

Jan Dzieniszewski¹, Andrzej Dąbrowski²

Białostocka Szkoła Pankreatologii

Bialystok's School of Pancreatology

¹Klinika Chorób Metabolicznych i Gastroenterologii Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Mirosław Jarosz

²Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Dąbrowski

Pierwsze w piśmiennictwie polskim publikacje na temat trzustki i jej chorób można odnotować już w drugiej połowie XIX wieku. Dotyczyły one omówienia doniesień publikowanych w czasopismach zagranicznych, zapoznawały z tą nową tematyką lekarzy czerpiących wiedzę z literatury w języku polskim (1, 2, 3, 4). Pod koniec XIX w. i na początku XX wieku ukazują się pierwsze publikacje oryginalne polskich badaczy (Leon Popielski – Uniwersytet Lwowski, Ernest Maydel – Zakład Fizjologii Uniwersytetu Jagiellońskiego) (5, 6, 7) poświęcone badaniom wpływu wyciągów z jelita cienkiego psa (zawierały sekretynę) na wydzielanie trzustki. Udowodniono w nich, że kwaśny sok żołądkowy po przejściu do dwunastnicy jest silnym bodźcem dla wydzielania trzustkowego, które utrzymuje się pomimo przecięcia nerwów błędnych i współczulnych. Badania te były kontynuowane w Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w pierwszej połowie XX wieku i w latach następnych (J. Kaulbersz, R. Bilski, S.J. Konturek, J. Suchanek, J. Oleksy, T. Radecki) i dotyczyły weryfikacji występowania lipazy, ali-esterazy, esterazy cholinowej, esterazy cholesterolowej, fosfatazy zasadowej w poszczególnych frakcjach białkowych soku trzustkowego przy pomocy techniki elektroforezy oraz wpływu ACTH, hipoksji i ciśnienia atmosferycznego na wydzielanie soku trzustkowego, a także wpływu soku trzustkowego i żółci na motorykę żołądka (8, 9, 10, 11, 12). W pierwszej połowie XX wieku ośrodek krakowski, związany z Zakładem Fizjologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, był niewątpliwie głównym miejscem badań dotyczących fizjologii zewnątrzwydzielniczej trzustki.

W zakresie pankreatologii klinicznej w pierwszej połowie XIX wieku należy odnotować oryginalne propozycje polskich autorów dotyczące diagnostyki (J.W. Grott – palpacyjna metoda badania trzustki) (13). W 1931 r. wybitny polski chirurg A. Jurasz, profesor chirurgii Uniwersytetu Poznańskiego, opisał własną metodę leczenia torbieli trzustki poprzez zespolenie przeżołądkowe torbieli z przednią ścianą żołądka, a w 1958 roku W. Bross, profesor chirurgii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kolejną oryginalną modyfikację zespolenia torbielowo-żołądkowego przez przednią ścianę żołądka, przydatną w tych przypadkach, kiedy torbiel wpukła się spod krzywizny mniejszej żołądka w stronę wpustu (14, 15).

W drugiej połowie XX wieku niezwykle aktywność w zakresie badań na fizjologię i patofizjologię zewnętrznego wydzielania trzustki rozwinął ośrodek krakowski (Zakład Fizjologii Akademii Medycznej w Krakowie, w ostatnich latach jako Katedra Fizjologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego) pod kierunkiem Stanisława Konturka (S.J. Konturek, W. Pawlik, P. Thor, T. Radecki, M. Cieszkowski, J. Jaworek, J. Konturek, P. Konturek, A. Dembiński, J. Bilski, J. Dubiel, J. Tasler, W. Bielański, Z. Warzecha, P. Ceranowicz, R. Tomaszewska, J. Bonior, A. Leja-Szpak, M. Dembiński) – ponad 200 publikacjami w wiodących czasopismach o zasięgu światowym (16).

W tym okresie istotne, oryginalne osiągnięcia w badaniach nad patofizjologią trzustki, szczególnie w zakresie badań klinicznych i doświadczalnych dotyczących ostrego zapalenia trzustki ma Klinika Gastroenterologii Akademii Medycznej w Białymstoku pod kierownictwem profesora Antoniego Gabryelewicz (A. Gabryelewicz, S. Niewiarowski, J. Prokopowicz, J. Stasiewicz, W. Łaszewicz, I. Kinalska, W. Szałaj, J. Długosz, K. Bajko, S. osi-
dło, U. Wereszczyńska, A. Dąbrowski, G. Rydzewska, G. Jurkowska). Zespół ten opublikował w latach 1967-2003 ponad 100 prac dotyczących głównie badań nad ostrym doświadczalnym zapaleniem trzustki w znaczących światowych czasopismach o wysokim *impact factor*.

Już w początkach lat 60. ubiegłego stulecia Gabryelewicz i wsp. jako pierwsi w literaturze światowej zwrócili uwagę na zaburzenia hemostazy w ostrym doświadczalnym zapaleniu trzustki (ODZT) (17) oraz na korzyści z zastosowania heparyny w tych stanach (18). Wykazano, że korzystne działanie heparyny w ODZT zależy przynajmniej częściowo od jej wpływu hamującego na konwersję trypsynogenu do trypsyny. Prace nad zaburzeniem hemostazy w ODZT wskazują na dwa przeciwstawne na pozór zjawiska: możliwość wystąpienia w

OZT zarówno nadkrzepliwości, jak i objawów skazy krwotocznej spowodowanej zużyciem czynników krzepnięcia. Już we wstępnej fazie ODZT u psów dochodzi do rozsialego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), co w następnych etapach prowadzi do skazy krwotocznej spowodowanej zużyciem czynników krzepnięcia (płytek, fibrynogenu) (19). W latach następnych kontynuowano w tym ośrodku badania nad zaburzeniami krzepnięcia w ODZT u szczurów (20). Zwrócenie uwagi na zaburzenia hemostazy w OZT miało dodatkowy aspekt kliniczny i diagnostyczny. W warunkach każdego szpitala można zbadać liczbę płytek krwi i poziom fibrynogenu, i ocenić, czy nie ma objawów ich zużycia. Pozwala to łatwiej przewidywać dalsze niekorzystne następstwa i przebieg OZT. Potwierdzeniem istnienia zaburzeń krzepnięcia, tak w warunkach doświadczalnych, jak i u ludzi, jest wykazanie, że w OZT dochodzi do wybitnego obniżenia antytrombiny III, a u ludzi stwierdza się wielonarządowe powikłania zakrzepowe (21). Stwierdzono również, że w zaburzeniach hemostazy w OZT odgrywa rolę obecność w zmiennej zapalenie trzustce tkankowego aktywatora plazminogenu i jego inhibitora (22), co znacznie rozszerza zrozumienie patogenezy tej choroby. W tym zespole badaczy w następnych latach rozszerzono badania nad korzystnym wpływem heparyny w ostrym doświadczalnym zapaleniu trzustki (23, 24, 25, 26) i rolą hydrolaz lizosomalnych w patogenezie ODZT (27, 28), oraz równowagi pomiędzy aktywnością proteaz i antyproteaz w tych samych warunkach eksperymentalnych (29, 30). W badaniach tych zwrócono uwagę na inicjującą zapalenie trzustki aktywację zymogenów przez hydrolazy lizosomalne, a szczególnie przez β -glukuronidazę, przy mniejszej aktywności w tym zakresie kwaśnej fosfatazy i katepsyny (31). Kontynuacją tych spostrzeżeń było wykazanie, że w ODZT stabilizujący wpływ na lizosomy trzustki, wątroby i nerek ma prostacyklina (PGI₂) (32, 33, 34), w tym również u szczurów uprzednio poddanych jednorazowej dawce etanolu (35). O roli hydrolaz lizosomalnych w ODZT u szczurów świadczą dalsze prace z tego ośrodka, wskazujące na aktywację tych enzymów pochodzących z makrofagów uzyskanych z popłuczyn płucnych (36). Wykazano również, że antagonistą czynnika aktywującego płytki hamuje aktywność płucnych hydrolaz lizosomalnych w tych stanach (37).

Badania nad rolą stresu oksydacyjnego w etiopatogenezie ODZT ośrodek białostocki prowadził jako jeden z pierwszych na świecie. Po raz pierwszy wykazano, że w przebiegu ODZT, w tkance trzustkowej oraz płucach i wątrobie dochodzi do znacznego zaburzenia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej. Zaburzenie to przejawiało się utratą aktywności enzymatycznych i nieenzymatycznych przeciwutleniaczy i wzrostem stężenia produktów utleniania (38, 39, 40, 41, 42). W innych badaniach wykazano, że blokowanie receptora dla czynnika aktywującego płytki (PAF) w warunkach ODZT u szczurów powoduje istotne zmniejszenie obrzęku trzustki, zmniejszenie aktywności amylazy, zmniejszenie ubytku aktywności dysmutazy nadtlenkowej (głównego enzymatycznego antyoksydanta) i zahamowanie peroksydacji lipidów w tkance trzustkowej. Wskazywałoby to na korzystny efekt blokowania receptora dla PAF, co skutkuje mniejszymi zmianami zapalnymi w trzustce, mniejszą aktywacją komórek zapalnych i mniejszą produkcją wolnych rodników tlenowych (43) i zmniejsza negatywny wpływ stresu oksydacyjnego na inne narządy (44). Zastosowanie „zmiatacza” wolnych rodników tlenowych (*dimethylsulfoxide-hydroxyl*) w podobnych warunkach eksperymentalnych również zmniejszało zmiany zapalne w trzustce (45). Stwierdzono również, że tlenek azotu jest jednym z istotnych czynników w mechanizmie działania wolnych rodników na uszkodzenia wielonarządowe w krwotocznym ODZT u szczurów (46). Stwierdzono istotne znaczenie stresu oksydacyjnego jako wczesnego objawu prognostycznego w OZT u ludzi, wykazując korelację wskaźników stresu oksydacyjnego z surowiczą aktywnością fosfolipazy A i polimorfonuklearną elastazą w osoczu o różnym stopniu ciężkości choroby (47). Negatywny wpływ stresu oksydacyjnego został również potwierdzony w badaniach u ludzi (48). Stwierdzono również pozytywny wpływ syntetycznych inhibitorów proteinaz (*nafamostat mesilate* – FUT-175, *gabexate mesilare* – FOY) na zmniejszenie stresu oksydacyjnego w tkance trzustkowej, płucach i wątrobie w ODZT u szczurów (49). Godne podkreślenia są badania nad molekularnymi mechanizmami działania reaktywnych form tlenu na poziomie komórki pęcherzykowej trzustki (50).

W badaniach nad ODZT sporo prac poświęcono oddziaływaniu innych narządów, szczególnie płuc, wątroby i nerek. W przebiegu ODZT wyraźnie wzrasta w subfrakcji kory nerek aktywność enzymów wskazujących na destabilizację lizosomów nerek (katepsyna, kwaśna fosfataza, β -glukuronidaza), a uprzednie podanie prostacykliny istotnie zmniejsza to uszkodzenie (51). W innej pracy udowodniono, że płyn gromadzący się w jamie otrzewnej w ODZT u psów, ale również i u ludzi, zwiększa znacząco zużycie tlenu w mitochondriach wątroby, co może przyczyniać się do uszkodzenia hepatocytów w przebiegu OZT, a ten toksyczny efekt może być zniwelowany poprzez dializę, co przemawiałoby za korzystnym działaniem płukania otrzewnej w OZT (52). Podobnie uprzednie obciążenie etanolem zwiększa uszkodzenie mitochondriów wątroby w ODZT u szczurów, ale dodatkowo zastosowany etanol nie zwiększa destabilizacji lizosomów hepatocytów (53). Zmiany strukturalne wątroby w ODZT są proporcjonalne do ciężkości przebiegu zapalenia (54). Doświadczenia na temat powikłań w układzie oddechowym podsumowano w artykule przeglądowym (55).

W Klinice Gastroenterologii Akademii Medycznej w Białymstoku podjęto również badania rzadko prowadzone na świecie, dotyczące regeneracji zewnątrzwydzielniczej trzustki po przebyciu OZT (56). Wykazano, że analog prostacykliny (iloprost) powoduje przerost trzustki u zdrowych szczurów i przyspiesza regenerację trzustki (ocenianej poprzez badanie masy wypreparowanego narządu i zawartości białka, DNA, RNA, chymotrypsyny, α -amylazy w preparacie) u szczurów po przebyciu indukowanym ceruleiną ODZT (57).

Dalsze badania w tym zakresie wskazywały, że przewlekłe podawanie etanolu może wpływać niekorzystnie na procesy regeneracyjne trzustki po ODZT poprzez zmniejszenie aktywności hydrolitycznej fosfolipazy D (58). We współpracy z ośrodkiem Uniwersytetu w Michigan wykazano, że przerost trzustki wywołany stosowaniem inhibitorów tripsyny, w którym istotną rolę odgrywa uwalnianie endogennej cholecystokininy, jest związany z wewnątrzkomórkową aktywacją różnych dróg przekazywania sygnałów, tak zależnych, jak i niezależnych od kalcineuryny (59). Prowadzono również badania dotyczące wpływu etanolu na regenerację trzustki w warunkach doświadczalnych u szczurów, w których wykazano, że przewlekłe stosowanie etanolu może negatywnie wpływać na procesy regeneracyjne trzustki poprzez hamowanie hydrolitycznej aktywności fosfolipazy D (60), jednakże późniejsze badania tych samych autorów udowodniły, że nie dotyczy to wczesnej fazy regeneracji po ODZT u szczurów indukowanym ceruleiną (61). Autorzy postulują, że może to być jeden z mechanizmów uszkodzenia trzustki w przewlekłym stosowaniu etanolu.

W Klinice Gastroenterologii Akademii Medycznej w Białymstoku prowadzono również badania nad wpływem etanolu jako czynnika przyczynowego ostrych zapaleń trzustki. W badaniach morfologicznych trzustek w przebiegu ODZT indukowane taurocholanem stwierdzono, że etanol wywoływał zwiększenie liczby granul zymogenu, z istotnym wzrostem aktywności proteolitycznej (62). Obok wcześniej cytowanych prac oceniano również znaczenie fosfolipazy D w mechanizmie działania etanolu na trzustkę. Etanol działa jak inhibitor aktywności fosfolipazy D (63) i w warunkach doświadczalnych zmniejszał aktywność fosfolipazy D w 1 i 2 godzinie eksperymentu, a w warunkach badania *in vitro* na izolowanych komórkach pęcherzykowych trzustki, różne stężenia etanolu istotnie zmniejszały gromadzenie fosfolipazy D z jednoczesnym równoległym wzrostem stężenia fosfatydyloetanolu. Podaż etanolu nie wpływała istotnie na masę trzustek, zawartość białka i RNA stymulowaną wlewem ceruleiny (64). Te oryginalne badania wskazywały na możliwość istnienia uszkodzenia trzustki pod wpływem etanolu poprzez działanie na aktywność fosfolipazy D. W innych badaniach wykazano, że etanol podany do żołądka w warunkach ODZT indukowanego taurocholanem u szczurów, powoduje wzrost aktywacji tripsynogenu i to działanie może być zablokowane podaniem analogu prostacykliny – iloprostu, jednakże miało to ograniczony wpływ na aktywność katepsyny B, fosfolipazy A2 i lipazy indukowane podaniem etanolu (65).

Ciekawym i ważnym aspektem badań jest ocena roli tlenku azotu (NO) na wydzielanie zewnętrzne trzustki w etiopatogenezie ODZT i w procesach naprawczych po ostrym zapaleniu trzustki (66).

W ostatnich dziesiętkach lat ubiegłego stulecia wiele badań poświęcono mechanizmowi sprzężenia zwrotnego w regulacji wydzielania zewnętrznego trzustki na osi dwunastnica-trzustka. Istotny udział miała w tych badaniach Klinika Gastroenterologii w Białymstoku. Mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego u ludzi nie jest w pełni wyjaśniony. W badaniach na ochotnikach, przy współpracy z Pierwszą Kliniką Medyczną Uniwersytetu w Kilonii, w Niemczech, przy prawie pełnym hamowaniu aktywności dwunastniczej tripsyny za pomocą wlewu aprotininy (inhibitora tripsyny) nie obserwowano zmiany wydzielania trzustkowego amylazy i lipazy oraz objętości wydzielanego soku trzustkowego (67), jednakże podanie dodwunastnicze tripsyny hamowało (zależnie od dawki) wydzielanie trzustkowe amylazy i lipazy o 30-45% wydzielania stymulowanego podaną do dwunastnicy L-fenylalaniną (68, 69). Działania tego nie wykazano u osób w przedziale od 7 do 14 lat po przebytej cholecystectomii (70).

Klinika Gastroenterologii Akademii Medycznej w Białymstoku od połowy lat 70. ubiegłego stulecia stała się głównym ośrodkiem naukowym w Polsce zajmującym się badaniami ODZT w różnych modelach (psy, szczury) oraz różnych mechanizmach inicjowania zapalenia (taurocholan, ceruleina). Opracowano podstawy zmian morfologicznych, w tym ultrastrukturalnych w komórce pęcherzyka trzustki w przebiegu ODZT udowadniając, że wewnątrzkomórkowe uszkodzenie może zależeć od aktywacji tripsynogenu, a blokada receptorów dla endotelin (zmniejszenie skurczu naczyń) i obniżenie aktywacji tripsynogenu istotnie zmniejsza stopień uszkodzenia struktur wewnątrzkomórkowych we wczesnych okresach zapalenia (71, 72, 73, 74).

Już od początku lat 70. ubiegłego stulecia prowadzono badania dotyczące różnych aspektów fizjologii i patofizjologii zewnątrzwydzielniczej trzustki u ludzi (75, 76, 77). Miały one istotne znaczenie dla poznania podstaw fizjologii zewnątrzwydzielniczej trzustki i wniosły swój wkład do naszej współczesnej wiedzy na ten temat. Dotyczyły one między innymi wpływu blokady receptorów cholecystokininowych (*loxiglumidem*) i muskarynowych (atropiną) na wydzielanie trzustki stymulowane enterohormonami (CCK + sekretyna) i posiłkiem (test Lundha) (78), wpływu cholecystokininy na wychwyty aminokwasów w trzustce i wydzielanie enzymów, w których stwierdzono, że wzrostowi stymulowanego wydzielania enzymów towarzyszyło istotne zmniejszenie się stężenia aminokwasów we krwi (79, 80). Oceniano współzależności pomiędzy funkcją zewnątrzwydzielniczą trzustki a innymi narządami układu trawienia (81). W badaniach na szczurach wykazano, że stosowanie ziemniaczanych inhibitorów tripsyny podawanych do przewodu pokarmowego powoduje przerost komórek pęcherzyka trzustki i ich zwiększoną aktywność wydzielniczą (82, 83). Oceniano również wpływ dopaminy, haloperidolu (84, 85) i układu adrenergicznego na wydzielanie enzymów trzustkowych u szczurów (86, 87, 88).

W ostatnich kilkunastu latach prowadzono badania, częściowo we współpracy z ośrodkami zagranicznymi (Department of Physiology, University of Michigan, USA) nad patofizjologią wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów w komórce pęcherzykowej trzustki. Dotyczyły one w szczególności molekularnych aspektów

przewodzenia sygnałów w komórce pęcherzykowej szczura w warunkach *in vivo* i *in vitro* stymulowanej przez cholecystokininę i/lub czynnik wzrostu naskórka (EGF) (89, 90, 91, 92, 93, 94, 95).

Ośrodek białostocki wniósł istotny wkład w poznanie aspektów klinicznych chorób trzustki. Jako pierwszy w Polsce wprowadził badania czynnościowe zewnątrzwydzielniczej części trzustki (96, 97). Na uwagę zasługują doniesienia dotyczące wielonarządowych powikłań zakrzepowych w przebiegu ostrego zapalenia trzustki, potwierdzające badania eksperymentalne (21), wykazano również wyraźne obniżenie aktywności lipazy lipoproteinowej w przebiegu ostrego zapalenia trzustki u ludzi (98). Te ostatnie spostrzeżenia mają istotne znaczenie diagnostyczne i zwracają uwagę na potrzebę badania gospodarki lipidowej u chorych na ostre zapalenie trzustki, mogą mieć również znaczenie terapeutyczne poprzez modyfikację zaleceń dietetycznych lub farmakologicznego leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej.

Klinika Gastroenterologii Akademii Medycznej w Białymstoku współuczestniczyła w ustalaniu kryteriów diagnostycznych chorób trzustki (99, 100). W klinice prowadzono również badania kliniczne dotyczące różnych aspektów ostrego (101, 102) i przewlekłego zapalenia trzustki (103, 104). W badaniach tych zapoczątkowanych już w latach 70. ubiegłego stulecia stwierdzono, że po przebyciu ostrego zapalenia trzustki u ludzi, w 30% ujawnia się zaburzona tolerancja glukozy związana z pogorszeniem wydzielania insuliny. Zjawiska te ulegały poprawie w badaniach powtórzonych po roku. Zwrócono również uwagę na znaczenie zaburzeń gospodarki lipidowej jako czynnika etiologicznego ostrego zapalenia trzustki u ludzi (105).

W Akademii Medycznej w Białymstoku powstało pierwsze monograficzne opracowanie chorób trzustki w języku polskim opracowane przez T. Jankowskiego, chirurga, profesora Akademii Medycznej w Białymstoku (106), a przy wybitnym współudziale Kliniki Gastroenterologii w początkach lat dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia ukazało się dotychczas najobszerniejsze w języku polskim zbiorowe, interdyscyplinarne opracowanie chorób trzustki, w którym rozdział poświęcony ostremu zapaleniu trzustki opracował A. Gabryelewicz, a rozdział poświęcony chirurgicznemu leczeniu chorób trzustki Z. Puchalski, kierownik Kliniki Chirurgii Akademii Medycznej w Białymstoku (107).

Omówione w dużym skrócie osiągnięcia Kliniki Gastroenterologii Akademii Medycznej w Białymstoku pod kierunkiem prof. dr. hab. med. Antoniego Gabryelewicza, począwszy od lat 70. ubiegłego stulecia pozwalają na stwierdzenie, że Klinika ta w tym okresie, zwłaszcza w zakresie badań doświadczalnych nad ODZT, stała się obok Zakładu Fizjologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie głównym ośrodkiem badań dotyczących pankreatologii doświadczalnej i w istotnym stopniu przyczyniła się do lepszego poznania patofizjologii zewnątrzwydzielniczej trzustki, a szczególnie etiopatogenezy ostrego zapalenia trzustki.

Obok działalności naukowej i klinicznej, Klinika Gastroenterologii Akademii Medycznej w Białymstoku, a zwłaszcza jej wieloletni kierownik prof. Antoni Gabryelewicz, wnieśli decydujący wkład w rozwój zainteresowań problematyką pankreatologiczną w Polsce, szczególnie poprzez zainicjowanie, utworzenie i wieloletnie przewodniczenie Roboczej Grupie Trzustkowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, inicjowanie i organizowanie wielu spotkań Grupy na terenie Białegostoku i w Białowieży oraz zainspirowanie innych ośrodków w Polsce do podjęcia badań tak w zakresie pankreatologii doświadczalnej, jak i klinicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Rozenzweig M: Choroby gruczołu żołądkowego (podług wykładu prof. Oppolzera). Tyg Lek 1854; R. VIII, Nr 12, 91-92; Nr 13, 100-103; Nr 14, 108-109.
2. Handelsman J: Dyagnostyka chorób gruczołu brzuszno-ślinnego (podług monografii Klessena, 1842). Tyg Lek 1857; R. XI, Nr 31, 243-245; Nr 32, 252-253; Nr 33, 259-261; Nr 34, 267-270; Nr 35, 275-276; Nr 36, 283-285.
3. Nencki M: O produktach rozkładu białka pod wpływem trzustki i ich znaczeniu przy tworzeniu się barwników w organizmie. Pamiętnik Towarzystwa Lekarskiego, Warszawa 1895; T. XCI, 398-401.
4. Konopka S: Polska Bibliografia Lekarska XIX wiek (1801-1900 r.). Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1974.
5. Popielski LB: O sekretoczno-zadjerżiwajuszczich nerwach poželudocznoj żeliozy. Dysseratacja, Petersburg 1895.
6. Popielski L: Über den Charakter der Sekretionstätigkeit des Pancreas unter dem Einflusse von Salzsäure und Darmextrakt. Pflügers Archv 1908; 121, 257-261.
7. Maydell E: K woprosu o żeludocznoj sekretinie. Kijów 1917.
8. Kaulbersz J: Le temps de reaction du pancreas et des glandes de la muqueuse gastrique par la stimulation des nerves. Acta Biologiae Experimentalis 1933; 8, 230-251.
9. Kaulbersz J, Bilski R: Sok trzustkowy stosowany dożołądkowo i śródżylnie a wydzielanie żołądkowe. Acta Physiol Pol 1953; Nr 3 (Suppl.), 195-197.
10. Kaulbersz J, Homańska-Szafranowa H, Oleksy J: Rozmieszczenie enzymów z grupy estaraz we frakcjach białkowych soku trzustkowego psa. Acta Bioch Pol 1958; 5, 189-197.
11. Suchanek J, Oleksy J, Kaulbersz J: Wpływ ACTH na wydzielanie soku trzustkowego. Acta Physiol Polonica 1960; 9, 890-891.
12. Konturek SJ, Radecki T, Kaulbersz J: Influence of pancreatic juice and bile on the motility of the stomach after intra-intestinal administration fat. Kargel, Basel 1963; 4, 168-171.
13. Grott JW: Współczesne metody palpacyjnego badania trzustki. Wiad Lek 1953; 6, 296-299.
14. Jurasz A: Zur Frage der operativen Behandlung des Pancreascysten. Arch Klin Chir 1931; 164, 272-279.
15. Bross W: Ein Beitrag zur operativen Behandlung von Pancreascysten innere drainage in eigener Modification. Chirurg 1958; 29, 81-85.
16. Dzieniszewski J, Konturek SJ: Dokonania krakowskiej szkoły fizjologii w zakresie pankreatologii (w przygotowaniu)

17. Gabryelewicz A, Niewiarowski S: Activation of blood clotting and inhibition of fibrinolysis in acute pancreatitis. *Thrombos Diathes Haemorrh* (Stuttg.) 1968; 20, 409-414.
18. Gabryelewicz A, Niewiarowski S, Prokopowicz J, Chlebowski J: Heparin and protease inhibitors in the prevention of experimental acute pancreatitis necrosis in dogs. *Digestion* 1969; 2, 7-16.
19. Gabryelewicz A, Prokopowicz J, Szalaj W et al.: The effect of exocrine pancreas stimulation on the coagulation and fibrinolytic system in dogs. *Thromb Diath Haemorrh* 1973 Jun 28; 29 (3): 603-9.
20. Rydzewska G, Kosidło S, Gabryelewicz A, Rydzewski A: Tissue Plasminogen Activator, Plasminogen Activator Inhibitor, and Other Parameters of Fibrinolysis in the Early Stages of Taurocholate Acute Pancreatitis in Rats. *International J of Pancreatology* 1992; 2, 161-168.
21. Gabryelewicz A, Stasiewicz J, Proniewska W et al.: Zakrzepowo-zatorowe powikłania płucne w przebiegu ostrego zapalenia trzustki u ludzi. *Wiad Lek* 1970; 23, 455-460.
22. Gabryelewicz A, Worowski K, Prokopowicz J, Rejniak L: Thromboplastic, fibrinolytic and antiheparin activity of pancreatic tissue in acute experimental pancreatitis. *Bull de l'Acad Pol Sci* 1972; 20, 691-694.
23. Długosz J, Bajko K, Gabryelewicz A: The effect of heparin on lysosomes of the dog pancreas during acute experimental pancreatitis. *Exp Pathol* (Jena) 1979; 17, 237-42.
24. Trebling A, Długosz J, Brzozowski J et al.: Heparin effect on the activity of certain lysosomal hydrolases in dog pancreas (in vivo investigations). *Acta Physiol Pol* 1979; 30, 527-32.
25. Gabryelewicz A, Kosidło S, Prokopowicz J, Podkowicz K: Does heparin modify pretease-antiprotease balance in acute experimental pancreatitis in rats. *Hepatogastroenterology* 1986; 33, 79-82.
26. Kosidło S, Gabryelewicz A, Prokopowicz J, Podkowicz K: Pancreatic proteolytic and inhibitory activity during acute experimental in rats with reference to heparin treatment. *Mater Med Pol* 1986; 18, 136-43.
27. Długosz J, Łaszewicz W, Gabryelewicz A: Lysosomal hydrolases in the canine pancreas. *Acta Physiol Pol* 1974; 25, 559-64.
28. Brzozowski J, Długosz J, Gabryelewicz A: Pancreatic lysosomal hydrolases in acute experimental pancreatitis in dogs. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe* 1984; 17, 350-9.
29. Gabryelewicz A, Kosidło S, Prokopowicz J et al.: Protease-antiprotease balance in serum and pancreatic tissue in acute experimental pancreatitis in rats. *Mt Sinai J Med* 1987; 54, 384-8.
30. Kosidło S, Rydzewska G, Gabryelewicz A: The effect of a cholecystokinin receptor antagonist lorglumid on the protease-antiprotease balance in taurocholate acute experimental pancreatitis (AEP) in rats. *Mater Med Pol* 1992; 24, 223-6.
31. Długosz J, Gabryelewicz A, Bajko K: The lysosomal hydrolases in acute experimental pancreatitis in dogs treated with glucagon. *Acta Hepato-Gastroenterologica* 1977; 24, 44-51.
32. Długosz J, Gabryelewicz A, Andrzejewska A et al.: Prostacyclin (PGI₂) stabilises hepatic lysosomes during acute experimental pancreatitis in dogs. *Gastroenterologie Z Exper Chirurg* 1982; 15, 210-218.
33. Gabryelewicz A, Długosz J, Brzozowski J et al.: Prostacyclin: effect on pancreatic lysosomes in acute experimental pancreatitis in dogs. *Mt Sinai J Med* 1983; 50, 218-24.
34. Triebing AT, Długosz J, Brzozowski J et al.: The Renal Lysosomes in Acute Experimental Pancreatitis in Dog Treated with Prostacyclin (PGI₂). *Path Res Pract* 1984; 178, 280-288.
35. Długosz J, Wróblewski E, Popławski C et al.: The effect of beta-thia-iminoprostacyclin into taurocholate acute pancreatitis in rats: the role of antecedent acute ethanol abuse. *Pancreas* 1997; 15, 91-8.
36. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Dąbrowski A, Baniukiewicz A et al.: Lysosomal hydrolases of macrophages in bronchoalveolar lavage fluid of rats with experimental pancreatitis. *European J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3, 259-263.
37. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Długosz JW, Siemiątkowski A et al.: Lysosomal activity of pulmonary alveolar macrophages in acute experimental pancreatitis in rats with reference to positive PAF-antagonist (BN 52021) effect. *Exp Toxic Pathol* 2000; 52, 119-125.
38. Dąbrowski A, Gabryelewicz A, Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Chyczewski L: Oxygen-derived free radicals in cerulein-induced acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23, 1245-1249.
39. Dąbrowski A, Chwiećko M: Oxygen radicals mediate depletion of pancreatic sulfhydryl compounds in rats with cerulein-induced acute pancreatitis. *Digestion* 1990; 47, 15-19.
40. Dąbrowski A, Gabryelewicz A: Oxygen radicals in acute haemorrhagic pancreatitis in the rat. Evidence for multiorgan oxidative impairment. *Digestion* 1991; 49, 15-16.
41. Dąbrowski A, Gabryelewicz A: Oxidative stress. An early phenomenon characteristic of acute experimental pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1992; 12, 193-9.
42. Dąbrowski A, Gabryelewicz A, Chwiećko M: Products of lipid peroxidation and changes in sulfhydryl compounds in pancreatic tissue of rats with cerulein-induced acute pancreatitis. *Biochem Med Metab Biol* 1991; 46, 10-16.
43. Dąbrowski A, Gabryelewicz A, Chyczewski L: The effect of platelet activating factor antagonist (BN 52021) on cerulein-induced acute pancreatitis with reference to oxygen radicals. *Int J Pancreatol* 1991; 8, 1-11.
44. Dąbrowski A, Gabryelewicz A, Chyczewski L: The effect of platelet activating factor antagonist (BN 52021) on acute experimental pancreatitis with reference to multiorgan oxidative stress. *Int J Pancreatol* 1995; 17, 173-80.
45. Dąbrowski A, Gabryelewicz A, Dąbrowska M, Chyczewski L: Effect of dimethylsulfoxide-hydroxyl radical scavenger on cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Tokai J Exp Clin Med* 1991; 16, 43-50.
46. Dąbrowski A, Gabryelewicz A: Nitric oxide contributes to multiorgan oxidative stress in acute experimental pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29, 943-8.
47. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Dąbrowski A, Jedynak M, Gabryelewicz A: Oxidative stress as an early prognostic factor in acute pancreatitis (AP): Its correlation with serum phospholipase A (PLA₂) and plasma polymorphonuclear elastase (PMN-E) in different-severity forms of human AP. *Pancreas* 1998; 17, 163-168.
48. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Dąbrowski A, Dąbrowska A et al.: Serum profiles of E-selectin, interleukin-10, and interleukin-6 and oxidative stress parameters in patients with acute pancreatitis and nonpancreatic acute abdominal pain. *Pancreas* 2003; 26, 144-52.
49. Dąbrowski A, Gabryelewicz A: The effect of nafamostat mesilate (FUT-175) and gabexate mesilate (FOY) on multiorgan oxidant-antioxidant balance in acute experimental pancreatitis. *J Physiol Pharmacol* 1994; 45, 455-65.
50. Dąbrowski A, Bogusłowicz C, Dąbrowska M et al.: Reactive oxygen species activate mitogen-activated protein kinases in pancreatic acinar cells. *Pancreas* 2000; 21, 376-84.
51. Triebing AT, Długosz J, Brzozowski J et al.: The renal lysosomes in acute experimental pancreatitis in dogs treated with prostacyclin (PGI₂). *Path Res Pract* 1984; 178, 280-8.
52. Bielecki JW, Długosz J, Pawlicka E, Gabryelewicz A: The effect of pancreatitis associated ascitic fluid on some functions of rat liver mitochondria. A possible mechanism of the damage to the liver in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1989; 5, 145-56.
53. Popławski C, Długosz JW, Gabryelewicz A et al.: Hepatic mitochondria and lysosomal alterations in acute experimental pancreatitis with ethanolic coetiology in rats. *Dig Dis Sci* 1996; 41, 139.

54. Andrzejewska A, Długosz JW, Jurkowska G: The liver ultrastructure in caerulein and taurocholate acute pancreatitis in the rat. *Rocz Akad Med Białymst* 1998; 43, 117-36.
55. Wereszczyńska U, Długosz J: Powikłania płucne w przebiegu ostrego zapalenia trzustki. *Postępy Hig Med Dośw* 1985; 39, 20927.
56. Jurkowska G, Rydzewska G, Gabryelewicz A: Regeneracja trzustki po przebyciu ostrego zapalenia trzustki. *Pol Arch Med Wewn* 1992; 88, 260-5.
57. Jurkowska G, Długosz JW, Rydzewska G, Andrzejewska A: The effect of prostacyclin analogue-iloprost on the pancreas regeneration after caerulein induced acute pancreatitis in rats. *J Physiol Pharmacol* 1996; 47, 629-40.
58. Rydzewska G, Jurkowska G, Wróblewski E et al.: Pancreatic regeneration after chronic ethanol feeding in rats. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50, 227-41.
59. Tashiro M, Dąbrowski A, Guo L et al.: Calcineurin-dependent and calcineurin-independent signal transduction pathways activated as part of pancreatic growth. *Pancreas* 2006; 32, 314-20.
60. Rydzewska G, Jurkowska G, Wróblewski E et al.: Pancreatic regeneration after chronic ethanol feeding in rats. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50, 227-41.
61. Rydzewska G, Jurkowska G, Dziecioł J et al.: Does chronic ethanol administration have influence on pancreatic regeneration in the course of caerulein induced acute pancreatitis in rats. *J Physiol Pharmacol* 2001; 52, 835-49.
62. Andrzejewska A, Długosz JW, Jurkowska G: The effect of antecedent acute ethanol ingestion on the pancreas ultrastructure in taurocholate pancreatitis in rats. *Exp Mol Pathol* 1998; 65, 64-77.
63. Rydzewska G, Jurkowska G, Gabryelewicz A: Phospholipase D mediated transphosphatidylation as a possible new pathway of ethanol metabolism in isolated rat pancreatic acini. *J Physiol Pharmacol* 1996; 47, 385-95.
64. Rydzewska G, Jurkowska G, Gabryelewicz A: The influence of acute ethanol ingestion on phospholipase D activity in rat pancreas. An *in vitro* and *in vivo* study. *Int J Pancreatol* 1996; 20, 59-68.
65. Długosz JW, Andrzejewska A, Wróblewski E et al.: Beneficial effect of iloprost on the course of acute taurocholate pancreatitis in rats and its limitation by antecedent acute ethanol intake. *Exp Toxicol Pathol* 2004; 55, 401-5.
66. Jurkowska G, Rydzewska G, Gabryelewicz A, Dziecioł J: The role of nitric oxide in caerulein-induced acute pancreatitis and the recovery process after inflammatory damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11, 1019-26.
67. Długosz J, Fölsch UR, Creutzfeldt W: Inhibition of intraduodenal trypsin does not stimulate exocrine pancreatic secretion in man. *Digestion* 1983; 26, 197-204.
68. Czajkowski A, Długosz J: Effect of duodenal trypsin on pancreatic secretion in men. *Acta Physiol Pol* 1989; 40, 486-95.
69. Długosz J, Fölsch UR, Czajkowski A, Gabryelewicz A: Feedback regulation of stimulated pancreatic enzyme secretion during intraduodenal perfusion of trypsin in man. *Eur J Clin Invest* 1988; 18, 267-72.
70. Długosz J, Gabryelewicz A, Fölsch UR, Czajkowski A: Does feedback regulation of pancreatic enzyme secretion by duodenal trypsin exist in cholecystectomized patients? *Mater Med Pol* 1990; 22, 88-92.
71. Rejniak L, Prokopowicz J, Gabryelewicz A: Morphological examinations of pancreatic tissue in dog with acute pancreatitis. *Rocz Akad Med im. Juliana Marchlewskiego w Białymstoku* 1874; 19, 9-15.
72. Andrzejewska A, Długosz J, Sznaka B: The secretory compartment of exocrine pancreas in taurocholate in rats. Ultrastructural and biochemical aspect. *Folia Histochem Cytobiol* 1996; 34 (Suppl 1), 19-20.
73. Andrzejewska A, Długosz JW: The endothelin-1 receptor antagonist ameliorates histology and ultrastructural alteration in the pancreas and decreases trypsinogen activation in severe taurocholate pancreatitis in rats. *Int J Exp Pathol* 2003; 84, 221-9.
74. Andrzejewska A, Długosz JW, Augustynowicz A: Effect of endothelin-1 receptor antagonists on histological and ultrastructural changes in the pancreas and trypsinogen activation in the early course of caerulein-induced acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11, 1115-21.
75. Gabryelewicz A, Proniewska W, Stasiewicz J et al.: Czynność zewnątrzwydzielnicza trzustki w przebiegu hipoproteinemii spowodowanej enteropatią wysiękową. *Pol Tyg Lek* 1970; 25, 204-7.
76. Raimer M, Stasiewicz J, Gabryelewicz A: Exocrine pancreatic function measured by secretin-pancreazimintest in chronic duodenal ulcer. *Acta Med Pol* 1976; 17, 311-21.
77. Gabryelewicz A, Stasiewicz J, Długosz J: Wpływ przebytego ostrego zapalenia trzustki na czynność trzustki. *Pol Arch Med Wewn* 1982; 68, 375-82.
78. Gabryelewicz A, Kulesza E, Konturek SJ: Comparison of loxiglumide, a cholecystokinin receptor antagonist and atropine on hormonal and meal-stimulated pancreatic secretion in man. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25, 731-8.
79. Konturek JW, Gabryelewicz A, Stoll R, Domschke W: Cholecystokinin. In the hormonal stimulation of amino acid uptake and pancreatic enzyme secretion. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 713, 454-6.
80. Konturek JW, Gabryelewicz A, Kulesza E et al.: Cholecystokinin (CCK) in the amino acid uptake and enzyme protein secretion by the pancreas in humans. *Int J Pancreatol* 1995; 17, 55-61.
81. Stasiewicz J, Łaszewicz W, Gabryelewicz A: Is there a relationship between gastric acid and pancreatic bicarbonate outputs? *Pol Arch Med Wewn* 1982; 23, 71-7.
82. Bajko K, Szałaj W, Gabryelewicz A et al.: Effect of potato inhibitor of proteolytic enzymes on activity and morphology of the rat pancreas. *Acta Physiol Pol* 1979; 30, 365-71.
83. Bajko K, Szałaj W, Jabłonowska K, Gabryelewicz A: Effect of potato inhibitor of proteolytic enzymes on rat pancreas morphology. Part II. *Acta Physiol Pol* 1980; 31, 403-8.
84. Kinalska I, Stasiewicz J, Gabryelewicz A: Badania *in vitro* na wpływ dopaminy na wydzielanie enzymów trzustkowych. *Przegl Lek* 1983; 40, 369-72.
85. Biedziński TM, Gabryelewicz A: Wpływ dopaminy i haloperidolu na czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki *in vivo* u szczurów. *Rocz Akad Med Białymst* 1984; 29, 107-16.
86. Kinalska I, Stasiewicz J, Szałaj W, Gabryelewicz A: Badania *in vitro* i *in vivo* nad wpływem cholecystokiny na uwalnianie enzymów trzustkowych w warunkach działania propranololu. *Przegl Lek* 1975; 32, 407-10.
87. Gabryelewicz A, Kinalska I, Szałaj W, Stasiewicz J: Dalsze badania (*in vitro* i *in vivo*) nad wpływem układu adrenergicznego na uwalnianie enzymów trzustkowych po pobudzeniu cholecystokininą. *Przegl Lek* 1975; 32, 633-7.
88. Kinalska I, Stasiewicz J, Łaszewicz W, Gabryelewicz A: Wpływ leków adrenergicznych na uwalnianie enzymów oraz współczynnik oddechowy skrawków trzustki. *Pol Arch Med Wewn* 1972; 49, 559-64.
89. Dąbrowski A, Grady T, Longsdon CD, Williams JA: Junkinase are rapidly activated by cholecystokinin in rat pancreas both *in vitro* and *in vivo*. *J Biol Chem* 1996; 271, 5686-90.
90. Dąbrowski A, VanderKuur JA, Carter-Su C, Williams JA: Cholecystokinin stimulates formation of shc-grb2 complex in rat pancreatic acinar cells through a protein kinase C-dependent mechanism. *J Biol Chem* 1996; 271, 27125-9.
91. Bragado MJ, Dąbrowski A, Groblewski GE, Williams JA: CCK activates p90rsk in rat pancreatic acini through protein kinase C. *Am J Physiol* 1997; 272 (3 Pt 1), G401-7.

92. Dąbrowski A, Groblewski GE, Schäfer C et al.: Cholecystokinin and EGF activate a MAPK cascade by different mechanisms in rat pancreatic acinar cells. *Am J Physiol* 1997; 273 (5 Pt 1), C1472-9.
93. Williams JA, Sans MD, Tashiro M et al.: Cholecystokinin activates a variety of intracellular signal transduction mechanisms in rodent pancreatic acinar cells. *Pharmacol Toxicol* 2002; 91, 297-303.
94. Dąbrowski A: Exocrine pancreas; molecular basis for intracellular signalling, damage and protection – Polish experience. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54, 167-81.
95. Daniluk J, Dąbrowski A: The effect of concomitant stimulation with cholecystokinin and epidermal growth factor on extracellular signal-regulated kinase (ERK) activity in pancreatic acinar cells. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58, 441-53.
96. Stasiewicz J, Raimer M, Bajko K, Gabryelewicz A: Próba sekretynowo-pankreozyminowa w badaniu zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki. *Pol Arch Med Wewn* 1977; 58, 609-17.
97. Gabryelewicz A, Szałaj W, Stasiewicz J: Zastosowanie preparatu ceruletide do badania zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki. *Pol Arch Med Wewn* 1982; 68, 9-13.
98. Kinalska I, Gabryelewicz A, Langiewicz J: Aktywność lipazy lipoproteinowej i poziom inhibitorów PHLA w ostrym zapaleniu trzustki. *Przegl Lek* 1976; 33, 311-315.
99. Dzieniszewski J, Gabryelewicz A, Żurkowski J, Długosz J: Kryteria diagnostyczne przewlekłego zapalenia trzustki. *Wiad Lek* 1988; 15, 531-44.
100. Dzieniszewski J, Jurkowska G: Zalecenia postępowania diagnostycznego w guzach trzustki. *Gastroenterologia Polska* 2007; 14, 217-220.
101. Olszewski S, Kinalska I, Długosz J et al.: The glucose tolerance, insulin respons and pancreatic exocrine function in patients after acute pancreatitis. *Endokrinologie* 1978; 71, 183-91.
102. Szałaj W, Łaszewicz W, Puchalski Z et al.: Znaczenie cholangio-pankreatografii wstecznej (ChPW) w rozpoznawaniu powikłań ostrego zapalenia trzustki. *Pol Arch Med Wewn* 1979; 61, 495-500.
103. Szałaj W, Stasiewicz J, Gabryelewicz A: Badania porównawcze czynności i morfologii trzustki w rozpoznawaniu przewlekłego zapalenia trzustki. *Pol Arch Med Wewn* 1981; 65, 483-9.
104. Długosz J, Gabryelewicz A: Aktywność beta-glukuronidazy w surowicy chorych z chorobami trzustki. *Przegl Lek* 1976; 33, 315-9.
105. Gabryelewicz A, Kinalska I: Plasma lipids in acute pancreatitis. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 1979; 3, 390.
106. Jankowski T: Choroby trzustki. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1962.
107. Dzieniszewski J, Gabryelewicz A (red.): Choroby trzustki. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1991.