

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr99881>

Изучение микроэлементов и металлоферментов у больных острым панкреатитом

В.Г. Кочергин^{1, 2}, С.В. Свиридов¹, В.В. Субботин², М.С. Ветшева³¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

На протяжении многих десятилетий острый панкреатит занимает третье место в структуре неотложных хирургических абдоминальных состояний, уступая только острому калькулёзному холециститу и острому аппендициту. При этом острый панкреатит прочно занимает первое место по летальности среди других острых хирургических состояний. Зачастую острый панкреатит протекает под «маской» проблематики гастроэнтерологического профиля.

В ранние сроки развития панкреатита зачастую формируются сложные электролитные и микроэлементные нарушения. Концепции диагностики, терапевтического и хирургического лечения острого панкреатита чётко сформулированы и отражены в многочисленных отечественных и международных монографиях и рекомендациях, в которых подчёркивается важная роль водно-электролитных нарушений, микробиоты, системного воспалительного ответа и цитокинового шторма как этиологических факторов развития и поддержания воспалительных и деструктивных процессов в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке. Сепсис, септический шок и полиорганная недостаточность являются ведущими причинами летальности больных инфицированным панкреонекротом.

Активно изучаются взаимосвязь и роль отдельных микроэлементов и металлоферментов в качестве этиологических факторов формирования острого панкреатита, прогностических биохимических маркеров тяжести состояния пациентов и прогностических критериев летальности и выздоровления.

Ключевые слова: острый панкреатит; микроэлементы, цинк; медь; селен; глутатионпероксидаза; супероксиддисмутаза.

Как цитировать

Кочергин В.Г., Свиридов С.В., Субботин В.В., Ветшева М.С. Изучение микроэлементов и металлоферментов у больных острым панкреатитом // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2, № 3. С. 141–156. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr99881>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr99881>

Trace elements and metalloenzymes in patients with acute pancreatitis

Vladimir G. Kochergin^{1, 2}, Sergey V. Sviridov¹, Valerii V. Subbotin², Maria S. Vetsheva³

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

² Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

³ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

For many decades, acute pancreatitis has occupied third place in the structure of emergency surgical abdominal conditions, second to acute calculous cholecystitis and acute appendicitis. Simultaneously, acute pancreatitis ranks first in mortality among other acute surgical conditions. Often acute pancreatitis occurs under the “mask” of gastroenterological problems.

Complex electrolyte and trace element disorders are often formed in the early stages of developing pancreatitis. The concepts of diagnosis and therapeutic and surgical treatment of acute pancreatitis are formulated and reflected in numerous domestic and international monographs and recommendations, which emphasize the important role of water-electrolyte disorders, microbiota, systemic inflammatory response, and cytokine storm as etiological factors in inflammatory development and maintenance and destructive pancreatic and parapancreatic cellular processes. Sepsis, septic shock, and multiple organ failure are the leading causes of mortality in patients with infected pancreatic necrosis.

Problems of the interrelation and role of individual trace elements and metalloenzymes as etiological factors in acute pancreatitis formation, prognostic biochemical markers of the severity of patients' condition, and prognostic criteria of mortality and recovery are actively studied.

Keywords: acute pancreatitis; trace elements; zinc; copper; selen; glutationperoxidasa; superoxide dismutase.

To cite this article

Kochergin VG, Sviridov SV, Subbotin VV, Vetsheva MS. Trace elements and metalloenzymes in patients with acute pancreatitis. *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(3):141–156. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr99881>

Received: 31.01.2022

Accepted: 21.03.2022

Published: 29.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит (ОП) является одной из самых распространённых патологий желудочно-кишечного тракта и считается важнейшей и актуальной проблемой современной медицины [1, 2]. В патогенезе ОП и его осложнений лежат многие факторы, роль которых определена, что необходимо учитывать на всех этапах лечения пациентов, начиная от момента госпитализации, непосредственного лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии, профильных хирургических отделениях до момента выписки из стационара и последующей реабилитации в домашних условиях или амбулаторно-поликлиническом звене.

Последствия перенесённого ОП могут быть продолжительными по времени и определяться выраженностью системно-воспалительного ответа на момент заболевания. В случае отсутствия постнекротического повреждения поджелудочной железы, что является прогностически благоприятным фактором, возможно полное восстановление её структуры и функций [3].

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Оценить степень заболеваемости населения ОП в структуре даже хорошо организованного здравоохранения не всегда просто. К сожалению, не для всех стран мира собраны и опубликованы статистические сведения по данной нозологии, однако во всех публикациях подчёркивается, что число пациентов с ОП продолжает только увеличиваться [4].

Эпидемиология ОП оценена в исследовании 2021 г., в котором объединены данные из 204 стран мира за период с 1990 по 2019 г. [5]. Так, если в 1990 г. было зафиксировано 1 727 789 (95% UI¹ 1 452 132–2 059 695) случаев ОП, то в 2019 г. их насчитывалось уже 2 814 972 (95% UI 2 414 361–3 293 591), т.е. рост заболеваемости составил 62,9%. Отмечено, что мужчины чаще заболевают ОП, чем женщины: 41,0 и 34,5 против 38,8 и 30,6 на 100 000 в 1990 и 2019 гг. соответственно.

На 2019 г. наибольшая распространённость заболеваемости ОП была зафиксирована в Индии (618 862), Китае (493 765) и США (228 699). Высокие показатели стандартизированной по возрасту заболеваемости (более 60 случаев на 100 000 населения) отмечены в России (82,0), Украине (77,0), Республике Молдова (71,3), Беларуси (69,7), Словакии (68,4), Литве (64,8), Эстонии (62,8) и Латвии (61,7).

Аналогично росту заболеваемости отмечается и рост смертности. В мире количество смертей от ОП выросло с 69 817 (95% UI 62 046–82 529) в 1990 г. до 115 053

(95% UI 104 304–128 173) в 2019 г., т.е. рост летальности составил 64,8% (95% UI 55,3–68,1). Однако стандартизированный по возрасту коэффициент смертности снизился с 1,7 на 100 000 (95% UI 1,5–2,0) в 1990 г. до 1,4 (95% UI 1,3–1,6) в 2019 г. Характерно, что у мужчин данный показатель также был выше, чем у женщин (2,2 и 1,3 против 1,9 и 1,0 на 100 000 в 1990 и 2019 гг. соответственно). В России зафиксировано самое высокое значение стандартизированной по возрасту смертности — 5,7 (95% UI 4,8–6,7) на 100 000. Высокие значения данного показателя были также выявлены в Казахстане (5,0) и на Украине (4,7) [5].

Как правило, ОП заболевают люди молодого и среднего возраста (около 70%), поэтому социально-экономическая значимость данного вопроса связана именно с развитием стойкой утраты трудоспособности [6].

Нельзя исключать и экономическую составляющую лечения пациентов с ОП. В качестве примера приведём данные США, где стоимость лечения одного пациента составляет порядка \$10 000, а в год затраты на лечение всех пациентов с ОП достигают почти \$2 млрд [7].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

В настоящее время описано около 140 причин, которые могут привести к развитию ОП, из них наиболее частыми являются билиарный и алкогольный фактор. Число случаев ОП, связанных с алкоголизмом, возрастает и, по данным отдельных клиник, достигает до 60%. Следует учитывать также вероятность аутоиммунного генеза ОП и наличие генетически опосредованных факторов риска [8, 9].

Вне зависимости от этиологии, триггерные факторы вызывают нефизиологичную избыточную внутриклеточную стимуляцию, что приводит к активации трипсина в гранулах зимогена. В свою очередь это вызывает гибель ацинарных клеток, приводя к развитию локального и системно-воспалительного ответа [8, 10]. Таким образом, высвобождаемые в ответ на повреждение провоспалительные медиаторы (цитокины, вазоактивные вещества) вызывают активацию эндотелиальных клеток, что обуславливает спазмирование артериол, ишемию, увеличение проницаемости сосудистой стенки и развитие циркуляторного стаза [11]. Выраженное увеличение сосудистой проницаемости и связанная с этим капиллярная утечка приводят к потерям внутрисосудистой жидкости и, как следствие, гипотензии. Прогрессирующее увеличение количества выделяемых провоспалительных медиаторов, сопровождаемое повышением количества лейкоцитов и вовлечением в воспалительный процесс эндотелия, приводит к запуску коагуляционного каскада и развитию гиперкоагуляции. В результате этих процессов в микроваскулярном русле начинается процесс тромбообразования, что усиливает

¹ UI (uncertainty interval) — интервал неопределённости.

гипоксию и способствует развитию синдрома системно-воспалительного ответа [12].

Таким образом, в основе развития ОП лежит процесс «самопереваривания» собственной ткани железы, которое сопровождается увеличением размеров органа, развитием отёка, некроза и диффузного перипанкреатита [13, 14].

Мы целенаправленно акцентировали внимание читателей на роли системно-воспалительного ответа в формировании ОП и его органных и системных осложнениях, т.к. принципиально важную роль в этом играет уровень микроэлементов и металлоферментов, а динамика их изменений может служить не только маркером тяжести состояния, но и иметь прогностическое значение.

ТЯЖЕСТЬ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Согласно статистике, у 75–85% пациентов с ОП верифицируют острый отёчный панкреатит, который при проведении своевременной и адекватной терапии быстро излечим, а летальность не превышает 1%. Клиническая картина у больных может быть различной, а тяжесть состояния трактоваться как средней тяжести. Следует отметить, что уже при отёчном ОП наблюдаются изменения со стороны ряда показателей системно-воспалительного ответа (например, С-реактивного белка), гемодинамики, микроциркуляции, водно-электролитного баланса [15], а также ряда микроэлементов и металлоферментов.

У пациентов с деструктивными изменениями поджелудочной железы степень выраженности нарушений гомеостаза выше, и летальность составляет 15–20% [16].

Персистирующая органная недостаточность развивается практически у половины пациентов с панкреонекрозом и у 2/3 больных с присоединившейся инфекцией [16, 17]. Наибольшую проблему представляют больные с некротическим панкреатитом, который в структуре ОП составляет 15–20%, а летальность у данной категории больных повышается до 20–30% [18].

При распространённых формах инфицированного панкреонекроза и сепсисе летальность достигает критического уровня — 80–90%. Присоединение грибковой инфекции может развиваться вторично по отношению к бактериальной, и будет ассоциироваться с высокой смертностью у первично и вторично инфицированных пациентов с панкреонекрозом [19, 20].

Главной проблемой лечения ОП является своевременная диагностика и определение чёткой лечебной тактики [21]. Необходимо отметить, что значительный процент пациентов с ОП госпитализируется более чем через 24 ч от начала проявления клинической симптоматики, часто на фоне развёрнутой картины системно-воспалительного ответа или цитокинового шторма, когда дисбаланс электролитов и микроэлементов чрезвычайно вероятен и требует коррекции [22, 23].

При тяжёлом течении ОП наряду с дисбалансом микроэлементов выявляют снижение в плазме таких электролитов, как натрий, калий и магний [24–26].

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ ПО ПРОГНОСТИЧЕСКИМ ШКАЛАМ И БИОХИМИЧЕСКИМ МАРКЕРАМ

У больных ОП для оценки тяжести состояния и прогноза выживаемости наиболее часто применяются следующие прогностические шкалы [27]: APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II — шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния II); SOFA (Sequential Organ Failure Assessment — динамическая оценка органной недостаточности); qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment — упрощённая динамическая оценка органной недостаточности).

Особую значимость играют исследования биохимических маркеров [28] — С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, пресепсина.

Важную диагностическую ценность приобретает исследование ферментов поджелудочной железы — альфа-амилазы; липазы; фосфолипазы-A2; карбоксистеразы; трипсина; химотрипсина; эластазы (панкреопетидаза E); рибонуклеазы; холестеролэластазы.

Вместе с тем поиск маркеров, способных оценить тяжесть и глубину биохимических нарушений гомеостаза при ОП, продолжается. Одним из таких направлений является изучение изменений уровней микроэлементов и металлоферментов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Напомним, что к микроэлементам относятся вещества, потребность в которых у взрослого человека составляет от 1 до 100 мг/сут, а их вес не превышает 0,01% от общей массы тела [29]. Выделяют также ультрамикроэлементы, потребность в которых не более 0,001% от общей массы тела [30].

Микроэлементы не синтезируются в организме человека, а поступают в него только извне — с пищей и водой, и составляют всего 5% рациона человека, но крайне важны для поддержания жизнедеятельности всех без исключения систем и органов человека [31].

Уровень микроэлементов в организме человека не является константой, а постоянно меняется, в том числе при развитии многих заболеваний. Чем более выражены системно-воспалительный ответ и травма тканей, тем с большей вероятностью следует ожидать изменения со стороны микроэлементов. В течение последних лет было выполнено большое число исследований,

в которых изучались физиологическая роль микроэлементов, металлоферментов и последствия отклонения от нормы при критических и urgentных заболеваниях, включая ОП [29].

На основании классификации Всемирной организации здравоохранения, микроэлементы подразделяются на следующие группы [30]:

- эссенциальные (Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn);
- условно-эссенциальные (As, B, Br, F, Li, Ni, Si, V);
- потенциально токсичные (Ag, Au, Pt, Zr, Cs и пр.).

Кратко представим общую характеристику наиболее важных микроэлементов.

Медь (Cu). Потребность организма в меди составляет 1,7 мг/сут, максимально до 4,7 мг/сут, и меняется в зависимости от возраста и состояния организма [32]. Медь — кофермент целого ряда металлоэнзимов, включая церулоплазмин, который относится к классу оксидаз (участвует в окислении Fe^{2+} в Fe^{3+} , и в этом состоянии железо может связываться с трансферрином плазмы крови), и является самым распространённым металлопротеином крови [33].

Медь входит в состав целого ряда металлоферментов, определяя их свойства [34, 35]:

- цитохрома-С-оксидазы (участвует в переносе электронов с цитохрома-С на кислород с образованием воды);
- Cu/Zn-супероксиддисмутазы (участвует в антиоксидантных реакциях);
- дофамин-монооксигеназы (участвует в синтезе нейротрансмиттеров);
- лизилоксидазы (участвует в формировании костной ткани);
- дофамин-бета-гидролазы (участвует в пигментации кожи);
- тирозиназы (участвует в образовании меланина).

На всасывание меди в желудочно-кишечном тракте влияет несколько факторов, которые либо повышают, либо снижают её биодоступность. Повышает эффективность всасывания меди её низкое поступление с пищей [36], а также высокое потребление с пищей белка [37]. После всасывания медь слабо связывается с альбумином плазмы, аминокислотами в крови и транспортируется в печень, где включается в состав медьсодержащего белка церулоплазмина, в составе которого переносится из печени в периферические ткани [33].

Экскреция меди осуществляется преимущественно с желчью, что необходимо учитывать у больных ОП и панкреонекрозом. Нормальный уровень меди в плазме крови — 0,64–1,56 мкг/мл, около 93% сывороточной меди находится в составе церулоплазмина (в норме 0,18–0,40 мкг/мл) [38].

Гипокупремия диагностируется при снижении содержания меди в сыворотке крови ниже 0,8 мкг/мл и встречается:

- при длительной назогастральной аспирации содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки;

- у пациентов с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда;
- при сахарном диабете;
- состояниях, увеличивающих потребность в меди (у пожилых людей; при сильном и длительном стрессе; во время длительного парентерального питания без добавления микроэлементов; при выраженных физических и умственных нагрузках) [39].

Самая экстремальная форма дефицита меди — болезнь Менке, которая представляет собой генетическое заболевание в результате мутации в транспортном белке, который участвует во всасывании меди из кишечника [40].

Избыток меди в организме наблюдается при болезни Уилсона–Коновалова, когда нарушается включение меди в структуру церулоплазмина [41, 42], а также при отравлении медьсодержащими фунгицидами и др. [43].

Следует учитывать, что цинк конкурирует с медью при всасывании в желудочно-кишечный тракт, а дефицит цинка приводит к повышению концентрации меди в крови [39].

Цинк (Zn). В организме человека около 1,5–3 г цинка, 98% которого содержится в клетках и только 2% в плазме, из которых 90% связано с альбумином [44]. Суточная потребность в цинке составляет 9,5 мг для мужчин и 7 мг для женщин. Клинически значимо снижение концентрации цинка <7,7 ммоль/л.

Цинк входит в состав большого количества ферментов, а также выступает в качестве стабилизатора субклеточных структур клетки и мембран; участвует в процессах синтеза и деградации углеводов, липидов, белков и нуклеиновых кислот [30]; играет важную роль в транскрипции и трансляции полинуклеотидных цепей [30, 45]; участвует в процессах клеточной пролиферации, дифференциации и метаболических процессах клеток [46]; необходим для нормального развития беременности, а также в процессе роста и развития ребёнка [47].

Всасывание цинка протекает в тонкой кишке и нарушается в присутствии фитатов и фитиновой кислоты, которые являются антиоксидантами. Помимо фитатов, всасывание нарушает клетчатка. Эти вещества связываются с цинком, а также с железом и кадмием, которые содержатся в пище [48].

Небольшой дефицит цинка встречается достаточно часто и может проявляться задержкой роста и подверженностью частым инфекционным заболеваниям [49]. Крайним случаем тяжёлого дефицита цинка является такое генетическое заболевание, как энтеропатический акродерматит — аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее из-за мутации в гене *SLC39A4* [50]. Данный ген кодирует трансмембранный белок, который является частью семейства ZIP-транспортёров (Zinc and Iron regulated transporter proteins), необходимых для реабсорбции цинка [51]. Этот белок экспрессируется в энтероцитах двенадцатиперстной и тощей кишки [52]. Дефицит цинка часто встречается у пациентов с диареей, травмой,

ожогами, алкоголизмом, инфекционными заболеваниями, хронической почечной недостаточностью, хирургическим стрессом и др. [53]. Напротив, избыточное поступление цинка в организм и острая интоксикация цинка ассоциируются с неспецифическими гастроинтестинальными симптомами, такими как боль в животе, тошнота и рвота [54]. Длительное поступление высоких доз цинка с пищей приводит к тому, что цинк начинает вмешиваться в метаболизм других микроэлементов, например в абсорбцию меди [55].

Селен (Se). Селен является незаменимым микроэлементом для организма человека. Входя в состав глутатионпероксидазы (ГП), селен участвует в регуляции функций иммунной системы, щитовидной железы и репродуктивной системы. В свою очередь ГП служит антиоксидантным ферментом [56]. Адекватное поступление селена, а также нормальная экспрессия селенопротеинов обеспечивают защиту организма от процессов свободнорадикального окисления [57].

В сутки в организм должно поступать 20–70 мкг селена [58]. В плазме крови нормальным считается содержание селена в объёме 130–150 мкг/л. В составе пищи селен присутствует преимущественно в форме селенометионина и селеноцистеина. Из пищи абсорбируется до 80% содержащегося там селена [59]. Селен в форме селеноцистеина встраивается в структуру селенопротеинов [60].

Самым изученным является фермент ГП, который играет важную роль в защите клеточных мембран от их повреждения свободными радикалами [61]. В организме человека селен содержится в печени, почках, поджелудочной и щитовидной железе, скелетных мышцах и миокарде. Его содержание снижается с возрастом, а также в случаях курения, воспалительных процессов и некоторых онкологических заболеваний [62].

Снижение концентрации селена приводит к нарушениям в системах врождённого и приобретённого иммунитета [63], повышенной подверженности вирусным инфекциям, риску развития аутоиммунных реакций [64]. Дефицит селена ассоциируется с развитием системных заболеваний соединительной ткани, таких как склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Рейно и др. [65].

РОЛЬ МЕТАЛЛОФЕРМЕНТОВ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Cu/Zn-содержащая супероксиддисмутаза (superoxide dismutase, SOD; Cu/Zn-SOD) нейтрализует активные свободные радикалы, катализируя процесс расщепления супероксид-аниона до молекулярного кислорода и пероксида [66]. Выявлены три варианта супероксиддисмутазы — митохондриальная марганецсодержащая, цитозольная и высокомолекулярная экстраклеточная [67]. Медь и цинк входят в каталитический центр Cu/Zn-SOD,

при этом медь участвует в окислительно-восстановительных реакциях, а цинк играет роль структурного элемента [68]. Антиоксидантные свойства Cu/Zn-SOD крайне важны для организма, так как защищают биологические структуры от неконтролируемого воздействия кислородсодержащих радикалов [69].

Активность Cu/Zn-SOD значительно повышается в сыворотке крови пациентов с острым и хроническим панкреатитом [70]. Активность Cu/Zn-SOD может влиять на уровень ионов цинка и меди, которые участвуют в поддержании стабильности субъединиц фермента и нейтрализации супероксиданион-радикала. Активность Cu/Zn-SOD зависит также от цинка и меди, в метаболизме которых участвует металлотионеин [71, 72], который при остром и хроническом панкреатите в процессе апоптоза участвует в гибели ацинарных клеток поджелудочной железы [73], а чрезмерная экспрессия SOD подавляет процесс апоптоза *in vitro* и *in vivo* [73].

Металлотионеин (МТ) представляет собой богатый цистеином низкомолекулярный белок с молекулярным весом 6–7 кДа, который способен в физиологических условиях связываться с цинком и медью [74]. Многочисленные исследования подтвердили наличие МТ в тканях, вовлечённых в процесс воспаления [75]. Внутриклеточный пул данного белка может выполнять целый ряд функций: он служит резервуаром металлов в организме; нейтрализует активные формы кислорода, азота, свободные радикалы; служит антагонистом токсичных металлов и органических молекул; регулирует активность факторов транскрипции [75]. МТ синтезируется в ответ на развитие оксидативного стресса, воздействие тяжёлых металлов, глюкокортикоидов и цитокинов (например, интерлейкина-6). Усиление образования активных радикалов кислорода может вызывать двукратное увеличение концентрации МТ при ОП [76]. Отмечено, что высокое содержание МТ в поджелудочной железе является очень чувствительным показателем содержания цинка в организме [77]. Характерно, что ОП всегда проявляется максимальным повышением МТ, что может быть вызвано действием интерлейкина-6, который является основным маркером воспалительного процесса и индуктором синтеза МТ [76].

Глутатион (ГЛ) является антиоксидантом, а также кофактором для ГП и глутатион-S-трансферазы, вместе с которыми участвует в снижении количества пероксида водорода и других органических пероксидов, защищая клетки от окисления белковых SH-групп, нуклеиновых кислот и липидов [78]. Cu/Zn-SOD препятствует снижению уровня ГЛ и прогрессированию ОП [78]. Результаты публикаций свидетельствуют о том, что ухудшение течения ОП вызывает снижение уровня ГЛ в организме, что увеличивает летальность пациентов. Следует учитывать, что выраженное уменьшение содержания ГЛ коррелирует с увеличением количества продуктов перекисного окисления липидов [79]. Такое выраженное снижение уровня ГЛ

в начальной фазе развития ОП может быть результатом массивной атаки активных кислородных радикалов и активного участия ГЛ в ферментативной элиминации продуктов оксидативного стресса [80].

При ОП было выявлено также значительное повышение уровня активности ГП, которая участвует преимущественно в глутатионзависимой элиминации пероксида водорода. Вероятнее всего, снижение уровня ГЛ связано с повышением активности ГП, которая использует ГЛ в качестве субстрата. Имеется предположение, что система ГЛ и ГП, а также МТ играют роль в первичной линии защиты от свободных радикалов кислорода, а роль Cu/Zn-SOD, напротив, более выражена при развитии хронического панкреатита и при его обострениях [79, 80].

Селензависимая глутатионпероксидаза (Se-ГП) представляет собой фермент, который относится к ферментативным антиоксидантам. Данный фермент обеспечивает защиту от свободных радикалов кислорода. Различают четыре изоформы Se-ГП. В плазме крови присутствуют два белка, в состав которых входит селен — глутатионпероксидаза и селенопротеин-Р.

Основной функцией Se-ГП является их совместное действие с SOD и каталазой по защите клеточных структур от повреждающего действия активных форм кислорода. В результате этого взаимодействия снижается активность перекисного окисления липидов и уже существующих липидных супероксидов [81,82]. Активность ГП зависит от поступления и концентрации селена в организме: чем выше его содержание в плазме крови, тем выше активность ГП [68].

Отдельный интерес в патогенезе развития ОП отводится роли кишечной микрофлоры и её транслокации. Следует учитывать, что барьер слизистой оболочки кишечника играет важную роль в поддержании функции кишечника и предотвращении перемещения бактерий и токсинов в кровь из полости кишки. Неповреждённая интактная слизистая представляет собой прочный барьер между микробиомом кишечника, содержимым толстой кишки и системным кровотоком [83]. Кишечные бактерии являются основным источником инфекции при сепсисе, который развивается при воспалительных заболеваниях абдоминальных органов. Бактерии могут проникать через повреждённую слизистую оболочку и приводить к бактериальной транслокации [84]. Инфицированный деструктивный панкреатит развивается в результате повышения проницаемости кишечника и последующей бактериальной транслокации из желудочно-кишечного тракта [85–88]. Именно транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта служит основным источником системного инфицирования и может играть важную роль в патогенезе сепсиса у критически больных пациентов, в том числе с инфицированным панкреонекрозом [89]. *Escherichia coli* считается самой распространённой бактерией, которая ассоциируется с инфицированием при ОП [90].

РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

В предыдущих разделах были определены основные свойства микроэлементов в организме человека в норме и патологических состояниях. Развитие ОП всегда сопровождается дисбалансом микроэлементов, среди которых важную роль отводят изменению соотношений между отдельными микроэлементами. При заболеваниях поджелудочной железы наиболее изучена динамика соотношения медь/цинк (Cu/Zn ratio) [91]. Показано, что воспалительные процессы в поджелудочной железе сопровождаются изменениями в гомеостазе меди и цинка, которые манифестируют уменьшением концентрации цинка и увеличением концентрации меди.

Считается, что медь обладает прооксидантным действием, так как катализирует образование гидроксильных радикалов в реакциях Фентона [92–94]. Показано, что ионы меди связываются с сульфгидрильными группами в клетках и инактивируют действие некоторых ферментов, таких как ГП и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. Выявлено также, что клеточное повреждение и апоптоз могут развиваться в ответ на накопление меди в организме [95]. В исследовании С. Fabris и соавт. [96] сообщается, что повышение концентрации меди в сыворотке крови пациентов с ОП приводило к увеличению значения соотношения Cu/Zn [97]. Самое выраженное повышение этого соотношения отмечалось у пациентов с обострением хронического панкреатита, и было менее выражено при хроническом панкреатите без обострения (сравнение проводилось с контрольной группой здоровых людей). Интересно, что концентрации цинка в сыворотке крови пациентов с ОП в данном исследовании были сравнимы с таковыми у участников контрольной группы [76]. При ОП снижение концентрации цинка может возникать из-за нарушений синтеза альбумина (является основным транспортным белком цинка), абсорбции, подвздошно-поджелудочной циркуляции, а также гипергликемии и избыточной экскреции этого элемента с мочой [98]. Ионы цинка и меди участвуют в поддержании стабильности супероксиддисмутазы, оба варианта которой (цитоплазматическая Cu/Zn-SOD и экстраклеточная Cu/Zn-SOD) содержат ионы цинка и меди в активном центре. Cu/Zn-SOD является незаменимым элементом антиоксидантной системы, которая участвует в элиминации активных форм кислорода [99]. В исследовании Н. Milnerowicz и соавт. [69] показано, что усиление активности Cu/Zn-SOD было максимально у пациентов с обострением хронического панкреатита; у пациентов с ОП уровень Cu/Zn-SOD был сравним с контрольной группой, однако у этих пациентов отмечалось выраженное повышение концентрации металлотioneина, что свидетельствует именно о его ключевой антиоксидантной роли [76].

Цинк представляет собой микроэлемент, который участвует в процессе передачи сигнала и в иммунном ответе организма [100]. Он содержится в цитоплазме и хранится в мембраносвязанных везикулах. Хотя время полужизни цинка составляет несколько недель, содержание цинка в плазме крови благодаря высвобождению из клеток может обновиться в течение 30 мин [101]. Цинк обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами и поддерживает окислительно-восстановительный баланс в организме путём регулирования цинкзависимых ферментов, таких как SOD и матриксная супероксиддисмутаза [102]. Цинк действует как кофактор ферментов или как структурный компонент белков.

Дефицит цинка может приводить к неэффективному контролю патогенов и дисфункции кишечного барьера [103]. На животных моделях было показано, что введение цинка может снижать тяжесть течения сепсиса [96]. Экспериментально на животных моделях было установлено также, что цинк уменьшает проницаемость кишечника, бактериальную транслокацию, эндотоксемию и тяжесть некротизирующего панкреатита, может изменять микробиоту кишечника, уменьшать экспрессию интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли- α . Нарушение гомеостаза цинка у пациентов с ОП приводит к прогрессии воспалительного процесса [104]. Показано, что низкий уровень внутриклеточного цинка ассоциируется с процессами повреждения ДНК, окислительным стрессом, процессами антиоксидантной защиты и восстановлением структуры ДНК [105]. На данный момент накоплено достаточное количество доказательств, что цинк является антиоксидантом [106]. В исследованиях на крысах с некротизирующим панкреатитом показано, что цинк уменьшает окислительный стресс, участвует в поддержании слизистого барьера кишечника, уменьшает высвобождение цитокинов и проникновение бактерий в кровотоки. Дефицит цинка ассоциируется также с усилением системного воспаления и повышением активности ядерного фактора κ B [107]. Применение цинка приводит к усилению противовоспалительных реакций, уменьшает проницаемость стенки кишечника, увеличивает длину ворсинок и количество ферментов щёточной каёмки кишечника [108]. Всё это приводит к уменьшению воспаления, что может играть роль в поддержании барьера кишечника и уменьшении тяжести течения некротизирующего панкреатита.

Цинк и медь являются незаменимыми минералами для биологических систем. Дефицит цинка и меди, так же как и их избыток, имеют серьёзные последствия для здоровья человека [109].

Что касается селена, то у пациентов с острым и хроническим панкреатитом диагностируются низкие уровни концентрации селена [110, 111]. Его дефицит снижает активность ГП при ОП [112]. Селен оказывает также иммуномодулирующее действие на функционирование иммунной

системы, обладает противовоспалительным и противовирусным действием [113].

Учитывая потенциально ключевую роль селена в регуляции повреждения ацинарных клеток, а также клиническую корреляцию между уменьшением содержания селена и тяжестью заболевания, был проведён ряд клинических исследований, в которых выявлено улучшение исхода заболевания у пациентов с ОП, которые получали терапию селеном [114, 115]. Отмечено, что антиоксидантная терапия у пациентов с ОП улучшает исход пациентов с системно-воспалительным ответом [116]. В экспериментальной модели ОП показано, что использование множественной антиоксидантной терапии модулирует поражение органов-мишеней в случае применения в самом начале развития заболевания, но не в отсроченном периоде [117].

В трёх контролируемых клинических исследованиях [118–120] на фоне применения комбинированной антиоксидантной терапии (селен, бета-каротин, витамин С, витамин Е и метионин) отмечалось снижение сроков госпитализации, уменьшение уровня боли, а также улучшение качества жизни, физического и социального функционирования пациентов. Концентрация антиоксидантов в сыворотке крови увеличивалась, а показатели перекисного окисления липидов, свободной радикальной активности и общей антиоксидантной способности улучшались. Однако нет данных, которые были бы получены в больших, адекватно спланированных клинических рандомизированных исследованиях, в которых оценивалась бы эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с ОП. Именно поэтому антиоксидантная терапия на данный момент не входит в клинические рекомендации. Более того, в отдельном исследовании было выявлено, что внутривенное введение антиоксидантов может негативно влиять на организм пациентов, вызывая органную дисфункцию двух и более органов [111].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время роль микроэлементов при развитии ОП чётко не определена, но активно ведутся работы по идентификации взаимосвязи между патологическим процессом в брюшной полости и дисбалансом отдельных микроэлементов и их соотношений, изучаются и оцениваются металлоферменты.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли

и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.Г. Кочергин — подбор материала, написание текста рукописи; С.В. Свиридов, В.В. Субботин, М.С. Ветшева — редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Peery A.F., Dellon E.S., Lund J., et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143, N 5. P. 1179–1187.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.002
2. Heckler M., Hackert T., Hu K., et al. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment // *Langenbecks Arch Surg*. 2021. Vol. 406, N 3. P. 521–535. doi: 10.1007/s00423-020-01944-6
3. Sinonquel P., Laleman W., Wilmer A. Advances in acute pancreatitis // *Curr Opin Crit Care*. 2021. Vol. 27, N 2. P. 193–200. doi: 10.1097/MCC.0000000000000806
4. Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019. Vol. 16, N 3. P. 175–184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5
5. Li C.L., Jiang M., Pan C.Q., et al. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories // *BMC Gastroenterology*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 332. doi: 10.1186/s12876-021-01906-2
6. Агапов К.В. Диагностика и лечение панкреонекроза. Экономическое обоснование рациональной хирургической тактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2012. 53 p.
7. Fagenholz P.J., del Castillo C.F., Harris N.S., et al. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States // *Pancreas*. 2007. Vol. 35, N 4. P. 302–307. doi: 10.1097/MPA.0b013e3180cac24b
8. Gryshchenko O., Gerasimenko J.V., Peng S., et al. Calcium signalling in the acinar environment of the exocrine pancreas: physiology and pathophysiology // *J Physiol*. 2018. Vol. 596, N 14. P. 2663–2678. doi: 10.1113/JP275395
9. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer // *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144, N 6. P. 1252–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
10. Pallagi P., Madácsy T., Varga Á., Maléth J. Intracellular Ca²⁺ signalling in the pathogenesis of acute pancreatitis: recent advances and translational perspectives // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 11. P. 4005. doi: 10.3390/ijms21114005
11. Бушмина О.Н., Долгарева С.А., Быстрова Н.А., Локтионова А.В. Функционально-метаболическая активность полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови при экспериментальном остром панкреатите на фоне алкогольной интоксикации // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 1. С. 30.
12. Gardner J.D., Calkins B.J., Garrison G.E. ECG diagnosis: The effect of ionized serum calcium levels on electrocardiogram // *Perm J*. 2014. Vol. 18, N 1. P. 119–120. doi: 10.7812/TPP/13-025
13. Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д., Шабрин А.В. Эндоскопическое транспиллярное панкреатическое стентирование в лечении свищей поджелудочной железы // *Хирургия*. 2017. № 2. P. 32–44. doi: 10.17116/hirurgia2017232-44
14. Otsuki M., Takeda K., Matsuno S. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2013. Vol. 19, N 35. P. 5798–5805. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5798
15. Raraty G.T., Connor S., Criddle D.N., et al. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies // *Curr Gastroenterol Rep*. 2004. Vol. 6, N 2. P. 99–103. doi: 10.1007/s11894-004-0035-0
16. Van Dijk S.M., Hallensleben N.D., van Santvoort H.C., et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials // *Gut*. 2017. Vol. 66, N 11, P. 2024–2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595
17. Gomatos I.P., Halloran C.M., Ghaneh P., et al. Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis // *Ann Surg*. 2016. Vol. 263, N 5, P. 992–1001. doi: 10.1097/SLA.0000000000001407
18. Connor S., Alexakis N., Neal T. Fungal infection but not type of bacterial infection is associated with a high mortality in primary and secondary infected pancreatic necrosis // *Dig Surg*. 2004. Vol. 21, N 4. P. 297–304. doi: 10.1159/000080884
19. Werge M., Novovic S., Schmidt P.N., Gluud L.L. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Pancreatol*. 2016. Vol. 16, N 5. P. 698–707. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.004
20. Мерзликин Н.В., Бражникова Н.А., Цхай В.Ф., и др. Панкреатит. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 528 с.
21. Калиев А.А. Анализ летальных исходов больных с деструктивными формами острого панкреатита // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. N 5. С. 308.
22. Шабунин А.В. Панкреонекроз. Диагностика и лечение, Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 96 с.
23. Lee J.W. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients // *Electrolyte Blood Press*. 2010. Vol. 8, N 2. P. 72–81. doi: 10.5049/EBP.2010.8.2.72-81.
24. Kumar A.H., Griwan M.S. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta classification // *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018. Vol. 2, N 6. P. 127–131. doi: 10.1093/gastro/gox029
25. Gomatos I.P., Xiaodong X., Ghaneh P., et al. Prognostic markers in acute pancreatitis // *Expert Rev Mol Diagn*. 2014. Vol. 3, N 14. P. 333–346. doi: 10.1586/14737159.2014.897608
26. World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health. WHO; 1996. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37931>. Дата обращения: 15.02.2021.
27. Mehri A. Trace Elements in Human Nutrition (II) — An Update // *Int J Prev Med*. 2020. N 11. P. 2. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_48_19

28. Локтионов А.Л., Конопля А.И., Евсегнеева И.В. Острый панкреатит как клинико-иммунологическая проблема // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогенетика. 2013. Т. 17, № 11. С. 3–8.
29. Chan W.Y., Rennert O.M. The role of copper in iron metabolism // *Ann Clin Lab Sci*. 1980. Vol. 10, N 4. P. 338–344.
30. Danks D.M. Copper deficiency in humans // *Annu Rev Nutr*. 1988. N 8, P. 235–257. doi: 10.1146/annurev.nu.08.070188.001315
31. Sandstead H.H. Copper bioavailability and requirements // *Am J Clin Nutr*. 1982. Vol. 35, N 4. P. 809–814. doi: 10.1093/ajcn/35.4.809
32. Turnlund J.R. Copper nutriture, bioavailability, and the influence of dietary factors // *J Am Diet Assoc*. 1988. Vol. 3, N 88. P. 303–308.
33. Johnson M.A., Kays S. Copper: Its role in human nutrition // *Nutr Today*. 1990. Vol. 25, N 1. P. 6–14.
34. Хубутя М.Ш. Парентеральное и энтеральное питание. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 800 с.
35. Mercer J.F. The molecular basis of copper-transport diseases // *Trends Mol Med*. 2001. Vol. 2, N 7. P. 64–69. doi: 10.1016/s1471-4914(01)01920-7
36. Aliasgharpour M. A review on copper, ceruloplasmin and Wilson's disease // *Int J Med Invest*. 2015. Vol. 4, N 4. P. 344–347.
37. Сальникова Е.В. Цинк — эссенциальный микроэлемент // Вестник Оренбургского государственного университета. 2012. N 10. P. 170–172.
38. Zalewski P.D., Forbes I.J., Giannakis C. Physiological role for zinc in prevention of apoptosis (gene-directed death) // *Biochem Int*. 1991. Vol. 24, N 6. P. 1093–1101.
39. Franklin R.B., Costello L.C. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers // *Arch Biochem Biophys*. 2007. Vol. 463, N 2. P. 211–217. doi: 10.1016/j.abb.2007.02.033
40. Das R., Das M. Need of education and awareness towards zinc supplementation: A review // *Int J Nutr Metab*. 2012. Vol. 4, N 3. P. 45–50.
41. Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption // *J Nutr*. 2000. Vol. 130, N 5 Suppl. P. 1378–1383. doi: 10.1093/jn/130.5.1378S
42. Tuormaa T.E. Adverse effects of zinc deficiency: A review from the literature // *J Orthomol Med*. 1995. Vol. 10, N 2. P. 149–164.
43. Küry S., Dréno B., Bézieau S., et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica // *Nat Genet*. 2002. Vol. 31, N 3. P. 239–240. doi: 10.1038/ng913
44. Kilic M., Taskesen M., Coskun T., et al. A Zinc sulphate-resistant acrodermatitis enteropathica patient with a novel mutation in SLC39A4 gene // *JIMD Rep*. 2012. N 2. P. 25–28. doi: 10.1007/8904_2011_38
45. Maverakis E., Fung M.A., Lynch P.J., et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism // *J Am Acad Dermatol*. 2007. Vol. 56, N 1. P. 116–124. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.015
46. Perafán-Riveros C., França L.F., Alves A.C., Sanches J.A. Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature // *Pediatr Dermatol*. 2002. Vol. 19, N 5. P. 426–431. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00200.x
47. Turnlund J.R., Durkin N., Costa F., Margen S. Stable isotope studies of zinc absorption and retention in young and elderly men // *J Nutr*. 1986. Vol. 116, N 7. P. 1239–1247. doi: 10.1093/jn/116.7.1239
48. Yadrick M.K., Kenney M.A., Winterfeldt E.A. Iron, copper, and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females // *Am J Clin Nutr*. 1989. Vol. 49, N 1. P. 145–150. doi: 10.1093/ajcn/49.1.145
49. Rotruck J.T., Pope A.L., Ganther H.E., et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase // *Science*. 1973. Vol. 179, N 4073. P. 588–590. doi: 10.1126/science.179.4073.588
50. Gladyshev V.N., Martin Romero F.J., Ming X.X., et al. Molecular biology of selenium and its role in cancer, AIDS and other human diseases // *Recent Research Developments in Biochemistry*. 1999. Vol. 1. P. 145–167.
51. Skalnaya M.G., Skalny A.V. Essential trace elements in human health: a physician's view. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University, 2018. 224 p.
52. Misra S., Kwong R.W., Niyogi S. Transport of selenium across the plasma membrane of primary hepatocytes and enterocytes of rainbow trout // *J Exp Biol*. 2012. Vol. 215, Pt 9. P. 1491–1501. doi: 10.1242/jeb.062307
53. Combs G.F. Biomarkers of selenium status // *Nutrients*. 2015. Vol. 4, N 7. P. 2209–2236. doi: 10.3390/nu7042209
54. Hatfield D.L., Tsuji P.A., Carlson B.A., Gladyshev V.N. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development // *Trends Biochem Sci*. 2014. Vol. 3, N 39, P. 112–120. doi: 10.1016/j.tibs.2013.12.007
55. Yang W., Diamond A.M. Selenium-binding protein 1 as a tumor suppressor and a prognostic indicator of clinical outcome // *Biomark Res*. 2013. Vol. 1, N 1. P. 15. doi: 10.1186/2050-7771-1-15
56. Verma S., Hoffmann F.W., Kumar M., et al. Selenoprotein K knockout mice exhibit deficient calcium flux in immune cells and impaired immune responses // *J Immunol*. 2011. Vol. 186, N 4. P. 2127–2137. doi: 10.4049/jimmunol.1002878
57. Bellinger F.P., Raman A.V., Reeves M.A., Berry M.J. Regulation and function of selenoproteins in human disease // *Biochem J*. 2009. Vol. 422, N 1. P. 11–22. doi: 10.1042/BJ20090219
58. Huang Z., Rose A.H., Hoffmann P.R. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities // *Antioxid Redox Signal*. 2012. Vol. 16, N 7. P. 705–743. doi: 10.1089/ars.2011.4145
59. McCord J.M., Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein // *J Biol Chem*. 1969. Vol. 244, N 22. P. 6049–6055.
60. Marklund S.L. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight // *Proc Natl Acad Sci*. 1982. Vol. 79, N 24, P. 7634–7638. doi: 10.1073/pnas.79.24.7634
61. Rügauer M., Neugebauer R.J., Plecko T. The relation between selenium, zinc and copper concentration and the trace element dependent antioxidative status // *J Trace Elem Med Biol*. 2001. N 15, P. 73–78. doi: 10.1016/S0946-672X(01)80046-8
62. Bannister J.V., Bannister W.H., Rotilio G. Aspects of the structure, function, and applications of superoxide dismutase // *CRC Crit Rev Biochem*. 1987. Vol. 22, N 2. P. 111–180. doi: 10.3109/10409238709083738
63. Shahedi K., Pandol S.J., Hu R. Oxidative stress and alcoholic pancreatitis // *J Gastroenterol Hepatol Res*. 2013. Vol. 2, N 1. P. 335–342.
64. Milnerowicz H., Ściskalska M., Dul M. Pro-inflammatory effects of metals in persons and animals exposed to tobacco smoke // *J Trace Elem Med Biol*. 2015. N 29. P. 1–10. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.04.008
65. Coyle P., Philcox J.C., Carey L.C., Rofe A.M. Metallothionein: the multipurpose protein // *Cell Mol Life Sci*. 2002. Vol. 59, N 4. P. 627–647. doi: 10.1007/s00018-002-8454-2

66. Manna S.K., Zhang H.J., Yan T. Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses tumor necrosis factor-induced apoptosis and activation of nuclear transcription factor-kappaB and activated protein-1 // *J Biol Chem*. 1998. Vol. 273, N 21. P. 13245–13254. doi: 10.1074/jbc.273.21.13245
67. Andrews G.K. Regulation of metallothionein gene expression by oxidative stress and metal ions // *Biochem Pharmacol*. 2000. Vol. 59, N 1. P. 95–105. doi: 10.1016/s0006-2952(99)00301-9
68. Lynes M.A., Zaffuto K., Unfricht D.W. The physiological roles of extracellular metallothionein // *Exp Biol Med*. 2006. Vol. 231, N 9. P. 1548–1554. doi: 10.1177/153537020623100915
69. Milnerowicz H., Jabłonowska M., Bizoń A. Change of zinc, copper, and metallothionein concentrations and the copper-zinc superoxide dismutase activity in patients with pancreatitis // *Pancreas*. 2009. Vol. 38, N 6. P. 681–688. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181a53d1
70. Dalton T., Fu K., Palmiter R.D., Andrews G.K. Transgenic mice that overexpress metallothionein-I resist dietary zinc deficiency // *J Nutr*. 1996. Vol. 126, N 4. P. 825–833. doi: 10.1093/jn/126.4.825
71. Czakó L., Takács T., Varga I.S., et al. Oxidative stress in distant organs and the effects of allopurinol during experimental acute pancreatitis // *Int J Pancreatol*. 2000. Vol. 27, N 3. P. 209–216. doi: 10.1385/IJGC:27:3:209
72. Milnerowicz H., Bukowski R., Jabłonowska M. The antioxidant profiles, lysosomal and membrane enzymes activity in patients with acute pancreatitis // *Mediators Inflamm*. 2014. Vol. 2014. P. 376518. doi: 10.1155/2014/376518
73. Luthen R., Grendell J.H., Niederau C., Häussinger D. Trypsinogen activation and glutathione content are linked to pancreatic injury in models of biliary acute pancreatitis // *Int J Pancreatol*. 1998. Vol. 24, N 3. P. 193–202. doi: 10.1007/BF02788422
74. Hausmann D.H., Porstmann T., Weber I., et al. Cu/Zn-SOD in human pancreatic tissue and pancreatic juice // *Int J Pancreatol*. 1997. Vol. 22, N 3. P. 207–213. doi: 10.1007/BF02788386
75. Galloway P., McMillan D.C., Sattar N. Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status // *Ann Clin Biochem*. 2000. Vol. 37, Pt 3. P. 289–297. doi: 10.1258/0004563001899429
76. Pinzone M.R., Celesia B.M., Di Rosa M. Microbial translocation in chronic liver diseases // *Int J Microbiol*. 2012. Vol. 2012. P. 694629. doi: 10.1155/2012/694629
77. Li Q., Zhang Q., Wang C., et al. Disruption of tight junctions during polymicrobial sepsis in vivo // *J Pathol*. 2009. Vol. 218, N 2. P. 210–221. doi: 10.1002/path.2525
78. Jha R.K., Yong M.Q., Chen S.H. The protective effect of resveratrol on the intestinal mucosal barrier in rats with severe acute pancreatitis // *Med Sci Monit*. 2009. Vol. 14, N 1. P. BR14–19.
79. Gencay C., Kilicoglu S.S., Kismet K. Effect of honey on bacterial translocation and intestinal morphology in obstructive jaundice // *World J Gastroenterol*. 2008. Vol. 14, N 21. P. 3410–3515. doi: 10.3748/wjg.14.3410
80. Chin K.F., Kallam R., O'Boyle C., MacFie J. Bacterial translocation may influence long-term survival in colorectal cancer patients // *Dis Colon Rectum*. 2006. Vol. 50, N 3. P. 323–330. doi: 10.1007/s10350-006-0827-4
81. MacFie J., Reddy B.S., Gatt M. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years // *Br J Surg*. 2006. Vol. 93, N 1. P. 87–93. doi: 10.1002/bjs.5184
82. Morrison C.P., Teague B.D., Court F.G., et al. Experimental studies of serum cytokine concentration following pancreatic electrolytic ablation // *Med Sci Monit*. 2003. Vol. 9, N 1. P. 43–46.
83. Noor M.T., Radhakrishna Y., Kochhar R. Bacteriology of infection in severe acute pancreatitis // *JOP*. 2011. Vol. 12, N 1. P. 19–25.
84. Quilliot D., Dousset B., Guerci B., et al. Evidence that diabetes mellitus favors impaired metabolism of zinc, copper, and selenium in chronic pancreatitis // *Pancreas*. 2001. Vol. 22, N 3. P. 299–306. doi: 10.1097/00006676-200104000-00012
85. Akdas S., Turan B., Durak A. The relationship between metabolic syndrome development and tissue trace elements status and inflammatory markers // *Biol Trace Elem Res*. 2020. Vol. 198, N 1. P. 16–24. doi: 10.1007/s12011-020-02046-6
86. Prasad A.S. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health // *J Trace Elements Med Biol*. 2014. Vol. 28, N 4. P. 357–363. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.09.002
87. Soussi A., Gargouri M., El Feki A. Effects of co-exposure to lead and zinc on redox status, kidney variables, and histopathology in adult albino rats // *Toxicol Ind Health*. 2018. Vol. 34, N 7. P. 469–480. doi: 10.1177/0748233718770293
88. Zhong W., Li Q., Sun Q. Preventing gut Leakiness and endotoxemia contributes to the protective effect of zinc on alcohol induced steatohepatitis in rats // *J Nutr*. 2015. Vol. 145, N 12. P. 2690–2698. doi: 10.3945/jn.115.216093
89. Wessels I., Cousins R.J. Zinc dyshomeostasis during polymicrobial sepsis in mice involves zinc transporter Zip14 and can be overcome by zinc supplementation // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015. Vol. 309, N 9. P. 768–778. doi: 10.1152/ajpgi.00179.2015
90. Vujasinovic M., Hedström A., Maisonneuve P., et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2019. Vol. 25, N 5. P. 600–607. doi: 10.3748/wjg.v25.i5.600
91. Russo A.J. Analysis of plasma zinc and copper concentration, and perceived symptoms, in individuals with depression, post zinc and anti-oxidant therapy // *Nutrition Metab Insights*. 2011. N 4. P. 19–27. doi: 10.4137/NMI.S6760
92. Kuklinski B., Buchner M., Müller T., Schweder R. Anti-oxidant therapy of pancreatitis: an 18 month interim evaluation (In German) // *Z Gesamte Inn Med*. 1992. Vol. 47, N 6. P. 239–245.
93. Kuklinski B., Zimmermann T., Schweder R. Decreasing mortality in acute pancreatitis with sodium selenite. Clinical results of 4 years antioxidant therapy (In German) // *Med Klin*. 1995. N 90, Suppl 1. P. 136–141.
94. Angstwurm M.W., Schottdorf J., Schopohl J., Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome // *Crit Care Med*. 1999. Vol. 27, N 9. P. 1807–1813. doi: 10.1097/00003246-199909000-00017
95. Esrefoglu M. Experimental and clinical evidence of antioxidant therapy in acute pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2012. Vol. 18, N 39. P. 5533–5541. doi: 10.3748/wjg.v18.i39.5533
96. Fabris C., Farini R., del Favero G., et al. Copper, zinc and copper/zinc ratio in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Clin Biochem*. 1985. Vol. 18, N 6. P. 373–375. doi: 10.1016/s0009-9120(85)80078-3
97. Kirk G.R., White J.S., McKie L., et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis // *J Gastrointest Surg*. 2006. Vol. 10, N 4. P. 499–503. doi: 10.1016/j.gassur.2005.08.035

- 98.** Bhardwaj P., Garg P.K., Maulik S.K., et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136, N 1. P. 149–159.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.028
- 99.** Uden S., Schofield D., Miller P.F., et al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial // *Aliment Pharmacol Ther*. 1992. Vol. 6, N 2. P. 229–240. doi: 10.1111/j.1365-2036.1992.tb00266.x
- 100.** Powell S.R. The antioxidant properties of zinc // *J Nutr*. 2000. Vol. 130, N 5S Suppl. P. 1447–1454. doi: 10.1093/jn/130.5.1447S
- 101.** Bao S., Liu M.J., Lee B. Zinc modulates the innate immune response in vivo to polymicrobial sepsis through regulation of NF-kappaB // *Am J Physiol Lung Cell Mole Physiol*. 2010. Vol. 298, N 6. P. 744–754. doi: 10.1152/ajplung.00368.2009
- 102.** Queiroz C.A., Fonseca S.G., Frota P.B. Zinc treatment ameliorates diarrhea and intestinal inflammation in undernourished rats // *Bmc Gastroenterology*. 2014. N 14. P. 136. doi: 10.1186/1471-230X-14-136
- 103.** Cai L., Li X.K., Song Y., Cherian M.G. Essentiality, toxicology and chelation therapy of zinc and copper // *Curr Med Chem*. 2005. Vol. 23, N 12. P. 2753–2763. doi: 10.2174/092986705774462950
- 104.** Saravu K., Jose J., Bhat M.N., Jimmy B. Acute ingestion of copper sulphate: a review on its clinical manifestations and management // *IJCCM*. 2007. Vol. 11, N 2. P. 74–80. doi: 10.4103/0972-5229.33389
- 105.** Kashiwagi M., Akimoto H., Goto J., Aoki T. Analysis of zinc and other elements in rat pancreas, with studies in acute pancreatitis // *J Gastroenterol*. 1995. Vol. 30, N 1. P. 84–89. doi: 10.1007/BF01211380
- 106.** Bowrey D.J., Morris-Stiff G.J., Puntis M.C. Selenium deficiency and chronic pancreatitis: disease mechanism and potential for therapy // *HPB Surg*. 1999. Vol. 11, N 4. P. 207–215. doi: 10.1155/1999/97140
- 107.** Siriwardena A.K., Mason J.M., Balachandra S., et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis // *Gut*. 2007. Vol. 56, N 10. P. 1439–1444. doi: 10.1136/gut.2006.115873
- 108.** Ciesielska-Szuster A., Daniluk J., Kandefer-Szerszeń M. Oxidative stress in blood of patients with alcohol-related pancreatitis // *Pancreas*. 2001. Vol. 22, N 3. P. 261–266. doi: 10.1097/00006676-200104000-00006
- 109.** Rayman M.P. The importance of selenium to human health // *Lancet*. 2000. Vol. 356, N 9225. P. 233–241. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02490-9
- 110.** Dixit A., Dawra R., Saluja A. Role of trypsinogen activation in genesis of pancreatitis // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, 2016. doi: 10.3998/panc.2016.25
- 111.** Rahimi R., Nikfar S., Larijani B., Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications // *Biomed Pharmacother*. 2005. Vol. 59, N 7. P. 365–373. doi: 10.1016/j.biopha.2005.07.002
- 112.** Dziurkowska-Marek A., Marek T.A., Nowak A. The dynamics of the oxidant-antioxidant balance in the early phase of human acute biliary pancreatitis // *Pancreatol*. 2002. Vol. 4, N 3-4. P. 215–222. doi: 10.1159/000078432
- 113.** Lerch M.M., Zenker M., Turi S., Mayerle J. Developmental and metabolic disorders on the pancreas // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006. Vol. 35, N 2. P. 219–241. doi: 10.1016/j.ecl.2006.02.004
- 114.** Rau B., Poch B., Gansauge F., et al. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis // *Ann Surg*. 2000. Vol. 231, N 3. P. 352–360. doi: 10.1097/0000658-200003000-00008
- 115.** Curran F., Sattar N., Talwar D., et al. Relationship of carotenoid and vitamins A and E with the acute inflammatory response in acute pancreatitis // *Br J Surg*. 2000. Vol. 87, N 3. P. 301–305. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01375.x
- 116.** Arrigo A.P., Kretz-Remy C. Regulation of mammalian gene expression by free radicals *Molecular biology of free radicals in human diseases*. London: Oica International London, 1989. P. 183–223.
- 117.** Storck L.J., Imoberdorf R., Ballmer P.E. Nutrition in gastrointestinal disease: liver, pancreatic, and inflammatory bowel disease // *J Clin Med*. 2019. Vol. 8, N 8. P. 1098–1103. doi: 10.3390/jcm8081098
- 118.** Mayer J., Rau B., Gansauge F., Beger H.G. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications // *Gut*. 2000. Vol. 47, N 4. P. 546–552. doi: 10.1136/gut.47.4.546
- 119.** Park B.K., Chung J.B., Lee J.H., et al. Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2003. Vol. 9, N 10. P. 2266–2269. doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2266
- 120.** Kao Y.J., Starnes W.L., Behal F.J. Human kidney alanine // *Biochemistry*. 1978. Vol. 17, N 15. P. 2990–2994. doi: 10.1021/bi00608a008

REFERENCES

- 1.** Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179–1187.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.002
- 2.** Heckler M, Hackert T, Hu K, et al. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(3):521–535. doi: 10.1007/s00423-020-01944-6
- 3.** Sinonquel P, Laleman W, Wilmer A. Advances in acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(2):193–200. doi: 10.1097/MCC.000000000000080
- 4.** Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5
- 5.** Li CL, Jiang M, Pan CQ, et al. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories. *BMC Gastroenterology*. 2021;21(1):332. doi: 10.1186/s12876-021-01906-2
- 6.** Agapov KV. Diagnosis and treatment of pancreatic necrosis. Economic justification of rational surgical tactics [abstract dissertation]. Moscow; 2012. 53 p. (In Russ).
- 7.** Fagenholz PJ, del Castillo CF, Harris NS, et al. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas*. 2007;35(4):302–307. doi: 10.1097/MPA.0b013e3180cac24b
- 8.** Gryshchenko O, Gerasimenko JV, Peng S, et al. Calcium signalling in the acinar environment of the exocrine pancreas: physiology and pathophysiology. *J Physiol*. 2018;596(14):2663–2678. doi: 10.1113/JP275395

9. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
10. Pallagi P, Madácsy T, Varga Á, Maléth J. Intracellular Ca²⁺ signalling in the pathogenesis of acute pancreatitis: recent advances and translational perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4005. doi: 10.3390/ijms21114005
11. Bushmina ON, Dolgareva SA, Bystrova NA, Loktionova AV. Functional and metabolic activity of polymorphonuclear leukocytes of peripheral blood in experimental acute pancreatitis on the background of alcohol intoxication. *Modern Problems Sci Education*. 2017;(1):30. (In Russ).
12. Gardner JD, Calkins BJ, Garrison GE. ECG diagnosis: The effect of ionized serum calcium levels on electrocardiogram. *Perm J*. 2014;18(1):119–120. doi: 10.7812/TPP/13-025
13. Budzinsky SA, Shapovalyants SG, Fedorov ED, Shabrin AV. Endoscopic transpapillary pancreatic stenting in the treatment of pancreatic fistulas. *Surgery*. 2017;(2):32–44. (In Russ). doi: 10.17116/hirurgia2017232-44
14. Otsuki M, Takeda K, Matsuno S. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5798–5805. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5798
15. Raraty GT, Connor S, Criddle DN, et al. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6(2):99–103. doi: 10.1007/s11894-004-0035-0
16. Van Dijk SM, Hallensleben ND, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017; 66(11):2024–2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595
17. Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, et al. Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis. *Ann Surg*. 2016;263(5): 992–1001. doi: 10.1097/SLA.0000000000001407
18. Connor S, Alexakis N, Neal T. Fungal infection but not type of bacterial infection is associated with a high mortality in primary and secondary infected pancreatic necrosis. *Dig Surg*. 2004;21(4): 297–304. doi: 10.1159/000080884
19. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016;16(5):698–707. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.004
20. Merzlikin NV, Brazhnikova NA, Tskhai VF, et al. Pancreatitis. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 528 p. (In Russ).
21. Kaliev AA. Analysis of fatal outcomes of patients with destructive forms of acute pancreatitis. *Modern Problems Sci Education*. 2013;(5):308. (In Russ).
22. Shabunin AV. Pancreatic necrosis. Diagnostics and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 96 p. (In Russ).
23. Lee JW. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolyte Blood Press*. 2010;8(2):72–81. doi: 10.5049/EBP.2010.8.2.72
24. Kumar AH, Griwan MS. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta classification. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018;2(6):127–131. doi: 10.1093/gastro/gox029
25. Gomatos IP, Xiaodong X, Ghaneh P, et al. Prognostic markers in acute pancreatitis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;3(14):333–346. doi: 10.1586/14737159.2014.897608
26. World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health. WHO; 1996. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37931>. Date of application: 15.02.2021.
27. Mehri A. Trace Elements in Human Nutrition (II) — An Update. *Int J Prev Med*. 2020;11:2. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_48_19
28. Loktionov AL, Konoplya AI, Evstigneeva IV. Acute pancreatitis as a clinical and immunological problem. *Physiology Pathology Immune System. Immunopharmacogenetics*. 2013;17(11):3–8. (In Russ).
29. Chan WY, Rennert OM. The role of copper in iron metabolism. *Ann Clin Lab Sci*. 1980;10(4):338–344.
30. Danks DM. Copper deficiency in humans. *Annu Rev Nutr*. 1988;8:235–257. doi: 10.1146/annurev.nu.08.070188.001315
31. Sandstead HH. Copper bioavailability and requirements. *Am J Clin Nutr*. 1982;35(4):809–814. doi: 10.1093/ajcn/35.4.809
32. Turnlund JR. Copper nutriture, bioavailability, and the influence of dietary factors. *J Am Diet Assoc*. 1988;3(88):303–308.
33. Johnson MA, Kays S. Copper: Its role in human nutrition. *Nutr Today*. 1990;25(1):6–14.
34. Hubutia MS. Parenteral and enteral nutrition. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 800 p. (In Russ).
35. Mercer JF. The molecular basis of copper-transport diseases. *Trends Mol Med*. 2001;7(2):64–69. doi: 10.1016/s1471-4914(01)01920-7
36. Aliasgharpour M. A review on copper, ceruloplasmin and Wilson's disease. *Int J Med Invest*. 2015;4(4):344–347.
37. Salnikova EV. Zinc is an essential trace element. *Bulletin Orenburg State University*. 2012;(10):170–172. (In Russ).
38. Zalewski PD, Forbes IJ, Giannakis C. Physiological role for zinc in prevention of apoptosis (gene-directed death). *Biochem Int*. 1991;24(6):1093–1101.
39. Franklin RB, Costello LC. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers. *Arch Biochem Biophys*. 2007;463(2): 211–217. doi: 10.1016/j.abb.2007.02.033
40. Das R, Das M. Need of education and awareness towards zinc supplementation: A review. *Int J Nutr Metab*. 2012;4(3):45–50.
41. Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr*. 2000;130(5S Suppl):1378–1383. doi: 10.1093/jn/130.5.1378S
42. Tuomaa TE. Adverse effects of zinc deficiency: A review from the literature. *J Orthomol Med*. 1995;10(2):149–164.
43. Küry S, Dréno B, Bézieau S, et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet*. 2002;31(3):239–240. doi: 10.1038/ng913
44. Kilic M, Taskesen M, Coskun T, et al. A zinc sulphate-resistant acrodermatitis enteropathica patient with a novel mutation in SLC39A4 gene. *JIMD Rep*. 2012;2:25–28. doi: 10.1007/8904_2011_3852
45. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):116–124. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.015
46. Perafán-Riveros C, França LF, Alves AC, Sanches JA. Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2002;19(5):426–431. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00200.x
47. Turnlund JR, Durkin N, Costa F, Margen S. Stable isotope studies of zinc absorption and retention in young and elderly men. *J Nutr*. 1986;116(7):1239–1247. doi: 10.1093/jn/116.7.1239
48. Yadrick MK, Kenney MA, Winterfeldt EA. Iron, copper, and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am J Clin Nutr*. 1989;49(1):145–150. doi: 10.1093/ajcn/49.1.145

49. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*. 1973;179(4073):588–590. doi: 10.1126/science.179.4073.588
50. Gladyshev VN, Martin Romero FJ, Ming XX, et al. Molecular biology of selenium and its role in cancer, AIDS and other human diseases. *Recent Research Developments in Biochemistry*. 1999;1:145–167.
51. Skalnaya MG, Skalny AV. Essential trace elements in human health: a physician's view. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University; 2018. 224 p.
52. Misra S, Kwong RW, Niyogi S. Transport of selenium across the plasma membrane of primary hepatocytes and enterocytes of rainbow trout. *J Exp Biol*. 2012;215(9):1491–1501. doi: 10.1242/jeb.062307
53. Combs GF. Biomarkers of selenium status. *Nutrients*. 2015;4(7):2209–2236. doi: 10.3390/nu7042209
54. Hatfield DL, Tsuji PA, Carlson BA, Gladyshev VN. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. *Trends Biochem Sci*. 2014;39(3):112–120. doi: 10.1016/j.tibs.2013.12.007
55. Yang W, Diamond AM. Selenium-binding protein 1 as a tumor suppressor and a prognostic indicator of clinical outcome. *Biomark Res*. 2013;1(1):15. doi: 10.1186/2050-7771-1-15
56. Verma S, Hoffmann FW, Kumar M, et al. Selenoprotein K knockout mice exhibit deficient calcium flux in immune cells and impaired immune responses. *J Immunol*. 2011;186(4):2127–2137. doi: 10.4049/jimmunol.1002878
57. Bellinger FP, Raman AV, Reeves MA, Berry MJ. Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochem J*. 2009;422(1):11–22. doi: 10.1042/BJ20090219
58. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(7):705–743. doi: 10.1089/ars.2011.4145
59. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemoglobin. *J Biol Chem*. 1969;244(22):6049–6055.
60. Marklund SL. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proc Natl Acad Sci*. 1982;79(24):7634–7638. doi: 10.1073/pnas.79.24.7634
61. Rügauer M, Neugebauer RJ, Plecko T. The relation between selenium, zinc and copper concentration and the trace element dependent antioxidative status. *J Trace Elem Med Biol*. 2001;15:73–78. doi: 10.1016/S0946-672X(01)80046-8
62. Bannister JV, Bannister WH, Rotilio G. Aspects of the structure, function, and applications of superoxide dismutase. *CRC Crit Rev Biochem*. 1982;22(2):111–180. doi: 10.3109/10409238709083738
63. Shahedi K, Pandol SJ, Hu R. Oxidative stress and alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol Res*. 2013;2(1):335–342.
64. Milnerowicz H, Ścisłalska M, Dul M. Pro-inflammatory effects of metals in persons and animals exposed to tobacco smoke. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;29:1–10. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.04.008
65. Coyle P, Philcox JC, Carey LC, Rofe AM. Metallothionein: the multipurpose protein. *Cell Mol Life Sci*. 2002;59(4):627–647. doi: 10.1007/s00018-002-8454-2
66. Manna SK, Zhang HJ, Yan T. Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses tumor necrosis factor-induced apoptosis and activation of nuclear transcription factor- κ B and activated protein-1. *J Biol Chem*. 1998;273(21):13245–13254. doi: 10.1074/jbc.273.21.13245
67. Andrews GK. Regulation of metallothionein gene expression by oxidative stress and metal ions. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(1):95–105. doi: 10.1016/s0006-2952(99)00301-9
68. Lynes MA, Zaffuto K, Unfricht DW. The physiological roles of extracellular metallothionein. *Exp Biol Med*. 2006;231(9):1548–1554. doi: 10.1177/153537020623100915
69. Milnerowicz H, Jabłonowska M, Bizoń A. Change of zinc, copper, and metallothionein concentrations and the copper-zinc superoxide dismutase activity in patients with pancreatitis. *Pancreas*. 2009;38(6):681–688. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181a53d1
70. Dalton T, Fu K, Palmiter RD, Andrews GK. Transgenic mice that overexpress metallothionein-I resist dietary zinc deficiency. *J Nutr*. 1996;126(4):825–833. doi: 10.1093/jn/126.4.825
71. Czako L, Takács T, Varga IS, et al. Oxidative stress in distant organs and the effects of allopurinol during experimental acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 2000;27(3):209–216. doi: 10.1385/IJGC:27:3:209
72. Milnerowicz H, Bukowski R, Jabłonowska M. The antioxidant profiles, lysosomal and membrane enzymes activity in patients with acute pancreatitis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:376518. doi: 10.1155/2014/376518
73. Luthen R, Grendell JH, Niederau C, Häussinger D. Trypsinogen activation and glutathione content are linked to pancreatic injury in models of biliary acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1998;24(3):193–202. doi: 10.1007/BF02788422
74. Hausmann DH, Porstmann T, Weber I, et al. Cu/Zn-SOD in human pancreatic tissue and pancreatic juice. *Int J Pancreatol*. 1997;22(3):207–213. doi: 10.1007/BF02788386
75. Galloway P, McMillan DC, Sattar N. Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status. *Ann Clin Biochem*. 2000;37(3):289–297. doi: 10.1258/0004563001899429
76. Pinzone MR, Celesia BM, Di Rosa M. Microbial translocation in chronic liver diseases. *Int J Microbiol*. 2012;2012:694629. doi: 10.1155/2012/694629
77. Li Q, Zhang Q, Wang C, et al. Disruption of tight junctions during polymicrobial sepsis in vivo. *J Pathol*. 2009;218(2):210–221. doi: 10.1002/path.2525
78. Jha RK, Yong MQ, Chen SH. The protective effect of resveratrol on the intestinal mucosal barrier in rats with severe acute pancreatitis. *Med Sci Monit*. 2009;14(1):BR14–19.
79. Gencay C, Kilicoglu SS, Kismet K. Effect of honey on bacterial translocation and intestinal morphology in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol*. 2008;14(21):3410–3515. doi: 10.3748/wjg.14.3410
80. Chin KF, Kallam R, O'Boyle C, MacFie J. Bacterial translocation may influence long-term survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum*. 2006;50(3):323–330. doi: 10.1007/s10350-006-0827-4
81. MacFie J, Reddy BS, Gatt M. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years. *Br J Surg*. 2006;93(1):87–93. doi: 10.1002/bjs.5184
82. Morrison CP, Teague BD, Court FG, et al. Experimental studies of serum cytokine concentration following pancreatic electrolytic ablation. *Med Sci Monit*. 2003;9(1):43–46.
83. Noor MT, Radhakrishna Y, Kochhar R. Bacteriology of infection in severe acute pancreatitis. *JOP*. 2011;12(1):19–25.
84. Quilliot D, Dousset B, Guerci B, et al. Evidence that diabetes mellitus favors impaired metabolism of zinc, copper, and selenium in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2001;22(3):299–306. doi: 10.1097/00006676-200104000-00012
85. Akdas S, Turan B, Durak A. The relationship between metabolic syndrome development and tissue trace elements status and

- inflammatory markers. *Biol Trace Elem Res.* 2020;198(1):16–24. doi: 10.1007/s12011-020-02046-6
86. Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Trace Elements Med Biol.* 2014;28(4):357–363. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.09.002
87. Soussi A, Gargouri M, El Feki A. Effects of co-exposure to lead and zinc on redox status, kidney variables, and histopathology in adult albino rats. *Toxicol Ind Health.* 2018;34(7):469–480. doi: 10.1177/0748233718770293
88. Zhong W, Li Q, Sun Q. Preventing gut Leakiness and endotoxemia contributes to the protective effect of zinc on alcohol induced steatohepatitis in rats. *J Nutr.* 2015; 145(12):2690–2698. doi: 10.3945/jn.115.216093
89. Wessels I, Cousins RJ. Zinc dyshomeostasis during polymicrobial sepsis in mice involves zinc transporter Zip14 and can be overcome by zinc supplementation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;309(9):768–778. doi: 10.1152/ajpgi.00179.2015
90. Vujasinovic M, Hedström A, Maisonneuve P, et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(5):600–607. doi: 10.3748/wjg.v25.i5.600
91. Russo AJ. Analysis of plasma zinc and copper concentration, and perceived symptoms, in individuals with depression, post zinc and anti-oxidant therapy. *Nutrition Metab Insights.* 2011;4:19–27. doi: 10.4137/NMI.S6760
92. Kuklinski B, Buchner M, Müller T, Schweder R. Anti-oxidant therapy of pancreatitis: an 18 month interim evaluation (In German). *Z Gesamte Inn Med.* 1992;47(6):239–245.
93. Kuklinski B, Zimmermann T, Schweder R. Decreasing mortality in acute pancreatitis with sodium selenite. Clinical results of 4 years antioxidant therapy (In German). *Med Klin.* 1995;90(Suppl 1):136–141.
94. Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med.* 1999;27(9): 1807–1813. doi: 10.1097/00003246-199909000-00017
95. Esrefoglu M. Experimental and clinical evidence of antioxidant therapy in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(39): 5533–5541. doi: 10.3748/wjg.v18.i39.5533
96. Fabris C, Farini R, Del Favero G, et al. Copper, zinc and copper/zinc ratio in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Clin Biochem.* 1985. Vol. 18, N 6. P. 373–375. doi: 10.1016/s0009-9120(85)80078-3
97. Kirk GR, White JS, McKie L, et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(4):499–503. doi: 10.1016/j.gassur.2005.08.035
98. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2009;136(1):149–159.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.028
99. Uden S, Schofield D, Miller PF, et al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992;6(2):229–240. doi: 10.1111/j.1365-2036.1992.tb00266.x
100. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr.* 2000; 130(5S Suppl):1447–1454. doi: 10.1093/jn/130.5.1447S
101. Bao S, Liu MJ, Lee B. Zinc modulates the innate immune response in vivo to polymicrobial sepsis through regulation of NF-kappaB. *Am J Physiol Lung Cell Mole Physiol.* 2010;298(6): 744–754. doi: 10.1152/ajplung.00368.2009
102. Queiroz CA, Fonseca SG, Frota PB. Zinc treatment ameliorates diarrhea and intestinal inflammation in undernourished rats. *Bmc Gastroenterology.* 2014;14:136. doi: 10.1186/1471-230X-14-136
103. Cai L, Li XK, Song Y, Cherian MG. Essentiality, toxicology and chelation therapy of zinc and copper. *Curr Med Chem.* 2005; 23(12):2753–2763. doi: 10.2174/092986705774462950
104. Saravu K, Jose J, Bhat MN, Jimmy B. Acute ingestion of copper sulphate: a review on its clinical manifestations and management. *IJCCM.* 2007;11(2):74–80. doi: 10.4103/0972-5229.33389
105. Kashiwagi M, Akimoto H, Goto J, Aoki T. Analysis of zinc and other elements in rat pancreas, with studies in acute pancreatitis. *J Gastroenterol.* 1995;30(1):84–89. doi: 10.1007/BF01211380
106. Bowrey DJ, Morris-Stiff GJ, Puntis MC. Selenium deficiency and chronic pancreatitis: disease mechanism and potential for therapy. *HPB Surg.* 1999;11(4):207–215. doi: 10.1155/1999/97140
107. Siriwardena AK, Mason JM, Balachandra S, et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut.* 2007;56(10):1439–1444. doi: 10.1136/gut.2006.115873
108. Ciesielska-Szuster A, Daniluk J, Kandfer-Szerszeń M. Oxidative stress in blood of patients with alcohol-related pancreatitis. *Pancreas.* 2001;22(3):261–266. doi: 10.1097/00006676-200104000-00006
109. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet.* 2000;356(9225):233–241. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02490-9
110. Dixit A, Dawra R, Saluja A. Role of trypsinogen activation in genesis of pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base;* 2016. doi: 10.3998/panc.2016.25
111. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother.* 2005;59(7):365–373. doi: 10.1016/j.biopha.2005.07.002
112. Dziurkowska-Marek A, Marek TA, Nowak A. The dynamics of the oxidant-antioxidant balance in the early phase of human acute biliary pancreatitis. *Pancreatol.* 2002;4(3-4):215–222. doi: 10.1159/000078432
113. Lerch MM, Zenker M, Turi S, Mayerle J. Developmental and metabolic disorders of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(2):219–241. doi: 10.1016/j.ecl.2006.02.004
114. Rau B, Poch B, Gansauge F, et al. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 2000;231(3): 352–360. doi: 10.1097/00006558-200003000-00008
115. Curran F, Sattar N, Talwar D, et al. Relationship of carotenoid and vitamins A and E with the acute inflammatory response in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2000;87(3):301–305. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01375.x
116. Arrigo AP, Kretz-Remy C. Regulation of mammalian gene expression by free radicals Molecular biology of free radicals in human diseases. London: Oica International London; 1989. P. 183–223.
117. Storck LJ, Imoberdorf R, Ballmer PE. Nutrition in gastrointestinal disease: liver, pancreatic, and inflammatory bowel disease. *J Clin Med.* 2019;8(8):1098–1103. doi: 10.3390/jcm8081098
118. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut.* 2000;47(4):546–552. doi: 10.1136/gut.47.4.546
119. Park BK, Chung JB, Lee JH, et al. Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2003;9(10):2266–2269. doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2266
120. Kao YJ, Starnes WL, Behal FJ. Human kidney alanine. *Biochemistry.* 1978;17(15):2990–2994. doi: 10.1021/bi00608a008

ОБ АВТОРАХ

*** Кочергин Владимир Гаврилович;**

адрес: Россия, 111123, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4995-1048>;
eLibrary SPIN: 8520-0376; e-mail: asqwerty1@yandex.ru

Свиридов Сергей Викторович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>;
eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: sergey.sviridov.59@mail.ru

Субботин Валерий Вячеславович, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0921-7199>;
eLibrary SPIN: 4089-9559; e-mail: asfold@mail.ru

Ветшева Мария Сергеевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2180-6324>;
eLibrary SPIN: 5901-8956;
e-mail: vetsheva_m_s@staff.sechenov.ru

AUTHORS' INFO

*** Vladimir G. Kochergin**, MD;

address: 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4995-1048>;
eLibrary SPIN: 8520-0376; e-mail: asqwerty1@yandex.ru

Sergey V. Sviridov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>;
eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: sergey.sviridov.59@mail.ru

Valerii V. Subbotin, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0921-7199>;
eLibrary SPIN: 4089-9559; e-mail: asfold@mail.ru

Maria S. Vetsheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2180-6324>;
eLibrary SPIN: 5901-8956;
e-mail: vetsheva_m_s@staff.sechenov.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author