

\*Krzysztof Celiński, Tomasz Dworzański, Maria Słomka, Agnieszka Mądro

## Rys historyczny doświadczalnego ostrego zapalenia trzustki

### Historical review of the experimental acute pancreatitis

Katedra i Klinika Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Maria Słomka

#### Streszczenie

**Wstęp.** Ostre zapalenie trzustki jest ciężką chorobą obarczoną wysokim ryzykiem powikłań, a często nawet śmierci. Od początku XX wieku trwają intensywne badania mające na celu poznanie przyczyn, patogenezę i przebiegu tej choroby, aby dzięki tej wiedzy lepiej i skuteczniej kontrolować proces zapalny wywodzący się z trzustki. W związku z ograniczoną możliwością prowadzenia badań wśród pacjentów od kilkudziesięciu lat w tym celu wykorzystywane są modele zwierzęce.

**Cel pracy.** Niniejsza publikacja ma na celu przybliżenie rysu historycznego postępu jaki dokonał się w badaniach nad OZT z wykorzystaniem modeli zwierzęcych.

**Materiał i metody.** Praca ta ma charakter poglądowy i powstała w oparciu o polskie i światowe piśmiennictwo na temat modeli zwierzęcych zastosowanych w badaniach nad OZT.

**Omówienie.** W pracy tej przedstawiono historię i główne założenia następujących modeli eksperymentalnego OZT: 1) OZT wywołane nadmierną stymulacją części wewnątrzwydzielniczej, 2) OZT wywołane dietą bezcholinową wzbogaconą 0,5% etioniną, 3) OZT wywołane arginina, 4) naczyniopochodne OZT, 5) zapalenie trzustki wywołane zamknięciem pętli dwunastniczej, 6) OZT wywołane blokowaniem przewodu żółciowego, 7) OZT wywołane perfuzją przewodu trzustkowego. Powstanie wyżej wymienionych modeli eksperymentalnych i ich liczne modyfikacje na przestrzeni lat wynikały z chęci jak najdokładniejszego odwzorowania patomechanizmów prowadzących do OZT. Podkreślić należy duży wkład polskich naukowców (szczególnie ośrodek białostocki kierowany przez prof. Gabryelewicza) w rozwój modeli doświadczalnych i liczne badania nad patogenezą i nowymi możliwościami terapeutycznymi OZT.

Słowa kluczowe: ostre zapalenie trzustki, modele zwierzęce, ceruleina, arginina, taurocholan

#### Summary

**Introduction.** Acute pancreatitis (AP) is a severe disease associated with high risk of complications and mortality. Since the beginning of the 20<sup>th</sup> century, comprehensive studies have been carried out regarding its causes, pathogenesis and course to improve the efficacy of management of the inflammatory process originating from the pancreas. Studies in patients are limited; therefore, animal models have been widely used for the past few decades.

**Aim.** The present review is to outline the advances in AP research in animal models.

**Material and methods.** The present report reviews Polish and foreign literature concerning animal models used for AC research.

**Discussion.** The review presents the history and major assumptions of the following experimental AP models: 1) AP induced by excessive endocrine stimulation, 2) AP induced by choline-deficient diet supplemented with 0.5% ethionine, 3) arginine-induced AP, 4) angiogenic AP, 5) AP induced by creation of a closed duodenal loop, 6) AP induced by bile duct obstruction, 7) AP induced by pancreatic duct perfusion. All the experimental models mentioned and their numerous modifications were designed to reproduce most accurately the pathomechanisms leading to AP. It should be stressed that Polish researchers (in the Białystok centre headed by prof. Gabryelewicz, in particular) have considerably contributed to the development of experimental models and studies on the pathogenesis and new therapeutic options for AP.

Key words: acute pancreatitis, animal models, cerulein, arginine, taurocholan

#### WPROWADZENIE

Ostre zapalenie trzustki jest ciężką chorobą obarczoną wysokim ryzykiem powikłań, a często nawet śmierci. Od początku XX wieku trwają intensywne badania mające na celu poznanie przyczyn, patogenezę i

przebiegu tej choroby, aby dzięki tej wiedzy lepiej i skuteczniej kontrolować proces zapalny wywodzący się z trzustki. W związku z ograniczoną możliwością prowadzenia badań wśród pacjentów od kilkudziesięciu lat w tym celu wykorzystywane są modele zwierzęce.

Od tego czasu stworzono różne modele eksperymentalne z wykorzystaniem wielu gatunków zwierząt takich jak: szczury, myszy, psy, świny, króliki, oposy czy chomiki. Niniejsza praca ma na celu przybliżenie rysu historycznego badań eksperymentalnych i porównanie najważniejszych zalet i wad poszczególnych modeli. Modele zwierzęce możemy podzielić na dwie grupy. Pierwsza obejmuje modele inwazyjne wymagające interwencji chirurgicznej. Do drugiej zaliczamy doświadczenia nieinwazyjne, w których ostre zapalenie trzustki wywoływane jest dietą lub podaniem substancji uszkadzającej pankreocyty. Niestety na przestrzeni lat nie udało się stworzyć idealnego modelu, który w sposób powtarzalny i porównywalny pozwalałby badać zarówno etiologię choroby, jej patogenezę, efektywność leczenia, możliwe powikłania czy zmiany histopatologiczne. Niektóre doświadczenia planowano w celu lepszego poznania etiologii i patogenezы ostrego zapalenia trzustki, inne w założeniu miały odwzorowywać procesy zachodzące u ludzi cierpiących na tę chorobę, aby dzięki temu opracować lepsze rozwiązania terapeutyczne.

#### CEL PRACY

Celem pracy było przedstawienie ewolucji badań nad eksperymentalnym zapaleniem trzustki oraz porównanie głównych założeń poszczególnych modeli.

#### MATERIAŁ I METODY

**Praca ta ma charakter poglądowy i powstała w oparciu o polskie i światowe piśmiennictwo na temat modeli zwierzęcych zastosowanych w badaniach nad ostrym zapaleniem trzustki.**

#### OMÓWIENIE

Pierwsze doniesienia na temat doświadczalnego zapalenia trzustki wywołwanego na modelach zwierzęcych pochodzą z początku XX wieku. Ostre zapalenie trzustki prowokowano wówczas przez perfuzję poprzez przewód trzustkowy różnych substancji uszkadzających ten narząd. W 1906 r. Flexsner i wsp. opisali masywne zmiany martwicze trzustki w wyniku wytworzenia wysokiego ciśnienia w jej przewodach. Zmiany te były bardzo nasilone i nie odpowiadały procesom zachodzącym *in vivo* u ludzi. W piśmiennictwie istnieją opisy doświadczeń z wykorzystaniem do perfuzji przewodu trzustkowego substancji stymulujących część zewnątrzwydzielniczą trzustki, takich jak kwasy żółciowe, np. kwas glikodeoksycholowy GDOC, taurocholan sodu, alkohol etylowy (1) czy paracetat (2). Infuzja nisko stężonego kwasu glikodeoksycholowego GDOC powoduje żółciową, obrzękową postać OZT. Podawanie wysoko stężonego GDOC prowadzi do martwiczo-krwotocznej postaci OZT oraz powoduje wystąpienie u zwierząt syndromu odpowiedzi zapalnej (SIRS) objawiającego się uszkodzeniem płuc (3). Przez lata wielokrotnie modyfikowano ten model i obecnie doświadczenie polega na zacewnikowaniu przewodu trzustkowego wprowadzoną przez zwieracz Oddiego

kaniulą z czasowym zamknięciem przewodu żółciowego i wsteczną perfuzją przez układ przewodowy trzustki. Infuzję kontroluje pompa utrzymująca optymalne dla eksperymentu ciśnienie w przewodach trzustkowych. W 1992 r. Schmidt i wsp. opublikowali pracę na temat modelu zwierzęcego łączącego cechy modelu infuzyjnego z wykorzystaniem nisko stężonego GDOC łącznie z dożylnym podaniem ceruleiny w dawce 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  m.c./h przez 6 godzin. Rezultatem było wywołanie martwiczo-krwotocznej OZT. Model GDOC-ceruleina nazywany modelem Bostońskim cechuje się wysokim podobieństwem zmian histologicznych, korelacją pomiędzy aktywnością proteiny do ciężkości przebiegu, spektrum mikropatogenów i towarzyszącym powikłaniem wielonarządowym MODS do przebiegu ludzkiego OZT. Najczęściej stosowanym modelem przepływowym jest ten z wykorzystaniem taurocholanu sodu (4). Jest to model martwiczego OZT z obecnością licznych powikłań płucnych (5), nerkowych, wątrobowych (5), jelitowych (6) i mózgowych (7). W Polsce ważnym ośrodkiem naukowym prowadzącym badania z wykorzystaniem modelu taurocholanowego była Akademia Medyczna w Białymstoku, gdzie doświadczenia nad OZT prowadził Gabryelewicz i wsp. (8, 9, 10, 11, 12). Zwierzętami najczęściej wykorzystywanymi w modelach przepływowych są szczury, choć istnieją również doniesienia o doświadczeniach przeprowadzonych na królikach, psach i świnach. W opisanych dotychczas modelach taurocholan sodu podawany był w stężeniu 3-6%. Już stężenie 3% wywołuje u szczurów ostre zmiany krwotoczne łącznie z SIRS i uszkodzeniem płuc i wątroby (5). U większych zwierząt, celem wywołania zmian o podobnym nasileniu, podaje się oprócz taurocholanu również trypsynę. Model trypsynowo-taurocholanowy z pełnoobjawową martwiczo-krwotoczną postacią OZT opisał w 1989 roku Rmo w oparciu o doświadczenia na psach (13), w późniejszych latach powtarzano je również na świnach (14). Model ten ma duże znaczenie kliniczne ze względu na możliwość studiowania procesów zachodzących pod wpływem jednoczesowego działania kwasów żółciowych i enzymów na trzustkę. Model taurocholanowy może być rozszerzony przez podanie zwierzętom dodatkowo endotoksyny bakteryjnej – LPS w celu stymulacji wstrząsu septycznego. LPS potęguje wywołaną taurocholanem translokację bakterii z jelit do trzustki i krezkowych węzłów chłonnych (15). LPS podawany dodatkowo w modelach trypsynowo-taurocholanowych potęguje uszkodzenia wątroby, nerek i płuc u szczurów (16). Sgersvald i wsp. opisali zależność pomiędzy dawką LPS w modelu taurocholanowym a współczynnikiem śmiertelności szczurów objętych badaniem. Zaletą modeli taurocholanowych i trypsyno-taurocholanowych rozszerzonych o podawanie LPS jest duże podobieństwo do zmian w przebiegu ludzkiego OZT powikłanego wystąpieniem MODS i sepsy. W związku z tym modele te są dobrym

materiałem do badań mających na celu znalezienie optymalnych rozwiązań terapeutycznych dla tego typu powikłań.

Jedną z najczęstszych przyczyn OZT jest alkohol etylowy. W grupie modeli infuzyjnych znaleźć można publikacje na temat uszkodzenia trzustki (1) i tkanki płucnej (17) doprzewodowym podawaniem 48% alkoholu etylowego. Model ten nie odpowiada alkoholowej etiologii OZT u ludzi, gdzie zaburzenia nie wynikają z bezpośredniego działania alkoholu na przewód trzustkowy, lecz powstają na skutek wzrostu stężenia alkoholu w krwi krążącej. W 2003 roku Pandol i wsp. udowodnili, iż dożylnie podawanie alkoholu uwrażliwia trzustkę na substancje stymulujące wydzielanie (18). Alkohol powoduje też zwiększone wydzielanie CCK (19) i w zależności od dawki prowadzi do OZT (20).

Z 1910 roku pochodzą pierwsze doświadczenia nad ostrym zapaleniem trzustki wywołanym wytworzeniem ślepej pętli dwunastniczej, a udoskonalone i dokładnie opisane zastały w 1957 roku przez Pfeiffera i wsp. Głównym założeniem tego modelu jest wyizolowanie części dwunastnicy poprzez jej przecięcie na wysokości odźwiernika oraz poniżej brodawki Vatera z wytworzeniem gastroduodenostomii. W kolejnych latach podobny efekt uzyskiwano, podwiązując dwunastnicę w miejscach wcześniejszych cięć. OZT rozwija się w wyniku zarzucanie treści dwunastniczej i enzymów trzustkowych z rozdętej pętli dwunastniczej wstecznie do przewodów trzustkowych. Model przedstawiony przez Pfeiffera został w późniejszych latach kilkakrotnie zmodyfikowany – wykonywano gastrojejunostomię zamiast gastroduodenostomii. W 1970 roku, aby zapobiec objawom niedrożności, Rosato i wsp. zastosowali cewnik typu bypass. W 1975 roku powstał model, w którym wprowadzono przez gastrotomię do światła przewodu pokarmowego szczura cienki polietylenowy cewnik, dzięki czemu można było ocenić szkodliwe działanie poszczególnych składników treści dwunastniczej (21). Modele OZT wywołane powstaniem ślepej pętli dwunastniczej odpowiadają OZT u ludzi powodowanemu wzrostem ciśnienia w dwunastnicy i zarzucaniem treści dwunastniczej do przewodów trzustkowych. *In vivo* zdaża się to w przypadku kamicy żółciowej, obecności uchyłków dwunastnicy, u pacjentów z zespołem ślepej pętli oraz podczas nasilonych wymiotów u alkoholików (22, 23). Doświadczenia te przeprowadzono dotychczas na szczurach (24), psach (25) i małpach. Wadą tego typu doświadczeń jest wykonanie zaawansowanych i inwazyjnych zabiegów chirurgicznych, jak też wysokie prawdopodobieństwo upośledzenia krążenia trzustkowego będące powikłaniem wytworzenia ślepej pętli dwunastniczej.

Innym opisanym w światowym piśmiennictwie inwazyjnym modelem doświadczalnego OZT był model polegający na blokowaniu przewodu żółciowego. Wysoka wartość kliniczna tego eksperymentu polegała na możliwości odwzorowania w warunkach doświadczalnych najczęstszej przyczyny OZT u ludzi,

czyli kamicy żółciowej. Głównym założeniem tego modelu było zablokowanie ujścia przewodów żółciowych i trzustkowych do dwunastnicy, naśladując tym samym sytuację, gdy kamień blokuje się w brodawce Vatera i zamyka światło przewodu. Modele tego typu były opisywane począwszy od końca lat 80. Do wykonania tego modelu wymagana jest prosta interwencja chirurgiczna polegająca na podwiązaniu przewodu żółciowo-trzustkowego (26) lub zamknięciu go za pomocą cewnika z balonem (27). Głównym czynnikiem wywołującym OZT jest refleks żółci inicjujący aktywację enzymów trzustkowych. Model ten był na wiele sposobów modyfikowany np. poprzez równoczesne z zamknięciem przewodu podawanie do niego czynników stymulujących część zewnątrzwydzielniczą trzustki, takich jak cholecystokinina (26), ceruleina (28) czy sekretyna (29). Dalsze modyfikacje to połączenie czasowego niedokrwienia trzustki (wywołanego podwiązaniem pnia trzewnego lub tętnicy krezkowej), z zamknięciem przewodu żółciowo-trzustkowego i hiperstymulacją trzustki. Modyfikacje chirurgiczne mogą być wykorzystane do stopniowania nasilenia zmian w trzustce. Usunięcie blokady przewodu po 24 godzinach powoduje całkowite odwrócenie zainicjowanych procesów żółciowego zapalenia trzustki. Stopień nasilenia zapalenia trzustki wywołanego zamknięciem przewodu żółciowo-trzustkowego zależy również od gatunku wykorzystanych w modelu zwierząt. W badaniu Kaisera i wsp. bardziej nasilone zmiany zachodziły u oposów niż w modelu na szczurach (30). Siedem dni po zablokowaniu przewodu 50% komórek trzustkowych oposów uległo martwicy, podczas gdy trzustka szczurów objęta została martwicą tylko w 10%. W piśmiennictwie istnieją różne opinie na temat efektywności tego modelu OZT u szczurów. Część naukowców donosi, iż zamknięcie przewodu żółciowo-trzustkowego nie powoduje żadnych zmian (31), inni opisują zmiany łagodne (32), pozostali powstanie ciężkiego OZT łącznie ze zmianami narządowymi. Może to być wynikiem różnic w postępowaniu chirurgicznym lub w różnym czasie kontroli trzustki od momentu zamknięcia przewodu. Udowodniono, że im dłużej utrzymywana jest blokada odpływu żółci i soku trzustkowego, tym cięższe zmiany w przebiegu zapalenia trzustki. Wiąże się to ze zwiększającym się w czasie ciśnieniem w przewodach trzustkowych w wyniku wzrostu sekrecji stymulowanej części zewnątrzwydzielniczej i dłuższym czasem ekspozycji trzustki na składniki zawarte w cofającym się soku.

**Nieinwazyjnym modelem eksperymentalnego OZT jest opisane po raz pierwszy w 1975 roku doświadczenie wywołania zapalenia dietą bezcholinową wzbogaconą 0,5% etioniną.** W wyniku zastosowania myszom diety bezcholinowej w ciągu doby dochodzi do zatrzymania egzocytozy z komórek trzustkowych. Po czterech dobach rozwija się martwica krwotoczna trzustki i tkanki tłuszczowej okołotrzustkowej z następującą zapaścią naczyniową. Procesy te skutkują 100% śmiertelnością badanej populacji zwierząt. Lombardi



postawił hipotezę, że ostre zapalenie trzustki rozwija się na skutek wpływu etioniny na RNA białek oraz metabolizm fosfolipidów (33). Niedobór choliny pogłębia te procesy. Wadą tego modelu jest obejmowanie procesem zapalnym nie tylko trzustki, lecz również mózgu, płuc i wątroby. Lombardi tłumaczył to wpływem etioniny na wątrobową syntezę lecytyny oraz na metabolizm fosfolipidów w mikrosomach wątrobowych (33). W 1971 roku Lamar postulował, iż etionina blokuje syntezę białek mózgowych w badaniach *in vivo* i *in vitro* (34), zaś Furuhashi w 1998 roku udowodnił, iż w wyniku hydroperoksydacji fosfatydylocholiny etionina prowadzi do stłuszczenia wątroby (35). Obecność tych dodatkowych zaburzeń wykorzystana jest dla pogłębienia wiedzy dotyczącej MODS – wielonarządowych dysfunkcji powodowanych zapaleniem trzustki. Eksperyment przeprowadzono na myszach i dotychczas nie udało się wywołać pełnoobjawowej postaci krwotocznej OZT na innych gatunkach zwierząt. U większych zwierząt, np. kotów czy psów dieta bezcholinowa wywołuje tylko łagodną postać zapalenia trzustki bez powikłań narządowych, która w szybki sposób ulega wyleczeniu i regeneracji (36). Model ten jest mało inwazyjny, gdyż nie wymaga żadnych zabiegów chirurgicznych, co wyklucza wpływ stresu na patogenezę OZT. Wartość kliniczną tego typu doświadczeń obniża niewielki związek z przebiegiem ludzkiego ostrego zapalenia trzustki.

**W 1987 roku przeprowadzono pierwsze doświadczenie mające na celu wywołanie naczyniopochodnego OZT.** Polega na zmianie naczyniowego przepływu krwi przez trzustkę, co w rezultacie prowadzi do OZT. Jednym z rodzajów tego typu modeli jest zahamowanie dopływu krwi do trzustki, a przez to wywołanie wstrząsu hipowolemicznego. Ten rodzaj OZT występuje również u ludzi (37). Model ten udało się zastosować na psach, szczurach i kotach. W dostępnym piśmiennictwie opisującym ten rodzaj doświadczeń psy pozbawiono 30-35% objętości krwi krążącej, co w rezultacie spowodowało spadek ciśnienia tętniczego i wystąpienie wstrząsu hipowolemicznego. Po trzech godzinach eksperymentu masa trzustki wzrosła o 37%, a w analizie histologicznej stwierdzano obrzęk, krwotok, martwicę komórek trzustkowych i tkanki tłuszczowej (21). Doświadczenia tego rodzaju mają duże znaczenie kliniczne, ponieważ mechanizm OZT w modelu tym odpowiada procesom zachodzącym podczas dużych zabiegów chirurgicznych u ludzi. Innym modelem OZT wywołanym zmianami w przepływie trzustkowym jest trwałe zamknięcie tętnicy trzustkowo-dwunastniczej, a w rezultacie podniesienie poziomu enzymów trzustkowych i powstanie martwicy (37). Model ten ma niewielkie zastosowanie kliniczne z uwagi na bardzo rzadkie występowanie u ludzi OZT powodowanego tego typu zmianami (22). Kolejną modyfikacją i rozszerzeniem tych badań było utrudnienie odpływu krwi z trzustki wywołane zamknięciem żyły śledzionowej lub żołądkowo-dwunastniczej. W wyniku tych zabiegów dochodziło do wzrostu poziomu enzymów trzustko-

wych w surowicy i zmian histologicznych. W 1992 roku Waldner wywołał naczyniopochodne OZT, zaburzając mikrokrażenie tego narządu, wstrzykując wstecznie do tętnicy trzustkowo-dwunastniczej górnej tzw. microspheres (37). W zależności od wielkości zastosowanej dawki osiągnano różny stopień nasilenia zmian, od obrzękowych po krwotoczne.

**Począwszy od końca lat 80. w badaniach nad OZT zaczęto stosować modele, w których zapalenie trzustki wywołane było nadmierną stymulacją części zewnątrzwydzielniczej.** W dostępnej literaturze istnieją opisy badań nad OZT z wykorzystaniem kilku substancji stymulujących wydzielanie soku trzustkowego, takich jak: analog cholecystokininy (CCK), ceruleina (agonista receptora muskarynowego), karbachol czy związki fosforoorganiczne blokujące cholinesterazę. W polskim i światowym piśmiennictwie najwięcej miejsca poświęcone jest modelom ceruleinowym ze względu na podobieństwo w obrazie histopatologicznym z wczesnymi fazami OZT występującego u ludzi (38). Model ten można zastosować u wielu gatunków zwierząt, np. myszy, szczurów, królików (39, 40, 41, 42, 43), psów (44) i świń (45). Pionierem badań wykorzystujących model ceruleinowy w Polsce był Gabryelewicz i wsp. (46, 47, 48, 49). Charakterystyka modelu ceruleinowego to szybki początek zmian po podaniu ceruleiny, wysoka powtarzalność i stosunkowo mała inwazyjność. Ceruleina poprzez receptory cholecystokininowe nadmiernie pobudza pankreocyty, w których dochodzi do zlewania się ziarnistości zymogenu z lizosomami, aktywacji enzymów trawiennych i niszczenia białek komórki. W opisanych modelach zwierzęcych ceruleinę podawano dootrzewnowo w dawce 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  m.c., dożylnie w dawce maksymalnej 1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  lub ponadmaksymalnej, która u szczurów wynosi 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Zastosowana dawka ceruleiny oraz liczba podań determinują nasilenie OZT od postaci łagodnych aż do powikłań narządowych. OZT powikłane uszkodzeniem płuc w modelu na myszach (50) i szczurach (51) ma szczególne znaczenie ze względu na wzrost odsetka śmiertelności w przypadku pojawienia się tego typu powikłań u ludzi.

**Poza powikłaniami wielonarządowymi ostremu zapaleniu trzustki może towarzyszyć również sepsa.** W kilku badaniach (52, 53) udowodniono, że ponadmaksymalne dawki ceruleiny mogą prowadzić do translokacji bakterii z jelit do trzustki, wątroby, śledziony, węzłów chłonnych krezkowych i krwi. Wstrząs septyczny może być spotęgowany przez podanie zwierzętom w modelu ceruleinowym dodatkowo bakteryjnych lipopolisacharydów (LPS) (54). W badaniu tym LPS podawany był dootrzewnowo po podaniu ceruleiny, aby imitować infekcję bakteryjną jako proces wtórny do OZT (54). OZT wywołane w ten sposób przebiegało w sposób bardziej ostry, jak też spowodowało bardziej nasilone powikłania wielonarządowe (55).

**Innym nieinwazyjnym modelem doświadczalnym jest opisany w 1984 roku przez Mizunumę OZT szczurów wywołane arginina** (56). Model ten przepro-

wadzano do tej pory również na myszach (57) i królikach (58). Arginina jest aminokwasem endogennym biorącym udział w cyklu Krebsa, który podany do otrzewnowo w dawce 500 mg/kg m.c. może wywoływać martwicze OZT. Dochodzi do tego najprawdopodobniej w wyniku zahamowania syntezy białek w trzustce (59), nadmiernej produkcji tlenu azotu (60) oraz peroksydacji lipidów (61). Arginina hamuje dekarboksylazę ornityny, czyli podstawowy enzym w syntezie poliamin. Ze względu na bardzo aktywny metabolizm białek trzustka jest bardzo wrażliwa na takie działanie. Model argininowy jest prosty, powtarzalny i nieinwazyjny. W zależności od zastosowanej dawki w łatwy sposób można kontrolować nasilenie zmian zapalnych. Dawka 250 mg/kg m.c. wywołuje łagodne zmiany histologiczne obejmujące obrzęk, naciek zapalny i degranulację komórek zymogenu (61), zaś dawka 500 mg/kg m.c. powstanie martwicy krwotocznej i zniszczenie struktury zrazikowej trzustki (62). W modelu rzadko pojawiają się zmiany w wątrobie, płucach, nerkach czy mózgu. Model argininowy jest w ostatnich latach popularnym modelem nieinwazyjnym ze względu na wysoką efektywność, swoistość i łatwość w kontrolowaniu zaawansowania procesu zapalnego. W praktyce klinicznej, ze względu na bardzo rzadkie występowanie OZT o tej etiologii, ma niestety niewielkie zastosowanie. W piśmiennictwie opisany jest tylko je-

den przypadek kliniczny OZT po pięciomiesięcznym zażywaniu argininy.

## PODSUMOWANIE

Modele eksperymentalne OZT są przedmiotem prac naukowców na całym świecie. Do chwili obecnej nie udało się stworzyć idealnego modelu eksperymentalnego, który dokładnie naśladowałby patogenezę ludzkiego OZT z uwzględnieniem różnej etiologii tej choroby. Na przestrzeni ostatnich lat obserwujemy jednak duży postęp, jaki dokonał się w tej dziedzinie. Dzięki modelowi ceruleinowemu można symulować postać obrzękową OZT, model bostoński wykorzystywany jest do doświadczeń nad postacią martwiczą. Model taurocholanowy i model z zablokowanym przewodem żółciowym pozwala lepiej poznać procesy powodowane niekorzystnym działaniem kwasów żółciowych na trzustkę. Dla poznania mechanizmów towarzyszących OZT powikłań narządowych najważniejszy jest model oparty na bezcholinowej diecie wzbogaconej etioniną. Powstawanie nowych i udoskonalenia w obrębie istniejących modeli eksperymentalnych wynikały z chęci jak najdokładniejszego odwzorowania wielu patomechanizmów prowadzących do OZT. Podkreślić należy duży wkład polskich naukowców (szczególnie ośrodek białostocki kierowany przez prof. Gabryelewicza) w rozwój modeli doświadczalnych i liczne badania nad patogenezą i nowymi możliwościami terapeutycznymi OZT.

## PIŚMIENNICTWO

- Unal E, Uzun H, Kusanlar R et al.: Serum paraoxonase (a high-density lipoprotein-associated lipophilic antioxidant) activity and lipid profile in experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 2005 Jul; 31 (1): 84-7.
- Śledziński Z, Woźniak M, Brunelli A et al.: Experimental pancreatitis induced by synthetic prooxidant tert-butyl hydroperoxide. *Pancreas* 2000; 20: 146-151.
- Rosen HR, Tuchler H: Pulmonary injury in acute experimental pancreatitis correlates with elevated levels of free fatty acids in rats. *HPB Surg* 1992; 6 (2): 79-90.
- Andrzejewska A, Długosz JW: The endothelin-1 receptor antagonists ameliorate histology and ultrastructural alterations in the pancreas and decrease trypsinogen activation in severe taurocholate pancreatitis in rats. *Int J Exp Pathol* 2003 Oct; 84 (5): 221-9.
- Paszt A, Takacs T, Rakonczay Z et al.: The role of the glucocorticoid-dependent mechanism in the progression of sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in the rat. *Pancreas* 2004 Jul; 29 (1): 75-82.
- Leveau P, Wang X, Sun Z et al.: Severity of pancreatitis-associated gut barrier dysfunction is reduced following treatment with the PAF inhibitor lexipafant. *Biochem Pharmacol* 2005 May 1; 69 (9): 1325-31.
- Yang YL, Li JP, Li KZ et al.: Tumor necrosis factor alpha antibody prevents brain damage of rats with acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2898-2900.
- Wereszczynska-Siemiatkowska U, Długosz JW, Siemiatkowski A et al.: Lysosomal activity of pulmonary alveolar macrophages in acute experimental pancreatitis in rats with reference to positive PAF-antagonist (BN 52021) effect. *Z Gastroenterol* 2000 Jun; 38 (6): 469-81.
- Długosz JW, Wróblewski E, Poplawski C et al.: The effect of beta-thia-iminoprostacyclin in taurocholate acute pancreatitis in rats: the role of antecedent acute ethanol abuse. *Dig Dis Sci* 1997 May; 42 (5): 944-52.
- Długosz JW, Wróblewski E, Poplawski C et al.: Does antecedent ethanol intake affect course of taurocholate pancreatitis in rats? *Life Sci* 1996; 59 (16): 1297-306.
- Długosz JW, Poplawski C, Pawlicka E et al.: The effect of tilsuprost on the liver mitochondria in taurocholate pancreatitis in rats with antecedent acute ethanol abuse. *Dig Dis Sci* 1996 Jan; 41 (1): 139.
- Poplawski C, Długosz JW, Gabryelewicz A et al.: Hepatic mitochondrial and lysosomal alterations in acute experimental pancreatitis with ethanolic coetiology in rats. *Rocz Akad Med Białymst* 1995; 40 (2): 218-26.
- Rmo P, Karhunen M, Ramo OJ: Systolic time intervals in canine experimental acute hemorrhagic pancreatitis. *J Surg Res* 1989 Mar; 46 (3): 212-5.
- Wang H, Zhang ZH, Yan XW et al.: Amelioration of hemodynamics and oxygen metabolism by continuous venovenous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005 Jan 7; 11 (1): 127-31.
- Yamanel L, Mas MR, Comert B et al.: The effect of activated protein C on experimental acute necrotizing pancreatitis. *Crit Care* 2005 Jun; 9 (3): R184-90.
- Yamano M, Umeda M, Miyata K, Yamada T: Protective effect of the combined treatment of pancreatic and neutrophil elastase inhibitors on acute pancreatitis elicited by lipopolysaccharide in rats given intraductal injection of taurocholate plus trypsin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998 May; 357 (5): 558-64.

17. Andican G, Gelisgen R, Unal E et al.: Oxidative stress and nitric oxide in rats with alcohol-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005 Apr 21; 11 (15): 2340-5.
18. Pandolfi SJ, Gukowsky I, Satoh A et al.: Animal and in vitro models of alcoholic pancreatitis: role of cholecystokinin. *Pancreas* 2003; 27: 297-300.
19. Lerch MM, Albrecht E, Ruthenburger M et al.: Pathophysiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas* 2003 Nov; 27 (4): 291-6.
20. Werner J, Saghiri M, Warshaw AL et al.: Alcoholic pancreatitis in rats: injury from nonoxidative metabolites of ethanol. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G65-G73.
21. Barzilai A, Ryback BJ, Medina JA et al.: The morphological changes of the pancreas in hypovolemic shock and the effect of pretreatment with steroids. *Int J Pancreatol* 1987; 2: 23-32.
22. Dreiling DA, Kirchner PA, Nemsien H: Chronic duodenal obstruction: A mechanical etiology of pancreatitis: I. Report of 6 cases illustrating this clinical variety. *Am J Dig Dis* 1960; 5: 991.
23. McCutcheon AD: A fresh approach to the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 1968; 9: 926.
24. Pirisi M, Scott CA, Fabris C et al.: Endotoxin priming and liver damage by experimental duodenal obstruction in the rat. *Pathol Int* 2000 Jan; 50 (1): 34-40.
25. Yamauchi J, Takeda K, Shibuya K et al.: Continuous regional application of protease inhibitor in the treatment of acute pancreatitis. An experimental study using closed duodenal obstruction model in dogs. *Pancreatol* 2001; 1 (6): 662-7.
26. Ohshio G, Saluja A, Steer ML: Effects of short-term pancreatic duct obstruction in rats. *Gastroenterology* 1991 Jan; 100 (1): 196-202.
27. Saluja A, Saluja M, Villa A et al.: Pancreatic duct obstruction in rabbits causes digestive zymogen and lysosomal enzyme colocalization. *J Clin Invest* 1989 Oct; 84 (4): 1260-6.
28. Hirano T, Yotsumoto TM, Ando K, Tobe T: Changes of acinar cells in the pancreato-biliary duct ligation with exocrine pancreatic stimulation model in rats; protective effects of a new potent protease inhibitor, ONO3307. *Nippon Geka Hokan* 1991 Sep 1; 60 (5): 342-53.
29. Hirano T, Manabe T: Effect of short-term pancreato-biliary duct obstruction with intraductal hypertension on subcellular organelle fragility and pancreatic adenylate energy metabolism in rats: protective effect of a new protease inhibitor, E-3123. *Acta Chir Belg* 1994 Mar-Apr; 94 (2): 80-5.
30. Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A et al.: Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1995 Nov; 269 (5 Pt 1): C1295-304.
31. Otani T, Matsukura A, Takamoto T et al.: Effects of pancreatic duct ligation on pancreatic response to bombesin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006 Apr; 290 (4): G633-9.
32. Ogawa T, Sugidachi A, Tanaka N et al.: Effects of R-102444 and its active metabolite R-96544, selective 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonists, on experimental acute and chronic pancreatitis: Additional evidence for possible involvement of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in the development of experimental pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 2005 Oct 3; 521 (1-3): 156-63.
33. Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS: Acute hemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with choline-deficient diet. *Am J Pathol* 1975; 79: 465-480.
34. Lamar C: The inhibition of protein synthesis in a rat brain system by ethionine in vitro and in vivo. *J Neurochem* 1971; 16: 1461-1468.
35. Furuhashi K, Yabe K: Application of hepatic tolerance tests to the functional reserve assessment in rat models of fatty liver. *J Vet Med Sci* 1998; 60: 635-637.
36. Lopes DC Almeida A, Grossman ML: Experimental production of pancreatitis with ethionine. *Gastroenterology* 1952; 20: 554-577.
37. Waldner H: Vascular mechanisms to induce acute pancreatitis. *Eur Surg Res* 1992; 24 (Suppl 1): 62-7.
38. Dabrowski A, Konturek SJ, Konturek JW, Gabryelewicz A: Role of oxidative stress in the pathogenesis of caerulein-induced acute pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 1999 Jul 14; 377 (1): 1-11.
39. Yotsumoto F, Manabe T, Ohshio G: Bradykinin involvement in the aggravation of acute pancreatitis in rabbits. *Digestion* 1993; 54 (4): 224-30.
40. Dabrowski A, Konturek SJ, Konturek JW, Gabryelewicz A: Role of oxidative stress in the pathogenesis of caerulein-induced acute pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 1999 Jul 14; 377 (1): 1-11.
41. Celinski K, Prozorow-Krol B, Korolczuk A et al.: The role of adenosine A<sub>2a</sub> receptors in experimental acute pancreatitis. *Adv Med Sci* 2006; 51: 105-10.
42. Celinski K, Szczerbinski M, Slomka M, Kasztelan-Szczerbinska B: The role of adenosine receptors for pancreatic blood flow in caerulein-induced acute pancreatitis. *Rocz Akad Med Białymst* 2003; 48: 57-60.
43. Andrzejewska A, Dlugosz 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 Feb 28; 11 (8): 1115-21.
44. McEntee G, Leahy A, Cottell D et al.: Three-dimensional morphological study of the pancreatic microvasculature in caerulein-induced experimental pancreatitis. *Br J Surg* 1989 Aug; 76 (8): 853-5.
45. Kahle M, Lippert J, Willemer S et al.: Effects of positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation on the exocrine pancreas in minipigs. *Res Exp Med (Berl)* 1991; 191 (5): 309-25.
46. Dabrowski A, Gabryelewicz A, Chwiećko M: Products of lipid peroxidation and changes in sulfhydryl compounds in pancreatic tissue of rats with caerulein-induced acute pancreatitis. *Toxikol J Exp Clin Med* 1991 Mar; 16 (1): 43-50.
47. Dabrowski A, Gabryelewicz A, Dabrowska M, Chyczewski L: Effect of dimethylsulfoxide-hydroxyl radical scavenger on cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1991 Jan; 8 (1): 1-11.
48. Dabrowski A, Gabryelewicz A, Chyczewski L: The effect of platelet activating factor antagonist (BN 52021) on cerulein-induced acute pancreatitis with reference to oxygen radicals. *Hepatogastroenterology* 1989 Aug; 36 (4): 249-54.
49. Dabrowski A, Gabryelewicz A, Wereszczyńska-Siemiakowska U, Chyczewski L: Oxygen-derived free radicals in cerulein-induced acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1988 Jul; 3 (5): 343-56.
50. Frossard JL, Saluja AK, Mach N et al.: *In vivo* evidence for the role of GM-CSF as a mediator in acute pancreatitis-associated lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002 Sep; 283 (3): L541-8.
51. Chan YC, Leung PS: AT<sub>1</sub> receptor antagonism ameliorates acute pancreatitis-associated pulmonary injury. *Regul Pept* 2006 Mar 15; 134 (1): 46-53.
52. Cevikel MH, Ozgun H, Boylu S et al.: Nitric oxide regulates bacterial translocation in experimental acute edematous pancreatitis. *Pancreatol* 2003; 3: 329-335.
53. Bedirli A, Gokahmetoglu S, Sakrag O et al.: Beneficial effects of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase and BN 52021 on bacterial translocation in cerulein-induced pancreatitis. *Eur Surg Res* 2004; 36: 136-141.
54. Sugita H, Yamaguchi Y, Ikei S et al.: Enhanced expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC) by bronchoalveolar macrophages in cerulein-induced pancreatitis rats. *Dig Dis Sci* 1997 Jan; 42 (1): 154-60.
55. Ding SP, Li JC, Jin C: A mouse model of severe acute pancreatitis induced with caerulein and lipopolysaccharide. *World J Gastroenterol* 2003 Mar; 9 (3): 584-9.
56. Mizunuma T, Kawamura S, Kishino Y: Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. *J Nutr* 1984; 114: 467-471.
57. Cui HF, Bai ZL: Protective effects of transplanted and mobilized bone marrow stem cells on mice with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2274-2277.
58. Bulbul N, Dogru O, Umac H et al.: The effects of melatonin and pentoxifylline on L-arginine induced acute pancreatitis. *Ulus Travma Derg* 2005; 11: 108-114.

59. Kishino Y, Takama S, Kitajima S: Ultracytochemistry of pancreatic damage induced by excess lysine. *Virchows Arch B* 1986; 52: 153-167.
60. Takas T, Czako L, Morschl F et al.: The role of nitric oxide in edema formation in L-arginine induced acute pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25: 277-282.
61. Czako L, Takacs T, Varga IS et al.: Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1770-1777.
62. Tashiro M, Schafer C, Yao H et al.: Arginine induced acute pancreatitis alters the actin cytoskeleton and increases heat shock protein expression in rat pancreatic acinar cells. *Gut* 2001; 49: 241-250.

otrzymano/received: 10.01.2011

zaakceptowano/accepted: 22.02.2011

Adres/address:

\*Krzysztof Celiński

ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

tel.: (81) 724-45-35, fax: (81) 724-46-73

e-mail: celinski@mp.pl