupta S. Tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in T cells from aged humans: a role of TNFR-I and downstream signaling molecules. *Exp. Gerontol.*, 2002; 37(2-3): 93-99.
23. Hashimoto D., Ohmuraya M., Hirota M. et al. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J. Cell Biol.*, 2008; 181 (7): 1065-1072.
24. He S., Wang L., Miao L. et al. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- α . *Cell*, 2009; 137(6): 1100-1111.
25. Henriquez M., Armisen R., Stutzin A., Quest A.F. Cell death by necrosis, a regulated way to go. *Curr. Mol. Med.*, 2008; 8(3): 187-206.
26. Ishidoh K., Kominami E. Processing and activation of lysosomal proteinases. *Biol. Chem.*, 2002; 383(12): 1827-1831.
27. Izyumov D.S., Avetisyan A.V., Pletjushkina O.Y. et al. «Wages of fear»: transient threefold decrease in intracellular ATP level imposes apoptosis. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2004; 1658(1-2): 141-147.
28. Kaiser A.M., Saluja A.K., Sengupta A. et al. Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. *Am. J. Physiol.*, 1995; 269(5 Pt 1): 1295-1304.
29. Kroemer G., Marino G., Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol. Cell.*, 2010; 40(2): 280-293.
30. Li P., Nijhawan D., Budihardjo I. et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell*, 1997; 91(4): 479-489.
31. Lü C.X., Fan T.J., Hu G.B., Cong R.S. Apoptosis-inducing factor and apoptosis. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai)*, 2003; 35(10): 881-885.
32. Mahajan U.M., Gupta C., Wagh P.R. et al. Alteration in inflammatory/apoptotic pathway and histone modifications by nordihydroguaiaretic acid prevents acute pancreatitis in swiss albino mice. *Apoptosis*, 2011; 16(11): 1138-1149.
33. Maiuri M.C., Zalckvar E., Kimchi A., Kroemer G. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2007; 8(9): 741-752.
34. Mareninova O.A., Hermann K., French S.W. et al. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis. *J. Clin. Invest.*, 2009; 119(11): 3340-3355.
35. Mareninova O.A., Sung K.F., Hong P. et al. Cell death in pancreatitis: caspases protect from necrotizing pancreatitis. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281(6): 3370-3381.
36. Mizuno T., Zhong X., Rothstein T.L. Fas-induced apoptosis in B cells. *Apoptosis*, 2003; 8(5): 451-460.
37. Mizushima N., Levine B., Cuervo A.M., Klionsky D.J. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*, 2008; 451: 1069-1075.
38. Moquin D., Chan F.K. The molecular regulation of programmed necrotic cell injury. *Trends Biochem Sci.*, 2010; 35(8): 434-441.
39. Moretti L., Cha Y.I., Niermann K.J., Lu B. Switch between apoptosis and autophagy: radiation-induced endoplasmic reticulum stress? *Cell Cycle*, 2007; 6(7): 793-798.
40. Nakamura Y., Do J.H., Yuan J. et al. Inflammatory cells regulate p53 and caspases in acute pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2010; 298(1): 92-100.
41. Niederau C., Grendell J.H. Intracellular vacuoles in experimental acute pancreatitis in rats and mice are an acidified compartment. *J. Clin. Invest.*, 1988; 81: 229-236.
42. Nixon R.A., Yang D.S., Lee J.H. Neurodegenerative lysosomal disorders: a continuum from development to late age. *Autophagy*, 2008; 4(5): 590-599.
43. Orlichenko L., Stolz D.B., Noel P. et al. ADP-ribosylation factor 1 protein regulates trypsinogen activation via organellar trafficking of procathepsin B protein and autophagic maturation in acute pancreatitis. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287 (29): 24284-24293.
44. Padanilam B.J. Cell death induced by acute renal injury: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2003; 284(4): 608-627.

45. Pandol S.J., Poucell-Hatton S. Mechanisms of cell death after pancreatic duct obstruction in the opossum and the rat. *Gastroenterology*, 1996; 110(3): 875-884.
46. Rozengurt E. Protein kinase D signaling: multiple biological functions in health and disease. *Physiology (Bethesda)*, 2011; 26(1): 23-33.
47. Sandoval D., Gukovskaya A., Reavey P. et al. The role of neutrophils and platelet-activating factor in mediating experimental pancreatitis. *Gastroenterology*, 1996; 111(4): 1081-1091.
48. Satoh A., Gukovskaya A.S., Nieto J.M. et al. PKC-delta and -epsilon regulate NF-kappaB activation induced by cholecystokinin and TNF-alpha in pancreatic acinar cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2004; 287(3): 582-591.
49. Sung K.F., Odinkova I.V., Mareninova O.A. et al. Prosurvival Bcl-2 proteins stabilize pancreatic mitochondria and protect against necrosis in experimental pancreatitis. *Exp. Cell Res.*, 2009; 315(11): 1975-1989.
50. Thorburn A. Death receptor-induced cell killing. *Cell Signal*, 2004; 16(2): 139-144.
51. Thrower E.C., Gorelick F.S., Husainb S.Z. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2010; 26(5): 484-489.
52. Thrower E.C., Yuan J., Usmani A., Liu Y., Jones C., Minervini S.N., Alexandre M., Pandol S.J., Guha S. A novel protein kinase D inhibitor attenuates early events of experimental pancreatitis in isolated rat acini. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2011; 300(1): 120-129.
53. Vandenabeele P., Declercq W., Van Herreweghe F., Vanden Berghe T. The role of the kinases RIP1 and RIP3 in TNF-induced necrosis. *Sci. Signal*, 2010; 3(115): 4.
54. Vanlangenakker N., Vanden Berghe T., Krysko D.V. et al. Molecular mechanisms and pathophysiology of necrotic cell death. *Curr. Mol. Med.*, 2008; 8(3): 207-220.
55. Vercammen D., Beyaert R., Denecker G. et al. Inhibition of caspases increases the sensitivity of L929 cells to necrosis mediated by tumor necrosis factor. *J. Exp. Med.*, 1998; 187(9): 1477-1485.
56. Vercammen D., Brouckaert G., Denecker G. et al. Dual signaling of the Fas receptor: initiation of both apoptotic and necrotic cell death pathways. *J. Exp. Med.*, 1998; 188(5): 919-930.
57. Voronina S.G., Barrow S.L., Simpson A.W. et al. Dynamic changes in cytosolic and mitochondrial ATP levels in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology*, 2010; 138(5): 1976-1987.
58. Wang J., Chen G., Gong H. et al. Amelioration of experimental acute pancreatitis with Dachengqi Decoction via regulation of necrosis-apoptosis switch in the pancreatic acinar cell. *PLoS One*, 2012; 7(7): 40160.
59. Watanabe O., Baccino F.M., Steer M.L., Meldolesi J. Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: early morphological changes during development of experimental pancreatitis. *Am. J. Physiol.*, 1984; 246 (4 Pt 1): 457-467.
60. Weng T.I., Wu H.Y., Chen B.L., Liu S.H. Honokiol attenuates the severity of acute pancreatitis and associated lung injury via acceleration of acinar cell apoptosis. *Shock*, 2012; 37(5): 478-484.
61. Xie Z., Klionsky D.J. Autophagosome formation: core machinery and adaptations. *Nat. Cell Biol.*, 2007; 9(10): 1102-1109.
62. Yuan J., Liu Y., Tan T. et al. Protein kinase d regulates cell death pathways in experimental pancreatitis. *Front Physiol.*, 2012; 3: 60.
63. Zhang D.W., Shao J., Lin J. et al. RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis. *Science*, 2009; 325(5938): 332-336.

Received 16.10.2012

Информация об авторах

1. Фирсова Виктория Глебовна – врач – хирург городской больницы №35, г. Нижний Новгород
2. Паршиков Владимир Вячеславович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А.Королева Нижегородской государственной медицинской академии

Information about the authors

1. Firsova V. - Surgeon of the City Hospital № 35 of Nizhny Novgorod
2. Parshikov V. - Doctor of Medicine, Professor of the Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev of Nizhny Novgorod State Medical Academy